

①9



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

①1 CH 648 835 A5

⑤1 Int. Cl.4: C 07 D 241/08

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

①2 PATENTSCHRIFT A5

②1 Gesuchsnummer: 1248/84

⑥2 Teilgesuch von: 4698/80

②2 Anmeldungsdatum: 17.06.1980

③0 Priorität(en): 21.06.1979 US 050950
14.03.1980 US 130431

②4 Patent erteilt: 15.04.1985

④5 Patentschrift
veröffentlicht: 15.04.1985

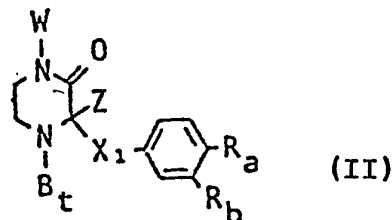
⑦3 Inhaber:
Merrell Dow Pharmaceuticals Inc.,
Cincinnati/OH (US)

⑦2 Erfinder:
Carr, Albert A., Cincinnati/OH (US)
Farr, Robert A., Cincinnati/OH (US)
Kane, John M., Cincinnati/OH (US)

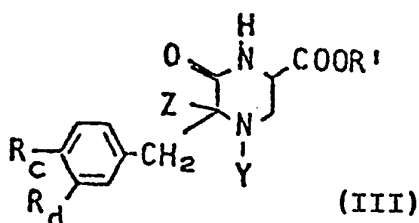
⑦4 Vertreter:
E. Blum & Co., Zürich

⑤4 2-Piperazinon-(1-essigsäure-)Derivate sowie 6-Piperazinon-2-carbonsäure-Derivate.

⑤7 2-Piperazinon-(1-essigsäure-)Derivate sowie 6-Piperazinon-2-carbonsäure-Derivate weisen die folgenden Formeln auf



und

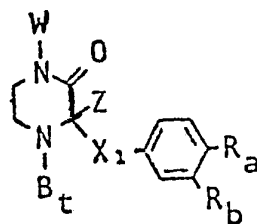


worin die Substituenten in den Ansprüchen 1 und 2 definiert sind.

Die Verbindungen der Formeln II und III können zur Herstellung von pharmakologisch aktiven Enkephalin-Derivaten verwendet werden.

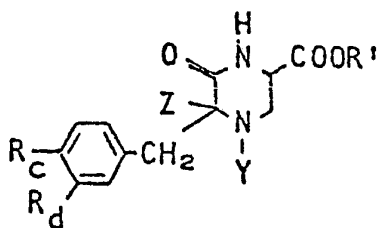
PATENTANSPRÜCHE

1. Verbindungen der Formel



worin W einen der Reste $-\text{CH}_2\text{COOH}$ oder $-\text{CH}_2\text{COOR}$ oder Wasserstoff bedeutet, R einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellt, Z Wasserstoff oder ein geradkettiger Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist, X_1 die Methylengruppe, die Carbonylgruppe, die Hydroxymethylengruppe, eine durch Benzyl, Methyl, tert. Butyl, Trialkylsilyl, Alkoxyalkyl, (2-Methoxyethoxy)methyl oder Tetrahydropyranyl geschützte Hydroxymethylengruppe, eine als Ketal oder Hydrazone geschützte Carbonylgruppe, die Thio-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe bedeutet, unter der Massgabe dass, wenn X_1 eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ist, Z keinen Wasserstoff bedeutet, oder worin X_1 und Z zusammengekommen den Methylidenrest bilden, R_a Wasserstoff, Halogen oder eine wie weiter oben definierte geschützte Hydroxylgruppe darstellt, R_b Wasserstoff ist oder R_a und R_b beide geschützte Hydroxylgruppen, wie weiter oben definiert, darstellen und B_t eine Schutzgruppe, ausgewählt aus der Gruppe tert. Alkoxycarbonylrest, gegebenenfalls substituierter Benzyloxycarbonylrest, Cycloalkoxycarbonylrest und Vinyloxycarbonylrest darstellt, unter der Massgabe, dass, wenn W Wasserstoff und X_1 die Methylengruppe bedeuten, R_a Halogen ist, unter der weiteren Massgabe dass, wenn W Wasserstoff und X_1 und Z zusammen den Methylidenrest bedeuten, R_a keinen Wasserstoff darstellt.

2. Verbindungen der Formel

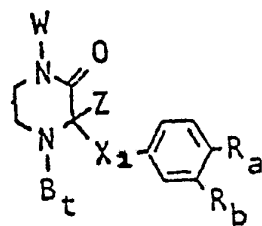


worin R' Wasserstoff, einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder den Benzylrest bedeutet, Z Wasserstoff oder ein geradkettiger Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist, Y Wasserstoff oder eine Schutzgruppe aus einem tertiären Alkoxycarbonylrest darstellt, R_c Wasserstoff, Halogen oder den Benzyloxyrest bedeutet und R_d Wasserstoff oder R_c und R_d Benzyloxyreste darstellen.

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf neue 2-Piperazino-(1-essigsäure)-Derivate sowie 6-Piperazinon-2-carbonsäure-Derivate, die als Zwischenverbindungen zur Herstellung neuer Enkephalin-Derivate, die analgetisch sowie antipsychotisch wirksam sind, verwendet werden können.

Die erfindungsgemäße 2-Piperazinon-(1-essigsäure)-Derivate weisen die folgende Formel auf

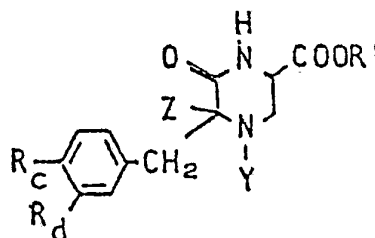
(II)



(II)

worin W einen der Reste $-\text{CH}_2\text{COOH}$ oder $-\text{CH}_2\text{COOR}$ oder Wasserstoff bedeutet, R einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellt, Z Wasserstoff oder ein geradkettiger Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist, X_1 die Methylengruppe, die Carbonylgruppe, die Hydroxymethylengruppe, eine durch Benzyl, Methyl, tert. Butyl, Trialkylsilyl, Alkoxyalkyl, (2-Methoxyethoxy)methyl oder Tetrahydropyranyl geschützte Hydroxymethylengruppe, eine als Ketal oder Hydrazone geschützte Carbonylgruppe, die Thio-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe bedeutet, unter der Massgabe dass, wenn X_1 eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ist, Z keinen Wasserstoff bedeutet, oder worin X_1 und Z zusammengekommen den Methylidenrest bilden, R_a Wasserstoff, Halogen oder eine wie weiter oben definierte geschützte Hydroxylgruppe darstellt, R_b Wasserstoff ist oder R_a und R_b beide geschützte Hydroxylgruppen, wie weiter oben definiert, darstellen und B_t eine Schutzgruppe, ausgewählt aus der Gruppe tert. Alkoxycarbonylrest, gegebenenfalls substituierter Benzyloxycarbonylrest, Cycloalkoxycarbonylrest und Vinyloxycarbonylrest darstellt, unter der Massgabe, dass, wenn W Wasserstoff und X_1 die Methylgruppe bedeuten, R_a Halogen ist, unter der weiteren Massgabe dass, wenn W Wasserstoff und X_1 und Z zusammen den Methylidenrest bedeuten, R_a keinen Wasserstoff darstellt.

Die erfindungsgemäßen 6-Piperazinon-2-carbonsäure-Derivate besitzen die Formel

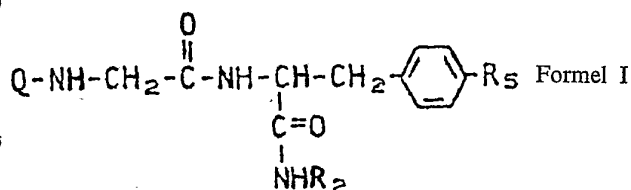


(III)

worin R' Wasserstoff, einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder den Benzylrest bedeutet, Z Wasserstoff oder ein geradkettiger Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist, Y Wasserstoff oder eine Schutzgruppe aus einem tertiären Alkoxycarbonylrest darstellt, R_c Wasserstoff, Halogen oder den Benzyloxyrest bedeutet und R_d Wasserstoff oder R_c und R_d Benzyloxyreste darstellen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formeln II und III können auch als Diastereomere vorliegen.

Wie schon weiter oben erwähnt, können die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung von pharmakologisch aktiven Enkephalin-Derivaten der Formel

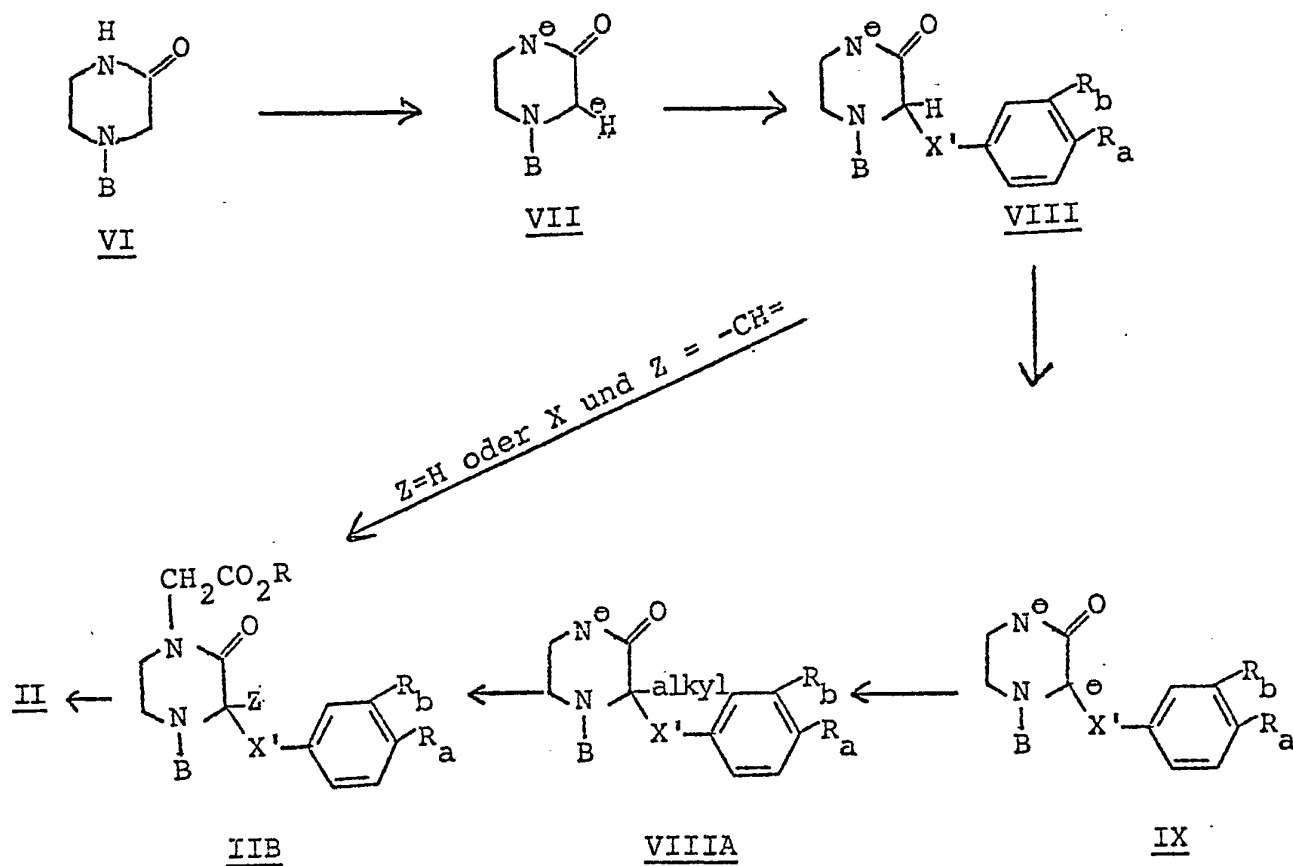


worin Q einen der Reste

Die Schutzgruppen für Hydroxyl-Substituenten, die vorliegen, wenn X-CHOH ist oder R₁ die Hydroxylgruppe bedeutet, sind ebenfalls bekannt. Hierzu gehören der Benzyl-, Methyl- und tert.-Butylrest, Trialkylsilylreste, wie z.B. der t-Butyl-dimethylsilylrest, Alkoxyalkylreste, wie der Methoxymethylrest der (2-Methoxyethoxy)methyl (MEM)-Rest und der Tetrahydropyranylrest. Geeignete Reagenzien und Reaktionsbedingungen zur Blockierung und Entblockierung von Hydroxylgruppen sind von M. Bodanzsky et al., loc. cit., S. 59-60 und E. Schroder und K. Lubke, The Peptides, Bd. I (Academic Press, N.Y.) S. 222-226 (1965) beschrieben. Die bevorzugte Schutzgruppe für phenolische Hydroxylgruppen ist der Benzylrest, die bevorzugte Schutzgruppe für den Hydroxymethylenrest ist die (2-Methoxyethoxy) methylgruppe.

Die Schutzgruppen für Carbonylgruppen sind Ketale und Hydrazone. Methoden zur Umwandlung von Ketonen in Ketale und Hydrazone und für deren Regeneration unter Bildung des Ketons sind bekannt.

Die erfindungsgemässen Verbindungen der Formel II können nach dem folgenden Reaktions-Schema hergestellt werden:



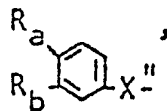
Diese Umsetzungen werden in einer bevorzugten Ausführungsform folgendermassen durchgeführt:

Piperazinon wird mit einem Blockierungsmittel umgesetzt, vorzugsweise mit einem tertiärem Alkoxycarbonylrest, wie z.B. 2-(t-Butoxycarbonyloxyimino)-2-phenyl-acetonitril (BOC-ON), t-Butoxycarbonylazid oder Chlorameisensäure-t-amylester, in Gegenwart eines wasserfreien Lösungsmittels, wie Tetrahydrofuran, Dimethoxyethan (DME), Chloroform, 1,2-Dichlorbenzol oder Toluol, bei einer Temperatur von 0°C bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels, vorzugsweise bei Raumtemperatur. Die Reaktionszeiten betragen etwa ½ bis 18 Stunden und vorzugsweise etwa 2 Stunden, wobei man ein blockiertes Piperazinon der Formel VI erhält, worin B die Schutzgruppe, vorzugsweise einen tert.-Alkoxycarbonylrest bedeutet.

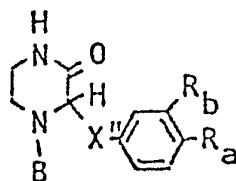
Das Dianion der Formel VII wird durch Umsetzung des blockierten Piperazinons der Formel VI mit einem geringen Überschuss, insbesondere 2 Äquivalente, vorzugsweise etwa 2,2 Äquivalenten, einer ein Dianion erzeugenden starken Base gebildet, wobei als Base Alkalimetallamide wie Natriumamid oder ein Dialkylaminolithium wie z.B. Diethylaminolithium, Dicyclohexylaminolithium oder vorzugsweise Diisopropylaminolithium in Frage kommt, das seinerseits in situ durch Umsetzung eines Lithiumalkyls, wie z.B. n-Butyllithium mit einem Dialkylamin wie Diisopropylamin, gebildet wird. Das Piperazinon der Formel VI wird mit der Base in Gegenwart eines Ätherlösungsmittels, wie Diethyläther, Tetrahydrofuran, Dimethoxyethan, 1,4-Dioxan oder Diglyme bei einer Temperatur von -40 bis 20°C und vorzugsweise bei etwa 0°C etwa 1 bis 5 Stunden und vorzugs-

weise etwa 3 Stunden lang umgesetzt, wobei man das Dianion der Formel VII erhält.

Dem Reaktionsgemisch wird ein geeignetes elektrophiles Reagens zugegeben und dann wird weitere 1 bis 24 und vorzugsweise etwa 4 Std. bei 0 bis 50°C und vorzugsweise bei Raumtemperatur gerührt, wobei man ein Monoamin erhält, welches in 3-Stellung durch den Rest



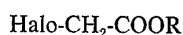
substituiert ist, wobei man nach der Aufarbeitung nach üblichen Methoden eine Verbindung der allgemeinen Formel



VIII B

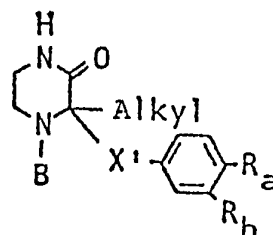
erhält, worin X'' die Methylene-, Carbonyl-, Hydroxymethylene-, Thio-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe bedeutet.

Die gereinigte Verbindung der Formel VIII B kann mit einem geeigneten Blockierungsreagens umgesetzt werden, wenn X die Carbonyl- oder Hydroxymethylengruppe darstellt, oder man kann dehydratisieren, wenn X'' in Formel VIII B die Hydroxymethylengruppe ist und man eine Verbindung anstrebt, worin X und Z zusammen den Methylidenrest bilden. Ist Z kein Alkylrest, so wird die geschützte Verbindung der Formel VIII B, worin X'' die Methylene- oder Thiogruppe, eine geschützte Carbonyl- oder geschützte Hydroxymethylengruppe oder den Methylidenrest bedeutet, mit einem geringen Überschuss, vorzugsweise mit etwa 1,1 Äquivalenten, einer starken Base der vorstehend genannten Art, z.B. mit Lithium- oder Natriumhydrid oder Natriumhexamethyldisilazan, in Gegenwart eines geeigneten Lösungsmittels 3 bis 30 Std., vorzugsweise etwa 8 Std., bei einer Temperatur von -40 bis 20°C und vorzugsweise bei etwa 0°C umgesetzt, wobei man das Monoanion der Formel VIII erhält, welches dann seinerseits mit einem C₁-C₄-Alkylester, vorzugsweise dem Methylester, einer α-Halogenessigsäure der Formel



umgesetzt wird, worin Halo Chlor, Brom oder Iod und R einen C₁-C₄-Alkylrest bedeutet. Dann wird erneut 1 bis 24 Stunden bei etwa 0 bis 50°C gerührt, wobei man einen Ester der Formel IIB erhält, der nach Standardmethoden hydrolysiert wird, z.B. durch Umsetzung mit wässrigem Lithiumhydroxid in einem niederen Alkohol während während 1/20 Stunden, vorzugsweise während etwa 1/2 Stunden, wobei man dann die N⁴-geschützte, 3-substituierte 2-Oxo-1-piperazinessigsäure der Formel II erhält, worin Z Wasserstoff bedeutet.

Bedeutet Z einen geradkettigen C₁-C₄-Alkylrest, so wird die Verbindung der Formel VIII B, die in geschützter Form vorliegt, falls X den Hydroxymethylenrest bedeutet, mit zusätzlichen 2,2 Äquivalenten einer ein Dianion erzeugenden Base, wie vorstehend beschrieben, umgesetzt, wobei man das Dianion der Formel IX erhält. Das Dianion wird mit einem Alkylhalogenid, wie Methyljodid oder Ethylenchlorid umgesetzt unter Bildung des 3,3-disubstituierten Monoanions der Formel VIIIA, das nach der Aufarbeitung eine Verbindung der Formel VIIIC liefert:

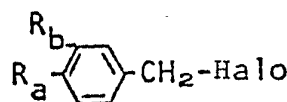


VIIIC

Diese wird mit einem geringen Überschuss, etwa 1 Äquivalent, einer starken Base und dann mit einem α-Halogenessigsäureester, wie vorstehend beschrieben, umgesetzt und dann hydrolysiert, wobei man die N⁴-geschützte 3,3-disubstituierte 2-Oxo-1-piperazinessigsäure der Formel II erhält.

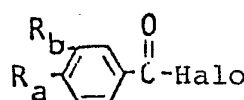
Die Reaktionsfolge kann auch ohne Unterbrechung durchgeführt werden. Ein Monoanion der Formel VIII, worin X' Methylene oder Thio bedeutet, das man durch Umsetzung eines elektrophilen Reagenses mit dem Dianion VII erhält, kann ohne Isolierung mit 1,1 Äquivalenten einer starken Base gemäß obiger Beschreibung umgesetzt werden, und das resultierende Dianion der Formel IV wird dann mit einem Alkylhalogenid und einer α-Halogenessigsäure unter Bildung von Verbindungen der Formel IIB, worin Z einen Alkylrest bedeutet, alkylisiert.

Zur Herstellung von Verbindungen der Formel II mit X' = Methylene geeignete elektrophile Reagenzien sind Benzylhalogenide der Formel

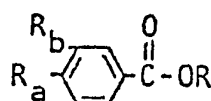


worin Halo Brom, Chlor oder Iod bedeutet und R_a und R_b die vorstehend angegebenen Bedeutungen besitzen. Die Benzylhalogenide sind bekannte Verbindungen, die im Handel erhältlich oder nach bekannten Methoden herstellbar sind.

Zur Herstellung von Verbindungen der Formel II mit X' = Carbonyl geeignete elektrophile Reagenzien sind Benzoylhalogenide der Formel



und Benzoatester der Formel



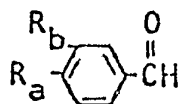
worin R_a, R_b und Halo die vorstehend angegebenen Bedeutungen besitzen und R einen C₁-C₄-Alkylrest darstellt. Die Benzoylhalogenide und Benzoatester sind bekannte Verbindungen, die im Handel erhältlich oder nach bekannten Methoden herstellbar.

Bedeutet X die Carbonylgruppe und Z Wasserstoff, so muss man die Carbonylgruppe eines Ketons der Formel VIII B mit einem blockierenden Reagens umsetzen, ehe man die Alkylierung des 1ständigen Stickstoffatoms im Piperaziningriff nimmt.

Beispielsweise kann man ein cyclisches Ketal durch Umsetzung des Ketons mit einem Alkylenglycol mit 2 bis 8, vorzugsweise mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, das 2 oder 3 Kohlenstoffatome in der Kette besitzt, welche die zwei Hydroxylgruppen miteinander verknüpfen, bilden. Die Umsetzung erfolgt in einem Lösungsmittel wie Benzol oder Toluol in Gegenwart von p-Toluolsulfonsäure während 12 bis 72 Std., wobei man das bei der Reaktion entstehende

Wasser azeotrop entfernt, typischerweise unter Verwendung einer Dean-Stark-Falle. Beispiele für Alkylenglycole sind das 1,2-Ethandiol, welches die Carbonylgruppe in eine Ethylendioxymethylengruppe überführt, und das 2,2-Dimethylpropan-1,3-diol, welches mit der Carbonylgruppe einen 2,2-Dimethylpropylendioxymethylenrest bildet. Ebenso kann man ein Dialkylketal durch Umsetzung des Ketons mit einem niederen Alkylester der Orthoameisensäure in Gegenwart eines alkoholischen Lösungsmittels wie Methanol und eines sauren Katalysators wie Toluolsulfonsäure oder Ferrichlorid und Ammoniumchlorid bilden. Da bei der Herstellung von Ketalen saure Bedingungen angewandt werden, ist es möglich, dass die den Stickstoff blockierende Gruppe während der Reaktion vom Piperazinring entfernt wird, weshalb es erforderlich ist, das Stickstoffatom des Ketal-substituierten Derivats erneut zu schützen. Man kann ein Dialkylhydrazon bilden, z.B. durch Umsetzung des Ketons bei Rückflusstemperatur eines alkoholischen Lösungsmittels mit einem unsymmetrischen Dialkylhydrazin, wie Dimethylhydrazin.

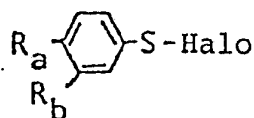
Bedeutet ferner X die Hydroxymethengruppe, oder X und Z bilden zusammen einen Methylidenrest, so wird das Dianion der Formel VII mit einem Benzaldehyd der Formel



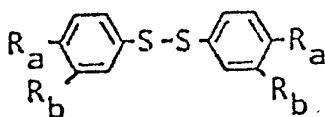
umgesetzt, worin R_a und R_b die vorstehend angegebenen Bedeutungen besitzen. Die resultierende Verbindung der Formel VIIIB worin X'' Hydroxymethylen bedeutet, oder deren Alkoxidion, kann während etwa 1/5 bis 16 Std. und vorzugsweise während etwa 1/2 Sd. mit einem Acylhalogenid wie Acetylchlorid umgesetzt werden, wobei man die dehydratisierte Verbindung erhält, in der X und Z zusammen die Methylidengruppe bilden, oder man setzt mit einem Hydroxylgruppen blockierenden Reagens zwecks Bildung des geschützten Derivats um. Beispielsweise kann man das Carbinol der Formel VIIIB in einem Eisbad mit Natriumhydrid in trockenem Tetrahydrofuran umsetzen, wobei (2-Methoxyethoxy)methylchlorid zugesetzt und das Gemisch bei Raumtemperatur etwa 1/2 bis etwa 2 Std. umgesetzt wird und man das (2-Methoxyethoxy)methoxyderivat erhält.

Benzaldehyde der obigen Formel sind im Handel erhältlich oder können nach bekannten Verfahren aus Handelsprodukten hergestellt werden.

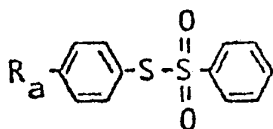
Bedeutet X die Thiogruppe, so wird das Dianion der Formel VII mit einem Benzolsulfonylhalogenid der Formel



oder mit einem Bis-(benzol)-disulfid der Formel



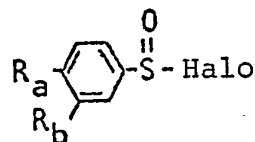
oder mit einem Sulfonylthiosäureester der Formel



6

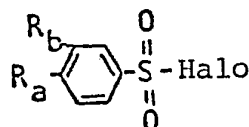
umgesetzt, worin R_a , R_b und Halo die vorstehend angegebenen Bedeutungen besitzen. Die obigen Verbindungen sind bekannt oder können nach bekannten Methoden hergestellt werden.

Bedeutet X die Sulfinylgruppe, so wird das Dianion der Formel VII mit einem Sulfinylhalogenid der Formel



umgesetzt, worin R_a , R_b und Halo die vorstehend angegebenen Bedeutungen besitzen. Diese Verbindungen sind bekannt oder können nach bekannten Methoden hergestellt werden.

Bedeutet X die Sulfonylgruppe, so wird das Dianion der Formel VII mit einem Sulfonylhalogenid der Formel



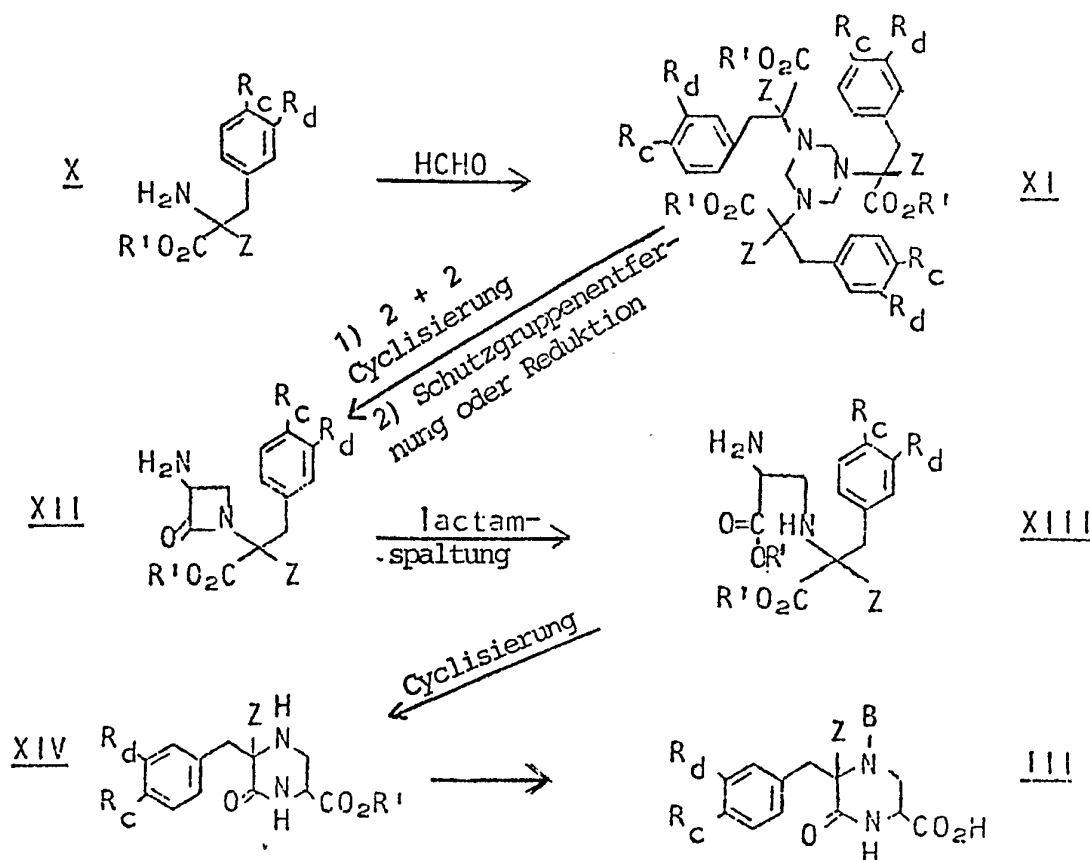
umgesetzt, worin R_a , R_b und Halo die vorstehend angegebenen Bedeutungen besitzen. Auch diese Verbindungen sind bekannt oder können nach bekannten Methoden hergestellt werden.

Bedeutet Z einen geradkettigen C_1 - C_4 -Alkylrest, so kann man die Reihenfolge der Alkylierung umkehren, wobei das Dianion der Formel VII mit einem entsprechenden Alkylhalogenid und das regenerierte Dianion mit einem elektrophilen Reagens der oben genannten Art umgesetzt wird, wobei sich eine Verbindung der Formel VIIIC bildet, die ihrerseits mit einer Base das Monoanion ergibt und dann mit einem α -Halogenessigsäureester, wie vorstehend beschrieben, umgesetzt wird.

Die Verbindungen der Formeln VIIIB oder VIIIC, worin X die Methylengruppe bedeutet, können auch hergestellt werden, indem das entsprechende (N-Benzyl-N-cyanomethyl)phenyl-alanin-Derivat nach dem allgemeinen Verfahren der DOS 2 438 965 einer reduktiven Cyclisierung unterwirft, unter anschließender Debenzylierung und nachfolgendem Schutz des Ringstickstoffatoms und gegebenenfalls von Hydroxylsubstituenten. Analoge der Formel VIIIB, worin X und Z den Methylidenrest bilden, können auch durch Dehydrohalogenierung des entsprechenden 3-(α -Halogenbenzyl)piperazinons hergestellt werden, z.B. nach dem allgemeinen Verfahren von H. Moureu et al., Bull. Soc. Chim. France 1956, S. 1785-7, worauf geeignete Blockierungsreaktionen ausgeführt werden. Die so erhaltenen Verbindungen der Formel VIIIB und VIIIC können auf vorstehend beschriebene Weise mit α -Halogenessigsäureestern alkyliert werden.

Falls erwünscht, können die einzelnen Enantiomeren der Piperazinonderivate in eine beliebige Stufe nach Einführung des asymmetrischen Kohlenstoffatoms am C-3 unter Anwendung sämtlicher geeigneter bekannter Trennverfahren getrennt werden. Beispielsweise kann man das Piperazin-Stickstoffatom eines Esters der Formel IIB entblockieren und das resultierende Amin mit einer optisch aktiven Säure umsetzen, z.B. mit L-Weinsäure, wobei diastereomere Salze erhalten werden, die dann z.B. durch Kristallisation getrennt werden, worauf man die einzelnen Enantiomeren durch Behandlung mit wässriger Base, Extraktion mit einem geeigneten Lösungsmittel, wie z.B. Ethylenchlorid, Ethylacetat oder Benzol, und Eindampfen des Extraktes zur Trockne regeneriert. Der getrennte Ester wird dann entblockiert, wobei man das Einzel-Enantiomer des Esters II erhält.

Die erfindungsgemässen Verbindungen der Formel III können bevorzugt nach dem folgenden Reaktionsschema II hergestellt werden.



Bei einer bevorzugten Ausführungsform geht man folgendermassen vor: Ein Phenylalaninderivat der Formel X, worin R_c Wasserstoff, Halogen oder den Benzyloxyrest und R_d Wasserstoff oder R_c und R_d beide den Benzyloxyrest bedeuten, Z Wasserstoff oder einen geradkettigen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und R' einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder den Benzylrest darstellen, wird mit einem Überschuss von beispielsweise 1,5 bis 3 Äquivalenten Formalin bei einer Temperatur von etwa -20 bis 25°C , vorzugsweise bei etwa 0°C , in Gegenwart eines geeigneten organischen Lösungsmittels, wie Ethylacetat, Toluol oder Methylenchlorid, etwa 1 bis etwa 8 und vorzugsweise etwa 2 Stunden umgesetzt, wobei sich ein trimäres Produkt bildet, nämlich das 1,3,5-Triazintriacetat der Formel XI, das nach Standardverfahren isoliert wird, z.B. durch Extraktion mit einem organischen Lösungsmittel und anschliessendem Abdunsten des Lösungsmittels.

Phenylalaninderivate der Formel X sind bekannte Verbindungen, die im Handel erhältlich oder nach bekannten Methoden herstellbar sind, beispielsweise nach dem allgemeinen Verfahren der BE-PS 868 881. Vorzugsweise wird das L-Enantiomer des Phenylalaninderivats zur Herstellung der erfindungsgemässen Verbindungen verwendet.

Das 1,3,5-Triazintriessigsäurederivat der Formel XI wird durch Behandlung mit einer Lewis-Säure gespalten und das resultierende Methylenimin wird einer 2 + 2-Cycloadditionsreaktion mit einem Überschuss an Aminoacetyl-Reagens in Gegenwart einer starken tertiären Aminbase, wie Triethylamin oder Diazabicyclononan, unterworfen. Die Umsetzung erfolgt in inerter Atmosphäre, z.B. unter trockenem Argon, während 1 bis 24 und vorzugsweise während 2 bis 3 Std. bei einer Temperatur von -25 bis -5°C in Gegenwart eines wasserfreien halogenierten Lösungsmittels, z.B.

von Methylenchlorid oder Chloroform. Die Lewis-Säure ist vorzugsweise Bortrifluoridätherat, jedoch kann man auch z.B. Zinn(IV)-chlorid, Titan(IV)-chlorid, Aluminiumchlorid oder andere Lewis-Säuren im Molverhältnis 3 Äquivalente Lewis-Säure pro Äquivalent 1,3,5-Triazintriacetat-Trimer einsetzen.

Geeignete Aminoacetyl-Reagenzien sind unter anderen Phthalimidoacetylhalogenide, gemischte Anhydride mit tertiärer Butoxycarbonylaminoessigsäure und Azidoacetylhalogenide. Das bevorzugte Aminoacetyl-Reagens ist Phthalimidoacetylchlorid. Bei der bevorzugten Cycloadditionsreaktion wird eine Lösung von 1,5 bis 2 Äquivalenten Phthalimidoacetylchlorid in trockenem Methylenchlorid unter Rühren zu einem Gemisch des Trimeren mit 3 Äquivalenten $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ in trockenem Methylenchlorid unter Argon zuge tropft, und nach dieser Zugabe wird ein gleicher Überschuss Triethylamin, das über Kaliumhydroxid getrocknet worden war, zuge tropft, wobei die Temperatur bei -25 bis -5°C gehalten wird und man die Reaktion 2 bis 3 Stunden bei -20 bis -5°C weiterlaufen lässt. Dann wird die Reaktion abgebrochen und man isoliert das resultierende Gemisch von Diastereomeren N-substituierten β -Lactamen auf übliche Weise, z.B. durch Extraktion oder Chromatographie. Der Rückstand des Aminoacetyl-cycloadditionsreagens wird gespalten oder nach einem geeigneten Verfahren verändert, wobei man ein 3-Amino- β -lactam der Formel XII erhält.

Geeignete Methoden zur Entfernung der Phthaloyl- und t-Butoxycarbonylgruppen und zur Reduktion der Azidogruppe sind bekannt. Die Azidogruppe kann z.B. unter Bildung eines β -Lactams der Formel XII durch katalytische Hydrierung in Gegenwart eines Platinkatalysators reduziert werden.

Bedeutet R_1 den Benzyloxyrest, so kann bei dieser Hydrierung auch der Phenolrest debenzilyliert werden, so dass der Hydroxylsubstituent R_1 erneut blockiert werden muss. Verwendet man als Cyclisierungsmittel ein gemischtes Anhydrid mit t-Butoxycarbonylaminoessigsäure, so kann man den t-boc-Rest nach jeder beliebigen bekannten Methode zur Entblockierung von durch t-boc geschützten Aminogruppen entfernen (siehe oben).

Der Phthaloylrest wird durch Umsetzung des Phthalimidolactams mit 1 Äquivalent-3-(Dimethylamino)-propylamin oder vorzugsweise mit Hydrazin in Gegenwart eines geeigneten Lösungsmittels abgespalten, z.B. ein primärer Alkohol der Formel $R'OH$, worin R' die vorstehend angegebene Bedeutung besitzt. Man arbeitet bei einer Temperatur von $0^\circ C$ bis zur Siedetemperatur des Lösungsmittels und vorzugsweise etwa bei Raumtemperatur oder $25^\circ C$, wobei die Reaktionszeiten 4 bis 48 und vorzugsweise etwa 24 Stunden betragen.

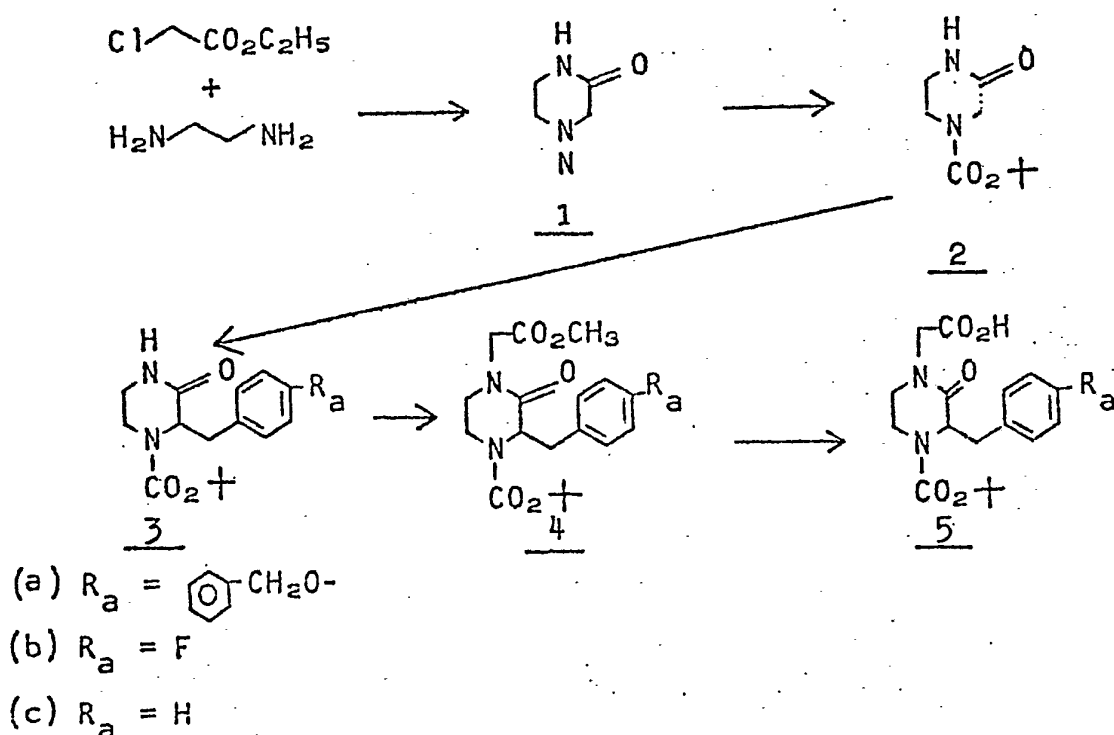
Die resultierenden β -Lactame der Formel XII werden nach Standardmethoden isoliert, z.B. durch Lösung in einem organischen Lösungsmittel, Filtrieren und Abdunsten des Lösungsmittels. Dann wird in einem Alkohol der Formel $R'OH$ gelöst. Die Lösung wird mit einer starken Säure gesättigt, z.B. mit trockenem Chlorwasserstoff, und etwa 8 Std., bis 4 Tage stehengelassen oder bei Siedetemperatur des Lösungsmittels etwa 1 bis 4 Std. unter Rückfluss gekocht, bis die Spaltung des β -Lactams beendet ist, wobei man die Diastereomeren des Diesters der Formel XIII erhält, die isoliert werden können, z.B. durch Neutralisieren mit einer anorganischen Base, wie Natriumbicarbonat, und Extraktion mit einem geeigneten organischen Lösungsmittel, wie Methylenchlorid.

Der Diester der Formel XIII wird cyclisiert, indem man ihn etwa 8 Std. bis 3 Tage und vorzugsweise etwa einen Tag in einem protischen Lösungsmittel bei pH 8,5 bis 12 bei Raumtemperatur stehen lässt, wobei man den 6-Oxo-2-piperazincarbonsäureester der Formel XIV erhält. Die Lösung wird mit einer geeigneten Base, z.B. mit Alkalimetallbicarbonat oder -carbonat, tertiären Aminen, wie Triethylamin oder anionischen Austauschharzen basisch gestellt.

Geeignete protische Lösungsmittel sind z.B. Alkohole der Formel $R'OH$. Die bevorzugte Base zur Cyclisierung des Diesters der Formel XIII ist ein Anion-Austauscherharz, das beispielsweise mit Natriumhydroxid auf pH 8,5 bis 9 eingestellt ist. Geeignete Anionen-Austauscherharze sind bekannt, hierzu gehören z.B. das Harz AG2-X8, ein vernetztes Polystyrolharz (Hersteller Bio-Rad Laboratories Inc.), ferner das Harz Dowex 2-X8, ein ähnliches Produkt der Dow Chemical Co. Die Cyclisierung erfolgt spontan in Abwesenheit zugesetzter Base in polaren protischen Lösungsmitteln wie Methanol im Verlauf von etwa 3 Tagen.

Nach der Cyclisierung wird die Verbindung der Formel XIV nach Standardverfahren isoliert, die 4-Stellung des Piperazinrings wird in konventioneller Weise mit einem Blockierungsmittel geschützt, dann wird der Ester hydrolysiert und man erhält die gewünschte Verbindung der Formel III. Das vorstehend beschriebene Verfahren liefert ein Gemisch diastereomerer 6-Oxo-2-piperazincarbonsäurederivate. Arbeitet man mit optisch aktiven Formen des Phenylalaninderivats der Formel X, so bewirken Kristallisierung oder Chromatographie die Trennung der beiden Isomeren, die durch Einführung eines zusätzlichen asymmetrischen Kohlenstoffatoms entstanden sind. Die einzelnen Diastereomeren können nach Standardmethoden in jeder beliebigen Stufe der Synthese nach der Cycloaddition getrennt werden. Vorzugsweise trennt man die Diastereomeren des geschützten Vorläufers des β -Lactams XII unter Anwendung konventioneller Methoden wie fraktionierte Kristallisation, Säulenchromatographie oder Dünnschichtchromatographie mit geeignetem Lösungsmittelsystem. Ferner kann man auch eine Verbindung der Formel III oder den blockierten Ester aus der Verbindung XIV durch fraktionierte Kristallisation oder Chromatographie in die einzelnen Diastereomeren zerlegen.

Die Herstellung der erfindungsgemässen Verbindungen wird durch folgende Beispiele illustriert. In der folgenden Beschreibung bedeuten ph den Phenylrest, $CO_2 +$ oder t-boc bezeichnen den tert.-Butoxycarbonylrest, TFA bezeichnet die Trifluoressigsäure und gly, phe und leu bezeichnen die Reste von Glycin, Phenylalanin und Leucin.



Beispiel 1

2-Piperazinon (1)

Diese Verbindung wird nach dem Verfahren von S.R. Aspinall, J. Amer. Chem. Soc., 62, 1202 (1940) hergestellt.

Beispiel 2

t-Butyl-3-oxo-1-piperazincarboxylat (2)

Zu einem Gemisch von Piperazinon 1 ($1,0 \text{ g}$, $1,0 \times 10^{-2} \text{ Mol}$) und 15 ml mit Molekularsieb getrocknetem Tetrahydrofuran wird eine Lösung von Di-tert.-butyl-dicarbonat ($2,4 \text{ g}$, $1,1 \times 10^{-2} \text{ Mol}$) in 5 ml mit Molekularsieb getrocknetem Tetrahydrofuran zuge tropft. Sofort beginnt Kohlendioxidentwicklung und das Ausgangsmaterial löst sich langsam. Das Gemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, dann wird das Lösungsmittel bei vermindertem Druck abgedunstet und man erhält die Titelverbindung als beigefarbenen Feststoff, der aus Ethylacetat/Hexan in Form farbloser Plättchen kristallisiert; Ausbeute $1,2 \text{ g}$ (60%), F. 159 bis 161°C .

Beispiel 3a

t-Butyl-3-oxo-2[4-benzyloxybenzyl]-1-piperazincarboxylat (3a)

Zu einer Lösung von $7,7 \text{ ml}$ trockenem Diisopropylamin ($5,5 \times 10^{-2} \text{ Mol}$) und 25 ml trockenem Tetrahydrofuran wird unter Argon bei 0°C eine Hexanlösung von n-Butyllithium ($21,2 \text{ ml}$, $5,5 \times 10^{-2} \text{ Mol}$) zuge tropft. Nach $\frac{1}{2}$ stündigem Rühren bei 0°C wird eine Lösung von t-boc-Piperazinon (2) ($5,0 \text{ g}$, $2,5 \times 10^{-2} \text{ Mol}$) und 125 ml trockenem Tetrahydrofuran zuge tropft. Das resultierende Gemisch wird 3 Std. bei 0°C gerührt, dann wird eine Lösung von p-Benzyloxybenzylchlorid ($6,40 \text{ g}$, $2,75 \times 10^{-2} \text{ Mol}$) in 20 ml trockenem Tetrahydrofuran über einen Tropftrichter zuge tropft. Das Gemisch wird noch 1 Std. bei 0°C gerührt, dann wird das Kühlbad entfernt und das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmen gelassen. Anschliessend wird das Gemisch über Nacht gerührt und danach mit gesättigter wässriger Ammoniumchloridlösung versetzt. Die wässrige Phase wird dreimal mit Diethyläther und zweimal mit Methylchlorid extrahiert. Die Ätherextrakte werden vereinigt und dann mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, die Methylchloridextrakte werden analog behandelt. Äther- und Methylchloridextrakte werden dann vereinigt und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abfiltrieren des Trocknungsmittels und Einengen des Filtrats erhält man die Titelverbindung als nahezu farblosen Feststoff, der aus Ethylacetat in Form farbloser Prismen kristallisiert; Ausbeute $5,2 \text{ g}$ (53%), F. 145 bis 147°C .

Beispiel 3b

t-Butyl-3-oxo-2-(4-fluorbenzyl)-1-piperazincarboxylat (3b)

Ersetzt man im Verfahren von Beispiel 3a das p-Benzyl-oxybenzylchlorid durch 4-Fluorbenzylchlorid, so erhält man die Titelverbindung vom F. 145 bis 147°C .

Beispiel 3c

t-Butyl-3-oxo-2-benzyl-1-piperazincarboxylat (3c)

Wiederholt man das Verfahren von Beispiel 3a, jedoch mit Benzylbromid anstelle des p-Benzyloxybenzylchlorids, so erhält man die Titelverbindung vom F. 152 bis 154°C .

Beispiel 4a

Methyl-4-(t-butoxycarbonyl)-2-oxo-3-(4-benzyloxybenzyl)-1-piperazinacetat (4a)

Zu einer Lösung von t-boc-(4-Benzyloxybenzyl)piperazinon 3a ($2,66 \text{ g}$, $6,72 \times 10^{-3} \text{ Mol}$) in 20 ml trockenem Tetrahydrofuran wird unter Argon bei Raumtemperatur Natriumhydrid portionsweise zugesetzt ($0,30 \text{ g}$, $7,4 \times 10^{-3} \text{ Mol}$), 59% Öldispersion). Nach $\frac{1}{2}$ stündigem Rühren bei Raumtemperatur wird eine Lösung von $0,62 \text{ ml}$ α -Bromessigsäuremethylester ($7,4 \times 10^{-3} \text{ Mol}$) mit einem Tropftrichter zugegeben. Dann wird das Reaktionsgemisch über Nacht gerührt, in Wasser gegossen und dreimal mit Diethyläther extrahiert. Die vereinigten Ätherextrakte werden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abfiltrieren des Trocknungsmittels und Einengen des Filtrats erhält man ein viskoses Öl das nach Säulenchromatographie (Silicagel, 10% EtOAc/ CHCl_3) ein klares, farbloses Öl ergibt. Dieses Öl kristallisiert im Kühlschrank. Der resultierende Feststoff wird mit Hexan verrieben und dann abfiltriert, dabei erhält man die Titelverbindung in Form farbloser zusammenhängender Nadeln in einer Menge von $2,3 \text{ g}$ (74%), F. 84 bis 87°C .

Beispiel 4b

Methyl-4-(t-butoxycarbonyl)-2-oxo-3-(4-fluorbenzyl)-1-piperazinacetat (4b)

Setzt man im Verfahren von Beispiel 4a die Verbindung 3b ein, so wird die Titelverbindung erhalten.

Beispiel 4c

Methyl-4-(t-butoxycarbonyl)-2-oxo-3-benzyl-1-piperazinacetat (4c)

Setzt man im Verfahren von Beispiel 4a die Verbindung 3c ein, so wird die Titelverbindung erhalten.

Beispiel 4'a

Methyl-4-(t-butoxycarbonyl)-2-oxo-3-(4-benzyloxybenzyl)-1-piperazinacetat (4a)

Zu einer Lösung von $0,31 \text{ ml}$ ($2,2 \text{ Millimol}$) Diisopropylamin in 2 ml trockenem Tetrahydrofuran von 0°C wird unter Argon mit Hilfe eines Tropftrichters eine Hexanlösung von n-Butyllithium ($0,9 \text{ Milliliter}$, $2,2 \text{ Millimol}$) zuge tropft. Nach etwa $\frac{1}{2}$ Std. wird eine Lösung von t-boc-Piperazinon (2) ($0,200 \text{ g}$, $1,0 \text{ Millimol}$) in 5 ml Tetrahydrofuran aus einem Tropftrichter zuge tropft. Die resultierende Lösung wird bei 0°C während 3 Std. metalliert, dann wird eine Lösung von $0,256 \text{ g}$ ($1,1 \text{ Millimol}$) 4-Benzyloxybenzylchlorid in 2 ml trockenem Tetrahydrofuran zugegeben und die resultierende Lösung wird 1 Std. bei 0°C gerührt, auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und erneut über Nacht gerührt.

Dann werden $0,095 \text{ ml}$ ($1,1 \text{ Millimol}$) α -Bromessigsäuremethylester über einen Tropftrichter zur Lösung zugegeben, anschliessend wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und danach wird das Gemisch in Ethyläther/Wasser gegossen. Die wässrige Phase wird zweimal mit Äther extrahiert, die vereinigten Ätherextrakte werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird abgedunstet und das resultierende gelbe Öl wird mit 20% Ethylacetat/Chloroform chromatographiert, dabei erhält man die Verbindung 4a als Öl, das beim Stehen kristallisiert; F. 84 bis 87°C .

Beispiel 5a

4-(t-Butoxycarbonyl)-2-oxo-3-(4-benzyloxybenzyl)-1-piperazinessigsäure (**5a**)

t-Boc-piperazinoacetat **4a** (0,251 g, $5,37 \cdot 10^{-4}$ Mol), 1M-wässriges LiOH (0,59 ml, $5,9 \cdot 10^{-4}$ Mol) und 2 ml Methanol werden 2 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird das Lösungsmittel abgedunstet und das resultierende gelbe Öl wird in Methylenchlorid gelöst u. in einen Scheidetrichter gefüllt und dort mit 0,5molarer wässriger Salzsäure gewaschen. Die Methylenchlorid-Schicht wird abgetrennt und die saure wässrige Phase wird dreimal mit Methylenchlorid extrahiert. Die Methylenchloridextrakte werden vereinigt und mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen und dann über Natriumsulfat getrocknet. Das Trocknungsmittel wird abfiltriert und das Filtrat wird eingedunstet, dabei erhält man die Titelverbindung als farblosen Schaum, der gemäss Dünnschichtchromatogramm an Silicagel-Platten homogen ist. Die Struktur der Verbindung **5a** wurde durch das NMR-Spektrum ermittelt: (CDCl_3) δ 1,27 (s, 9, t-boc),

3,09-4,07 (m, 8, Methylengruppen), 4,68 (t, 1, $\text{C}_3\text{-H}$), 4,97 (s, 2, Benzyloxymethylen), 6,89 (q, 4, aromatisch) 7,30 (s, 5, aromatisch), 9,99 (breit, s, 1, Säure).

Die beiden Enantiomeren von **5** werden durch Salzbildung mit d-(+)- α -Methylbenzylamin und anschließende Kristallisation nach bekannten Verfahren getrennt.

Beispiel 5b

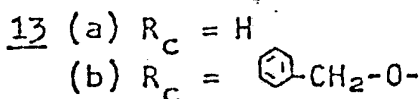
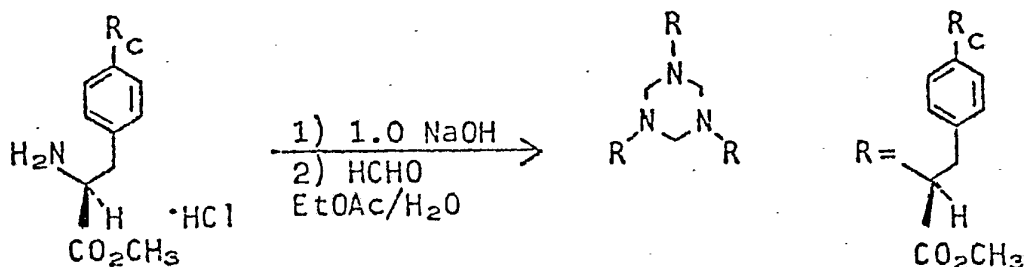
4-(t-Butoxycarbonyl)-2-oxo-3-(4-fluorbenzyl)-1-piperazinessigsäure (**5b**)

Ersetzt man im Verfahren von Beispiel 5a die Verbindung **4a** durch die Verbindung **4b**, so erhält man die Titelverbindung.

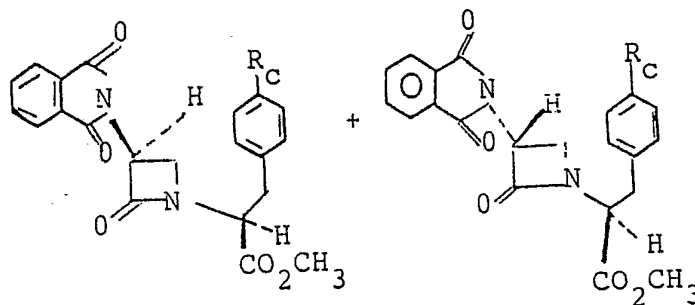
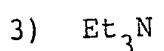
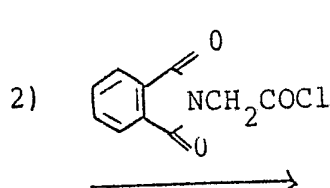
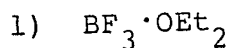
Beispiel 5c

4-(t-Butoxycarbonyl)-2-oxo-3-benzyl-1-piperazinessigsäure (**5c**)

Verwendet man im Verfahren von Beispiel 5a die Verbindung **4c**, so wird die Titelverbindung erhalten.



14

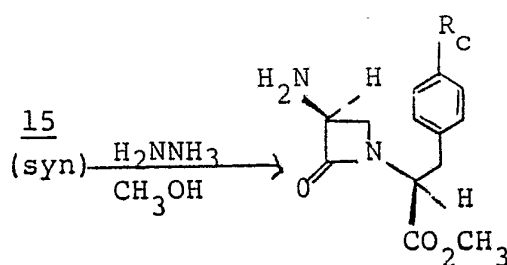


15 (syn)

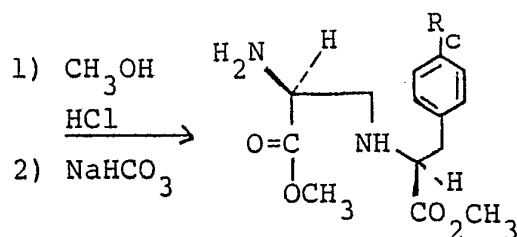
(a) $R_c = \text{H}$

15 (anti)

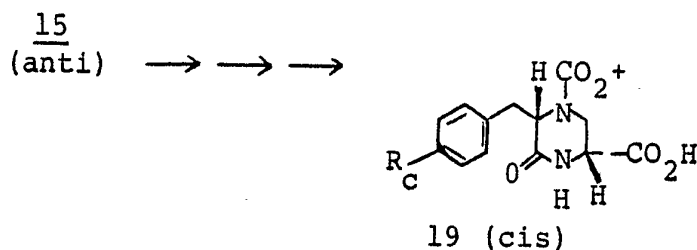
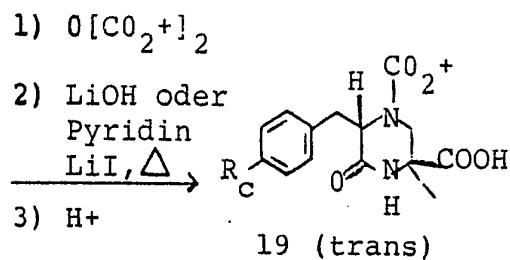
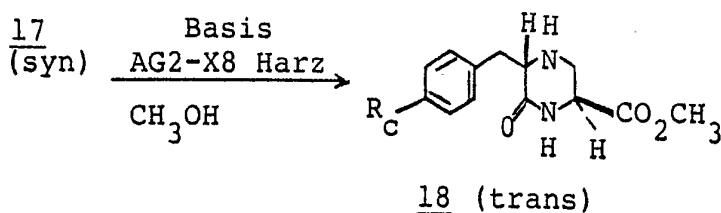
(b) $R_c = \text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{O}-$



16 (syn)



17 (syn)



Beispiel 6

Die Verbindungen der Formel 13 sind im Handel erhältlich.

Beispiel 7a

Trimethyl- $\alpha, \alpha', \alpha''$ -tribenzyl-1,3,5-(2H,4H,6H)-triazin-1,3,5-triacetat (14a)

10,0 g (46,4 Millimol) L-Phenylalanin-methylester-hydrochlorid 13a werden in 60 ml Wasser gelöst und die Lösung wird auf 0°C abgekühlt. Dann werden 1,90 g (47,5 Millimol) Natriumhydroxid-Pellets unter kräftigem Rühren zugegeben. Sobald Lösung eingetreten ist, werden 30 ml Ethylacetat zugesetzt, dann werden 7,6 ml (100 Millimol) 37%ige Formalinlösung zugegeben. Das Gemisch wird 2 Std. bei 0°C gerührt, dann in verdünnte wässrige Natriumchloridlösung gegossen und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die Extrakte werden mit Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft, wobei man 8,3 g eines halbkristallinen Materials erhält. Beim Umkristallisieren aus Cyclohexan/Ethylacetat erzielt man 7,95 g (89,7%) der Verbindung 14a in Form weißer Nadeln vom F. 134 bis 137,5°C;

14a:

$[\alpha]_D^{25} = -101,1^\circ$ (C = 4,37, EtOAc).

Verwendet man DL-Phenylalanin-methylester. HCl statt L-Phenylalanin-methylester. HCl, so erhält man das DL-Analoge der Verbindung 14a, das aus Cyclohexan in Form weißer Kristalle vom F. 106 bis 108,2°C kristallisiert.

Beispiel 7b

Trimethyl- $\alpha, \alpha', \alpha''$ -tris(4-benzyloxybenzyl)-1,3,5-(2H,4H,6H)-triazin-1,3,5-triacetat (14b)

Verwendet man O-Benzyl-L-tyrosin-methylester-hydrochlorid anstelle von L-Phenylalanin-methylester-hydrochlorid im Verfahren von Beispiel 7a, so erhält man die Titelverbindung 14b in 96%iger Ausbeute als gelbes Öl, das beim Stehen teilweise kristallisiert:

NMR (CDCl_3) δ 7,4-6,6 (m, 9H), 4,87 (s, 2H), 3,8-3,3 (m, 6H, -OCH₃ bei 3,53), 2,78 (d, J = 7Hz, 2H).

Beispiel 8a

Methyl-3-phthalimido-2-oxo- α -benzyl-1-azetidinacetat (15a)

Zu einer Lösung von 21,4 g (37,3 Millimol) der Verbindung 14a in 750 ml trockenem Methylenchlorid (über Phosphorpentoxid frisch destilliert) werden in Argonatmosphäre

unter Rühren 13,8 ml (112 Millimol) $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (über Calciumhydrid destilliert) zugegeben. Die Lösung wird 20 min bei 25°C gerührt und dann auf -25 bis -20°C abgekühlt. Dann wird eine Lösung von 30,1 g (135 Millimol) Phthalimidoacetylchlorid in 70 ml trockenem Methylenchlorid im Verlauf von 20 min zugetropft. 35 min nach beendeter Zugabe des Säurechlorids werden 34,3 ml (247 Millimol) Triethylamin (über Kaliumhydroxid-Pellets getrocknet) im Verlauf von 10 min zugetropft, wobei die Lösung bei -25 bis -20°C gehalten wird. Es tritt eine leuchtend orange Färbung auf, die sich jedoch mit Zusatz von jedem Tropfen Triethylamin in den frühen Stadien der Zugabe rasch verteilt; gegen das Ende der Zugabe bleibt die orange Färbung bestehen. Das Reaktionsgemisch wird 2½ Std. bei -25 bis -5°C gehalten, dann in Eiswasser gegossen und zweimal mit Methylenchlorid/Ethylacetat/Äther extrahiert. Die Extrakte werden zweimal mit kalter 5%iger Salzsäure, einmal mit Wasser, zweimal mit wässriger Natriumbicarbonatlösung und dann mit Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Beim Einengen im Vakuum erhält man ein halbkristallines orangefarbenes Öl, das in Ethylacetat suspendiert und filtriert wird. Das Filtrat wird eingedampft und der Rückstand wird aus 175 ml Methanol/Ethylacetat umkristallisiert, wobei man 12,8 g (30,3%) der reinen Titelverbindung 15a (syn) in Form weißer Nadeln erhält. Durch ein weiteres Umkristallisieren wird die analytisch reine Verbindung vom F. 153 bis 155,5°C erhalten; $[\alpha]_D^{25} = -135,7^\circ$ (C = 2,4958, EtOAc).

Die Mutterlauge wird an 650 g Silicagel chromatographiert unter Eluieren mit 1,68% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, wobei man 18,9 g eines Gemischs aus (syn) und (anti) 15a erhält, hauptsächlich bestehend aus 15a (anti) (gelbes Öl), und einem nicht identifizierten dritten Produkt (die B-Lactame 15a (syn und anti) machen etwa 2/3 des Gemischs aus).

Das gereinigte Gemisch der β -Lactame 15a (syn und anti) aus DL-Phenylalaninmethylester zeigt folgende Spektraleigenschaften: IR (unverdünnt) 1765, 1740, 1720 cm^{-1} ; NMR (CDCl_3) δ 7,90-7,58 (m, 4H), 7,24 und 7,22 (2s, 5H) 5,40 (dd, J = 4, 5 Hz), 5,22 (dd, J = 3,5, 6Hz), 4,93-4,10 (m, 2H total für alle Signale δ 5,4-4,10), 3,95-3,53 (m, 1H), 3,79 und 3,67 (2s, 3H), 3,35-3,05 (m, 2H).

Beispiel 8b

Methyl-3-phthalimido-2-oxo- α -(4-benzyloxybenzyl)-1-azetidinacetat (15b)

Ersetzt man im Beispiel 8a die Verbindung 14a durch die Verbindung 14b, so erhält man nach dem Chromatogra-

phieren des rohen Reaktionsgemischs die Titelverbindung 15b in 34 bis 43%iger Ausbeute als weissliches halbkristallines Material, das nach dem Umkristallisieren aus Methanol/Ethylacetat weisse Kristalle 15b (syn); F. 148 bis 148,5°C ergibt;

$[\alpha]_D^{25} = -105,3^\circ$ ($c = 2,03$ EtOAc).

Die Mutterlauge wird zu einem Öl eingeeengt, das ein Gemisch aus (syn) und (anti) 15b mit überwiegendem Anteil 15b (anti) ist.

Das gereinigte Gemisch der β -Lactame 15b (syn und anti) zeigt folgende Eigenschaften im Spektrum: IR (unverdünnt) 1770, 1745, 1720 cm^{-1} ; NMR (CDCl_3) δ 7,68 (bs, 4H), 7,33 (s, 5H), 7,08-6,80 (m, 4H), 5,38-5,13 (m, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,9-5,61 (m, 1H), 3,96-3,38 (m, 4H, $-\text{OCH}_3$ bei 3,78 und 3,68), 3,33-2,95 (m, 2H).

Beispiel 9

Methyl-3-amino-2-oxo- α -benzyl-1-azetidinacetat
[16a (syn)]

Zu einer Suspension von 6,42 g (17,0 Millimol) der Verbindung 15a (syn) in 75 ml trockenem Methanol werden in Argonatmosphäre unter Rühren aus einem Tropftrichter 0,600 ml (18,3 Millimol) 97%iges wasserfreies Hydrazin zugegeben. Die Lösung wird 21 Std. bei 25°C gerührt und dann im Vakuum eingeeengt. Dann wird Methylenchlorid zugegeben und das Gemisch wird durch Celite filtriert, um das Phthalhydrazid zu entfernen. Das Filtrat wird eingeeengt und ergibt 4,7 g der Verbindung 16a in Form eines farblosen Öls; NMR (CDCl_3) δ 7,20 (2, 5H), 4,63 (dd, $J=6$, 9Hz, 1H), 3,90 (dd, $J = 2,5$, 5,5 Hz, 1H), 3,70 (s, ~ 3 H), 3,55-3,3 (m, ~ 2 H), 3,2-2,8 (m, 2H), 2,5-1,8 (bs, 2H).

Beispiel 10

N-[2-Amino-2-(methoxycarbonylethyl)]-L-phenylalanin-methylester-dihydrochlorid [17a (syn)]

Die gemäss Beispiel 9 hergestellte Verbindung 16a (syn) wird in 150 ml trockenem Methanol gelöst, die Lösung wird mit Chlorwasserstoffgas gesättigt, wobei sie sich stark erhitzt, dann einen Tag bei Raumtemperatur stehengelassen. Dann wird die Lösung im Vakuum eingeeengt, mit 200 ml Wasser versetzt und das Gemisch wird filtriert und mit Ethylacetat gewaschen. Das Filtrat wird mit Natriumbicarbonat basisch gestellt und zweimal mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt, wobei man 4,5 g der Verbindung 17a (syn) als farbloses Öl erhält; NMR (CDCl_3) δ 7,20 (s, 5H), 3,73-3,3 (m, 8H, $-\text{OCH}_3$ bei 3,65 und 3,62), 3,03-2,66 (m, 4H), 1,63 (bs, 3H).

Beispiel 11a

trans-Methyl-6-oxo-5-benzyl-2-piperazincarboxylat
[18a (trans)]

Des gemäss Beispiel 10 erzeugte Öl wird in 200 ml Methanol gelöst, dann werden 4,5 g des Anionenaustauscherharzes AG2-X8 (basisch gemacht durch Waschen mit 2N-Natriumhydroxid, mit Wasser gewaschen, bis das Filtrat neutral ist und schliesslich mit Methanol gewaschen) zugegeben und das Gemisch wird 10 min bei Raumtemperatur gerührt, dann filtriert, danach wird das Harz zweimal mit je 25 ml Methanol gewaschen. Das Filtrat wird bei Raumtemperatur 18 Std. stehengelassen und danach im Vakuum eingeeengt, wobei man 3,97 g [Gesamtausbeute 94% ausgehend von 15a (syn)] der Verbindung 18a (trans) in Form farbloser Kristalle erhält. Beim Umkristallisieren aus Cyclohexan/Ethylacetat werden weisse Kristalle vom F. 101,5 bis

103,5°C erhalten; NMR (CDCl_3) δ 7,21 (s, 5H), 6,26 (bs, 1H), 4,09 (dd, $J = 4,5$, 10 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,66-3,26 (m, 3H), 3,00-2,69 (m, 2H), 1,64 (s, 1H).

5 cis-Methyl-6-oxo-5-benzyl-2-piperazincarboxylat [18a (cis)]

Verwendet man die Verbindung 15a (anti) anstelle von 15a (syn) im Verfahren von Beispiel 9 und setzt man dann das Produkt nach dem Verfahren von Beispiel 10 und obigem Verfahren um, so erhält man die Verbindung 18a (cis) als blassgelbes viskoses Öl.

Beispiel 11b

trans-Methyl-6-oxo-5-(4-benzyloxybenzyl)-2-piperazincarboxylat [18b (trans)]

15 Wird im Verfahren von Beispiel 9 die Verbindung 15b (syn) anstelle von 15a (syn) eingesetzt und das Produkt dann nach dem Verfahren von Beispiel 10 und 11a weiterbehandelt, so erhält man die Titelverbindung 18b (trans) in Form 20 weisser Kristalle vom F. 126 bis 128°C.

cis-Methyl-6-oxo-5-(4-benzyloxybenzyl)-2-piperazincarboxylat [18b (cis)]-hydrochlorid

Verwendet man im Verfahren von Beispiel 9 die Verbindung 15b (anti) anstelle von 15a (syn), worauf das Produkt nach den Verfahren der Beispiele 10 und 11a umgesetzt wird, so erhält man die Verbindung 18b (cis) als Öl das in ethanolischer Salzsäure gerührt wird. Das resultierende Hydrochlorid wird aus Butanon/Methanol umkristallisiert, 30 es schmilzt bei 207 bis 209°C (Zers.).

Beispiel 12a

trans-5-Oxo-6-benzyl-1,3-piperazindicarbonsäure-1-t-butylester [19a (trans)]

35 Ein Gemisch aus 7,40 g (29,8 Millimol) der rohen Verbindung 18a (cis und trans) und 7,6 ml (33 Millimol) Di-tert.-butyl-dicarbonat in 75 ml Tetrahydrofuran wird 2 Std. auf 50 bis 55°C erwärmt. Dann wird die Lösung im Vakuum eingeeengt und der Rückstand wird an 300 g Silicagel chromatographiert unter Verwendung von 2,8% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, wobei man 3,2 g t-Boc-18a (cis) und 1,6 g t-Boc-18a (trans) erhält. Umkristallisieren beider Produkte aus Methylenchlorid/Cyclohexan ergibt das t-Boc-18a (cis), F. 45 152-155,5°C und das t-Boc-18a (trans), F. 174-176°C, die beide in Form feiner weisse Kristalle anfallen.

Eine Lösung von 1,15 g (3,30 Millimol) t-Boc-18a (trans) und 1,32 g (9,90 Millimol) Lithiumiodid in 10 ml Pyridin wird unter Argon 3 Std. unter Rückfluss gekocht. Die Lösung wird abgekühlt und im Vakuum eingeeengt, das zurückbleibende Öl wird in Wasser gelöst und zweimal mit Äther gewaschen. Die wässrige Phase wird mit kalter verdünnter wässriger Salzsäure angesäuert und mit Ethylacetat/Chloroform extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. 55 Beim Einengen im Vakuum erhält man 0,77 g (70%) eines weissen Feststoffs, aus dem nach dem Umkristallisieren aus Ethylacetat/Methanol die reine Verbindung 19a (trans) vom F. 193-194°C (Zers.) erhalten wird.

60 cis-5-Oxo-benzyl-1,3-piperazindicarbonsäure-1-t-butylester [19a (cis)]

Zu einer Lösung von 0,25 g (0,72 Millimol) t-Boc-18a (cis) in 10 ml Methanol werden 1,2 ml 1,0molare Lithiumhydroxidlösung zugegeben und die resultierende Lösung wird 18 Std. bei 25°C gerührt. Dann wird die Lösung im Vakuum eingeeengt und der Rückstand wird zwischen Wasser und Äther verteilt. Die wässrige Phase wird mit kalter verdünnter

wässriger Salzsäure angesäuert und mit Äther extrahiert, der Extrakt wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedunstet, wobei man 0,16 g (67%) der Verbindung 19a (cis) in Form weisser Kristalle erhält. Durch Umkristallisieren aus Ethylacetat/Methanol erhält man die reine Verbindung 19a (cis) NMR (CDCl₃) δ 7,73 (bs, 1H), 7,5 (bs, 1H), 7,22 (s, 5H), 4,83-3,93 (m, 3H), 3,27-2,5 (m, 3H), 1,25 (s, 9H).

Beispiel 12b

cis-5-Oxo-6-(4-benzyloxybenzyl)-1,3-piperazindicarbonsäure-1-t-butylester [19b (cis)]

Wird im Verfahren von Beispiel 12a die Verbindung 18b (cis) anstelle von 18a (trans) eingesetzt, so erhält man das rohe t-Boc-derivat 18b (cis); NMR (CDCl₃) δ 7,3 (s), 7,15-6,73 (m), 4,96 (s), 4,8-3,9 (m), 3,71 (s), 3,2-2,65 (m), 1,25 (s). Die anschliessende Hydrolyse führt zur Titelverbindung.

trans-5-Oxo-6-(4-benzyloxybenzyl)-1,3-piperazindicarbonsäure-1-t-butylester [19b (trans)]

Verwendet man im Verfahren von Beispiel 12a die Verbindung 18b (trans) anstelle von 18a (trans), so erhält man das t-Boc-derivat 18b (trans); NMR (CDCl₃) δ 7,55 (m, 1H), 7,33 (s, 5H), 7,13-6,75 (m, 4H), 4,00 (s, 2H), 4,83-3,77 (m, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,25-2,6 (m, 3H), 1,28 (s, 9H). Die nachfolgende Hydrolyse ergibt die Titelverbindung.

Beispiel 13

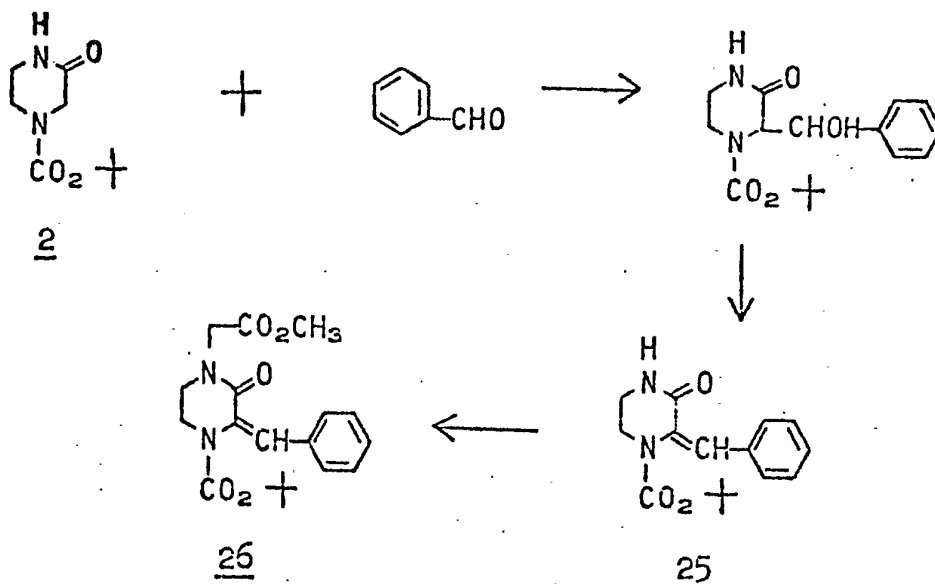
t-Butyl-3-oxo-2-phenylthio-1-piperazincarboxylat (23)

Zu einer Lösung von 0,31 ml (2,2 Millimol) trockenem Diisopropylamin und 2 ml trockenem Tetrahydrofuran von 0°C wird unter Argon eine Hexanlösung von n-Butyllithium (0,90 ml, 2,2 Millimol) zugetropft. Nach ½stündigem Rühren wird eine Lösung der Verbindung 2 (0,200 g, 1,00 Millimol) in 5 ml trockenem Tetrahydrofuran zugetropft, worauf noch 3 Std. gerührt wird. Eine Lösung von 0,240 g (1,10 Millimol) Diphenyldisulfid in trockenem Tetrahydrofuran wird zugetropft und das Gemisch wird 1 Std. bei 0°C gerührt und dann auf Raumtemperatur erwärmen gelassen. Sodann wird über Nacht weitergerührt und das Reaktionsgemisch wird in Äther/Wasser gegossen. Die wässrige Phase wird zweimal mit Äther extrahiert. Die Ätherextrakte werden mit Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet, dann wird das Lösungsmittel abgedunstet. Das resultierende gelbe Öl wird chromatographiert unter Verwendung von 50% Ethylacetat/Chloroform. Beim Verreiben des Rückstands mit Äther erhält man 0,180 g (59%) des farblosen Feststoffs 23 vom F. 138 bis 140°C. Zur Herstellung der Verbindung 23 kann auch der Phenylester von Benzolsulfonothiosäure anstelle von Diphenyldisulfid eingesetzt werden.

Beispiel 14

Methyl-4-(t-butoxycarbonyl)-2-ovo-5-phenylthio-1-piperazinacetat (24)

Verwendet man im Verfahren von Beispiel 4a die Verbindung 23 anstelle der Verbindung 3a, so wird die Titelverbindung erhalten.



Beispiel 15

t-Butyl-3-oxo-2-benzyldenyl-1-piperazincarboxylat (25)

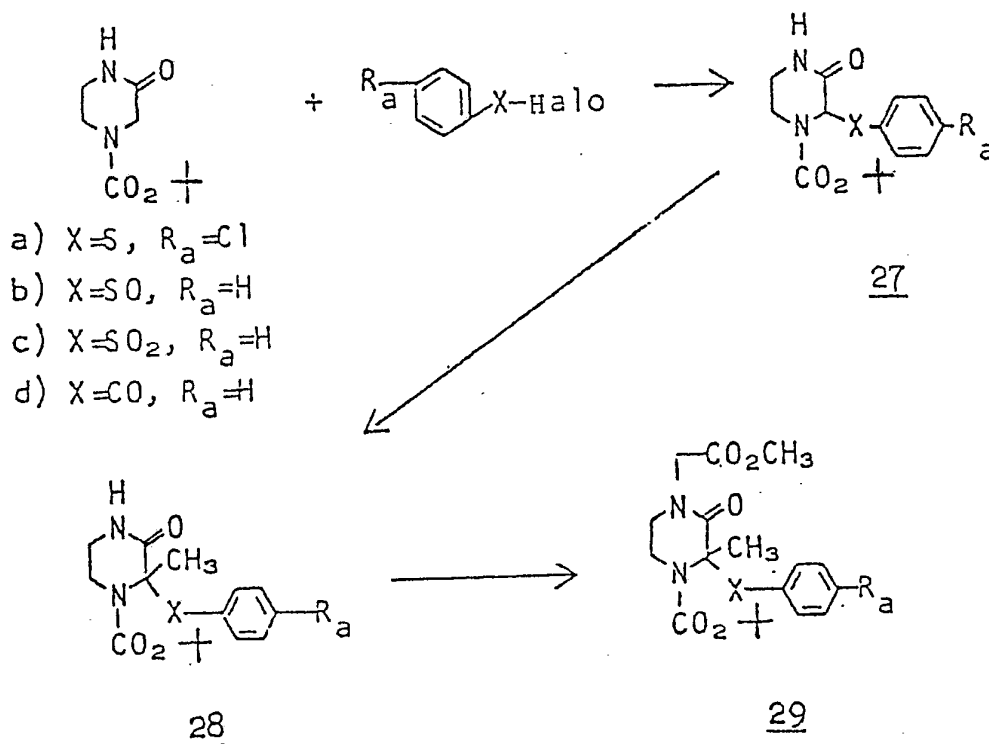
Zu einer Lösung von 0,31 ml (2,2 Millimol) Diisopropylamin und 2 ml trockenem Tetrahydrofuran von 0°C wird unter Argon eine Hexanlösung von n-Butyllithium (0,90 ml, 2,2 Millimol) zugetropft. Nach einer halben Stunde wird eine Lösung der Verbindung 2 (0,200 g, 1,00 Millimol) in trockenem Tetrahydrofuran zugetropft und es wird 3 Std. bei 0°C gerührt, dann werden 0,11 ml (1,1 Millimol) Benzaldehyd zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 1 Std. gerührt, dann wird das Kühlbad entfernt und es werden noch weitere

2 Std. gerührt. Dann werden 0,078 ml (1,1 Millimol) Acetylchlorid zugegeben und das Gemisch wird über Nacht gerührt, in Äther/Wasser gegossen und wie in Beispiel 23 beschrieben gereinigt. Beim Chromatographieren an Silicagel mit 10% Methanol/Chloroform erhält man den farblosen Feststoff 25 vom F. 191 bis 193°C.

Beispiel 16

Methyl-4-(t-butoxycarbonyl)-2-oxo-3-benzylidenyl-1-piperazinacetat (26)

Wird im Verfahren von Beispiel 4a die Verbindung 25 anstelle der Verbindung 3a verwendet, so erhält man die Titelverbindung.



Beispiel 17a

t-Butyl-2-(4-chlorphenylthio)-3-oxo-1-piperazincarboxylat (27a)

Wird im Verfahren von Beispiel 3a (4-Chlorphenyl)sulfonylchlorid anstelle von p-Benzoyloxybenzylchlorid verwendet, so erhält man die Titelverbindung.

Beispiel 17b

t-Butyl-2-phenylsulfinyl-3-oxo-1-piperazincarboxylat (27b)

Wird im Verfahren von Beispiel 3a Benzolsulfinylchlorid anstelle von p-Benzoyloxybenzylchlorid verwendet, so erhält man die Titelverbindung.

Beispiel 17c

t-Butyl-2-phenylsulfonyl-3-oxo-1-piperazincarboxylat (27c)

Wird im Verfahren von Beispiel 3a Benzolsulfonylbromid anstelle von p-Benzoyloxybenzylchlorid verwendet, so erhält man die Titelverbindung.

45

Beispiel 17d

t-Butyl-2-benzoyl-3-oxo-1-piperazincarboxylat (27d)

Wird im Verfahren von Beispiel 3a Benzoylchlorid anstelle von p-Benzoyloxybenzylchlorid verwendet, so erhält man die Titelverbindung.

Ferner kann man auch das p-Benzoyloxybenzylchlorid durch Ethylbenzoat ersetzen, um die Verbindung 27d zu erhalten.

55

Beispiel 18a

t-Butyl-2-(4-chlorphenylthio)-2-methyl-3-oxo-1-piperazincarboxylat (28a)

Wird im Verfahren von Beispiel 3a die Verbindung 27a anstelle der Verbindung 2 und Methyljodid anstelle von p-Benzoyloxybenzylchlorid verwendet, so erhält man die Titelverbindung.

Beispiel 18b

t-Butyl-2-phenylsulfinyl-2-methyl-3-oxo-1-piperazincarboxylat (28b)

Wird im Verfahren von Beispiel 3a Methyljodid anstelle von p-Benzoyloxybenzylchlorid und die Verbindung 27b an-

65

stelle der Verbindung 2 eingesetzt, so erhält man die Titelverbindung.

Beispiel 18c

t-Butyl-2-phenylsulfonyl-2-methyl-3-oxo-1-piperazincarboxylat ⁵
(28c)

Wird im Verfahren von Beispiel 3a Methyljodid anstelle von p-Benzoyloxybenzylchlorid und die Verbindung 27c anstelle der Verbindung 2 eingesetzt, so erhält man die Titelverbindung.

Beispiel 18d

t-Butyl-2-benzoyl-2-methyl-3-oxo-1-piperazincarboxylat
(28d)

Wird im Verfahren von Beispiel 3a Methyljodid anstelle von p-Benzoyloxybenzylchlorid und die Verbindung 27d anstelle der Verbindung 2 eingesetzt, so erhält man die Titelverbindung.

Beispiel 19a

Methyl-4-(t-butoxycarbonyl)-2-oxo-3-(4-chlorphenylthio)-3-methyl-1-piperazinacetat (29a)

Verwendet man im Verfahren von Beispiel 4a die Verbindung 28a anstelle von 3a, so wird die Titelverbindung erhalten.

Beispiel 19b

Methyl-4-(t-butoxycarbonyl)-2-oxo-3-phenylsulfinyl-3-methyl-1-piperazinacetat (29b)

Wird im Verfahren von Beispiel 4a die Verbindung 28b anstelle von 3a verwendet, so erhält man die Titelverbindung. ¹⁰

Beispiel 19c

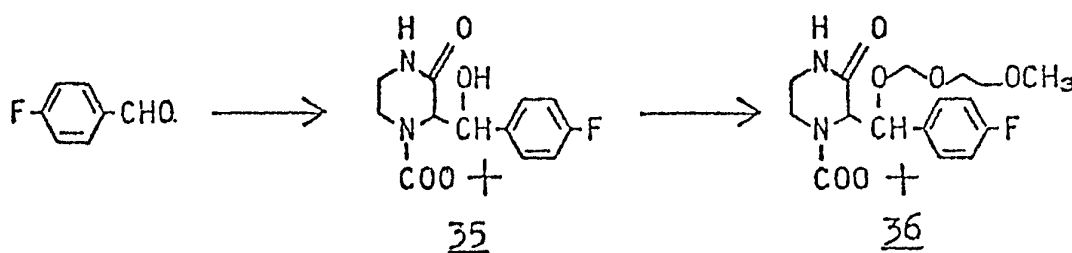
Methyl-4-(t-butoxycarbonyl)-2-oxo-3-phenylsulfonyl-3-methyl-1-piperazinacetat (29c)

Wird im Verfahren von Beispiel 4a die Verbindung 28c anstelle von 3a verwendet, so erhält man die Titelverbindung. ²⁰

Beispiel 19d

Methyl-4-(t-butoxycarbonyl)-2-oxo-3-benzoyl-3-methyl-1-piperazinacetat (29d)

Wird im Verfahren von Beispiel 4a die Verbindung 28d anstelle von 3a verwendet so erhält man die Titelverbindung. ²⁵



Beispiel 20

t-Butyl-3-oxo-2-(α -hydroxy-4-fluorbenzyl)-1-piperazincarboxylat (35) ⁴⁵

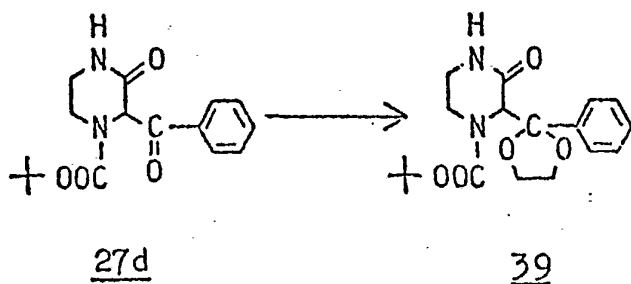
Zu einer Lösung von 3,1 ml (22 Millimol) Diisopropylamin in 5 ml trockenem Tetrahydrofuran von 0°C wird unter Argon eine Hexanlösung von n-Butyllithium (13,8 ml, 22 Millimol) zugetropft. Nach 3 Std. wird eine Lösung der Verbindung 2 (2,0 g, 10 Millimol) in 75 ml trockenem Tetrahydrofuran zugetropft und es wird 3 Std. bei 0°C gerührt, dann werden 13,6 g (11 Millimol) 4-Fluorbenzaldehyd zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 68 Std. bei Raumtemperatur gerührt, in Wasser gegossen und in Äther extrahiert. Der Extrakt wird mit Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet bei der verminderten ⁵⁰ Druck eingengt, der Rückstand wird aus Ethanol umkristallisiert, wobei man die Verbindung 35 vom F. 219°C (Zers.) erhält. ⁶⁰

Beispiel 21

t-Butyl-3-oxo-2-[α -(2-methoxyethoxy)methoxy-4-fluorbenzyl]-1-piperazincarboxylat (36) ⁶⁵

Zu 0,13 g (0,0054 Mol) NaH (0,22 g einer 61%igen Dispersion in Öl, mit Hexan gewaschen) in 10 ml Dimethylformamid werden 1,6 g der Verbindung 35 in 20 ml trocke-

nem Dimethylformamid zugegeben und das Gemisch wird 30 min bei 0°C gerührt. Eine Lösung von 0,67 g (0,0055 Mol) (2-Methoxyethoxy)methylchlorid in 5 ml trockenem Dimethylformamid wird zugegeben und das Gemisch wird auf Raumtemperatur erwärmen gelassen, eine Stunde gerührt und in 50 ml Wasser gegossen. Das Produkt wird in Ethylacetat extrahiert und der Extrakt wird mit Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt und der Rückstand wird mit Hexan verrieben, dann wird filtriert, wobei man die Titelverbindung erhält.



Beispiel 22

t-Butyl-3-oxo-2-(α -ethylendioxybenzyl)-1-piperazincarboxylat (39)

Ein Gemisch aus 2,0 g (6,5 Millimol) 27d, 1,25 g (20,0 Millimol) Ethylenglycol und 1,0 g p-Toluolsulfonsäure-mono-hydrat wird in 50 ml Benzol unter einer Dean-Stark-Falle am Rückfluss gekocht, bis die Wasserabscheidung aufhört. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt, mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung und Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Filtrat wird mit 2,2 g (10 Millimol) Di-t-butylcarbonat bei Rückflusstemperatur gerührt und dann zu einem festen Rückstand eingeeengt, der beim Umkristallisieren aus Benzol/Hexan die Titelverbindung liefert.