



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤ Int. Cl.³: C 07 D 241/08
A 61 K 31/495

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑪

645 363

⑳ Gesuchsnummer: 4698/80

⑦ Inhaber:
Merrell Dow Pharmaceuticals Inc.,
Cincinnati/OH (US)

㉔ Anmeldungsdatum: 17.06.1980

③ Priorität(en): 21.06.1979 US 050950
14.03.1980 US 130431

⑦ Erfinder:
Carr, Albert A., Cincinnati/OH (US)
Farr, Robert A., Cincinnati/OH (US)
Kane, John M., Cincinnati/OH (US)

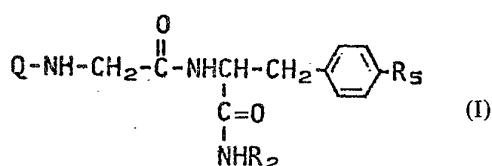
㉔ Patent erteilt: 28.09.1984

④ Patentschrift
veröffentlicht: 28.09.1984

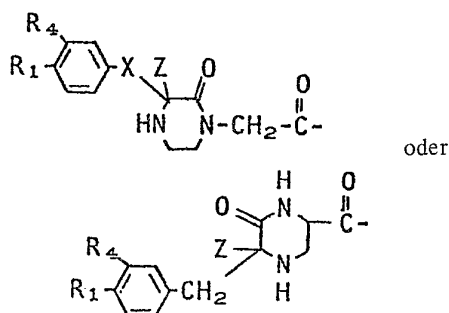
⑦ Vertreter:
E. Blum & Co., Zürich

⑤ Enkephalin-Derivate sowie diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel.

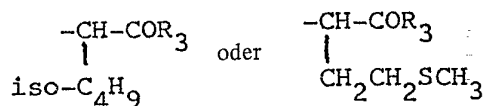
⑦ Neue analgetisch und antipsychotisch wirksame Enkephalin-Derivate entsprechen der Formel



worin Q einen der Reste



darstellt, worin R₁ Wasserstoff, die Hydroxylgruppe oder Halogen und R₄ Wasserstoff oder R₁ und R₄ beide Hydroxylgruppen bedeuten, Z Wasserstoff oder einen geradkettigen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und X die Methylen-, Carbonyl-, Hydroxymethylen-, Thio-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe oder Z und X zusammen den Methylidenylrest darstellen, unter der Massgabe dass, wenn X ein Sulfonyl- oder Sulfinylrest ist, Z keinen Wasserstoff bedeutet, worin ferner R₅ Wasserstoff oder Halogen und R₂ Wasserstoff, einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, den Rest

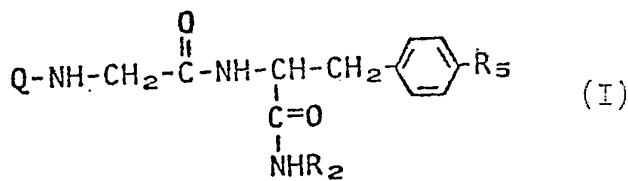


darstellen, worin R₃ die Hydroxyl- oder Aminogruppe, einen Alkylamino- oder Dialkylaminorest bedeutet, dessen Alkylanteil geradkettig oder verzweigt ist und 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist und pharmazeutisch zulässige Salze dieser Verbindungen.

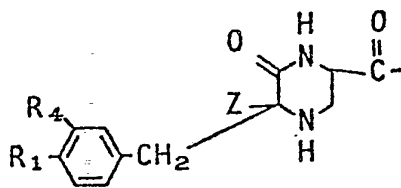
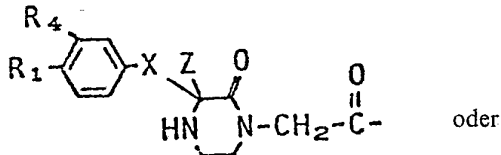
Analgetisch und antipsychotisch wirksame Arzneimittel enthalten als Wirkstoffkomponente eine Verbindung der Formel I oder ein Salz davon.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verbindung der Formel

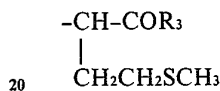
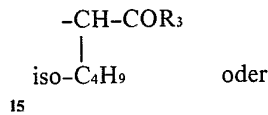


worin Q einen der Reste



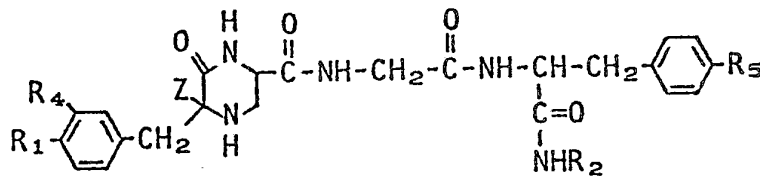
darstellt, worin R₁ Wasserstoff, die Hydroxylgruppe oder

Halogen und R₄ Wasserstoff bedeuten oder R₁ und R₄ beide Hydroxylgruppen sind, Z Wasserstoff oder einen geradkettigen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und X die Methyl-, Carbonyl-, Hydroxymethylen-, Thio-, Sulfinyl- oder Sulfonylegruppe bedeuten, oder Z und X zusammenge-
nommen den Methylidenrest bilden, unter der Massgabe, dass, wenn X ein Sulfonyl- oder Sulfinylrest ist, Z keinen Wasserstoff bedeutet, R₅ Wasserstoff oder Halogen und R₂ Wasserstoff, einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder einen der Reste



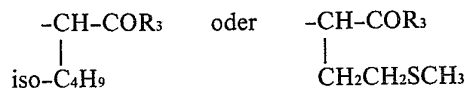
darstellen, worin R₃ die Hydroxyl- oder Aminogruppe, einen Alkylamino- oder Dialkylaminorest bedeutet, dessen Alkylanteil geradkettig oder verzweigt ist und 1 bis 4 Kohlenstoffatome besitzt, und pharmazeutisch zulässige Salze.

2. Verbindung nach Anspruch 1 der Formel



worin R₁ Wasserstoff, die Hydroxylgruppe oder Halogen und R₄ Wasserstoff bedeuten oder R₁ und R₄ beide Hydroxylgruppen sind, Z Wasserstoff oder einen geradkettigen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, R₅ Wasserstoff oder

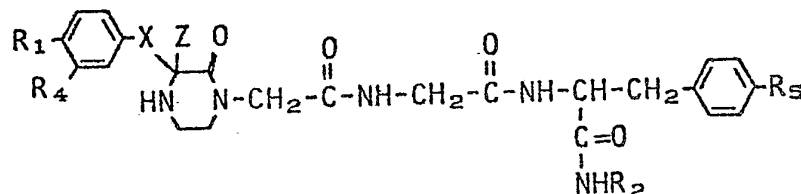
Halogen und R₂ Wasserstoff, einen geradkettigen oder verzweigten niederen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder einen der Reste



darstellen, worin R₃ die Hydroxyl- oder Aminogruppe, einen Alkylamino- oder Dialkylaminorest bedeutet, dessen Alkylanteil geradkettig oder verzweigt ist und 1 bis 4 Kohlenstoff-

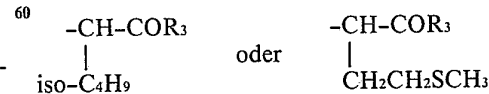
atome aufweist, deren Diastereomere und pharmazeutisch zulässige Salze.

3. Verbindung nach Anspruch 1 der Formel



worin R₁ Wasserstoff, die Hydroxylgruppe oder Halogen und R₄ Wasserstoff bedeuten oder R₁ und R₄ beide Hydroxylgruppen sind, Z Wasserstoff oder einen geradkettigen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und X die Methyl-, Carbonyl-, Hydroxymethylen-, Thio-, Sulfinyl-, oder Sulfonylgruppe darstellen, unter der Massgabe, dass, wenn X der Sulfinyl- oder Sulfonylrest ist, Z keinen Wasserstoff bedeutet, oder worin Z und X zusammenge-
nommen den Methylidenrest bilden, R₅ Wasserstoff oder Halogen und R₂ Wasserstoff, einen geradkettigen oder verzweigten niederen Alkylrest mit

1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder einen der Reste

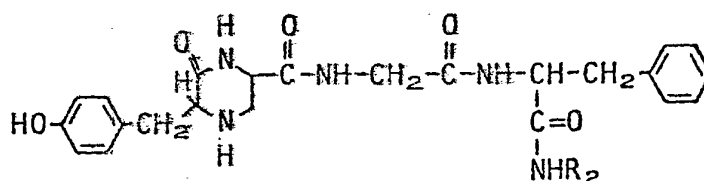


darstellen, worin R₃ die Hydroxylgruppe oder Aminogruppe, einen Alkylamino- oder Dialkylaminorest bedeuten, dessen Alkylanteil geradkettig oder verzweigt ist und 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist, deren Diastereomere, Enantiomere und pharmazeutisch zulässige Salze.

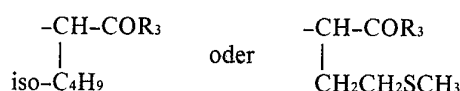
4. Verbindung nach Anspruch 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass R₂ den Methyl-, Ethyl- oder n-Propylrest

bedeutet.

5. Verbindung nach Anspruch 2 der Formel



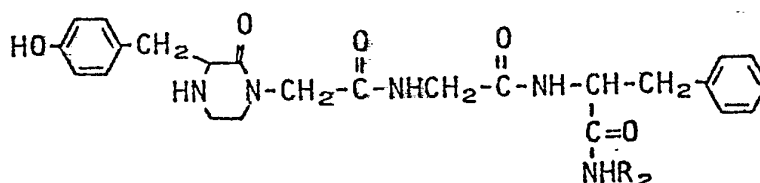
worin R₂ Wasserstoff, einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder einen der Reste



bedeutet, wobei R₃ die Hydroxylgruppe oder Aminogruppe, einen Alkylamino- oder Dialkylaminorest darstellt, dessen Alkylanteil 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist, deren Dia-

stereomere, Enantiomere und pharmazeutisch zulässige Salze.

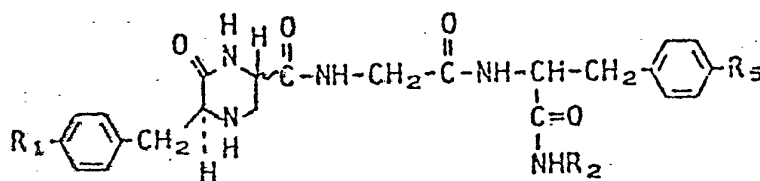
6. Verbindung nach Anspruch 3 der Formel



worin R₂ die in Anspruch 3 angegebene Bedeutung besitzt, deren Diastereomere, Enantiomere oder pharmazeutisch

zulässige Salze.

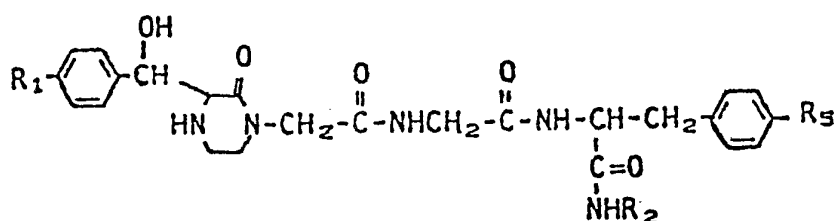
7. Verbindung nach Anspruch 2 der Formel



worin R₁ und R₅ Wasserstoff oder Fluor bedeuten unter der Massgabe, dass mindestens einer der Reste R₁ oder R₅ Fluor ist, und R₂ den Methyl-, Ethyl- oder n-Propylrest darstellt,

deren Diastereomere, Enantiomere und pharmazeutisch zulässige Salze.

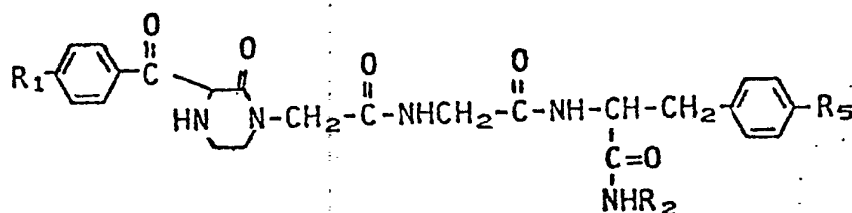
8. Verbindung nach Anspruch 3 der Formel



worin R₁ Wasserstoff, die Hydroxylgruppe oder Fluor, R₅ Wasserstoff oder Fluor und R₂ die Methyl-, Ethyl- oder n-Propylgruppe darstellen, deren Diastereomere, Enantio-

mere oder pharmazeutisch zulässige Salze.

9. Verbindung nach Anspruch 3 der Formel

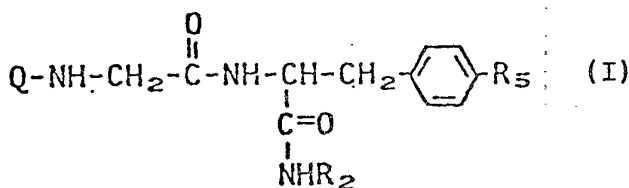


worin R₁ Wasserstoff, die Hydroxylgruppe oder Fluor, R₅ Wasserstoff oder Fluor und R₂ den Methyl-, Ethyl- oder n-Propylrest darstellen, deren Diastereomere, Enantiomere oder pharmazeutisch zulässige Salze.

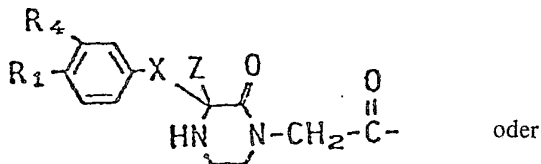
10. Verbindung nach Anspruch 7, 8 oder 9, dadurch gekennzeichnet, dass R₁ Fluor, R₅ Fluor und R₂ den n-Propylrest darstellen.

11. Pharmazeutische Zubereitung, dadurch gekenn-

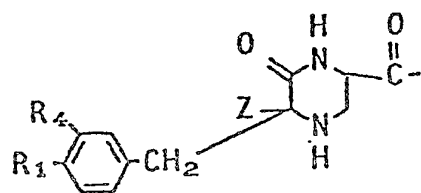
zeichnet, dass sie als analgetisch oder antipsychotisch wirksame Menge mindestens eine Verbindung der Formel



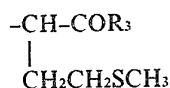
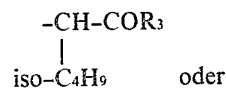
worin Q einen der Reste



oder



darstellt, worin R₁ Wasserstoff, die Hydroxylgruppe oder Halogen und R₄ Wasserstoff bedeuten oder R₁ und R₄ beide Hydroxylgruppen sind, Z Wasserstoff oder einen geradkettigen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und X die Methyl-, Carbonyl-, Hydroxymethylen-, Thio-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe bedeuten, oder Z und X zusammengekommen den Methylidenrest bilden, unter der Massgabe, dass, wenn X ein Sulfonyl- oder Sulfinylrest ist, Z keinen Wasserstoff bedeutet, R₅ Wasserstoff oder Halogen und R₂ Wasserstoff, einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder einen der Reste



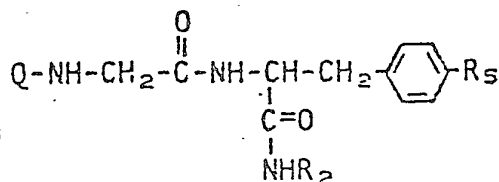
darstellen, worin R₃ die Hydroxyl- oder Aminogruppe, einen Alkylamino- oder Dialkylaminorest bedeutet, dessen Alkylanteil geradkettig oder verzweigt ist und 1 bis 4 Kohlenstoffatome besitzt, oder ein pharmazeutisch zulässiges Salz dieser Verbindung enthält.

12. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass sie eine antipsychotisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel I, worin R₁ oder R₅ oder R₁ und R₅ Halogen bedeuten oder ein pharmazeutisch zulässiges Salz dieser Verbindung enthält.

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Enkephalin-Derivate, die auch als pharmazeutisch annehmbare Salze vorliegen können, sowie Arzneimittel mit schmerzlindernder Wirkung, die als Wirkstoffkomponente mindestens eine neue Verbindung der Formel I oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon enthalten.

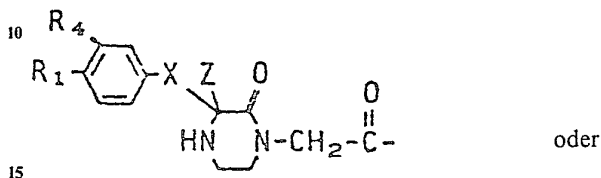
Die erfindungsgemässen Verbindungen weisen die folgende Formel auf

4

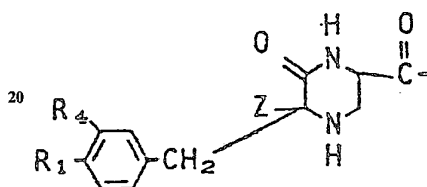


Formel I

worin Q einen der Reste

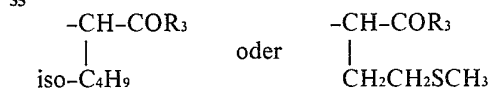


oder



darstellt.

In Formel I bedeutet R₁ Wasserstoff, die Hydroxylgruppe oder Halogen und R₄ Wasserstoff oder R₁ und R₄ sind beide Hydroxylgruppen; Z bedeutet Wasserstoff oder einen geradkettigen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, X bedeutet die Methyl-, Carbonyl-, Hydroxymethylen- oder Thio- oder Z und X bilden zusammen die Methylidengruppe; R₅ bedeutet Wasserstoff oder Halogen und R₂ bedeutet Wasserstoff, einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder einen der Reste



worin R₃ die Hydroxyl- oder Aminogruppe, einen Alkylamino- oder Dialkylaminorest darstellt, dessen Alkylanteil geradkettig oder verzweigt ist und 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist.

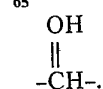
Die einzelnen Diastereomeren und Enantiomeren der Verbindungen der Formel I werden ebenfalls von vorliegender Erfindung umfasst.

Verbindungen der Formel I, worin entweder R₁ oder R₅ Halogen bedeutet und insbesondere solche, bei denen sowohl R₁ als auch R₅ Halogen bedeuten, sind ausserdem wirksam als neuroleptische Tranquilizer und daher als antipsychotische Mittel brauchbar.

Die Alkylreste sind geradkettig oder verzweigt und weisen 1 bis 4 Kohlenstoffatome auf, abgesehen von dem Substituenten Z, für welchen nur geradkettige Alkylreste stehen. Bevorzugte Verbindungen der Formel I sind solche, worin R₂ den Methyl-, Ethyl- oder n-Propylrest bedeutet sowie solche, worin R₃ den Methyl-, Ethyl- oder n-Propylaminorest darstellt.

Unter die Bezeichnung «Halogen» fallen insbesondere Fluor, Chlor und Brom. Das zur Verwendung in Verbindungen der Formel I bevorzugte Halogen ist Fluor.

Unter einem Methylenrest wird der zweiwertige Rest der Formel $-\text{CH}_2-$ verstanden. Der Carbonylrest ist der zweiwertige Rest der Formel



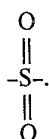
Ein Hydroxymethylenrest ist ein zweiwertiger Rest der Formel



Unter dem Thioester wird das zweiwertige Schwefelatom –S– verstanden, ein Sulfinylrest ist ein zweiwertiger Rest der Formel



und der Sulfonylrest ist der zweiwertige Rest der Formel



Der Methylidenrest ist ein dreiwertiger Rest der Formel –CH=. Werden X und Z vereinigt unter Bildung des Methylidenrests, so ist die Doppelbindung dieses Methylidenrests an den Piperazinring gebunden.

Bevorzugte Verbindungen der Formel I sind solche, worin X Methylen und Z Wasserstoff bedeuten. Bevorzugte Analgetika der Formel I sind solche Verbindungen, worin R₁ die Hydroxylgruppe und R₅ Wasserstoff bedeuten. Bevorzugte neuroleptische Tranquilizer der Formel I sind solche Verbindungen, worin R₁ und R₅ Fluor bedeuten.

Die Erfindung betrifft auch pharmazeutisch zulässige Salze der Verbindungen der Formel I. Pharmazeutisch zulässige Säureadditionssalze der erfindungsgemässen Verbindungen sind insbesondere solche mit beliebigen geeigneten anorganischen oder organischen Säuren. Geeignete anorganische Säuren sind z.B. Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure und Phosphorsäure. Zu den geeigneten organischen Säuren gehören vor allem Carbonsäuren wie Essigsäure, Propionsäure, Glycolsäure, Milchsäure, Brenztraubensäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Cyclamensäure, Ascorbinsäure, Maleinsäure, Hydroxymaleinsäure und Dihydroxymaleinsäure, Benzoesäure, Phenyllessigsäure, 4-Aminobenzoessäure, 4-Hydroxybenzoessäure, Anthranilsäure, Zimtsäure, Salicylsäure, 4-Aminosalicylsäure, 2-Phenoxybenzoessäure, 2-Acetoxybenzoessäure, Mandelsäure, ferner Sulfonsäuren wie Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, β-Hydroxyethansulfonsäure. Auch nichttoxische Salze der Carboxylgruppen-haltigen Verbindungen der Formel I mit anorganischen oder organischen Basen fallen in den Rahmen der Erfindung. Hierzu gehören z.B. die Salze mit Alkalimetallen wie Natrium, Kalium und Lithium, Erdalkalimetallen wie Calcium und Magnesium, Leichtmetallen der Gruppe IIIA wie Aluminium, mit organischen Aminen wie primären, sekundären oder tertiären Aminen, z.B. mit Cyclohexylamin, Ethylamin, Pyridin, Methylaminoethanol und Piperazin. Die Salze können auf konventionelle Weise hergestellt werden, z.B., indem man eine Verbindung der Formel I mit der entsprechenden Säure umsetzt oder, wenn R₃ OH bedeutet, mit der entsprechenden Base.

Als Analgetika sind die Verbindungen der Formel I und ihre Diastereomeren brauchbar zur Linderung von Schmerz. Verbindungen der Formel I, worin R₁, R₅ oder sowohl R₁ als auch R₅ Halogen bedeuten, und deren einzelnen Diastereomere, sind zusätzlich brauchbar als neuroleptische Tranqui-

lizer. Neuroleptische Tranquilizer sind brauchbar zur Behandlung von Patienten mit Symptomen von Psychosen, z.B. bei Schizophrenie, von schweren Angstzuständen, Übererregung oder Aggressivität. Diese Mittel besitzen eine beruhigende Wirkung auf die psychomotorische Aktivität, sie führen einen allgemeinen Beruhigungszustand herbei, ohne Schlafbedürfnis hervorzurufen.

Die Verbindungen können allein oder in Form pharmazeutischer Zubereitungen an den jeweiligen Patienten verabreicht werden. Als Patienten in Frage kommen warmblütige Tiere wie Säugetiere, z.B. Katzen, Hunde, Schweine, Pferde, Kühe, Schafe, Menschen, Meerschweinchen, Mäuse und Ratten.

Die Verbindungen werden gewöhnlich in wirksamer Menge oral oder parenteral verabreicht, z.B. intravenös, intramuskulär, subkutan oder intracerebroventriculär (icv). Bei oraler Verabreichung beträgt die wirksame Menge im allgemeinen etwa 10 bis 500 mg/kg Körpergewicht pro Tag und vorzugsweise 10 bis 200 mg/kg. Bei parenteraler Verabreichung, ausser der Verabreichung icv, liegt die wirksame Menge insbesondere bei etwa 0,1 bis 100 mg/kg Körpergewicht pro Tag und vorzugsweise bei 0,1 bis 25 mg/kg. Bei icv-Verabreichung beträgt die wirksame Menge gewöhnlich etwa 0,1 bis 10 µg/kg pro Tag. Eine typische Dosiseinheit zur oralen Verabreichung enthält 10 bis 200 mg Wirkstoff. Bei parenteraler Verabreichung, abgesehen von icv, kann eine typische Dosiseinheit 10 bis 50 mg Wirkstoff, bei icv-Verabreichung 0,5 bis 5 µg enthalten.

Wie bereits erwähnt, sind die erfindungsgemässen Verbindungen als Analgetika brauchbar. Sie können in gleicher Weise eingesetzt werden wie met-Enkephalin, leu-Enkephalin und D-Alanyl²-met-enkephalin.

Die erfindungsgemässen Verbindungen bieten Vorteile gegenüber obigen bekannten Enkephalinen, insofern, als der Piperazinon-Rest beständiger ist gegen Proteolyse als der N-terminale Dipeptidrest bekannter Enkephaline, woraus eine längere Halbwertszeit unter physiologischen Bedingungen resultiert.

Eine feste Dosiseinheit kann konventioneller Art sein. So kann es sich beispielsweise um eine Kapsel wie eine gewöhnliche Gelatinekapsel handeln, die die erfindungsgemässe Verbindung und einen Träger enthält, z.B. Gleitmittel und inerte Füllstoffe wie Lactose, Rohrzucker und Maisstärke. Gemäss einer weiteren Ausführungsform werden die neuen Verbindungen mit konventionellen Tablettenbasen tablettiert, z.B. mit Lactose, Rohrzucker oder Maisstärke, in Kombination mit Bindemitteln wie Gummi acacia, Maisstärke oder Gelatine, Sprengmitteln wie Maisstärke, Kartoffelstärke oder Alginsäure und einem Gleitmittel wie z.B. Stearinsäure oder Magnesiumstearat. Auch eine ätherisch beschichtete feste Dosiseinheit ist geeignet. Beispielsweise kann man eine tablettierte Zubereitung einer Verbindung der Formel I mit einem Laminatüberzug versehen, der magensaftresistent ist.

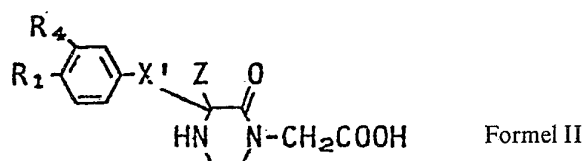
Zur parenteralen Verabreichung können die Verbindungen in Form injizierbarer Dosen einer Lösung oder Suspension in einem physiologisch zulässigen Verdünnungsmittel mit einem pharmazeutischen Träger verabreicht werden, der eine sterile Flüssigkeit wie Wasser oder Öl sein kann, wobei gegebenenfalls oberflächenaktive und andere pharmazeutisch zulässige Hilfsstoffe zugesetzt werden können. Beispiele für in diesen Präparaten brauchbare Öle sind solche aus Erdöl, tierischen, pflanzlichen oder synthetischen Ursprungs, z.B. Erdnussöl, Sojabohnenöl und Mineralöl. Im allgemeinen stellen Wasser, Kochsalzlösung, wässrige Dextroselösung und ähnliche Zuckerlösungen, Ethanol und Glycole wie Propylenglycol oder Polyethylenglycol bevorzugte flüssige Träger, insbesondere für injizierbare Lösungen, dar.

Die Verbindungen können auch in Form einer Depot-

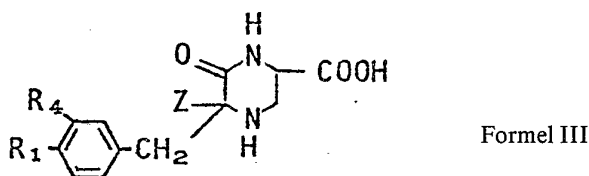
Injektion oder eines Implantats verabreicht werden, das so formuliert ist, dass verzögerte Abgabe des Wirkstoffs erfolgt. Der Wirkstoff kann zusammen mit einem geeigneten Träger zu Pellets oder kleinen Zylindern verpresst werden, die subkutan oder intramuskulär als Depot-Injektionen oder Implantate gegeben werden. Bei Implantaten können Inertmaterialien wie biologisch abbaubare Polymere oder synthetische Silikone eingesetzt werden, z.B. das Produkt «Silastic» (Silikonkautschuk, Hersteller Dow-Corning Corporation).

Die Salze der Verbindungen der Formel I zeigen gleiche analgetische und antipsychotische Wirkung wie die oben beschriebenen Verbindungen und stellen einen Teil vorliegender Erfindung dar.

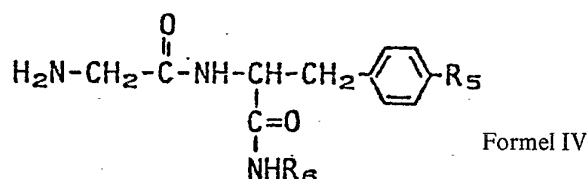
Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können hergestellt werden, indem man ein blockiertes Derivat einer 2-Piperazinon-1-essigsäure der Formel



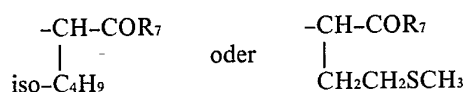
oder eine 6-Piperazinon-2-carbonsäure der Formel



mit einem Dipeptid oder Tripeptid der Formel



kuppelt, wobei in obigen Formeln R₆ Wasserstoff, einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, einen der Reste



worin R₇ Methoxy, Amino, Alkylamino oder Dialkylamino bedeutet, wobei der Alkylanteil geradkettig oder verzweigt ist und 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist, X' die Methylen-, Thio-, Carbonyl-, eine blockierte Carbonyl- oder blockierte Hydroxymethylengruppe oder, falls Z Alkyl ist, die Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe darstellen, oder X' zusammen mit Z den Methylidenrest bildet und R₁, R₄, R₅ und Z die vorstehend angegebene Bedeutung besitzen, worauf die Schutzgruppen entfernt werden.

Geeignete Schutzgruppen für das Stickstoffatom in 4-Stellung des Piperazinon-Rests sind bekannt, hierzu gehören z.B. tertiäre Alkoxy-carbonylgruppen wie der tert.-Butoxycarbonyl(t-boc)- und Amyloxycarbonylrest, der Benzyloxycarbonylrest und substituierte Benzyloxycarbonylreste, Cycloalkoxycarbonyl- und Vinyloxycarbonylreste. Geeignete Reagenzien und Reaktionsbedingungen zum Blockieren und Entblockieren von Stickstoffatomen sind von M. Bodanzsky et al., *Peptide Synthesis*, 2. Aufl. (John Wiley and Sons), S. 18-49 (1967) und in der US-PS 3 905 981 beschrieben. Die

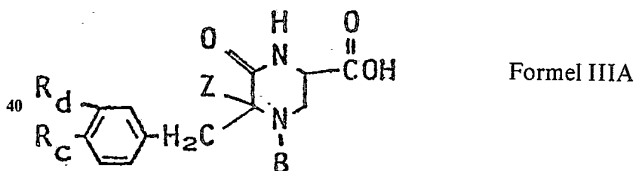
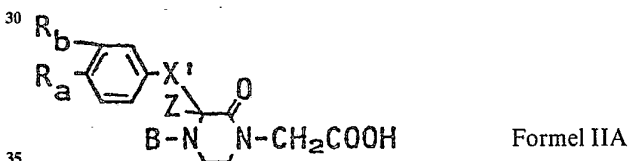
bevorzugte Schutzgruppe für den Stickstoff ist der tert.-Butoxycarbonylrest.

Geeignete Schutzgruppen für Hydroxyl-Substituenten, die vorliegen, wenn X = -CHOH oder R₁ die Hydroxylgruppe bedeuten, sind ebenfalls bekannt. Hierzu gehören insbesondere der Benzyl-, Methyl- und tert.-Butylrest, Trialkylsilylreste, wie z.B. der t-Butyldimethylsilylrest, 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.

Geeignete 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 Estergruppe, die vorliegt, wenn R₇ = -OCH₃ bedeutet, kann ebenfalls nach bekannten Methoden unter Bildung von Säuren der Formel I abgespalten werden, ferner kann sie nach bekannten Methoden mit Ammoniak oder primären Aminen umgesetzt werden unter Bildung von Amiden der Formel I.

Die Umsetzung der vorstehend beschriebenen blockierten Derivate der Formel IIA oder IIIA



worin R_a oder R_c Wasserstoff, blockiertes Hydroxyl oder Halogen und R_b und R_d Wasserstoff oder R_a und R_b oder R_c und R_d beide blockierte Hydroxylgruppen bedeuten, B eine geeignete Stickstoff-blockierende Gruppe darstellt und X' und Z die vorstehend angegebenen Bedeutungen besitzen, mit Verbindungen der Formel IV kann bei Temperaturen von etwa -10 bis 25°C während etwa 1/2 bis 24 Std. in einem geeigneten Lösungsmittel, wie wasserfreiem Tetrahydrofuran, Chloroform, Methylenchlorid oder Dioxan, erfolgen. Bedeutet R₇ die Methoxygruppe, so wird gewöhnlich nach der Kupplung einer Verbindung der Formel IIA oder IIIA mit einer Verbindung der Formel IV das erhaltene Produkt hydrolysiert unter Entfernung der Methylestergruppe, wobei man z.B. mit Lithiumhydroxid und anschließender Behandlung mit kalter verdünnter Salzsäure arbeitet, oder das Produkt kann in ein Amid überführt werden durch Umsetzung mit Ammoniak oder einem Alkyl- oder Dialkylamin.

Bedeutet R_a oder R_c eine blockierte Hydroxylgruppe, so kann die Schutzgruppe nach Standardverfahren entfernt werden. Ist z.B. R_a oder R_c ein Benzyloxylrest, so kann die Benzylgruppe entfernt werden durch katalytische Hydrierung oder Behandlung mit Fluorwasserstoff, z.B. durch Umsetzung mit Pyridin-HF in Tetrahydrofuran bei 0 bis 50°C in Gegenwart eines Säurefängers wie Anisol; bedeutet X' eine MEM-blockierte -CHOH-Gruppe, so kann man die Methoxyethoxy-

tigen oder verzweigten C₁-C₄-Alkylrest, so kann man den Ester der Formel V direkt mit Ammoniak oder einem C₁-C₄-Alkylamin umsetzen unter Bildung der Verbindung der Formel IV, worin R₆ Wasserstoff oder einen C₁-C₄-Alkylrest 5 bedeutet.

Die Säure der Formel V kann mit einem geeigneten Kupplungsreagens umgesetzt und mit einem Amin der Formel H_2NR_6 verknüpft werden, worin R_6 die für Formel IV angegebene Bedeutung besitzt. Geeignete chemische Verfahren ¹⁰ zum Verknüpfen von Aminosäuren sind bekannt, z.B. das Verfahren mit gemischten Anhydriden, siehe J. Matsoukas et al., J. Org. Chem., 42, 2105 (1977) oder die von M. Bodanzsky et al., loc. cit., S. 85-136 beschriebenen Verfahren.

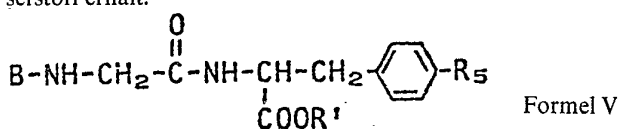
¹⁵ Beispiele für Kupplungs- oder Kondensationsmittel sind 1-Ethoxycarbonyl-2-ethoxy-1,2-dihydrochinolin (EEDQ), Säurechloride wie Pivaloylchlorid und Chlormeisensäureisobutylester, 3-Alkyloxazolidin-2,5-dione, 1,1-Carbonyldiimidazol und Carbodiimide wie Dicyclohexylcarbodiimid.

Der Kupplungsreaktion folgt gewöhnlich die Entfernung
 20 der Stickstoff blockierenden Gruppe, z.B. durch Behandlung
 mit Trifluoressigsäure oder gasförmigem Chlornasserstoff
 (siehe vorstehende Beschreibung) und der die Hydroxyl- und
 Ketogruppe blockierenden Gruppen, die vorliegen können,
 wenn R₁ die Hydroxylgruppe und X den Hydroxymethylen-
 25 oder Carbonylrest bedeuten, wobei man eine unblockierte
 Verbindung der Formel I erhält.

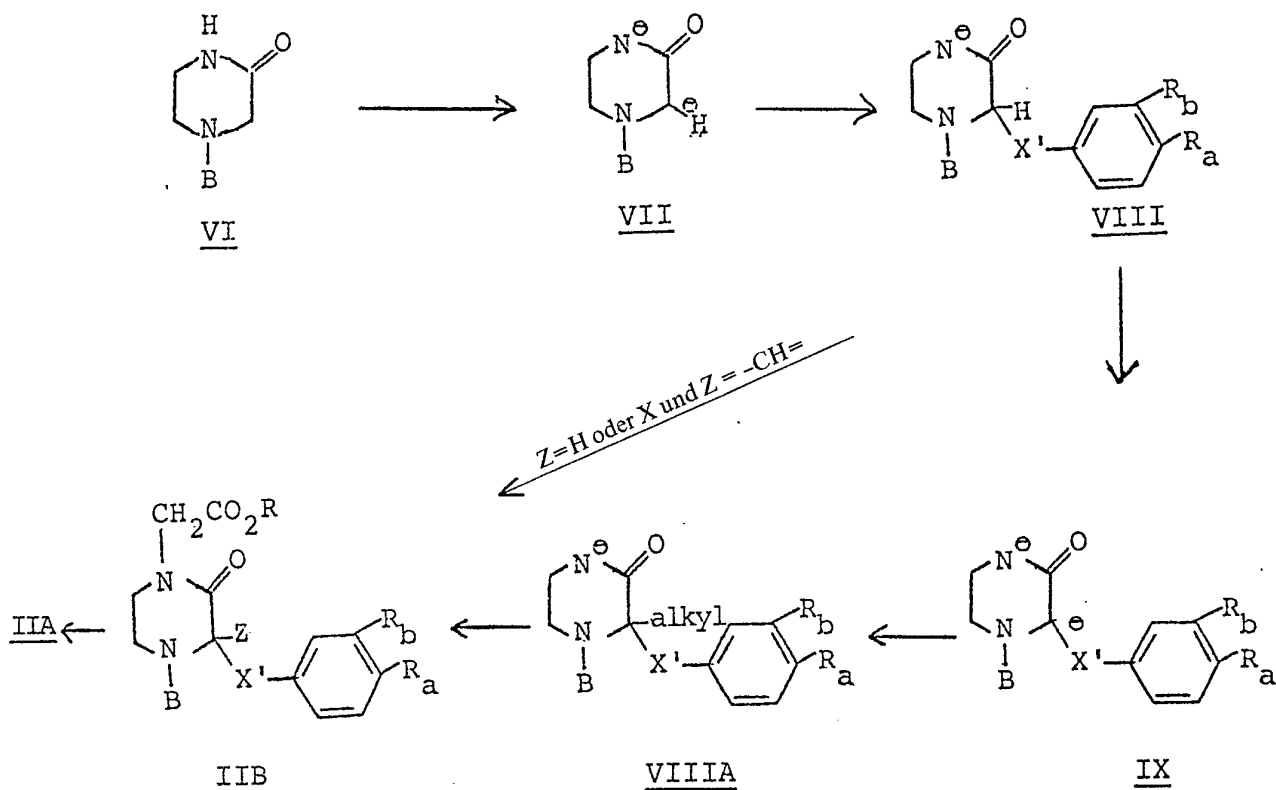
Die Verbindungen der Formel IV können hergestellt werden, indem man ein N-blockiertes Glycin z.B. N-t-boc-Glycin, d.h. Glycin, dessen Stickstoffatom durch den tertiären Butoxycarbonylrest geschützt ist, mit einem C₁-C₄-Alkylester, beispielsweise dem Methylester, von R₅-substituiertem Phenylalanin kuppelt unter Bildung eines C₁-C₄-Alkylesters der Verbindung der Formel V, worin R' einen C₁-C₄-Alkylrest bedeutet, der hydrolysiert werden kann, z.B. mit Lithiumhydroxid und anschliessendem Ansäuern mit kalter verdünnter Säure, wobei man die Säure mit R' = Wasserstoff erhält:

Eine Verbindung der Formel I kann auch hergestellt werden durch Ausbildung einer Peptidbindung zwischen der Verbindung der Formel IIA oder IIIA und einem Glycinester und anschließende Umsetzung des Produkts unter Bildung zusätzlicher Peptidbindungen mit R₅-substituiertem Phenylalanin und dann mit einer Verbindung der Formel H₂NR₆, worauf nach bekannten Standardverfahren die Schutzgruppen entfernt werden.

Verbindungen der Formel IIA können durch Alkylierung des Dianions hergestellt werden, das man vorzugsweise durch Metallisierung eines 4-tert.-Alkoxy-carbonyl-2-piperazinons nach dem allgemeinen Reaktionsschema I erhält:



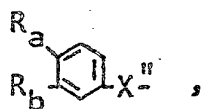
Bedeutet R_6 in Formel IV Wasserstoff oder einen geradket-



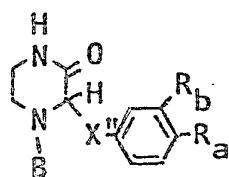
Piperazinon kann mit einem Blockierungsmittel umgesetzt werden, vorzugsweise einem Blockierungsmittel mit tertiärem Alkoxy-carbonylrest, wie z.B. 2-(t-Butoxycarbonyloxyimino)-2-phenyl-acetonitril (BOC-ON), t-Butoxycarbonylazid oder Chlorameisensäure-t-amy-lester, in Gegenwart eines wasserfreien Lösungsmittels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

Das Dianion der Formel VII wird gewöhnlich durch Umsetzung des blockierten Piperazinons der Formel VI mit einem geringen Überschuss über 2 Äquivalente, vorzugsweise mit etwa 2,21 Äquivalenten, einer ein Dianion erzeugenden starken Base gebildet, wobei als Basen 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 gebildet werden kann, wie z.B. n-Butyllithium mit einem Dialkylamin wie Diisopropylamin. Das Piperazinon der Formel VI kann mit der Base in Gegenwart eines Ätherlösungsmittels, wie Diethylläther, 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 Std. und vorzugsweise etwa 3 Std. umgesetzt werden, wobei man ein Dianion der Formel VII erhält.

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



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

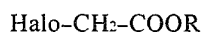


Formel VIII B

erhalten kann, worin X'' die Methylen-, Carbonyl-, Hydroxymethylen-, Thio-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe bedeutet.

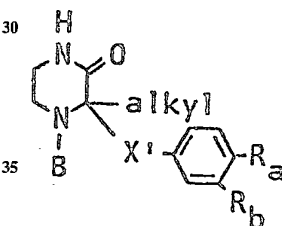
Die gereinigte Verbindung der Formel VIII B kann mit einem geeigneten Blockierungsreagens umgesetzt werden, wenn X die Carbonyl- oder Hydroxymethylengruppe darstellt, oder man kann dehydratisieren, wenn X'' in Formel VIII B die Hydroxymethylengruppe ist und man eine Verbindung der Formel I anstrebt, worin X und Z zusammen den Methylidenrest bilden. Ist Z kein C₁-C₄-Alkylrest, so wird gewöhnlich die geschützte Verbindung der Formel VIII B, worin X'' die Methylen- 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., vor-

zugsweise 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 werden kann, worin Halo Chlor, Brom oder Iod und R einen C₁-C₄-Alkylrest bedeutet. Dann kann erneut 1 bis 24 Std. bei etwa 0 bis 50°C gerührt werden, wobei man einen Ester der Formel IIB erhält, der gewöhnlich nach Standardmethoden hydrolysiert wird, z.B. durch Umsetzung mit wässrigem Lithiumhydroxid in einem niederen Alkohol während 1/20 bis 4 Std., vorzugsweise während etwa 1/2 Std., wobei man eine N⁴-geschützte, 3-substituierte 2-Oxo-1-piperazinessigsäure der Formel IIA erhält, worin Z Wasserstoff bedeutet.

Bedeutet Z einen geradkettigen C₁-C₄-Alkylrest, so kann 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 werden, wobei man das Dianion der Formel IX erhält. Das Dianion wird gewöhnlich mit einem Alkylhalogenid, wie Methyljodid oder Ethylchlorid, umgesetzt, unter Bildung des 3,3-disubstituierten Monoanions der Formel VIIIA, das nach der Aufarbeitung eine Verbindung der Formel VIIIC liefern kann:

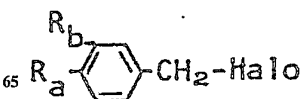


Formel VIIIC

Diese wird gewöhnlich mit einem geringen Überschuss über 1 Äquivalent einer starken Base und dann mit einem α-Halogenessigsäureester, wie vorstehend beschrieben, umgesetzt und dann hydrolysiert, wobei man eine N⁴-geschützte 3,3-disubstituierte 2-Oxo-1-piperazinessigsäure der Formel IIA erhalten kann.

Die Reaktionsfolge kann auch ohne Unterbrechung durchgeführt werden. Ein Monoanion der Formel VIII, worin X' Methylen oder Thio bedeutet, das man z.B. durch Umsetzung eines elektrophilen Reagenses mit dem Dianion VII erhält, kann ohne Isolierung mit dem α-Halogenessigsäureester umgesetzt werden zur Verbindung der Formel IIB, worin Z Wasserstoff bedeutet. Ein Monoanion der Formel VIII, worin X' eine Methylen-, Thio-, Carbonyl-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe darstellt, kann ohne Isolierung mit 1,1 Äquivalenten einer starken Base gemäß obiger Beschreibung umgesetzt werden, und das resultierende Dianion der Formel IX wird dann in der Regel mit einem Alkylhalogenid und einer α-Halogenessigsäure unter Bildung von Verbindungen der Formel IIB, worin Z einen Alkylrest bedeutet, alkyliert.

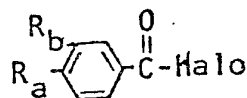
Zur bevorzugten Herstellung von Verbindungen der Formel IIA mit X' = Methylen geeignete elektrophile Reagenzien sind Benzylhalogenide der Formel



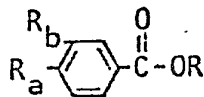
worin Halo Brom, Chlor oder Iod bedeutet und Ra und Rb die vorstehend angegebenen Bedeutungen besitzen. Die Benzyl-

halogenide sind bekannte Verbindungen, die im Handel erhältlich oder nach bekannten Methoden herstellbar sind.

Zur Herstellung von Verbindungen der Formel IIA mit $X' = \text{Carbonyl}$ bevorzugt 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 C_1 - C_4 -Alkylrest darstellt. Die Benzoylhalogenide und Benzoatester sind bekannte Verbindungen, die im Handel erhältlich oder nach bekannten Methoden herstellbar sind.

Bedeutet X die Carbonylgruppe und Z Wasserstoff, so sollte man die Carbonylgruppe eines Ketons der Formel VIIIB mit einem blockierenden Reagens umsetzen, ehe man die Alkylierung des 1-ständigen Stickstoffatoms im Piperazinring in Angriff nimmt. Beispielsweise kann man ein cyclisches Ketal bilden 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. Die Umsetzung erfolgt vorzugsweise 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 entfernen kann, typischerweise unter Verwendung einer Dean-Stark-Falle. Beispiele für Alkylenglycole sind das 1,2-Ethandiol, welches die Carbonylgruppe in eine Ethylendioxymethylen-Gruppe überführt, und das 2,2-Dimethyl-propan-1,3-diol, welches aus der Carbonylgruppe einen 2,2-Dimethylpropylendioxymethylenrest macht. Ebenso kann man ein Dialkylketal bilden 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. Da bei der Bildung von Ketalen bevorzugt saure Bedingungen angewandt werden, ist es möglich, dass die den Stickstoff blockierende Gruppe während der Reaktion vom Piperazinring entfernt wird, weshalb es erforderlich wird, das Stickstoffatom des Ketal-substituierten Derivats erneut zu schützen. Man kann ein Dialkylhydrazon bilden, z.B. durch Umsetzung des Ketons bei der Rückflusstemperatur eines alkoholischen Lösungsmittels mit einem unsymmetrischen Dialkylhydrazin wie Dimethylhydrazin. Die Entfernung der Schutzgruppe vom Carbonylrest kann vor der Kupplung der Verbindungen der Formeln IIA und IV erfolgen oder aber, vorzugsweise, danach.

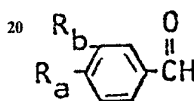
Bedeutet X eine ungeschützte Carbonylgruppe und R_a eine geschützte Hydroxylgruppe, so kann die Schutzgruppe nicht durch katalytische Hydrierung aus dem Polypeptid-Derivat der Formel I entfernt werden.

Bedeutet X den Hydroxymethylenrest, so kann man das Dianion der Formel VII mit einem Benzoylhalogenid oder einem Benzoessäureester der obigen Art umsetzen, wobei man ein Keton oder geschütztes Keton der Formel IIA erhält. Das Keton oder das geschützte Keton kann mit einem Polypeptid der Formel IV unter Bildung einer Verbindung der Formel I verknüpft werden, worin X die Carbonylgruppe bedeutet, die dann vorzugsweise selektiv reduziert wird unter Bildung

einer Verbindung der Formel I, in der X die Hydroxymethylen-Gruppe ist.

Beispielsweise wird das Keton der Formel I in einem Lösungsmittel wie Essigsäure, Ethylacetat oder einem niederen aliphatischen Alkohol wie Methanol oder Isopropanol gelöst, und die Lösung kann in Gegenwart von Wasserstoff von etwa 101 325 bis etwa 405 300 Pa Druck bei Raumtemperatur, d.h. bei etwa 20 bis 25°C in Gegenwart eines Platin- oder Rhodiumkatalysators und von mindestens 1 Äquivalent einer Säure gerührt werden, bis 1 Äquivalent Wasserstoff aufgenommen wurde; die Reduktion kann auch während etwa 1/2 bis 8 Std. bei einer Temperatur von 0°C bis zur Rückflusstemperatur eines niederen aliphatischen Alkohols wie Methanol oder Ethanol mit einem Metallborhydrid wie z.B. Natriumborhydrid oder Kaliumborhydrid ausgeführt werden.

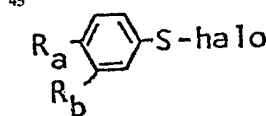
Bedeutet ferner X die Hydroxymethylen-Gruppe, oder bilden X und Z zusammen einen Methylidenrest, so kann das Dianion der Formel VII mit einem Benzaldehyd der Formel



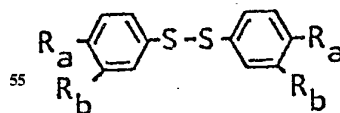
umgesetzt werden, worin R_a und R_b die vorstehend angegebenen Bedeutungen besitzen. Die resultierende Verbindung der Formel VIIIB, worin X'' Hydroxymethylen bedeutet, oder deren Alkoxidion, kann während etwa 1/2 bis 16 Std. und vorzugsweise während etwa 1/2 Std. mit einem Acylhalogenid wie Acetylchlorid umgesetzt werden, wobei man die dehydrierte Verbindung erhält, in der X und Z zusammen die Methylidengruppe bilden, oder man kann mit einem Hydroxylgruppen blockierenden Reagens umsetzen zwecks Bildung des geschützten Derivats. 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 3 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.

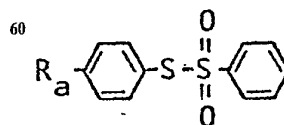
Bedeutet X die Thiogruppe, so wird bevorzugt das Dianion der Formel VII mit einem Benzolsulfonylhalogenid der Formel



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

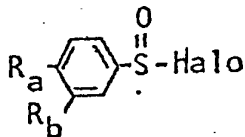


oder mit einem Sulfonylthioessigsäureester der Formel



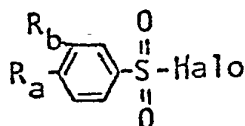
umgesetzt, worin R_a , R_b und Halo die vorstehend angegebenen Bedeutungen besitzen. Die obigen Verbindungen sind bekannt oder können nach bekannten Methoden hergestellt werden.

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



umgesetzt werden, 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 gewöhnlich das Dianion der Formel VII mit einem Sulfonylhalogenid der Formel



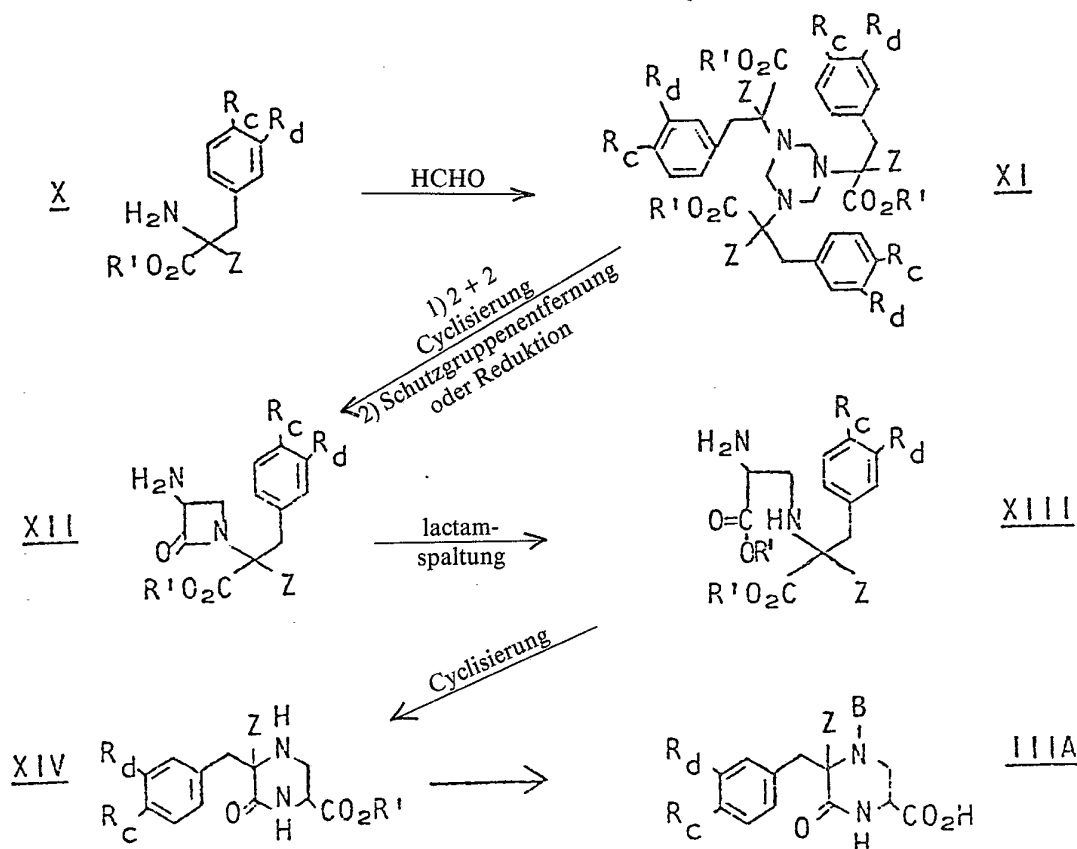
umgesetzt, worin R_a, R_b und Halo die vorstehend angegebenen Bedeutungen besitzen. Auch diese Verbindungen sind bekannt oder können nach bekannten Methoden hergestellt werden.

Bedeutet Z einen geradkettigen C₁-C₄-Alkylrest, so kann man die Reihenfolge der Alkylierung umkehren, wobei gewöhnlich das Dianion der Formel VII mit einem entsprechenden Alkylhalogenid und das regenerierte Dianion mit einem elektrophilen Reagens der oben genannten Art umgesetzt wird unter Bildung einer Verbindung der Formel VIIIC, die ihrerseits mit einer Base das Monoanion ergibt und dann bevorzugt 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 durch reduktive Cyclisierung des entsprechenden (N-Benzyl-N-cyanomethyl)phenylalanin-Derivats nach dem allgemeinen Verfahren der DOS 2 438 965, unter anschließender Debenzylierung und folgendem 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 einer beliebigen 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 können, worauf die einzelnen Enantiomeren bevorzugt durch Behandlung mit wässriger Base, Extraktion in ein geeignetes Lösungsmittel, wie z.B. Ethylenchlorid, Ethylacetat oder Benzol, und Eindampfen des Extrakts zur Trockne regeneriert werden. Der getrennte Ester kann dann entblockiert werden, wobei man das Einzel-Enantiomer des Esters IIA erhält.

Verbindungen der Formel IIIA werden bevorzugt nach dem Reaktionsschema II gebildet:



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, kann 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 Std. umgesetzt werden unter Bildung eines trimären Produkts, d.h. des 1,3,5-Triazintriacetats der Formel XI, das üblicherweise nach Standardverfahren isoliert wird, z.B. durch Extraktion in ein organisches Lösungsmittel und 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 gewünschten Verbindungen verwendet.

Das 1,3,5-Triazintriessigsäurederivat der Formel XI kann durch Behandlung mit einer Lewis-Säure gespalten werden und das resultierende Methylenimin wird in der Regel einer 2+2-Cycloadditionsreaktion mit einem Überschuss an Aminoacetyl-Reagens in Gegenwart einer starken tertiären Aminbase wie Triethylamin oder Diazabicyclononan unterworfen. Die Umsetzung erfolgt vorzugsweise 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 BF₃·ET₂O in trockenem Methylenchlorid unter Argon zugetropft, und nach dieser Zugabe kann ein gleicher Überschuss Triethylamin, das über Kaliumhydroxid getrocknet worden war, zugetropft werden, wobei die Temperatur insbesondere bei -25 bis -5°C gehalten wird und man die Reaktion 2 bis 3 Std. bei -20 bis -5°C weiterlaufen lässt. Dann wird die Reaktion im allgemeinen gestoppt und das resultierende Gemisch von diastereomeren N-substituierten β-Lactamen kann in konventioneller Weise isoliert werden, z.B. durch Extraktion oder Chromatographie. Der Rückstand des Aminoacetylcycloadditionsreagens wird üblicherweise 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_c den Benzyloxyrest, so kann bei dieser Hydrierung auch der Phenolrest debenzilyliert werden, so dass der Hydroxylsubstituent R₁ erneut blockiert werden muss. Verwendet man z.B. 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 in der Regel 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, vorzugsweise bei einer Temperatur von 0°C bis zur Siedetemperatur des Lösungsmittels und insbesondere etwa bei Raumtemperatur oder 25°C, wobei die Reaktionszeiten 4 bis 48 und vorzugsweise etwa 24 Std. betragen.

Die resultierenden β-Lactame der Formel XII können nach Standardmethoden isoliert werden, z.B. durch Lösung in einem organischen Lösungsmittel, Filtrieren und Abdunsten des Lösungsmittels, dann wird gewöhnlich in einem Alkohol der Formel R'OH gelöst. Die Lösung wird vorzugsweise 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 kann cyclisiert werden, 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 in der Regel 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 im allgemeinen spontan in Abwesenheit zugesetzter Base in polaren protischen Lösungsmitteln wie Methanol im Verlauf von etwa 3 Tagen.

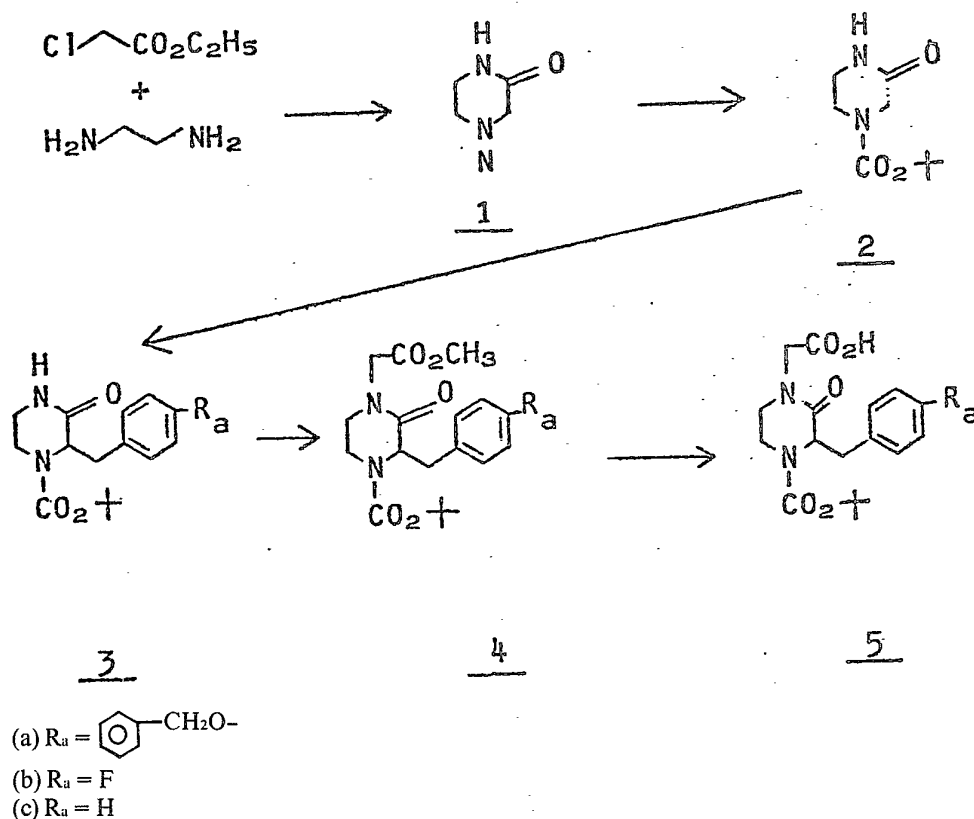
Nach der Cyclisierung kann die Verbindung der Formel XIV nach Standardverfahren isoliert werden, die 4-Stellung des Piperazinsrings wird gewöhnlich in konventioneller Weise mit einem Blockierungsmittel geschützt, dann kann der Ester hydrolysiert werden und man erhält eine Verbindung der Formel IIIA.

Das vorstehend beschriebene bevorzugte Verfahren liefert ein Gemisch diastereomerer 6-Oxo-2-piperazincarbonsäurederivate. Arbeitet man z.B. 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 IIIA oder den blockierten Ester aus der Verbindung XIV durch fraktionierte Kristalli-

sation oder Chromatographie in die einzelnen Diastereomeren zerlegen.

Die Herstellung der erfindungsgemässen Verbindungen sowie auch der Zwischenprodukte wird durch folgende Beispiele illustriert. In der folgenden Beschreibung bedeuten ph

den Phenylrest, CO₂+ 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 g $1,0 \times 10^{-2}$ Mol) und 15 ml mit Molekularsieb getrocknetem Tetrahydrofuran wird eine Lösung von Di-tert.-butyl-dicarbonat (2,4 g, $1,1 \times 10^{-2}$ Mol) in 5 ml mit Molekularsieb getrocknetem Tetrahydrofuran zugetropft. 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 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 ml trockenem Diisopropylamin ($5,5 \times 10^{-2}$ Mol) und 25 ml trockenem Tetrahydrofuran wird unter Argon bei 0°C eine Hexanlösung von n-Butyllithium (21,2 ml, $5,5 \times 10^{-2}$ Mol) zugetropft. Nach ½stündigem Rühren bei 0°C wird eine Lösung von t-boc-Piperazinon (2) (5,0 g, $2,5 \times 10^{-2}$ Mol) und 125 ml trockenem Tetrahydrofuran zugetropft. Das resultierende Gemisch wird 3 Std. bei 0°C gerührt, dann wird eine Lösung von p-Benzyloxybenzylchlorid (6,40 g, $2,75 \times 10^{-2}$ Mol) in 20 ml trockenem Tetrahydrofuran über einen Tropftrichter zugetropft. 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 Diethylether 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 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-Benzyloxybenzylchlorid 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)piper-

azinon 3a (2,66 g, $6,72 \cdot 10^{-3}$ Mol) in 20 ml trockenem Tetrahydrofuran wird unter Argon bei Raumtemperatur Natriumhydrid portionsweise zugesetzt (0,30 g, $7,4 \cdot 10^{-3}$ Mol, 59% Öldispersion). Nach ½stündigem Rühren bei Raumtemperatur wird eine Lösung von 0,62 ml α -Bromessigsäuremethylester (7,4 $\cdot 10^{-3}$ Mol) mit einem Tropftrichter zugegeben. Dann wird das Reaktionsgemisch über Nacht gerührt, in Wasser gegossen und dreimal mit Diethylether 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/CHCl₃) 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 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 ml (2,2 Millimol) Diisopropylamin in 2 ml trockenem Tetrahydrofuran von 0°C wird unter Argon mit Hilfe eines Tropftrichters eine Hexanlösung von n-Butyllithium (0,9 Milliliter, 2,2 Millimol) zugetropft. Nach etwa ½ Std. wird eine Lösung von t-boc-Piperazinon (2) (0,200 g, 1,0 Millimol) in 5 ml Tetrahydrofuran aus einem Tropftrichter zugetropft. Die resultierende Lösung wird bei 0°C während 3 Std. metalliert, dann wird eine Lösung von 0,256 g (1,1 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 ml (1,1 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-piperazinonacetat 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 und in einen Scheidetrichter gefüllt und dort mit 0,5-molarer 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 Dünnschichtenchromatogramm an Silicagel-Platten homogen ist. Die Struktur der Verbindung 5a wurde durch das NMR-Spektrum ermittelt: (CDCl₃) δ 1,27 (s, 9, t-boc), 3,09–4,07 (m, 8, Methylen-30 gruppen), 4,68 (t, 1, C₃-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

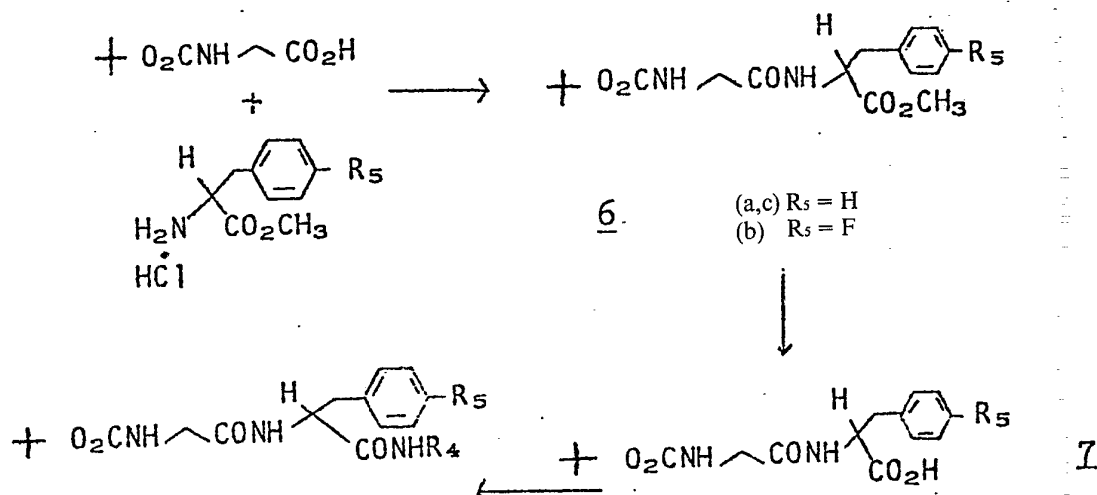
4-(t-Butoxycarbonyl)-2-oxo-3-(4-fluorbenzyl)-1-piperazin-40 essigsäure (5b)

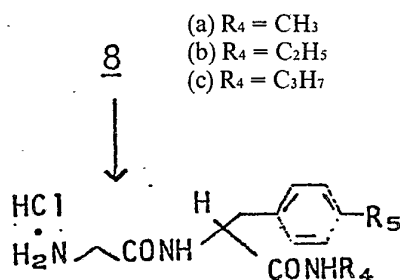
Ersetzt man im Verfahren von Beispiel 5a die Verbindung 4a durch die Verbindung 4b, so erhält man die Titelverbindung.

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.





- (a) $\text{R}_4 = \text{CH}_3$
 (b) $\text{R}_4 = \text{C}_2\text{H}_5$
 (c) $\text{R}_4 = \text{C}_3\text{H}_7$

9

Beispiel 6a

N-[N-(t-Butoxycarbonyl)glycyl]-L-phenylalanin-methylester (6a)

t-Boc-glycin (1,75 g, $1,00 \cdot 10^{-2}$ Mol), L-Phenylalanin-methylester-hydrochlorid (2,16 g, $1,00 \cdot 10^{-2}$ Mol) und N-Ethoxycarbonyl-2-ethoxy-1,2-dihydrochinolin (2,47 g, $1,00 \cdot 10^{-2}$ Mol) und 50 ml Methylenchlorid werden 16 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird dann nacheinander zweimal mit 0,5-molarer wässriger Salzsäure und mit gesättigter wässriger Natriumbicarbonatlösung gewaschen und dann über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abfiltrieren des Trocknungsmittels und Einengen des Filtrats erhält man die Titelverbindung als sehr viskoses, nahezu farbloses Öl, das auf dünnschichtenchromatographischen Silicagel-Platten homogen erscheint und dessen Struktur durch das NMR-Spektrum bestätigt wurde;

NMR (CDCl_3) δ 1,42 (s, 9, t-boc), 3,02 (d, 2, benzyliche Methylengruppe), 3,59 (s, 3, Ester), 7,13 (s, 5, aromatisch).

Beispiel 6b

N-[N-(t-Butoxycarbonyl)glycyl]-4-fluorphenylalanin-methylester (6b)

1,8 g (10 Millimol) 4-Fluorphenylalanin werden in 3,0 ml Methanol suspendiert, die Suspension wird unter Stickstoff auf -10°C abgekühlt, dann werden 0,81 ml Thionylchlorid zugetropft, wobei man die Temperatur bei oder unter -2°C hält, danach wird noch 1 Std. bei -5 bis -10°C gerührt. Dann werden etwa 10 ml Methanol zugesetzt und die Lösung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Lösung im Vakuum eingeeengt und der Rückstand wird mit trockenem Äther verrieben und abfiltriert, wobei man das Hydrochloridsalz des 4-Fluorphenylalanin-methylesters vom 177,5 bis 178°C erhält. Verwendet man dieses Esterhydrochlorid anstelle des L-Phenylalanin-methylester-hydrochlorid im Verfahren von Beispiel 6a, so erhält man die Titelverbindung 6b.

Beispiel 7a

N-[N-(t-Butoxycarbonyl)glycyl]-L-phenylalanin (7a)
 t-Boc-gly-phe- OCH_3 , 6a, (9,2 g, $2,7 \cdot 10^{-2}$ Mol), 1-molares wässriges LiOH (30 ml, $3,0 \cdot 10^{-2}$ Mol) und 100 ml Methanol werden 2 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird die Hauptmenge Methanol abgedunstet. Das Konzentrat wird mit 10 ml Wasser verdünnt und in einen Scheidetrichter überführt. Dann wird das Gemisch mit 50 ml 1-molarer wässriger Salzsäure angesäuert und viermal mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten Chloroformextrakte werden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen und dann über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abfiltrieren des Trocknungsmittels und Einengen des Filtrats erhält man einen Schaum, der beim Verreiben mit Diethyläther/Hexan die Titelverbindung 7a in Form eines farblosen Feststoffs ergibt. Dieser kristallisiert aus Ethylacetat/Hexan in Form farbloser Nadeln, Ausbeute 6,3 g (71%), F. 138 bis 141°C .

15

Beispiel 7b

N-[N-(t-Butoxycarbonyl)glycyl]-4-fluorphenylalanin (7b)
 Verwendet man im Verfahren von Beispiel 7a die Verbindung 6b, so erhält man die Titelverbindung.

20

Beispiel 8a

N α -[N-(t-Butoxycarbonyl)glycyl]-N-methyl-L-phenylalaninamid (8a)

Zu einer Lösung von t-boc-gly-phe 7a (5,3 g, $1,6 \cdot 10^{-2}$ Mol) in 80 ml trockenem Tetrahydrofuran werden unter Argon bei -10°C nacheinander 2,5 ml Triethylamin ($1,8 \cdot 10^{-2}$ Mol) und 2,4 ml Chlorameisensäureisobutylester ($1,8 \cdot 10^{-2}$ Mol) zugegeben. Das resultierende Gemisch wird 10 min bei -10°C gerührt, dann wird ein frisch neutralisiertes Gemisch aus 3,3 g Methylaminhydrochlorid ($4,9 \cdot 10^{-2}$ Mol), 6,9 ml Triethylamin ($4,9 \cdot 10^{-2}$ Mol), 80 ml Tetrahydrofuran und 40 ml Wasser auf einmal zugesetzt. Das Kühlbad wird entfernt und das Gemisch wird auf Raumtemperatur erwärmen gelassen. Dann wird das Gemisch über Nacht gerührt und anschließend mit gesättigter wässriger Natriumbicarbonatlösung behandelt. Das wässrig-alkalische Gemisch wird dreimal mit Diethyläther und zweimal mit Methylenchlorid extrahiert. Die Ätherextrakte werden vereinigt und mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, die Methylenchloridextrakte werden ebenso behandelt. Dann werden Äther- und Methylenchloridextrakte vereinigt und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abfiltrieren des Trocknungsmittels und Einengen des Filtrats erhält man einen gelblichen Schaum, der mit Diethyläther verrieben wird. Dabei entsteht die Titelverbindung 8a als farbloser Feststoff, der aus wässrigem Ethanol in Form farbloser verfilzter Nadeln kristallisiert. Die Ausbeute beträgt 4,1 g (74%), F. 158 bis 160°C . Auf analoge Weise wird t-boc-gly-phe-Ieu-NHEt aus der Verbindung 7a und Leucinethylamid hergestellt.

50

Beispiel 8b

N α -[N-(t-Butoxycarbonyl)glycyl]-N-ethyl-4-fluorphenylalaninamid (8b)

Zu 12 g gekühltem flüssigem Ethylamin, das sich in einem kleinen Druckgefäß befindet, werden 2,8 g t-boc-gly-4-F-phe- OCH_3 (b) zugegeben und die Lösung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Beim Abdunsten des Lösungsmittels erhält man einen Feststoff, der beim Umkristallisieren aus 95% Ethanol die Verbindung 8b vom F. 181 bis $182,5^\circ\text{C}$ liefert. Die Verbindung 8b kann auch aus der Verbindung 7b nach dem Verfahren von Beispiel 8a hergestellt werden.

60

Beispiel 8c

N α -[N-(t-Butoxycarbonyl)glycyl]-N-(n-propyl)-L-phenylalaninamid (8c)

Verwendet man im Verfahren von Beispiel 8b die Verbindung 6a anstelle der Verbindung 6b und n-Propylamin anstelle von Ethylamin, so erhält man die Verbindung 8c, die

aus Ethylacetat/Cyclohexan/Methanol in Form eines weissen Feststoffs vom F. 166 bis 167,5°C kristallisiert.

Beispiel 9a

N α -Glycyl-N-methyl-L-phenylalaninamid-hydrochlorid (9a)

Durch eine Lösung von t-boc-gly-phe-NHCH₃ 8a (9,2 g, $2,7 \cdot 10^{-2}$ Mol) in 200 ml Methanol wird gasförmiger Chlorwasserstoff geleitet. Nach einer halben Stunde wird das Methanol bei vermindertem Druck abgedunstet, wobei ein klares farbloses Öl zurückbleibt, das beim Verreiben mit Diethyläther kristallisiert unter Bildung der Titelverbindung 9a in Form eines farblosen Pulvers vom F. 220 bis 223°C. Auf gleiche Weise wird gly-phe-leu-NHCH₃·HCl aus dem entsprechenden t-boc-Derivat gebildet.

Beispiel 9b

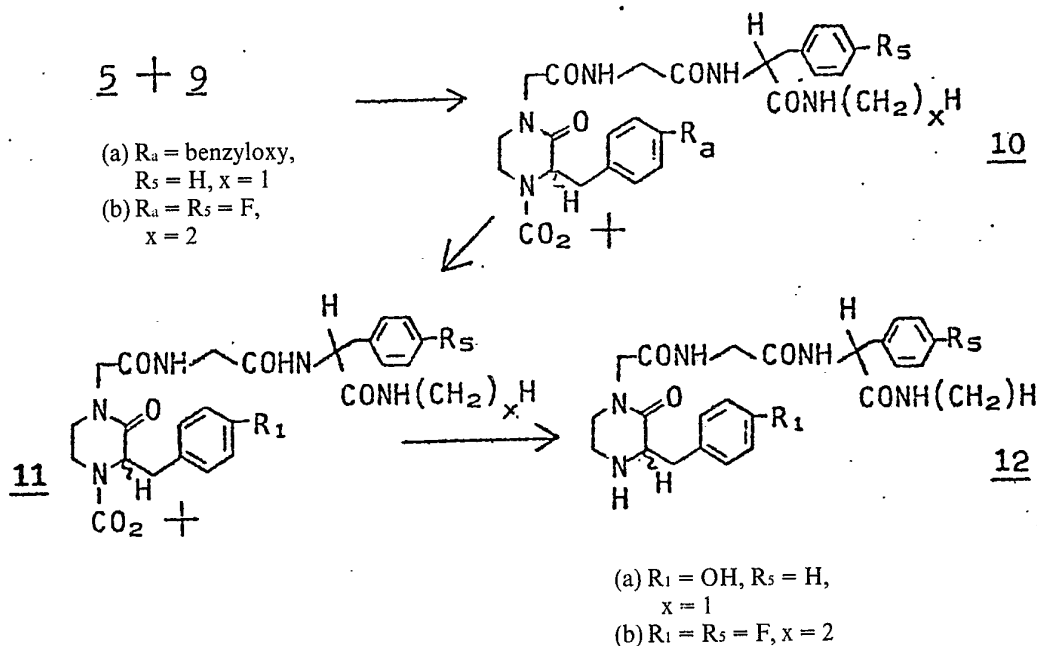
N α -Glycyl-N-ethyl-4-fluorphenylalaninamid-hydrochlorid (9b)

Wird im Verfahren von Beispiel 9a die Verbindung 8b eingesetzt, so erhält man als Produkt nach dem Umkristallisieren aus absolutem Ethanol die Titelverbindung 9b vom F. 251 bis 252°C.

Beispiel 9c

N α -Glycyl-N-propyl-L-phenylalaninamid-hydrochlorid (9c)

Wird im Verfahren von Beispiel 9a die Verbindung 8c eingesetzt, so erhält man die Titelverbindung.



Beispiel 10a

N α -[N-[[4-(t-Butoxycarbonyl)-2-oxo-3-(4-benzyloxybenzyl)-1-piperazinyl]acetyl]glycyl]-N-methyl-L-phenylalaninamid (10a)

Zu einer Lösung von 0,45 g Piperazinonessigsäure 5a (0,45 g, $1,0 \cdot 10^{-3}$ Mol) und 3 ml trockenem Tetrahydrofuran werden bei -10°C unter Argon nacheinander 0,16 ml Triethylamin ($1,1 \cdot 10^{-3}$ Mol) und 0,15 ml Chlorameisensäureisobutylester ($1,1 \cdot 10^{-3}$ Mol) zugegeben. Nach 10minütigem Rühren bei -10°C wird eine frisch neutralisierte Lösung aus Glycyl-L-phenylalanin-methylamid (9a)-hydrochlorid (0,30 g, $1,1 \cdot 10^{-3}$ Mol), ET₃N (0,28 ml, $2,0 \cdot 10^{-3}$ Mol), 3 ml Tetrahydrofuran und 1,5 ml Wasser auf einmal zugesetzt. Dann wird das Kühlbad entfernt und das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmen gelassen. Nachdem das Gemisch über Nacht gerührt wurde, wird es in 0,5-molare wässrige Salzsäure gegossen. Das wässrige Gemisch wird zweimal mit Diethyläther und zweimal mit Methylchlorid extrahiert, die Ätherextrakte werden vereinigt und mit gesättigter wässriger Natriumbicarbonatlösung gewaschen, ebenso die Methylchloridextrakte. Äther- und Methylchloridextrakte werden dann vereinigt und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abfiltrieren des Trocknungsmittels und Einengen des Filtrats erhält man die Titelverbindung 10a, die chromatographisch gereinigt wird; ihre Struktur wird durch das NMR-Spektrum nachgewiesen:

NMR (CDCl₃) δ 1,26 (s, 9, t-boc), 2,64 (d, 3, Methylamid),

3,08, 3,90, (m, 12, Methylengruppen), 4,68 (m, 2, C₃-H und phenylal-CH), 4,98 (s, 2, Benzyloxy-methylen), 6,6-7,8 (m, 17, aromatisch und Amid-NH's).

Beispiel 10b

N α -[N-[[4-(t-Butoxycarbonyl)-2-oxo-3-(4-fluorbenzyl)-1-piperazinyl]acetyl]glycyl]-N-ethyl-4-fluorphenylalaninamid (10b)

Verwendet man im Verfahren von Beispiel 10a die Verbindung 5b anstelle von 5a und 9b anstelle von 9a, so wird die Titelverbindung erhalten.

Beispiel 11

N α -[N-[[4-(t-Butoxycarbonyl)-3-(4-hydroxybenzyl)-2-oxo-1-piperazinyl]acetyl]glycyl]-N-methyl-L-phenylalaninamid (11a)

6,71 g geschütztes Piperazinonacetyl-gly-phe-NHCH₃, 10a, ($1,00 \cdot 10^{-2}$ Mol) in 100 ml Ethanol wird in einer Parr-Vorrichtung bei 2,8 kg/cm² Druck über 0,5 g 10% Pd/C hydriert. Nachdem die Reaktion 1 Äquivalent Wasserstoff aufgenommen hat, wird der Katalysator abfiltriert und mit Ethanol gewaschen. Das Filtrat wird bei vermindertem Druck eingedampft, wobei man die Titelverbindung 11a erhält.

Beispiel 12a

N α -[N-[[3-(4-Hydroxybenzyl)-2-oxo-1-piperazinyl]acetyl]glycyl]-N-methyl-L-phenylalaninamid (12a)
 0,58 g Piperazinon-acetyl-gly-phe-NHCH₃ 11a ($1,0 \cdot 10^{-3}$

Mol) und Trifluoressigsäure werden bei Raumtemperatur $\frac{1}{2}$ Std. gerührt. Dann wird das Lösungsmittel abgedunstet und der Rückstand wird in Methylenchlorid gelöst. Die Methylenchloridlösung wird mit gesättigter wässriger Natriumbicarbonatlösung und dann mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nachdem Abfiltrieren des Trocknungsmittels und Einengen des Filtrats erhält man die Titelverbindung 12a, die chromatographisch gereinigt wird und deren Struktur durch das NMR-Spektrum bestätigt wird:

NMR (Aceton - d_6) δ (d, 3, Methylamid), 3,0–4,3 (m, 14, Methylengruppen und phenolisches OH), 4,53 (m, 1, Phenyl-

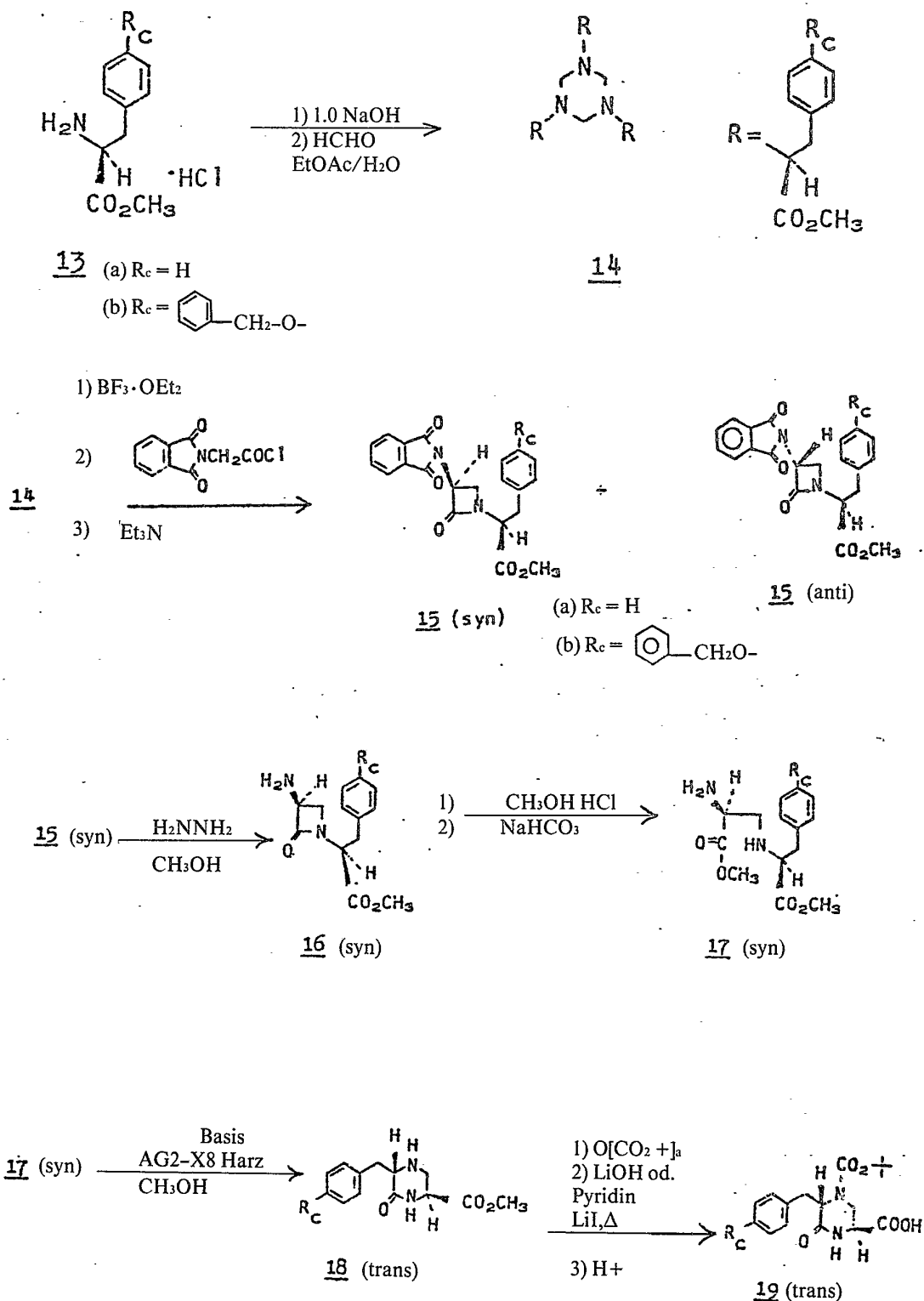
alaninmethin), 6,88 (8, 4, aromatisch), 7,25 (s, 5, aromatisch), 7,6–8,0 (m, 3, Amid-NH's).

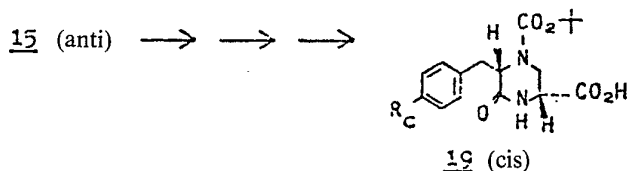
In analoger Reaktionsfolge wird 3-(4-Hydroxybenzyl)-2-5 piperazinonacetyl-gly-phe-leu-NHEt aus 5a und gly-phe-leu-NHEt·HCl gebildet.

Beispiel 12b

N α -[N-[[3-(4-Fluorbenzyl)-2-oxo-1-piperazinyl]-10 acetyl]glycyl]-N-ethyl-4-fluorphenylalaninamid (12b)

Ersetzt man im Verfahren von Beispiel 12a die Verbindung 11a durch die Verbindung 10b, so wird die Titelverbindung erhalten.





Beispiel 13

Die Verbindungen der Formel 13 sind im Handel erhältlich.

Beispiel 14a

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-methylesterhydrochlorid 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 zugetropft. 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 eingeeengt, 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 14b

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-methylesterhydrochlorid anstelle von L-Phenylalanin-methylesterhydrochlorid im Verfahren von Beispiel 14a, so erhält man die Titelverbindung 14b in 96%iger Ausbeute als gelbes Öl, das beim Stehen teilweise kristallisiert;

NMR (CDCl₃) 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 15a

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 Phosphor-pentoxid frisch destilliert) werden in Argonatmosphäre unter Rühren 13,8 ml (112 Millimol) BF₃ · OEt₂ (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 eingeeengt 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% CH₃OH/CH₂Cl₂, 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 β -Lactame 15a (syn und anti) machen etwa ⅓ 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 (CDCl₃) 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 15b

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

Ersetzt man im Beispiel 15a die Verbindung 14a durch die Verbindung 14b, so erhält man nach dem Chromatographieren 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. 147 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 (CDCl₃) δ 7,68 (bs, 4 H), 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, -OCH₃ bei 3,78 und 3,68), 3,33–2,95 (m, 2H).

Beispiel 16

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 zuge-
tropft. Die Lösung wird 21 Std. bei 25°C gerührt und dann im

Vakuum eingengt. Dann wird Methylenchlorid zugegeben und das Gemisch wird durch Celite filtriert, um das Phthalhydrazid zu entfernen. Das Filtrat wird eingengt und ergibt 4,7 g der Verbindung 16a in Form eines farblosen Öls;

NMR (CDCl₃) δ 7,20 (2, 5H), 4,63 (dd, J = 6, 9 Hz, 1H), 3,90 (dd, J = 2,5, 5,5 Hz, 1H), 3,70 (s, ~3H), 3,55–3,3 (m, ~2H), 3,2–2,8 (m, 2H), 2,5–1,8 (bs, 2H).

Beispiel 17

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

Die gemäss Beispiel 16 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 eingengt, 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 eingengt, wobei man 4,5 g der Verbindung 17a (syn) als farbloses Öl erhält;

NMR (CDCl₃) δ 7,20 (s, 5H), 3,73–3,3 (m, 8H, –OCH₃ bei 3,65 und 3,62), 3,03–2,66 (m, 4H), 1,63 (bs, 3H).

Beispiel 18a

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

Das gemäss Beispiel 17 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 eingengt, 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 (CDCl₃) δ 7,21 (s, 5 H), 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).

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

Verwendet man die Verbindung 15a (anti) anstelle von 15a (syn) im Verfahren von Beispiel 16 und setzt man dann das Produkt nach dem Verfahren von Beispiel 17 und obigem Verfahren um, so erhält man die Verbindung 18a (cis) als blassgelbes viskoses Öl.

Beispiel 18b

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

Wird im Verfahren von Beispiel 16 die Verbindung 15b (syn) anstelle von 15a (syn) eingesetzt und das Produkt dann nach dem Verfahren von Beispiel 17 und 18a weiterbehandelt, so erhält man die Titelverbindung 18b (trans) in Form 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 16 die Verbin-

dung 15b (anti) anstelle von 15a (syn), worauf das Produkt nach den Verfahren der Beispiele 17 und 18a 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, es schmilzt bei 207 bis 209°C (Zers.).

Beispiel 19a

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

Ein Gemisch aus 7,40 g (29,8 Millimol) der rohen Verbindung 18a (cis und trans) und 7,6 ml (33 Millimol) Di-tert-butylidicarbonat in 75 ml Tetrahydrofuran wird 2 Std. auf 50 bis 55°C erwärmt. Dann wird die Lösung im Vakuum eingengt und der Rückstand wird an 300 g Silicagel chromatographiert unter Verwendung von 2,8% CH₃OH/CH₂Cl₂, 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. 152–155,5°C und das t-Boc-18a (trans), F. 174–176°C, die beide in Form feiner weisser 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 eingengt, 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. Beim Einengen im Vakuum erhält man 0,77 g (70%) eines weisslichen Feststoffs, aus dem nach dem Umkristallisieren aus Ethylacetat/Methanol die reine Verbindung 19a (trans) vom F. 193–194°C (Zers.) erhalten wird.

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 1,0-molare Lithiumhydroxidlösung zugegeben und die resultierende Lösung wird 18 Std. bei 25°C gerührt. Dann wird die Lösung im Vakuum eingengt 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 eingengt, 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 19b

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

Wird im Verfahren von Beispiel 19a die Verbindung 18b (cis) anstelle von 18a (trans) eingesetzt, so erhält man das rohe t-Boc-derivat 18b (cis);

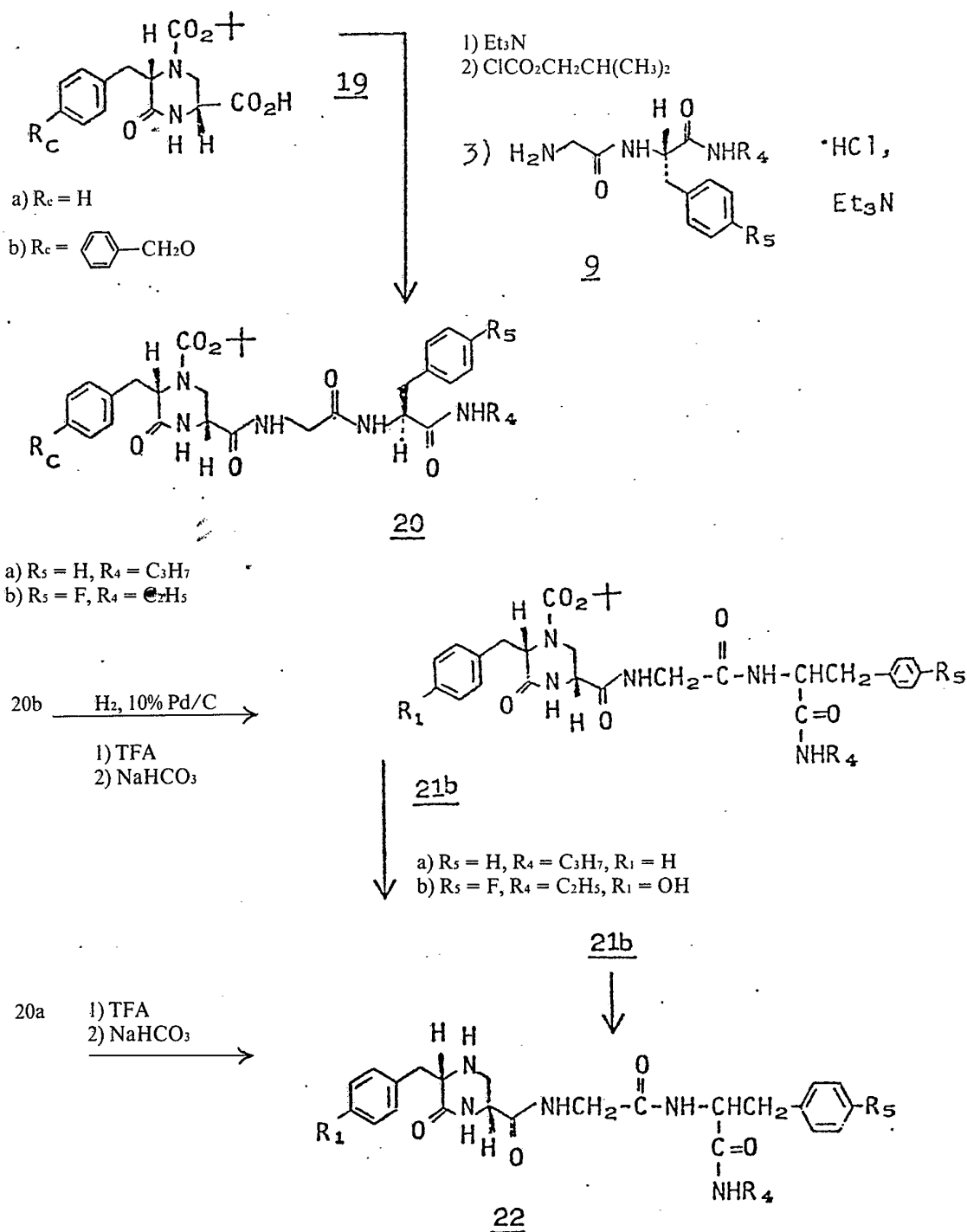
NMR (CDCl₃) δ 7,3 (s), 7,15–6,73 (m), 4,96 (s), 4,8–3,9 (m), 3,71 (s), 3,2–2,65 (m), 1,25 (s). Die anschliessende Hydrolyse führt zur Titelverbindung.

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

Verwendet man im Verfahren von Beispiel 19a die Verbin-

ung 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 20a

cis-N-α-[N-(4-t-Butoxycarbonyl)-6-oxo-5-benzyl-2-piperazinyl]-carbonyl]glycyl]-N-propyl-L-phenylalaninamid (20a (cis))

1,67 g (5,00 Millimol) der Säure 19a (cis) werden in 30 ml über einem Molekularsieb getrockneten Tetrahydrofuran unter Argon gelöst, die Lösung wird unter Rühren in einem Methanol/Eisbad abgekühlt. Dann werden 0,76 ml (5,5 Millimol) Chlorameisensäurebutylester zugetropft. Nach 10 min wird eine frisch zubereitete Lösung von 1,65 g (5,5 Millimol) gly-phe-NHC₃H₇-Hydrochlorid 9c und 1,4 ml (10 Millimol) Triethylamin in 50 ml Tetrahydrofuran und 7,5 ml Wasser auf einmal zugegeben. Das Eisbad wird entfernt, danach

wird noch 2 Std. bei 25°C gerührt. Das Gemisch wird in Wasser gegossen und zweimal mit Äther/Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit Wasser und Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Einengen im Vakuum und anschließender Säulenchromatographie erhält man das geschützte Peptid 20a (cis).

Beispiel 20b

cis-N-α-[N-(4-t-Butoxycarbonyl)-6-oxo-5-(4-benzyloxybenzyl)-2-piperazinyl]carbonyl]glycyl]-N-ethyl-4-fluorphenylalaninamid (20b (cis))

Verwendet man im Verfahren von Beispiel 20a die Verbin-

dung 19b (cis) anstelle von 19a (cis) und 9b anstelle von 9c, so erhält man die Titelverbindung.

Beispiel 21

cis-N α -[N-[[4-(t-Butoxycarbonyl)-5-(4-hydroxybenzyl)-6-oxo-2-piperazinyl]carbonyl]glycyl]-N-ethyl-4-fluorphenylalaninamid (21b (cis))

Ein Gemisch aus 3,21 g (5,00 Millimol) der Verbindung 20b (cis), in 100 ml Ethanol gelöst, und 0,60 g 10% Pd/C wird in einer Parr-Hydriervorrichtung (2,1 bis 3,5 kg/cm²) geschüttelt, bis 1 Äquivalent Wasserstoff aufgenommen wurde. Das Gemisch wird durch Filterhilfe filtriert und der Filterkuchen wird mit Ethanol gewaschen. Das Filtrat wird eingeeengt und im Vakuum getrocknet, dabei erhält man das Carbat 21b (cis).

Beispiel 22

cis-N α -[N-[[5-Benzyl-6-oxo-2-piperazinyl]carbonyl]glycyl]-N-propyl-L-phenylalaninamid (22a (cis))

2,45 g (5,00 Millimol) des Carbamats 20a (cis) werden in einem Kolben in ein Eisbad gestellt. Dann werden langsam 10 ml Trifluoressigsäure unter Schütteln des Kolbens zugegeben und das Eisbad wird entfernt. Nach 8 min wird die Lösung in 200 ml wasserfreien Äther gegossen. Die überstehende Flüssigkeit wird abdekantiert und das Salz wird mit frischem wasserfreiem Äther gewaschen. Dann wird verdünnte wässrige Natriumbicarbonatlösung zugesetzt und das

Gemisch wird zweimal mit Methylenchlorid extrahiert. Die Extrakte werden mit Wasser und Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Einengen im Vakuum und nach anschließender Chromatographie an Silicagel erhält man das Tetrapeptid 22a (cis).

trans-N α -[N-[[5-Benzyl-6-oxo-2-piperazinyl]carbonyl]glycyl]-N-propyl-L-phenylalaninamid (22a (trans))

Verwendet man die Verbindung 19a (trans) anstelle von 19a (cis) im Verfahren von Beispiel 20a und das resultierende Produkt in obigem Verfahren, so wird die Titelverbindung erhalten.

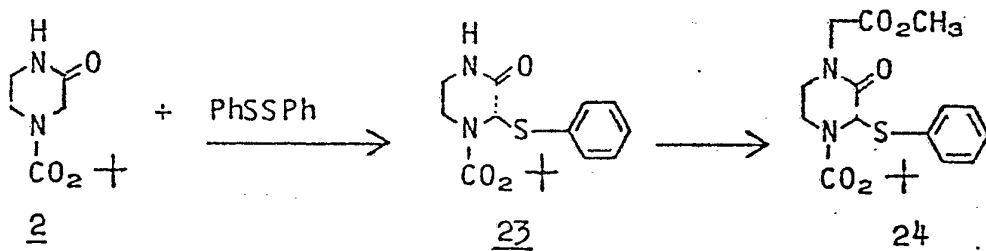
Beispiel 22b

cis-N α -[N-[[5-(4-Hydroxybenzyl)-6-oxo-2-piperazinyl]carbonyl]glycyl]-N-ethyl-4-fluorphenylalaninamid (22b (cis))

Wird im Verfahren von Beispiel 22a die Verbindung 21b (cis) anstelle von 20a (cis) eingesetzt, so erhält man die Titelverbindung.

trans-N α -[N-[[5-(4-Hydroxybenzyl)-6-oxo-2-piperazinyl]carbonyl]glycyl]-N-ethyl-4-fluorphenylalaninamid (22b (trans))

Verwendet man die Verbindung 18b (trans) anstelle von 18a (trans) im Verfahren von Beispiel 19a und das so erhaltene Produkt in den Verfahren der Beispiele 20b, 21 und 22a, so erhält man die Titelverbindung.



Beispiel 23

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

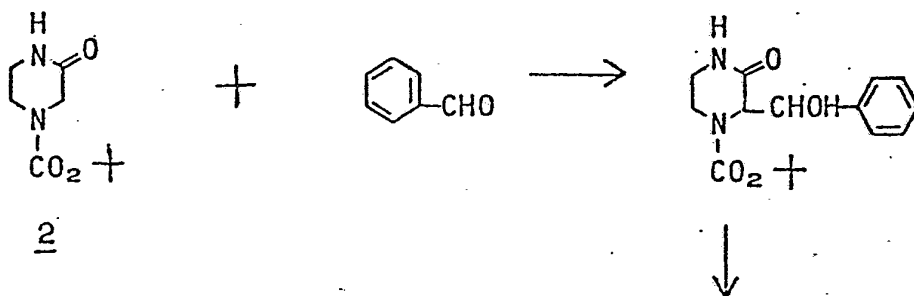
Zu einer Lösung von 0,31 ml (2,2 Millimol) trockenem Diisopropylamin und 2 ml trockenem Tetrahydrofuran von 0°C wird unter Argon eine Hexanlösung von n-Butyllithium (0,90 ml, 2,2 Millimol) zugetropft. Nach ½stündigem Rühren wird eine Lösung der Verbindung 2 (0,200 g, 1,00 Millimol) in 5 ml trockenem Tetrahydrofuran zugetropft, worauf noch 3 Std. gerührt wird. Eine Lösung von 0,240 g (1,10 Millimol) Diphenyldisulfid in trockenem Tetrahydrofuran wird zuge-
tropft 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 Natri-

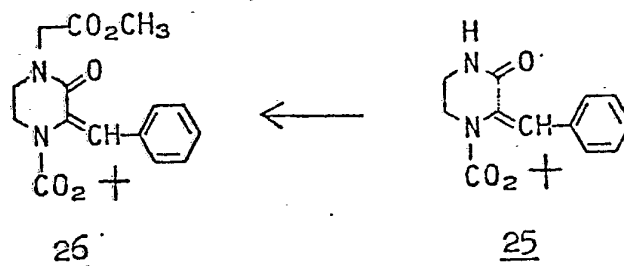
umchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet, dann wird das Lösungsmittel abgedunstet. Das resultierende gelbe Öl wird chromatographiert unter Verwendung von 50% Ethylacetat/Chloroform. Beim Verreiben des Rückstands mit Äther erhält man 0,180 g (59%) des farblosen Feststoffs 23 vom F. 138 bis 140°C. Zur Herstellung der Verbindung 23 kann auch der Phenylester von Benzolsulfonothiosäure anstelle von Diphenyldisulfid eingesetzt werden.

Beispiel 24

Methyl-4-(t-butoxycarbonyl)-2-oxo-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 25**

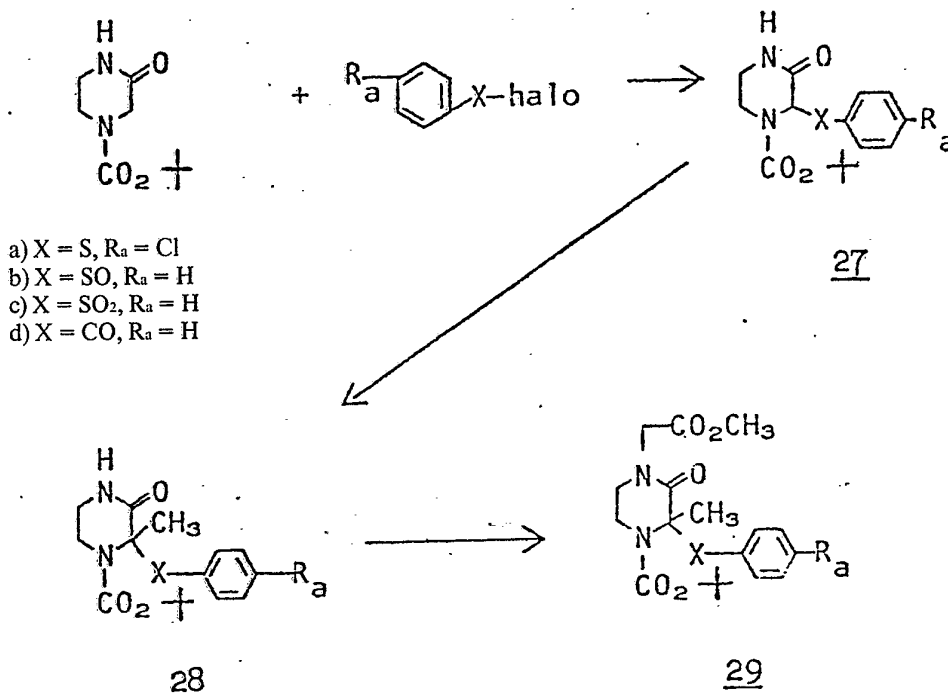
t-Butyl-3-oxo-2-benzylidenyl-1-piperazincarboxylat (25)
Zu einer Lösung von 0,31 ml (2,2 Millimol) Diisopropylamin und 2 ml trockenem Tetrahydrofuran von 0°C wird unter Argon eine Hexanlösung von n-Butyllithium (0,90 ml, 2,2 Millimol) zugetropft. Nach einer halben Stunde wird eine Lösung der Verbindung 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 26

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 27a**

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 27b

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 27c

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.

Beispiel 27d

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.

Beispiel 28a

t-Butyl-2-(4-chlorphenylthio)-2-methyl-3-oxo-1-piperazin-carboxylat (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 28b

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

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

Beispiel 28c

t-Butyl-2-phenylsulfonyl-2-methyl-3-oxo-1-piperazin-carboxylat (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 28d

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 29a

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 29b

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.

Beispiel 29c

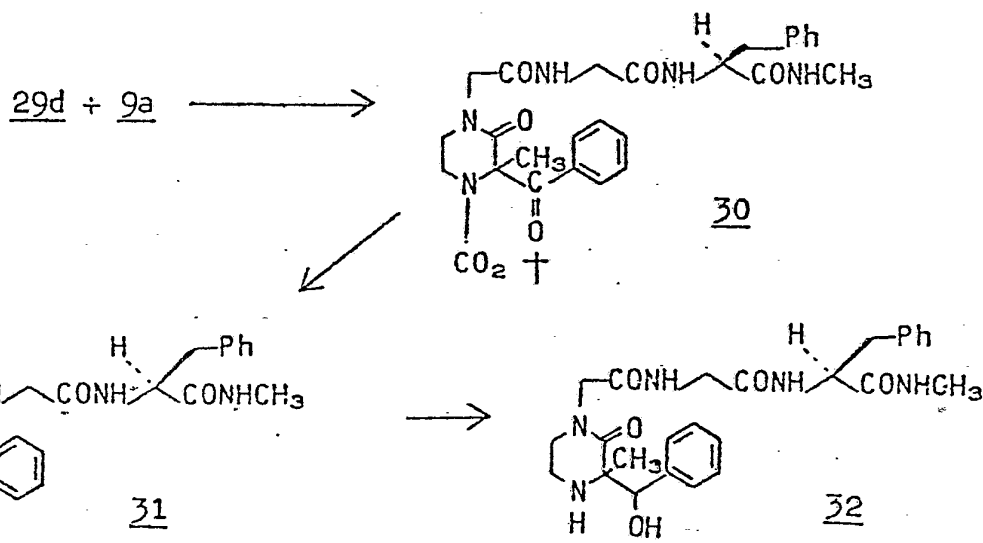
Methyl-4-(t-butoxycarbonyl)-2-oxo-3-phenylsulfonyl-3-methyl-1-piperazinacetat (29c)

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

Beispiel 29d

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.



Beispiel 30

N α -[N[[4-(t-Butylcarbonyl)-2-oxo-3-benzoyl-3-methyl-1-piperazinyl]acetyl]glycyl]-N-methyl-L-phenylalaninamid (30)

Wird im Verfahren von Beispiel 5a die Verbindung 29d anstelle von 4a verwendet und das Produkt dem Verfahren von Beispiel 10a unterworfen, so erhält man die Titelverbindung.

Beispiel 31

N α -[N[[3-Benzoyl-3-methyl-2-oxo-1-piperazinyl]acetyl]glycyl]-N-methyl-L-phenylalaninamid (31)

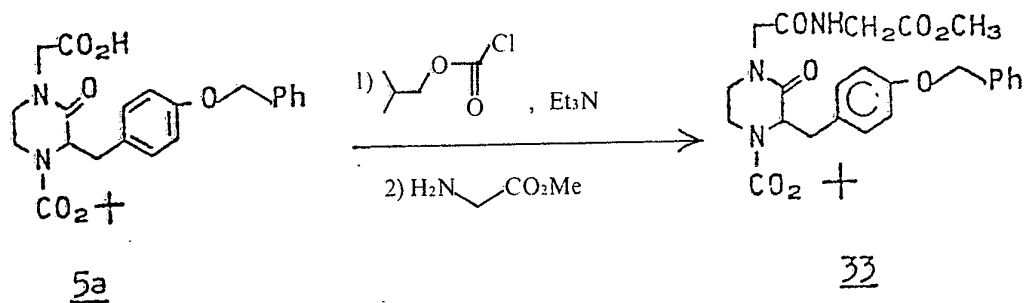
Wird im Verfahren von Beispiel 12a die Verbindung 30 anstelle von 11a verwendet, so wird die Titelverbindung erhalten.

Beispiel 32

N α -[N[[3- α -Hydroxybenzyl)-3-methyl-2-oxo-1-piperazinyl]acetyl]glycyl]-N-methyl-L-phenylalaninamid (32)

Zu einer methanolischen Lösung von 4,5 g (10 Millimol) der Verbindung 31 werden 0,75 g (20 Millimol) Natriumborhydrid zugegeben und das Gemisch wird 4 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand wird mit Wasser verrieben und mit Chloroform extrahiert. Der Extrakt wird mit Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdunsten des Lösungsmittels erhält man die Titelverbindung 32.

Ferner können Ester der Formeln 24, 26, 29a, 29b, 29c hydrolysiert werden unter Bildung der freien Säure, die dann mit Polypeptiden der allgemeinen Formel IV zu Verbindungen der Formel I umgesetzt werden.



Beispiel 33

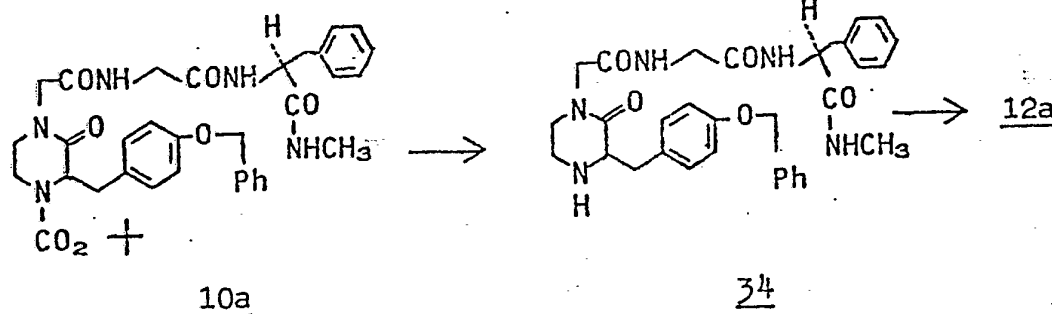
N-[[4-t-Butoxycarbonyl-3-(benzyloxybenzyl)-2-oxo-1-piperazinyl]acetyl]glycine-methylester (33)

Zu einer Lösung der Verbindung 5a (0,2282 g, 0,50 Millimol) in trockenem Tetrahydrofuran werden 0,077 ml (0,55 Millimol) Triethylamin zugegeben. Das Gemisch wird auf -10 bis -15°C abgekühlt und über einen Tropftrichter mit 0,072 ml (0,55 Millimol) Chlorameisensäureisobutylester versetzt. Nach 10 min wird eine frisch neutralisierte Lösung von Glycinmethylesterhydrochlorid (0,189 g, 1,51 Millimol), Wasser, Tetrahydrofuran und Triethylamin zugegeben. Das Kühlbad wird entfernt und das Gemisch wird 4 Std. bei Raumtemperatur umgesetzt. Dann wird die Lösung in Äther/0,5-molare Salzsäurelösung gegossen. Die wässrige Phase wird mit Äther und Chloroform extrahiert und die organischen Extrakte werden mit gesättigter wässriger Natriumbi-

carbonatlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockene eingengt, wobei man die Verbindung 33 erhält; diese ist laut Dünnschichtenchromatogramm an Silicagel-Platten homogen, die Struktur wurde durch NMR-Spektrum bestätigt;

NMR (CDCl₃) δ 1,30 (s, 9, t-boc), 3,14 (d, 2, benzylisches Methylen), 3,68 (s, 3, Ester), 3,8-4,3 (m, 8, Methylen-gruppen), 4,70 (t-1, C₃-H), 4,98 (s, 2, Benzyloxymethylen), 6,92 (q, 5, aromatisch und Amid-NH), 7,31 (s, 5, aromatisch).

Hydrolisiert man den Ester 33 unter Wiederholung des obigen Verfahrens mit Verwendung des geschützten Piperazinoacetylglycins und eines Phenylalaninesters, so kann man durch Umsetzung des Produkts mit Methylamin die Verbindung 10a erhalten.



Beispiel 34

N-[[[3-(4-Benzyloxybenzyl-2-oxo-1-piperazinyl)acetyl]glycyl]-N-methyl-L-phenylalaninamid (34)

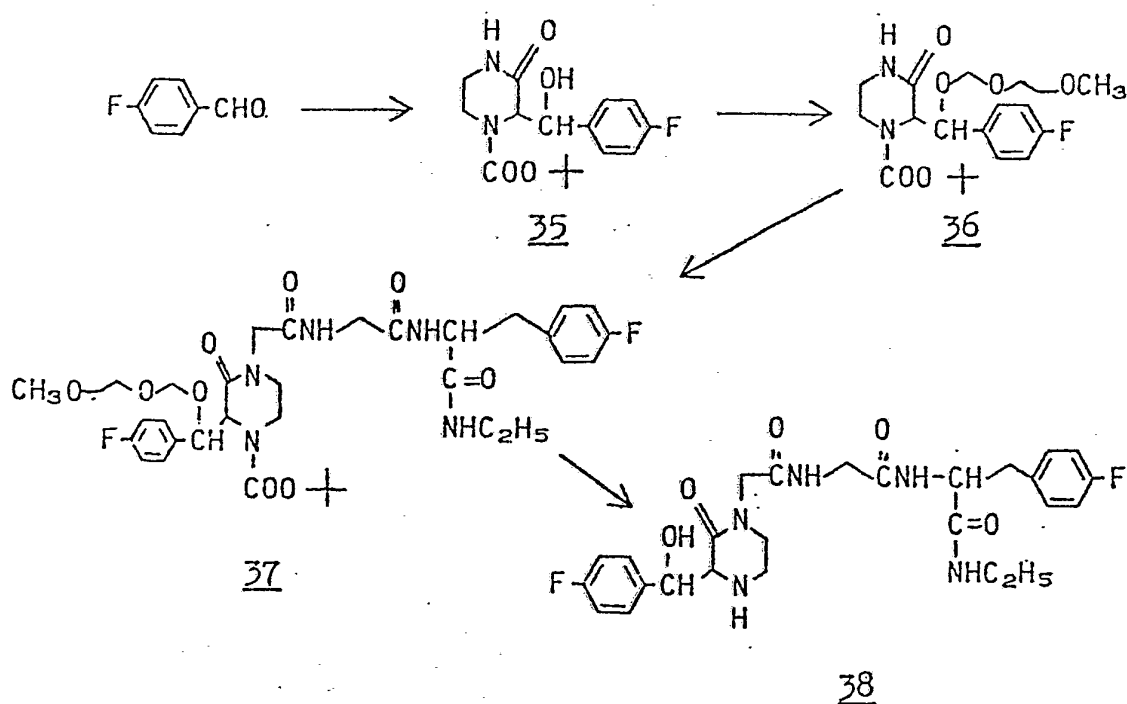
Zu dem an zwei Stellen geschützten Pseudo-Tetrapeptid 10a (0,65 g, 9,7 · 10⁻⁴ Millimol) werden 8 ml Trifluoressigsäure zugegeben. Das Gemisch wird 20 min gerührt, dann wird das Lösungsmittel abgedunstet. Das Konzentrat wird in Methylchlorid gelöst und die Lösung wird mit gesättigter wässriger Natriumbicarbonatlösung gewaschen. Die alkalische Waschlösung wird mit Methylchlorid rückextrahiert. Die Methylchloridextrakte werden vereinigt und mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen und dann über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abfiltrieren des Trocknungsmittels und Einengen des Filtrats erhält man einen nahezu farblosen Schaum, der durch präparative Dünnschichtenchromatographie (12% CH₃OH/CHCl₃) gereinigt wird, wobei man die Verbindung 34 als farblosen Schaum in einer Menge von 0,33 g (60%) erhält. Sie ist gemäss Dünnschichtenchromatogramm homogen und frei von Verbindung 10a;

NMR (CDCl₃) δ 2,30 (breit, s, 1, Amin-NH), 2,65 (d, 3, Me-

thylamid), 2,8-4,1 (m, 13, Methylen), 4,68 (m, 1, Phenylalaninmethin), 4,99 (s, 2, Benzyloxy-methylen), 6,7-7,7 (m, 17, aromatisch und Amid-NH's).

Das durch Phenol geschützte Pseudo-Tetrapeptid 34 (0,20 g, 3,5 · 10⁻⁴ Mol) wird in 8 ml 60%iger wässriger Essigsäure gelöst und bei 2,8 kg/cm² hydriert unter Verwendung von 0,05 g 10% Pd/C als Katalysator. Nach 5 Std. wird der Katalysator durch Filtrieren durch eine Celite-Schicht abgetrennt und das Filtrat wird zu einem farblosen Feststoff eingengt. Dieser wird in Ethylacetat gelöst und die organische Lösung wird mit gesättigter wässriger Natriumbicarbonatlösung gewaschen. Die alkalische Waschlösung wird mit Ethylacetat rückextrahiert. Die Ethylacetatextrakte werden vereinigt und über Natriumsulfat getrocknet, das Trocknungsmittel wird abfiltriert und das Filtrat wird eingengt unter Bildung eines Schaums, der durch präparative Dünnschichtenchromatographie gereinigt wird (20% CH₃OH/CHCl₃), wobei man die Verbindung 12a als farblosen Schaum in einer Menge von 0,12 g (71%) erhält.

Dieses Produkt war in jeglicher Hinsicht identisch mit dem Produkt des Alternativ-Verfahrens der Beispiele 11 und 12a.

**Beispiel 35**

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

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 und bei vermindertem Druck eingeeengt, der Rückstand wird aus Ethanol umkristallisiert, wobei man die Verbindung 35 vom F. 219°C (Zers.) erhält.

Beispiel 36

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

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 trockenem 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 Raumtem-

peratur 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 37

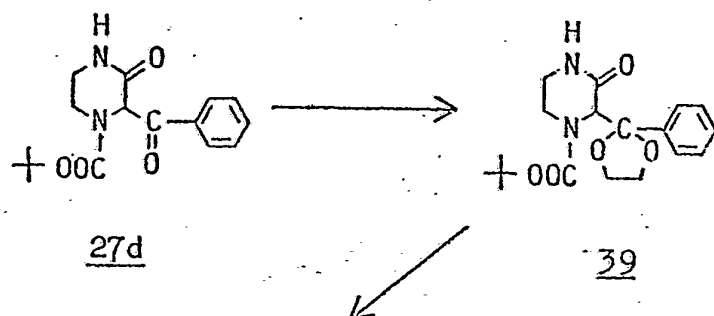
N-[N-[[4-(t-Butoxycarbonyl)-2-oxo-3-(α -(2-methoxyethoxy)-methoxy)-4-fluorbenzyl]-1-piperazinyl]acetyl]glycyl]-N-ethyl-4-fluorphenylalaninamid (37)

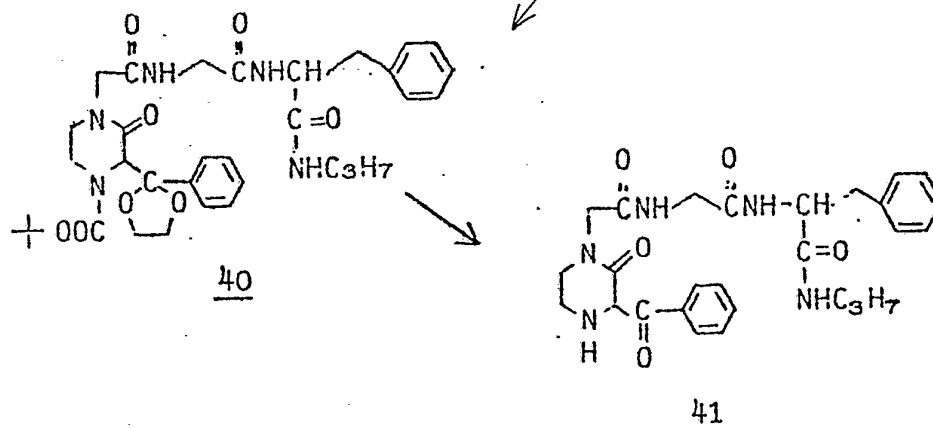
Wird im Verfahren von Beispiel 4a die Verbindung 36 anstelle von 3a verwendet und das Produkt dann den Verfahren der Beispiele 5a und 10b unterworfen, so erhält man die Titelverbindung.

Beispiel 38

N α -[N-[[2-oxo-3-(α -hydroxy-4-fluorbenzyl)-1-piperazinyl]acetyl]glycyl]-N-ethyl-4-fluorphenylalaninamid (38)

Die obige Verbindung 37 wird in überschüssiger kalter Trifluoressigsäure gelöst und bei 0°C ½ Std. gerührt, wobei man das Trifluoressigsäure Salz von 38 erhält. Dieses Salz wird in verdünnter wässriger Natriumhydroxidlösung gelöst und in Ethylacetat extrahiert, der Extrakt wird bei vermindertem Druck eingeeengt. Beim Umkristallisieren aus Ethylacetat/Hexan erhält man die Verbindung 38.



**Beispiel 39**

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

Ein Gemisch aus 2,0 g (6,5 Millimol) 27d, 1,25 g (20,0 Millimol) Ethylenglycol und 1,0 g p-Toluolsulfonsäure-monohydrat 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-butyl dicarbonat bei Rückflusstemperatur gerührt und dann zu einem festen Rückstand eingeeengt, der beim Umkristallisieren aus Benzol/Hexan die Titelverbindung liefert.

Beispiel 40

N α -[N-[[4-(t-Butoxycarbonyl)-2-oxo-3-(α -ethylendioxy-

benzyl)-1-piperazinyl]acetyl]glycyl]-N-Propyl-phenylalaninamid (40)

Wird im Verfahren von Beispiel 4a die Verbindung 39 anstelle von 3a verwendet und das Produkt dann den Verfahren der Beispiele 5a und 10a unter Ersatz der Verbindung 9a durch 9c unterworfen, so erhält man die Titelverbindung.

Beispiel 41

N α -[N-[(2-Oxo-3-benzoyl-1-piperazinyl)acetyl]glycyl]-N-propylphenylalaninamid (41)

Ein Gemisch aus 1,0 g der Verbindung 40 und 10 ml 2-molarer Salzsäure in 10 ml Ethanol wird 2 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird das Gemisch mit 10%iger Natriumhydroxidlösung alkalisch gestellt und in Ethylacetat extrahiert. Nach dem Waschen mit Natriumchloridlösung und dem Trocknen über Magnesiumsulfat wird der Extrakt zur Titelverbindung eingeeengt.