
Octrooiraad



10 A Terinzagelegging 11 8003580

Nederland

19 NL

54 Nieuwe onkafalinederivaten.

51 Int.Cl³: C07D241/08, A61K31/495.

71 Aanvrager: Richardson-Merrell Inc. te Wilton, Connecticut, Ver. St. v. Am.

**74 Gem.: Ir. C.M.R. Davidson c.s.
Octrooibureau Vriesendorp & Gaade
Dr. Kuiperstraat 6
2514 BB 's-Gravenhage.**

21 Aanvraag Nr. 8003580.

22 Ingediend 20 juni 1980.

32 Voorrang vanaf 21 juni 1979, 14 maart 1980.

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

31 Nummers van de voorrangsaanvragen: 50950 , 130431 .

23 --

61 --

62 --

43 Ter inzage gelegd 23 december 1980.

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

Nieuwe enkafalinederivaten.

De uitvinding heeft betrekking op nieuwe enkafalinederivaten die farmaceutisch nuttige verbindingen zijn.

Verbindingen met formule 1 en de diastereomeren daarvan zijn bruikbaar als analgetica voor het verlichten van pijn.

5 In formule 1 is Q een groep met de formule 15 of formule 16, waarin R_1 waterstof, halogeen of een hydroxygroep is en R_4 waterstof is of R_1 en R_4 beide een hydroxygroep zijn; Z is waterstof of een rechte korte keten alkylgroep met 1-4 koolstofatomen en X is een methyleen, carbonyl, hydroxymethyleen of thiogroep, Z is een alkylgroep en X

10 is sulfinyl of sulfonyl of Z en X tezamen vormen een methylideengroep; R_5 is waterstof of halogeen, en R_2 is waterstof, een rechte of vertakte korte keten alkylgroep met 1-4 koolstofatomen, een groep met formule 17 of formule 18, waarin R_3 een hydroxy, amino, alkylamino of dialkylaminogroep is, waarin het alkylgedeelte recht of

15 vertakt is en 1-4 koolstofatomen bevat.

De afzonderlijke diastereomeren en enantiomeren van de verbindingen met formule 1 en nieuwe tussenprodukten voor de bereiding van verbindingen met formule 1 maken ook deel uit van de uitvinding.

20 Verbindingen met formule 1, waarin ofwel R_1 of R_5 halogeen is en in het bijzonder de verbindingen waarin zowel R_1 als R_5 halogeen zijn, zijn bovendien werkzaam als neuroleptische kalmerende middelen, en bruikbaar als antipsychotische middelen.

De uitdrukking "korte keten alkyl" of "alkyl"

25 wordt hierin gebruikt met betrekking tot een rechte of vertakte alkylgroep met 1-4 koolstofatomen, behoudens dat, wanneer Z een korte keten alkylgroep is, alleen rechte keten alkylgroepen worden gebruikt. Voorkeursverbindingen met formule 1 zijn de verbindingen waarin R_2 een methyl, ethyl of n-propylgroep is en de verbindingen

8003580

waarin R_3 een methyl-, ethyl- of n-propylaminogroep is.

De uitdrukking "halogeen" wordt hierin gebruikt met betrekking tot fluor, chloor of broom. Het voorkeurshalogeen ten gebruike in de verbindingen met formule 1 is fluor.

5 De uitdrukking methyleen heeft betrekking op de tweewaardige groep met de structuur $-\text{CH}_2-$. De uitdrukking carbonyl heeft betrekking op de tweewaardige groep met de structuur $-\text{C}(\text{O})-$. De uitdrukking hydroxymethyleen heeft betrekking op de tweewaardige groep met de structuur $-\text{CH}(\text{OH})-$. De uitdrukking thio heeft betrekking op een tweewaardig zwavelatoom, $-\text{S}-$. De uitdrukking sulfinyl heeft betrekking op een tweewaardige groep met de structuur $-\text{S}(\text{O})-$. De uitdrukking sulfonyl heeft betrekking op de tweewaardige groep met de structuur $-\text{S}(\text{O}_2)-$. De uitdrukking methylideen heeft betrekking op de driewaardige groep $-\text{CH}=\text{}$. Wanneer X en Z gecombineerd worden om een methylideengroep te vormen, is de dubbele binding van de methylideengroep gebonden aan de piperazinering.

Voorkeursverbindingen met de formule 1 zijn de verbindingen waarin X een methyleengroep is en Z waterstof is. Voorkeursanalgetica met formule 1 zijn de verbindingen met formule 1 waarin R_1 een hydroxygroep is en R_5 waterstof is. Voorkeursneuroleptische kalmerende middelen met formule 1 zijn de verbindingen met formule 1 waarin R_1 en R_5 fluor zijn.

De uitvinding heeft ook betrekking op farmaceutisch aanvaardbare zouten van de verbindingen met formule 1. Farmaceutisch aanvaardbare zuuradditiezouten van de verbindingen volgens de uitvinding zijn de zouten van enig aanvaardbaar anorganisch of organisch zuur. Geschikte anorganische zuren zijn bijvoorbeeld zoutzuur, broomwaterstofzuur, zwavelzuur of een fosforzuur. Geschikte organische zuren zijn bijvoorbeeld carbonzuren, zoals azijnzuur, propionzuur, glycolzuur, melkzuur, druivezuur, malonzuur, barnsteen-
 25 zuur, fumaarzuur, appelzuur, wijnsteen-
 30 zuur, ascorbinezuur, maleïnezuur, hydroxymaleïnezuur en dihydroxymaleïnezuur, benzoëzuur, fenylazijnzuur, 4-aminobenzoëzuur, 4-hydroxybenzoëzuur, anthranilzuur, kaneelzuur, salicylzuur, 4-amino-
 35 salicylzuur, 2-fenoxybenzoëzuur, 2-acetoxybenzoëzuur en amandelzuur,

en sulfonzuren, zoals bijvoorbeeld methaansulfonzuur, ethaansulfon-
zuur en β -hydroxyethaansulfonzuur. Niet giftige zouten van de ge-
schikte carboxy-bevattende verbindingen met formule 1 die gevormd
worden met anorganische of organische basen vallen ook binnen het
5 kader van de uitvinding en hiertoe behoren bijvoorbeeld de zouten
van alkalimetalen, zoals natrium, kalium en lithium, aardalkalimeta-
len, bijvoorbeeld calcium en magnesium, lichte metalen uit groep
III-A van het Periodiek Systeem, bijvoorbeeld aluminium, organische
aminen, zoals primaire, secundaire of tertiaire aminen, bijvoorbeeld
10 cyclohexylamine, ethylamine, pyridine, methylaminoethanol en piper-
zine. De zouten worden op gebruikelijke wijze bereid, zoals bijvoor-
beeld door behandeling van een verbinding met formule 1 met een
geschikt zuur of, wanneer R een hydroxygroep is een geschikte base.

Als analgetische middelen zijn de verbindingen
15 met formule 1 en diastereomeren daarvan geschikt voor het verlichten
van pijn. Verbindingen met formule 1, waarin R_1 , R_5 of beide halo-
geen zijn en de afzonderlijke diastereomeren daarvan zijn bovendien
bruikbaar als neuroleptische kalmerende middelen. Neuroleptische
kalmerende middelen zijn bruikbaar voor de behandeling van patiënten
20 die psychose-symptomen vertonen, zoals schizofrenie, of een hevige
angst, opwinding of agressiviteit. Dergelijke middelen hebben een
kalmerende werking op de psychomotorische activiteit, en veroorzaken
een toestand van algemene kalmte bij de patiënt zonder slaap op te
wekken.

25 De verbindingen kunnen alleen of in de vorm van
een farmaceutisch preparaat worden toegediend aan een patiënt die
behandeling behoeft.

Zoals hierin gebruikt heeft de uitdrukking "pa-
tiënt" betrekking op een warmbloedig dier, zoals zoogdieren, bijvoor-
30 beeld katten, honden, varkens, paarden, koeien, schapen, mensen,
cavia's, muizen en ratten.

De verbindingen worden toegediend in een werkzame
hoeveelheid hetzij oraal of parenteraal, bijvoorbeeld intraveneus,
intramusculair, subcutaan of intracerebroventriculair (icv). Voor
35 orale toediening varieert de werkzame hoeveelheid verbinding in het

traject van 10-500 mg/kg lichaamsgewicht van de patiënt per dag, bij voorkeur 10-200 mg/kg. Voor parenterale toediening anders dan icv varieert de werkzame hoeveelheid van de verbinding in het traject van 0,1-100 mg/kg lichaamsgewicht van de patiënt per dag, bij voorkeur 0,1-25 mg/kg. Voor icv toediening varieert de werkzame hoeveelheid verbinding in het traject van 0,1-10 µg/kg per dag. Een karakteristieke eenheidsdosering voor orale toediening bevat 10-200 mg actief bestanddeel, voor orale toediening met uitzondering van icv bevat een karakteristieke eenheidsdoseringsvorm 10-50 mg actief bestanddeel. Voor icv toediening bevat een karakteristieke eenheidsdoseringsvorm 0,5-5 µg.

Zoals hierboven aangegeven zijn de verbindingen volgens de uitvinding bruikbaar als analgetica. De verbindingen volgens de uitvinding kunnen op dezelfde wijze worden gebruikt als met-enkefaline, leu-enkefaline en D-alanyl²-met-enkefaline.

De verbindingen volgens de uitvinding bieden voordelen ten opzichte van de hierboven genoemde bekende enkefalinen, doordat de piperazingroep stabiel is tegen proteolyse dan de N-eindstandige dipeptidegroep van de bekende enkefalinen, hetgeen leidt tot een langere halfwaardetijd onder fysiologische omstandigheden.

De vaste eenheidsdoseringsvormen kunnen van het gebruikelijke type zijn. Zo kan de vaste vorm een capsule zijn, die van het gebruikelijke gelatinetype kan zijn, die een nieuwe verbinding volgens de uitvinding en een drager bevat, bijvoorbeeld een smeermiddel en inerte vulstoffen, zoals lactose, sucrose en maïszetmeel. In een andere uitvoeringsvorm worden de nieuwe verbindingen getabletteerd met gebruikelijke tabletbases, zoals lactose, sucrose of maïszetmeel; in combinatie met bindmiddelen, zoals acaciagom, maïszetmeel of gelatine, splijtmiddelen, zoals maïszetmeel, aardappelzetmeel of alginezuur en een smeermiddel zoals stearinezuur of magnesiumstearaat. In enterisch beklede vaste eenheidsdoseringsvorm is ook geschikt om te worden gebruikt bij de toepassing van de uitvinding. Een getabletteerde formulering van een verbinding met formule 1 kan bijvoorbeeld worden voorzien van een gelamineerde

deklaag, die bestand is tegen maag en darmsappen.

Voor parenterale toediening kunnen de verbindingen worden toegediend als injecteerbare doseringen van een oplossing of suspensie van de verbinding in een fysiologisch aanvaardbaar verdunningsmiddel met een farmaceutische drager, die kan bestaan uit een steriele vloeistof, zoals water of een olie, met of zonder toevoeging van een oppervlak-actief middel en andere farmaceutisch aanvaardbare toevoegsels. Voorbeelden van oliën die gebruikt kunnen worden in deze preparaten zijn aardolie en oliën van dierlijke, plantaardige of synthetische oorsprong, zoals bijvoorbeeld aardnootolie, sojaboonolie en minerale olie. In het algemeen wordt aan water, zoutoplossing, waterige dextrose en verwante suikeroplossingen, ethanol en glycolen, zoals propyleenglycol en polyethyleenglycol, de voorkeur gegeven als vloeibare dragers, in het bijzonder voor injecteerbare oplossingen.

De verbindingen kunnen worden toegediend in de vorm van een dépôt-injectie of implantatiepreparaat, dat zodanig geformuleerd kan worden dat een vertraagde afgifte van het actieve bestanddeel mogelijk is. Het actieve bestanddeel samen met een geschikte drager kan worden samengeperst tot pillen of kleine cilinders en subcutaan of intramusculair worden geïnplanteerd als dépôt-injectie of implantatie. Implantaten kunnen inerte materialen gebruiken, zoals biologisch afbreekbare polymeren of synthetische siliconen, bijvoorbeeld Silastic (handelsmerk), een siliconen rubber.

De zouten van de verbindingen met formule 1 vertonen analgetische en antipsychotische bruikbaarheid als boven beschreven en maken deel uit van de uitvinding.

De verbindingen met formule 1 worden bereid door een geblokkeerd derivaat van een 2-piperazinon-1-azijnzuur met formule 2 of van een 6-piperazinon-2-carbonzuur met formule 3 te koppelen met een dipeptide of tripeptide met formule 4, waarin R_6 waterstof, een rechte of vertakte korte keten alkylgroep met 1-4 koolstofatomen, een groep met formule 19 of een groep met formule 20 is, waarin R_7 een groep $-OCH_3$, een amino, alkylamino of dialkylaminogroep is, waarin het alkylgedeelte recht of vertakt is en 1-4

koolstofatomen bevat, X' een methyleen, thio, carbonyl, geblokkeerde carbonyl of geblokkeerde hydroxymethyleengroep is, of, wanneer Z een alkylgroep is, een sulfinyl of sulfonylgroep is, of samen met Z een methylideengroep vormt, en R₁, R₄, R₅ en Z de bovenstaande
 5 betekenis hebben, gevolgd door verwijdering van de blokkerende groepen.

Geschikte blokkerende groepen voor de bescherming van het stikstofatoom op de 4-plaats van het piperaziningedeelte zijn uit de stand van de techniek bekend en hiertoe behoren bijvoorbeeld tertiaire alkoxycarbonylgroepen, zoals tert.butoxycarbonyl (t-boc) en amyloxycarbonyl, benzyloxycarbonyl en gesubstitueerde benzyloxycarbonylgroepen, cycloalkoxycarbonylgroepen en vinyloxycarbonylgroepen. Geschikte reagentia en de reactie-omstandigheden voor het blokkeren en deblokkeren van stikstofatomen worden beschreven door M. Bodanszky c.s. in Peptide Synthesis, 2e ed. (John Wiley and Sons) blz. 18-49 (1976) en in Amerikaans octrooischrift 3.905.981. De voorkeursstikstof-blokkeringsgroep is een tert.butoxycarbonylgroep.
 10
 15

Geschikte blokkeringsgroepen voor de bescherming van hydroxysubstituenten die aanwezig zijn wanneer X een groep CHOH is, of R₁ een hydroxygroep is, zijn uit de stand van de techniek bekend en hiertoe behoren de benzyl, methyl en tert.butylgroep, de trialkylsilylgroepen, zoals tert.butyltrimethylsilyl, alkoxyalkylgroepen, zoals methoxymethyl of (2-methoxyethoxy)methyl (MEM), en tetrahydropyranyl. Geschikte reagentia en reactie-omstandigheden voor het blokkeren en deblokkeren van hydroxygroepen worden beschreven door M. Bodanszky c.s., als boven, blz. 59-60 en door E. Schroder en K. Lubke in The Peptides, Vol. 1 (Academic Press, N.Y.) blz. 222-226 (1965). De voorkeursblokkeringsgroep voor de bescherming van de fenolische hydroxysubstituent is een benzylgroep. De voorkeursblokkeringsgroep voor de bescherming van het hydroxymethyleengedeelte is (2-methoxyethoxy)methyl.
 20
 25
 30

Geschikte blokkeringsgroepen voor het carbonylgedeelte zijn ketalen en hydrazonen. Methoden voor omzetting van ketonen in ketalen en hydrazonen en voor het regenereren van het
 35

8003580

keton zijn bekend uit de stand van de techniek.

Het estergedeelte dat aanwezig is wanneer R_7 een groep OCH_3 is, wordt ook afgesplitst volgens op zichzelf bekende methoden waardoor zuren worden verkregen met de formule 1 of tot
 5 reactie gebracht met ammoniak of een primair amine waardoor amiden van verbindingen met formule 1 worden verkregen.

De reactie van het hierboven beschreven geblokkeerde derivaat met hetzij formule 2a of formule 3a, waarin R_a of R_c waterstof, halogeen of een geblokkeerde hydroxygroep is en R_b en
 10 R_d waterstof zijn of R_a en R_b of R_c en R_d beide geblokkeerde hydroxygroepen zijn, B een geschikte N-blokkeringsgroep is en X' en Z de bovenstaande betekenis hebben, met een verbinding met formule 4 wordt uitgevoerd bij een temperatuur van $-10^\circ C$ tot $+25^\circ C$ gedurende een half tot 24 uur in een geschikt oplosmiddel, zoals watervrij
 15 tetrahydrofuran (THF), chloroform, methyleenchloride of dioxan. Wanneer R_7 een groep $-OCH_3$ is, wordt na het koppelen van een verbinding met formule 2a of formule 3a met een verbinding met formule 4 het verkregen produkt gehydrolyseerd teneinde de methylester te verwijderen met behulp van bijvoorbeeld lithiumhydroxyde, gevolgd
 20 door behandeling met koud en verdund zoutzuur, of omgezet in een amide door reactie met ammoniak of met een alkyl- of dialkylamine. Wanneer R_a of R_c een geblokkeerde hydroxygroep is, wordt de blokkeringsgroep verwijderd volgens standaard methoden; wanneer bijvoorbeeld R_a of R_c een benzyloxygroep is, kan de benzylgroep worden
 25 verwijderd door katalytisch hydrogeneren of door behandeling met fluorwaterstof, bijvoorbeeld door reactie met pyridine-HF in THF bij $0-50^\circ C$ in aanwezigheid van een opvangmiddel, zoals anisool, of wanneer X' een MEM-geblokkeerde-CHOH-groep is, kan de methoxyethoxymethylgroep worden verwijderd door reactie met trifluorazijn-
 30 zuur bij een temperatuur van $0-25^\circ C$ in een geschikt oplosmiddel, zoals CH_2Cl_2 . De stikstof-blokkeringsgroep B wordt verwijderd volgens standaard methoden; bijvoorbeeld wordt de tert.butoxycarbonylgroep verwijderd door behandeling met trifluorazijnzuur (TFA) bij $0-25^\circ C$, door behandeling met gasvormige chloorwaterstof in methanol
 35 of ether gedurende 10-30 min., zoals hierboven beschreven. Wanneer

8003580

een geblokkeerde hydroxygroep aanwezig is, worden zuurgevoelige N- en OH-blokkeringsgroepen gelijktijdig afgesplitst door HF of TFA. Wanneer X' een ketalgroep is, kan de overeenkomstige verbinding met formule 1, waarin X een carbonylgroep is worden gevormd door het
 5 ketal te laten reageren met waterig zuur. De verwijdering van ketal onder zure omstandigheden kan gelijktijdig plaatsvinden met de verwijdering van een tertiaire alkoxy-carbonyl stikstof-blokkeringsgroep. Wanneer X' bijvoorbeeld een dialkylhydrazon is, kan de verbinding met formule 1 waarin X een carbonylgroep is, worden gevormd
 10 door reactie van het hydrazon met koperacetaat in water en THF volgens de methode die algemeen wordt beschreven door E.J. Corey c.s. in Tetrahedron Letters, 1976, blz. 3667.

De verbindingen met formule 4 worden bereid door een N-geblokkeerd glycine, bijvoorbeeld N-tert.boc-glycine, dat wil
 15 zeggen glycine waarin het stikstofatoom beschermd wordt door een tert.butoxycarbonylgroep, te koppelen met een korte keten alkyl, bijvoorbeeld methyl, ester van R₅-gesubstitueerd fenylalanine, waardoor een korte keten alkylester wordt verkregen van de verbinding met formule 5, waarin R' een korte keten alkylgroep is, die bijvoor-
 20 beeld gehydrolyseerd kan worden met lithiumhydroxyde, en daarna kan worden aangezuurd met koud en verdund zoutzuur waardoor het zuur wordt verkregen waarin R' waterstof is.

Wanneer R₆ in formule 4 waterstof of een rechte of vertakte korte keten alkylgroep is, kan men de ester met formule
 25 5 rechtstreeks laten reageren met ammoniak of een korte keten alkylamine waardoor de verbinding met formule 4 wordt verkregen waarin R₆ waterstof respectievelijk een korte keten alkylgroep is.

Het zuur met formule 5 kan men laten reageren met een geschikt koppelingsreagens en worden gekoppeld met een
 30 amine met de formule H₂NR₆, waarin R₆ de bovenstaande betekenis heeft. Geschikte chemische methoden voor het koppelen van amino-zuur zijn bekende standaard methoden, bijvoorbeeld de gemengde zuuranhydride methode zoals algemeen beschreven door J. Matsoukas c.s., J. Org. Chem., 42, 2105 (1977) of met een van de methoden als be-
 35 schreven door M. Bodanszky, c.s., zie boven, blz. 85-136.

Voorbeelden van koppelingsreagentia zijn 1-ethoxy-carbonyl-2-ethoxy-1,2-dihydrochinoline (EDDC), zuurchloriden zoals pivaloylchloride en isobutylchlorformiaat, 3-alkyloxazolidine-2,5-dionen, 1,1'-carbonyldiimidazool en carbodiimiden, zoals dicyclo-
 5 hexylcarbodiimiden.

De koppelingsreactie wordt gevolgd door verwijdering van de stikstof-blokkeringsgroep, bijvoorbeeld door behandeling met TFA of gasvormige chloorwaterstof zoals hierboven in het algemeen beschreven en van hydroxy en keton blokkeringsgroepen, die
 10 aanwezig kunnen zijn, wanneer R' een hydroxygroep is en wanneer X een hydroxymethyleengroep of een carbonylgroep is, waardoor een ongeblokkeerde verbinding met formule 1 wordt verkregen.

In plaats daarvan kan een verbinding met formule 1 worden bereid door een peptidebinding te vormen tussen de verbinding met formule 2-a of formule 3a en een glycine-ester en vervolgens
 15 het produkt laat reageren om aanvullende peptidebindingen te vormen met R₅-gesubstitueerd fenylalanine en daarna met een verbinding met de formule H₂NR₆, gevolgd door deblokkeren volgens bekende standaard methoden.

20 Verbindingen met formule 2a worden bereid door middel van alkyleren van het dianion dat gevormd wordt bij metalleren van een 4-tertiair alkoxy-carbonyl-2-piperazinon volgens schema A.

Piperazinon laat men reageren met een blokkeringsmiddel, bij voorkeur een tertiair alkoxy-carbonyl blokkeringsmiddel, zoals 2-(tert.butoxycarbonyloxyimino)-2-fenylacetonitrile (BOC-ON), tert.butoxycarbonylazide of tert.amylchlorformiaat, in aanwezigheid van een watervrij oplosmiddel, zoals tetrahydrofuran, dime-
 25 thoxyethaan (DME), chloroform, 1,2-dichloorbenzeen of toluen bij een temperatuur van 0° C tot kookpunt van het oplosmiddel, bij voorkeur bij kamertemperatuur, gedurende een half tot 18 uur, bij voorkeur 2 uur, waardoor een geblokkeerd piperazinon met formule 6 wordt verkregen, waarin B een blokkeringsgroep is, bij voorkeur een tertiaire alkoxy-carbonylgroep.

35 Het dianion met formule 7 wordt verkregen door

reactie van het geblokkeerde piperazinon met formule 6 met een geringe overmaat boven 2 equivalenten, bij voorkeur 2,2 equivalenten, van een dianion vormende sterke base, bestaande uit een alkalimetaal-amide, zoals natriumamide, of een dialkylaminolithium, zoals diethylaminolithium, dicyclohexylaminolithium of bij voorkeur diisopropylaminolithium, dat in situ wordt gevormd door reactie van een alkylolithium zoals n-butyllithium, met een dialkylamine, zoals diisopropylamine. Het piperazinon met formule 6 laat men met de base reageren in aanwezigheid van een ether als oplosmiddel, zoals diethyl-
 5 ether, THF, DME, 1,4-dioxan of diglyme, bij een temperatuur van
 10 -40°C tot $+20^{\circ}\text{C}$, bij voorkeur 0°C , gedurende 1-5 uur, bij voorkeur 3 uur, waardoor een dianion met formule 7 wordt verkregen.

Een geschikt elektrofiel reagens wordt toegevoegd aan het reactiemengsel en nog 1-24 uur, bij voorkeur 4 uur, geroerd,
 15 bij $0-50^{\circ}\text{C}$, bij voorkeur bij kamertemperatuur, waardoor een monoanion wordt verkregen dat op de 3-plaats gesubstitueerd is door een groep met formule 21, dat kan worden opgewerkt volgens standaard methoden, waardoor een verbinding wordt verkregen met formule 8b, waarin X" een methyleen, carbonyl, hydroxymethyleen, thio, sulfinyl
 20 of sulfonylgroep is.

De gezuiverde verbinding met formule 8b kan men laten reageren met een geschikt beschermingsreagens wanneer X een carbonyl of hydroxymethyleengroep is of gedehydrateerd is wanneer X" in formule 8b een hydroxymethyleengroep is en een verbinding met
 25 formule 1, waarin X en Z samen een methylideengroep vormen, gewenst wordt. Wanneer Z iets anders is dan een korte keten alkylgroep, laat men de beschermde verbinding met formule 8b, waarin X" een methyleen, thio, beschermde carbonyl, beschermde hydroxymethyleen of methylideengroep is, reageren met een geringe overmaat, bij voorkeur 1,1 equivalenten, van een sterke base, zoals die hierboven zijn genoemd,
 30 lithium of natriumhydride of natriumhexamethyldisiliazan, in aanwezigheid van een geschikt oplosmiddel gedurende 3-30 uur, bij voorkeur 8 uur, bij een temperatuur van -40°C tot $+20^{\circ}\text{C}$, bij voorkeur 0°C , waardoor het monoanion met formule 8 wordt gevormd, dat men
 35 dan laat reageren met een korte keten alkylester, bij voorkeur de

methylester, van een α -halogeenaazijnzuur met formule 22, waarin halogeen staat voor chloor, broom of jood en R een korte keten alkylgroep is, en opnieuw 1-24 uur bij 0-50° C roert om een ester te verkrijgen met formule 2b, die gehydrolyseerd wordt volgens standaard methoden, bijvoorbeeld door reactie met waterig lithiumhydroxyde in een korte keten alcohol als oplosmiddel, gedurende 1/20 tot 4 uur, bij voorkeur een half uur, waardoor een N^H-beschermd-3-gesubstitueerd-2-oxo-1-piperazineazijnzuur met formule 2a wordt verkregen, waarin Z waterstof is.

10 Wanneer Z een rechte korte keten alkylgroep is, laat men de verbinding met formule 8b, die beschermd is, wanneer X een hydroxymethyleengroep is, reageren met een aanvullende 2,2 equivalenten van een dianion vormende base, zoals hierboven beschreven, om het dianion te vormen met formule 9, en vervolgens het dianion laat reageren met een alkylhalogenide, zoals methyljodide of ethylchloride, waardoor het 3,3-digesubstitueerde monoanion met formule 8a wordt verkregen, dat wordt opgewerkt waardoor een verbinding met formule 8c wordt verkregen, die men laat reageren met een geringe overmaat boven 1 equivalent van een sterke base en laat reageren met een α -halogeenaazijnzure ester zoals hierboven beschreven, en dan hydrolyseert waardoor een N^H-beschermd-3,3-digesubstitueerd-2-oxo-1-piperazineazijnzuur met formule 2a wordt verkregen.

In plaats daarvan kan de reactiereeks onderbroken worden uitgevoerd. Een monoanion met formule 8, waarin X' een methyleen of thiogroep is, dat gevormd is door de reactie van een elektrofiel reagens met dianion met formule 7, kan men laten reageren zonder isoleren met de α -halogeenaazijnzure ester, waardoor een verbinding met formule 2b wordt verkregen waarin Z waterstof is. Een monoanion met formule 8, waarin X' een methyleen, thio, carbonyl, sulfinyl of sulfonylgroep is, kan men laten reageren zonder isoleren met 1,1 equivalenten sterke base, zoals hierboven beschreven en het gevormde dianion met formule 9 dan achtereenvolgens alkyleren met een alkylhalogenide en een α -halogeenaazijnzuur, waardoor de verbindingen met formule 2b worden verkregen waarin Z een alkylgroep is.

35 Geschikte elektrofiële reagentia voor de bereiding

van verbindingen met formule 2a, waarin X' een methyleengroep is, zijn benzylhalogeniden met formule 23, waarin halogeen staat voor broom, chloor of jood en R_a en R_b de bovenstaande betekenis hebben. De benzylhalogeniden zijn bekende verbindingen die in de handel verkrijgbaar zijn of bereid kunnen worden volgens op zichzelf bekende methoden.

Geschikte elektrofile reagentia voor de bereiding van verbindingen met de formule 2a, waarin X' een carbonylgroep is, zijn benzoylhalogeniden met formule 24 en benzoaatesters met formule 25, waarin R_a , R_b en halogeen de bovengenoemde betekenissen hebben en R een korte keten alkylgroep is. De benzoylhalogeniden en benzoaatesters zijn bekende verbindingen die in de handel verkrijgbaar zijn of bereid kunnen worden volgens op zichzelf bekende methoden.

Wanneer X een carbonylgroep is en Z waterstof is, is het noodzakelijk om het carbonylgedeelte van een keton met formule 8b te beschermen met een carbonyl beschermingsreagens alvorens men het 1-stikstofatoom van de piperazinering probeert te alkyleren. Een cyclisch ketal kan bijvoorbeeld worden gevormd door het keton te laten reageren met een alkyleenglycol met 2-8, bij voorkeur 2-5 koolstofatomen met 2 of 3 koolstofatomen in de keten die de twee hydroxygroepen verbindt, in een oplosmiddel, zoals benzeen of toluen in aanwezigheid van p-tolueensulfonzuur, gedurende 12-72 uur waarbij het door de reactie gevormde water azeotropisch wordt verwijderd, karakteristiek door gebruik van een Dean-Stark val. Voorbeelden van alkyleenglycolen zijn 1,2-ethaandiol, dat het carbonylgedeelte omzet in ethyleendioxymethyleen, en 2,2-dimethylpropan-1,3-diol, dat het carbonylgedeelte omzet in 2,2-dimethylpropyleendioxymethyleen. Op overeenkomstige wijze kan een dialkylketal worden gevormd door reactie van het keton met een korte keten alkylester of orthomierezuur in aanwezigheid van een alcohol als oplosmiddel, zoals methanol, en een zure katalysator, zoals toluensulfonzuur of ijzer(III)chloride, en ammoniumchloride. Als zure omstandigheden gebruikt worden bij het vormen van de door ketal beschermde carbonyl, is het mogelijk dat de stikstof-blokkeringsgroep verwijderd wordt uit de piperazine-

ring tijdens de reactie, waardoor het nodig is om het stikstof-
 atoom van het ketal gesubstitueerde derivaat opnieuw te blokkeren.
 Een dialkylhydrazon kan worden gevormd, bijvoorbeeld door reactie
 van het keton bij terugvloei-temperatuur van een alcohol als oplos-
 5 middel, met een asymmetrisch dialkylhydrazine, zoals dimethylhydra-
 zine. Verwijdering van de beschermingsgroep van het carbonylgedeelte
 kan geschieden voorafgaande aan het koppelen van de verbindingen
 met formule 2a en formule 4, of bij voorkeur na het koppelen.

Wanneer X een onbeschermd carbonylgroep is en
 10 R_a een beschermd hydroxygroep is, moet de beschermingsgroep worden
 verwijderd uit het polypeptide-derivaat met formule 1 door een ander
 middel dan door katalytische hydrogenering.

Wanneer X een hydroxymethyleengroep is, kan men
 het dianion met formule 7 laten reageren met een benzoylhalogenide
 15 of ester van de hierboven vermelde structuren, waardoor een keton of
 beschermd keton met formule 2a wordt verkregen en het keton of
 beschermd keton wordt gekoppeld met een polypeptide met formule 4
 waardoor een verbinding met formule 1 wordt verkregen waarin X een
 carbonylgroep is, die selectief gereduceerd wordt waardoor een verbin-
 20 ding met formule 1 wordt verkregen waarin X een hydroxymethyleengroep
 is.

Het keton met formule 1 wordt bijvoorbeeld opge-
 lost in een oplosmiddel, zoals azijnzuur, ethylacetaat of een korte
 keten alifatische alcohol, zoals methanol of isopropanol, en de
 25 oplossing wordt geroerd in aanwezigheid van waterstof bij een druk
 van 1-4 atm. en kamertemperatuur, 20-25° C, in aanwezigheid van een
 platina of rhodium katalysator, en tenminste 1 equivalent zuur, tot
 1 equivalent waterstofgas is opgenomen, of het wordt tot reactie
 gebracht met een metaalboorhydride, zoals natriumboorhydride of
 30 kaliumboorhydride gedurende een half tot 8 uur bij een temperatuur
 van 0° C tot de terugvloei-temperatuur van een korte keten alifatische
 alcohol als oplosmiddel, zoals methanol of ethanol.

In plaats daarvan laat men, wanneer X een hydroxy-
 methyleengroep is of wanneer X en Z tezamen een methylideengroep
 35 vormen, het dianion met formule 7 reageren met een benzaldehyde met

formule 26, waarin R_a en R_b de bovenstaande betekenis hebben. De verkregen verbinding met formule 8b waarin X" een hydroxymethyleengroep is, of het alkoxyde-ion daarvan, kan men gedurende 1/5 tot 16 uur, bij voorkeur een half uur, laten reageren met een acylhalogenide, zoals acetylchloride, waardoor een gedehydrateerde verbinding wordt verkregen waarin X en Z tezamen een methylideengroep vormen, of wordt tot reactie gebracht met een hydroxy beschermingsreagens, waardoor het beschermde derivaat wordt verkregen. Het carbinol met formule 8b kan men bijvoorbeeld laten reageren in een ijsbad met natriumhydride in droge THF, (2-methoxyethoxy)methylchloride wordt toegevoegd en het mengsel wordt bij kamertemperatuur een half tot 3 uur geroerd waardoor het (2-methoxyethoxy)methoxy-derivaat wordt verkregen.

Benzaldehyden met de bovengenoemde structuur zijn in de handel verkrijgbaar of kunnen volgens op zichzelf bekende methoden worden bereid uit beschikbare verbindingen. Wanneer X een thiogroep is, wordt het dianion met formule 7 tot reactie gebracht met een benzeensulfonylhalogenide met formule 27 of een di-(benzeen)-disulfide met formule 28 of een benzeensulfonothiozure ester met formule 29, waarin R_a , R_b en halogeen de eerder genoemde betekenis hebben, en dit zijn bekende verbindingen of ze kunnen worden bereid volgens op zichzelf bekende methoden.

Wanneer X een sulfinylgroep is, laat men het dianion met formule 7 reageren met een sulfinylhalogenide met formule 30, waarin R_a , R_b en halogeen de bovenstaande betekenis hebben, en dit zijn bekende verbindingen of ze kunnen volgens op zichzelf bekende methoden worden bereid.

Wanneer X een sulfonylgroep is, laat men het dianion met formule 7 reageren met een sulfonylhalogenide met formule 31, waarin R_a , R_b en halogeen de bovenstaande betekenis hebben, en dit zijn eveneens bekende verbindingen of ze kunnen worden bereid volgens op zichzelf bekende methoden.

Wanneer Z een rechte korte keten alkylgroep is, kan de volgorde van de alkylering worden omgekeerd, waarbij men het dianion met formule 7 laat reageren met een alkylhalogenide en het

gevormde dianion tot reactie wordt gebracht met een elektrofiel reagens van het bovengenoemde type, waardoor een verbinding met formule 8c wordt verkregen, die men laat reageren met een base om het monoanion te vormen en vervolgens met een α -halogeenazijnzure ester, zoals hierboven beschreven.

In plaats daarvan kunnen de verbindingen met formule 8b of 8c, waarin X een methyleengroep is, worden bereid door reductieve ringsluiting van het overeenkomstige (N-benzyl-N-cyanomethyl)fenylalaninederivaat volgens de algemene methode zoals beschreven in D.O.S. 2.438.965, gevolgd door debenzylering en bescherming van het ringstikstofatoom en van hydroxysubstituenten indien deze aanwezig zijn. Homologen met formule 8b, waarin X en Z een methyldengroep vormen kunnen in plaats daarvan worden bereid door dehydrohalogenering van het overeenkomstige 3-(α -halogeenbenzyl)piperazinon, bijvoorbeeld zoals de algemene methode als beschreven in Bull. Soc. Chim. France 1956, blz. 1785-1787, gevolgd door geschikte beschermingsmethoden. Aldus bereide verbindingen met formule 8b en 8c kunnen worden gealkyleerd met α -halogeenazijnzure esters op de hierboven beschreven wijze.

Desgewenst kunnen de afzonderlijke enantiomeren van de piperazinonderivaten gescheiden worden in ieder stadium na de invoering van het asymmetrische koolstofatoom op de 3-plaats, door middel van iedere geschikte bekende methode voor het scheiden. Het piperazine stikstofatoom van een ester met formule 2b kan bijvoorbeeld worden gedeblokkeerd en het verkregen amine tot reactie worden gebracht met een optisch actief zuur, bijvoorbeeld L-wijnsteenzuur, waardoor diastereomere zouten worden verkregen, die bijvoorbeeld door kristalliseren kunnen worden gescheiden en de afzonderlijke enantiomeren kunnen worden opgewerkt door behandeling met een waterige base, worden geëxtraheerd in een geschikt oplosmiddel, zoals methyleenchloride, ethylacetaat of benzeen, en tot droog worden ingedampt. De afgescheiden ester wordt dan opnieuw geblokkeerd, waardoor het afzonderlijke enantiomeer van de ester met formule 2a wordt verkregen.

Verbindingen met formule 3a worden bereid volgens

schema B.

Een fenylalaninederivaat met formule 10, waarin R_c waterstof, halogeen of een benzyloxygroep is en R_d waterstof is, of R_c en R_d beide een benzyloxygroep zijn, Z waterstof of een rechte
 5 korte keten alkylgroep met 1-5 koolstofatomen is en R' een korte keten alkylgroep met 1-4 koolstofatomen of een benzylgroep is, wordt tot reactie gebracht met een overmaat, bijvoorbeeld $1\frac{1}{2}$ -3 equivalenten, formaldehyde bij een temperatuur van -20°C tot $+25^\circ\text{C}$, bij voorkeur 0°C , in aanwezigheid van een geschikt organisch oplosmiddel, bij-
 10 voorbeeld ethylacetaat, toluen of methyleenchloride, gedurende 1-8 uur, bij voorkeur 2 uur, waardoor een trimeer produkt wordt verkregen, het 1,3,5-triazinetriacetaat met formule 11, dat volgens standaard methoden wordt geïsoleerd, bijvoorbeeld door extractie in een organisch oplosmiddel gevolgd door verdampen van het oplosmiddel.

15 Fenylalaninederivaten met formule 10 zijn bekende verbindingen, die in de handel verkrijgbaar zijn of volgens op zichzelf bekende methoden kunnen worden bereid, bijvoorbeeld volgens de algemene methode als beschreven in Belgisch octrooischrift 868.881. Bij voorkeur wordt het L-enantiomeer van het fenylalaninederivaat
 20 gebruikt bij de bereiding van de verbindingen volgens de uitvinding.

Het 1,3,5-triazinetriazijnzuur derivaat met formule 11 wordt gesplitst door behandeling met een Lewis-zuur en het verkregen methyleenimine wordt onderworpen aan een 2 + 2 cyclo-
 25 additiereactie met een overmaat van een aminoacetylreagens in aanwezigheid van een sterke tertiaire aminebase, zoals triethylamine of diazabicyclononaan. De reactie wordt uitgevoerd onder een inerte atmosfeer, bijvoorbeeld onder droge argon, gedurende 1-24 uur, bij voorkeur 2-3 uur, bij een temperatuur van -25°C tot -5°C in aanwezigheid van een watervrij gehalogeneerd oplosmiddel, bijvoorbeeld
 30 methyleenchloride of chloroform. Het Lewis-zuur is bij voorkeur boortrifluoride-etheraat, maar kan ook bijvoorbeeld tin(IV)chloride, titaan(IV)chloride, aluminiumchloride of een ander Lewis-zuur zijn, en wordt gebruikt in de mol.verhouding van 3 equivalenten Lewis-zuur per equivalent 1,3,5-triazinetriacetaat trimeer.

35 Geschikte aminoacetylreagentia zijn ftaalimido-

acetylhalogeniden, gemengde zuuranhydriden van tert.butoxycarbonyl-
 aminoazijnzuur en azidoacetylhalogeniden. Het voorkeursaminoacetyl-
 reagens is ftaalimidoacetylchloride. In de voorkeurs-cycloadditie-
 methode wordt een oplossing van $1\frac{1}{2}$ -2 equivalenten ftaalimidoacetyl-
 5 chloride in droog methyleenchloride druppelsgewijze toegevoegd aan
 een geroerd mengsel van het trimeer met 3 equivalenten $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ in
 droog methyleenchloride onder een argon deken en na deze toevoeging
 wordt een dergelijke overmaat triethylamine, die door bewaren boven
 kaliumhydroxyde gedroogd is, druppelsgewijs toegevoegd terwijl de
 10 temperatuur op -25°C tot -5°C wordt gehouden en men laat de reac-
 tie voortgaan gedurende 2-3 uur bij -20°C tot -5°C . De reactie
 wordt afgebroken en het verkregen mengsel van diastereomere N-gesub-
 stitueerde β -lactamen geïsoleerd met gebruikelijke methoden, bij-
 voorbeeld door extractie of chromatografie, en het residu van het
 15 aminoacetylcycloadditiereagens wordt gesplitst of gemodificeerd
 volgens een geschikte methode waardoor een 3-amino- β -lactam met
 formule 12 wordt verkregen.

Geschikte methoden voor het verwijderen van het
 residu van de ftaloyl en de tert.butoxycarbonylgroepen en reductie
 20 van de azidogroep zijn bekend. De azidogroep kan bijvoorbeeld gere-
 duceerd worden waardoor een β -lactam met formule 12 wordt verkregen
 door katalytisch hydrogeneren in aanwezigheid van een platina kata-
 lysator. Wanneer R_c een benzyloxygroep is, kan een dergelijke hydro-
 genering ook dienen om het fenolische residu te debenzyleren, waar-
 25 door de aanvullende stap van het opnieuw beschermen van de hydroxy-
 substituent R_1 noodzakelijk wordt. Wanneer een tert.butoxycarbonyl-
 aminoazijnzuur gemengd zuuranhydride gebruikt wordt als ringslui-
 tingsmiddel, kan het tert.boc gedeelte worden verwijderd volgens
 één van de bekende methoden voor het deblokken van tert.boc beschermd
 30 aminogroepen, zoals hierboven beschreven. Het ftaloylgedeelte wordt
 afgesplitst door reactie van het ftaalimidolactam met 1 equivalent
 3-(dimethylamino)propylamine of bij voorkeur hydrazine in aanwezig-
 heid van een geschikt oplosmiddel, zoals een primaire alcohol met
 de formule $\text{R}'\text{OH}$, waarin R' de bovenstaande betekenis heeft, bij een
 35 temperatuur van 0°C tot de kooktemperatuur van het oplosmiddel,

bij voorkeur kamertemperatuur of omstreeks 25° C, gedurende 4-48 uur, bij voorkeur 24 uur.

De verkregen β -lactamen met formule 12 worden geïsoleerd volgens standaard methoden, bijvoorbeeld door oplossen in een organisch oplosmiddel, affiltreren en indampen van het oplosmiddel en opnieuw oplossen in een alcohol met formule R'OH als oplosmiddel. De oplossing wordt verzadigd met een sterk zuur, bijvoorbeeld droog HCl, en de oplossing laat men 8 uur tot 4 dagen bij kamertemperatuur staan of men verwarmt onder terugvloeiing tot de kooktemperatuur van het oplosmiddel gedurende 1-4 uur, tot de splitsing van het β -lactam volledig is, waardoor de diastereomeren worden verkregen van de diëster met formule 13, die geïsoleerd kunnen worden, bijvoorbeeld door neutraliseren met een anorganische base, zoals natriumwaterstofcarbonaat, en extraheren met een geschikt organisch oplosmiddel, bijvoorbeeld methyleenchloride.

De diëster met formule 13 wordt ringgesloten door incuberen in een protisch oplosmiddel bij pH 8,5-12, gedurende 8 uur tot 3 dagen, bij voorkeur omstreeks 1 dag, bij kamertemperatuur, waardoor de 6-oxo-2-piperazinecarbonzuren ester met formule 14 wordt verkregen. De oplossing kan basisch worden ingesteld met een geschikte base, zoals alkalimetabicarbonaten en carbonaten, tertiaire aminen, zoals triethylamine en anionogene uitwisselingsharsen. Geschikte oplosmiddelen zijn protische oplosmiddelen, zoals alcoholen met de formule R'OH. De voorkeursbase voor de ringsluiting van de diëster met formule 13 is een anionuitwisselingshars die, bijvoorbeeld met natriumhydroxyde, is ingesteld op een pH van 8,5-9. Geschikte anionuitwisselingsharsen zijn op zichzelf bekend en hiertoe behoren bijvoorbeeld AG2-X8 (handelsmerk) een verknoopte polystyreenhars, en Dowex 2-X8 (handelsmerk) een dergelijke hars. Ringsluiting verloopt spontaan in afwezigheid van een toegevoegde base in polaire protische oplosmiddelen, zoals methanol, in ongeveer 3 dagen.

Na de ringsluiting wordt de verbinding met formule 14 geïsoleerd volgens standaard methoden, de 4-plaats in de piperazinering beschermd met een beschermingsreagens volgens standaard methoden zoals hierboven beschreven en de ester gehydrolyseerd,

waardoor een verbinding met formule 3a wordt verkregen.

De hierboven beschreven methode levert een mengsel van diastereomere 6-oxo-2-piperazinecarbonzuren derivaten. Wanneer optisch actieve vormen van het fenylalaninederivaat met formule 10 gebruikt worden, veroorzaakt kristallisatie of chromatografie een scheiding van de twee isomeren die gevormd zijn door het invoeren van een aanvullend asymmetrisch koolstofatoom. De afzonderlijke diastereomeren kunnen gescheiden worden volgens standaard methoden in ieder geschikt stadium van het synthetische proces na de cycloadditietrap. Bij voorkeur worden de diastereomeren van de beschermde voorloper van het β -lactam met formule 12 gescheiden, waarbij gebruik wordt gemaakt van op zichzelf bekende methoden, door gefractioneerde kristallisatie, kolomchromatografie of dunnelaagchromatografie met een geschikt oplosmiddelsysteem. In plaats daarvan kan een verbinding met formule 3a of de geblokkeerde ester verkregen uit de verbinding met formule 14 op overeenkomstige wijze worden gescheiden in afzonderlijke diastereomeren door gefractioneerde kristallisatie of chromatografie.

Verbindingen met formule 3a en formule 14 zijn ook nieuwe verbindingen en maken deel uit van de uitvinding.

De bereiding van de verbindingen volgens de uitvinding wordt verder toegelicht in de onderstaande voorbeelden. In de onderstaande beschrijving staat ph voor fenyl, CO₂+ of tert.boc staat voor tert.butoxycarbonyl; TFA staat voor trifluorazijnzuur en gly, phe en leu staan voor respectievelijk resten van glycine, fenylalanine en leucine. Andere afkortingen die hierin worden gebruikt hebben de bekende standaard chemische betekenis.

In de onderstaande voorbeelden worden de in schema C genummerde verbindingen nader besproken.

30 Voorbeeld I

2-Piperazinon (formule 32).

Bereid volgens de methode van S.R. Aspinall, J. A.C.S., 62, 1202 (1940).

35

Voorbeeld II

tert. Butylester van 3-oxo-1-piperazinecarbonzuur (formule 33).

Aan een mengsel van piperazinon (formule 32)
 5 (1,0 g, $1,0 \times 10^{-2}$ mol) en zeefgedroogd THF (15 ml) wordt druppels-
 gewijze een oplossing toegevoegd van di-tert. butyldicarbonaat (2,4
 g, $1,1 \times 10^{-2}$ mol) en zeefgedroogd THF (5 ml). De ontwikkeling van
 CO_2 treedt onmiddellijk op en het uitgangsmateriaal lost langzaam
 op. Na een nacht lang roeren bij kamertemperatuur wordt het oplos-
 10 middel bij verlaagde druk verdampt waardoor de verbinding met
 formule 33 wordt verkregen als een beige vaste stof die wordt omge-
 kristalliseerd uit ethylacetaat/hexaan als kleurloze plaatjes:
 1,2 g (60 %), smpt. $159-161^\circ \text{C}$.

Voorbeeld IIIa

15 Tert. butylester van 3-oxo-2-[4-benzyloxybenzyl]-1-piperazine-
 carbonzuur (formule 34a).

Aan een oplossing van droog diisopropylamine
 (7,7 ml, $5,5 \times 10^{-2}$ mol) en droog THF (25 ml) onder een argon deken
 20 bij 0°C wordt druppelsgewijze een hexaanoplossing toegevoegd van
 n-butyllithium (21,1 ml, $5,5 \times 10^{-2}$ mol). Na een half uur roeren
 bij 0°C wordt een oplossing van tert. boc-piperazinon (formule 33)
 (5,0 g, $2,5 \times 10^{-2}$ mol) en droog THF (125 ml) druppelsgewijze
 toegevoegd. Het gevormde mengsel wordt 3 uur bij 0°C geroerd voor-
 25 dat een oplossing van p-benzyloxybenzylchloride (6,40 g, $2,75 \times$
 10^{-2} mol) en droog THF (20 ml) druppelsgewijze met een injectie-
 spuit wordt toegevoegd. Dit mengsel wordt nog 1 uur bij 0°C geroerd
 alvorens het koelbad wordt verwijderd en men de reactie laat opwar-
 men tot kamertemperatuur. Na een nacht lang roeren wordt het meng-
 30 sel verdund met verzadigd waterig ammoniumchloride. De waterige
 fase wordt geëxtraheerd met diethylether (3 maal) en CH_2Cl_2 (2 maal).
 De etherische extracten worden gecombineerd en vervolgens gewassen
 met verzadigd waterig natriumchloride evenals de CH_2Cl_2 -extracten.
 De etherische en CH_2Cl_2 -extracten worden daarna gecombineerd en
 35 gedroogd boven natriumsulfaat. Filtreren van het droogmiddel en

indampen van het filtraat levert de verbinding met formule 34a als een vrijwel kleurloze vaste stof die kristalliseert uit ethylacetaat als kleurloze prisma's: 5,2 g (53 %), smpt. 145-147° C.

Voorbeeld IIIb

5 Tert.butylester van 3-oxo-2-(4-fluorbenzyl)-1-piperazinecarbonzuur (formule 34b).

10 Wanneer in de methode van voorbeeld IIIa het 4-fluorbenzylchloride wordt gebruikt in plaats van het p-benzyloxybenzylchloride, wordt de in de aanhef genoemde verbinding verkregen. Smpt. 145-147° C.

Voorbeeld IIIc

15 Tert.butylester van 3-oxo-2-benzyl-1-piperazinecarbonzuur (formule 34c).

15 Wanneer in de methode van voorbeeld IIIa benzylbromide gebruikt wordt in plaats van p-benzyloxybenzylchloride, wordt de in de aanhef genoemde verbinding verkregen. Smpt. 152-154° C.

Voorbeeld IVa

20 Methylester van 4-(tert.butoxycarbonyl)-2-oxo-3-(4-benzyloxybenzyl)-1-piperazineazijnzuur (formule 35a).

25 Aan een oplossing van tert.boc-(4-benzyloxybenzyl)piperazinon (formule 34a) (2,66 g, $6,72 \times 10^{-3}$ mol) en droog THF (20 ml) onder een stikstof deken wordt bij kamertemperatuur in gedeelten NaH (0,30 g, $7,4 \times 10^{-3}$ mol, 59 %-ige oliedispersie) toegevoegd. Na een half uur bij kamertemperatuur wordt een oplossing van de methylester van α -broomazijnzuur (0,62 ml, $7,4 \times 10^{-3}$ mol) met een injectiespuit toegevoegd. Na een nacht lang roeren wordt
 30 het reactiemengsel uitgegoten in water, dat vervolgens geëxtraheerd wordt met diethylether (3 maal). De gecombineerde etherische extracten worden gewassen met verzadigd waterig NaCl alvorens wordt gedroogd boven natriumsulfaat. Filtreren van het droogmiddel en verdampen van het filtraat levert een visceuze olie die na kolomchromatografie (siliciumdioxidegel, 10 % EtOAc/CHCl₃) een heldere
 35

kleurloze olie verschaft. Na staan in de koelkast kristalliseert deze olie uit. De verkregen vaste stof wordt getritureerd met hexaan en verzameld door filtreren, waardoor de verbinding met de formule 35a wordt verkregen als kleurloze matte naalden; 2,3 g (74 %),

5 smpt. 84-87° C.

Voorbeeld IVb

Methylester van 4-(tert.butoxycarbonyl)-2-oxo-3-(4-fluorbenzyl)-1-piperazineazijnzuur (formule 35b).

10 Wanneer in de methode van voorbeeld IVa de verbinding met formule 34b wordt gebruikt in plaats van de verbinding met formule 34a wordt de in de aanhef genoemde verbinding verkregen.

Voorbeeld IVc

15 Methylester van 4-(tert.butoxycarbonyl)-2-oxo-3-benzyl-1-piperazineazijnzuur (formule 35c).

Wanneer in de methode van voorbeeld IVa de verbinding met formule 34c gebruikt wordt in plaats van de verbinding met formule 34a wordt de in de aanhef genoemde verbinding verkregen.

20 Voorbeeld IV'a

Methylester van 4-(tert.butoxycarbonyl)-2-oxo-3-(4-benzyloxybenzyl)-1-piperazineazijnzuur (formule 35a).

25 Aan een oplossing van droog diisopropylamine (0,31 ml, 2,2 mmol) in 2 ml droog THF bij 0° C onder een argon deken werd druppelsgewijze met een injectiespuit een hexaanoplossing toegevoegd van n-butyllithium (0,9 ml, 2,2 mmol). Na een half uur werd een oplossing van tert.boc-piperazinon (formule 33) (0,200 g, 1,00 mmol) in 5 ml THF druppelsgewijze met een injectiespuit toegevoegd.

30 De verkregen oplossing liet men metalleren bij 0° C gedurende 3 uur waarna een oplossing van 4-benzyloxybenzylchloride (0,256 g, 1,1 mmol) in 2 ml droog THF werd toegevoegd en de verkregen oplossing werd 1 uur bij 0° C geroerd, waarna men liet opwarmen tot kamertemperatuur en een nacht lang roerde.

35 De methylester van α -broomazijnzuur (0,095 ml,

1,1 mmol) werd aan de oplossing met een injectiespuit toegevoegd en de oplossing werd een nacht lang bij kamertemperatuur geroerd en daarna werd de reactie tot stilstand gebracht door de oplossing uit te gieten in ethylether/water. De waterige fase werd twee keer
 5 geëxtraheerd met ether en de gecombineerde etherische extracten werden gewassen met verzadigde natriumchloride-oplossing en gedroogd boven natriumsulfaat. Het oplosmiddel werd verdampt en de verkregen gele olie werd gechromatografeerd met 20 % ethylacetaat/chloroform waardoor de verbinding met formule 35a werd verkregen als een olie,
 10 die bij staan uitkristalliseerde. Smpt. 84-87° C.

Voorbeeld Va

4-(Tert.butoxycarbonyl)-2-oxo-3-(4-benzyloxybenzyl)-1-piperazine-
 azijnzuur (formule 36a).

15 Tert.boc-piperazinonacetaat (formule 35a) (0,251 g, $5,37 \times 10^{-4}$ mol), 1 molair waterig lithiumhydroxyde (0,59 ml, $5,9 \times 10^{-4}$ mol) en methanol (2 ml) worden twee uur bij kamertemperatuur geroerd. Het oplosmiddel wordt dan verdampt en de verkregen gele olie wordt opgelost in CH_2Cl_2 en overgebracht in een scheidtrechter,
 20 waarin deze gewassen wordt met 0,5 molaire waterig zoutzuur. De CH_2Cl_2 -laag wordt afgescheiden en de zure waterige fase wordt geëxtraheerd met CH_2Cl_2 (3 maal). De CH_2Cl_2 extracten werden gecombineerd en gewassen met verzadigd waterig NaCl alvorens te worden gedroogd boven natriumsulfaat. Filtreren van het droogmiddel en
 25 indampen van het filtraat levert de verbinding met formule 36a als een kleurloos schuim, dat homogeen blijkt te zijn volgens DLC op siliciumdioxidegelplaten. De structuur van de verbinding met formule 36a werd bevestigd met kmr. Kmr (CDCl_3): δ 1,27 (s, 9, tert.boc); 3,09-4,07 (m, 8, methylenen); 4,68 (t, 1, C_3 -H); 4,97 (s, 2, benzyloxymethyleen); 6,89 (q, 4, aromatisch); 7,30 (s, 5, aromatisch);
 30 9,99 (breed s, 1, zuur).

De twee enantiomeren met formule 36 worden gescheiden via zoutvorming met d-(+)- α -methylbenzylamine en daaropvolgende kristallisatie volgens op zichzelf bekende methoden.

35

Voorbeeld Vb

4-(Tert.butoxycarbonyl)-2-oxo-3-(4-fluorbenzyl)-1-piperazineazijn-
zuur (formule 36b).

5 Wanneer in de methode van voorbeeld Va de verbin-
ding met formule 35b wordt gebruikt in plaats van die met formule
35a wordt de in de aanhef genoemde verbinding verkregen.

Voorbeeld Vc

10 4-(Tert.butoxycarbonyl)-2-oxo-3-benzyl-1-piperazineazijnzuur (formu-
le 36c).

 Wanneer in de methode van voorbeeld Va de verbin-
ding met formule 35c wordt gebruikt in plaats van de verbinding met
formule 35a, wordt de in de aanhef genoemde verbinding verkregen.

15 In de nu volgende voorbeelden wordt de bereiding
beschreven van de verbindingen met formule 37 t/m 40 volgens schema
D.

Voorbeeld VIa

20 N- N-(Tert.butoxycarbonyl)glycyl- -L-fenylalaninemethylester (for-
mule 37a).

 Tert.boc-glycine (1,75 g, $1,00 \times 10^{-2}$ mol), L-
fenylalaninemethylester hydrochloride (2,16 g, $1,00 \times 10^{-2}$ mol) en
N-ethoxycarbonyl-2-ethoxy-1,2-hydrochinoline (2,47 g, $1,00 \times 10^{-2}$
25 mol) en CH_2Cl_2 (50 ml) worden 16 uur bij kamertemperatuur geroerd.
Het reactiemengsel wordt daarna op zijn beurt gewassen met 0,5 molair
waterig zoutzuur (2 maal) en verzadigd waterig natriumwaterstofcar-
bonaat alvorens het wordt gedroogd boven natriumsulfaat. Filtreren
van het droogmiddel en indampen van het filtraat levert de verbin-
30 ding met formule 37a als een bijzonder visceuze, vrijwel kleurloze
olie, die homogeen bleek te zijn bij dunnelaagchromatografie op
siliciumdioxydegelplaten en de structuur werd bevestigd met kmr.
Kmr (CDCl_3); δ 1,42 (s, 9, tert.boc); 3,02 (d, 2, benzylic methy-
leen); 3,59 (s, 3, ester); 7,13 (s, 5, aromatisch).

35

8003580

Voorbeeld VIb

N-[N-(Tert.butoxycarbonyl)glycyl-4-fluorfenylalanine-methylester.
(formule 37b).

5 1,8 g (10 mmol) 4-Fluorfenylalanine worden gesus-
pendeerd in 3,0 ml methanol en afgekoeld tot -10° C onder een stik-
stof deken en 0,81 ml thionylchloride worden druppelsgewijze toege-
voegd waarbij de temperatuur op of beneden -2° C wordt gehouden
10 waarna 1 uur wordt geroerd bij -5° C tot -10° C. 10 ml Methanol
worden toegevoegd en de oplossing wordt een nacht lang bij kamer-
temperatuur geroerd. De oplossing werd in vacuum geconcentreerd en
het residu werd getritureerd met droge ether en gefiltreerd waardoor
het hydrochloridezout van 4-fluorfenylalanine-methylester, smpt.
177,5-178 $^{\circ}$ C werd verkregen. Dit ester hydrochloride wordt gebruikt
15 in plaats van L-fenylalaninemethylester hydrochloride bij de methode
van voorbeeld VIa om de verbinding met formule 37b te verkrijgen.

Voorbeeld VIIa

N-[N-(Tert.butoxycarbonyl)glycyl-L-fenylalanine (formule 38a).

20 Tert.boc-gly-phe-OCH₃ (formule 37a) (9,2 g, 2,7
 $\times 10^{-2}$ mol), 1 molair waterig lithiumhydroxyde (30 ml, $3,0 \times 10^{-2}$
mol) en methanol (100 ml) worden 2 uur bij kamertemperatuur geroerd.
Het grootste deel van het methanol wordt verdampt. Het concentraat
wordt verdund met water (10 ml) en overgebracht in een scheidtrechter.
25 Het mengsel wordt daarna aangezuurd met 1 molair waterig zoutzuur
(50 ml) en het waterige zure mengsel wordt vervolgens geëxtraheerd
met CHCl₃ (4 maal). De gecombineerde CHCl₃ extracten werden gewas-
sen met verzadigde waterige NaCl en daarna gedroogd boven natrium-
sulfaat. Filtreren van het droogmiddel en indampen van het filtraat
30 levert een schuim, dat bij tritureren met diethylether/hexaan de
verbinding met formule 38a verschaft als een kleurloze vaste stof,
die uit ethylacetaat/hexaan uitkristalliseert als kleurloze naalden:
6,3 g (71 %), smpt. 138-141 $^{\circ}$ C.

35

8003580

Voorbeeld VIIb

N- $\overline{\text{L}}$ -N-(Tert.butoxycarbonyl)glycyl $\overline{\text{L}}$ -4-fluorfenylalanine (formule 38b).

5 Wanneer bij de methode van voorbeeld VIIa de
 verbinding met formule 37b wordt gebruikt in plaats van de verbin-
 ding met formule 37a wordt de in de aanhef genoemde verbinding ver-
 kregen.

Voorbeeld VIIIa

10 N ^{α} - $\overline{\text{L}}$ -N-(Tert.butoxycarbonyl)glycyl $\overline{\text{L}}$ -N-methyl-L-fenylalanine-amide
 (formule 39a).

Aan een oplossing van tert.boc-gly-phe (formule
 38a) (5,3 g, $1,6 \times 10^{-2}$ mol) in droge THF (80 ml) worden bij -10° C
 onder een stikstof deken achtereenvolgens triethylamine (2,5 ml,
 15 $1,8 \times 10^{-2}$ mol) en isobutylchlorformiaat (2,4 ml, $1,8 \times 10^{-2}$ mol)
 toegevoegd. Het verkregen mengsel wordt 10 min. bij -10° C geroerd
 voordat een vers geneutraliseerd mengsel van methylamine hydrochlo-
 ride (3,3 g, $4,9 \times 10^{-2}$ mol), triethylamine (6,9 ml, $4,9 \times 10^{-2}$
 mol), THF (80 ml), en water (40 ml) in één keer wordt toegevoegd.
 20 Het koelbad wordt daarna verwijderd en men laat het mengsel opwarmen
 tot kamertemperatuur. Na een nacht lang roeren wordt de reactie
 tot stilstand gebracht in verzadigd waterig natriumwaterstofcarbonaat.
 Het waterige alkalische mengsel wordt geëxtraheerd met diethylether
 (3 maal) en CH_2Cl_2 (2 maal). De etherische extracten worden gecombi-
 25 neerd en vervolgens gewassen met verzadigd waterig NaCl evenals de
 CH_2Cl_2 extracten. De etherische en CH_2Cl_2 extracten worden daarna
 gecombineerd en gedroogd boven natriumsulfaat. Filtreren van het
 droogmiddel en indampen van het filtraat levert een gelig schuim,
 dat bij tritureren met diethylether de verbinding met formule 39a
 30 verschaft als een kleurloze vaste stof die uitkristalliseert uit
 waterige ethanol als kleurloze matte naalden, 4,1 g (74 %) smpt.
 $158-160^{\circ}$ C. Op overeenkomstige wijze wordt tert.boc-gly-phe-leu-
 NHet bereid uit de verbinding met formule 38a en leucine-ethylamide.

35

8003580

40b).

5 Wanneer in de methode van voorbeeld IXa de verbinding met formule 39b gebruikt wordt in plaats van de verbinding met formule 39a is het produkt, dat wordt omgekristalliseerd uit absolute ethanol de verbinding met formule 40b met smpt. 251-252° C.

Voorbeeld IXc

N^α-Glycyl-N-propyl-L-fenylalanine-amide hydrochloride (formule 40c).

10 Wanneer in de methode van voorbeeld IXa de verbinding met formule 39c wordt gebruikt in plaats van de verbinding met formule 39a wordt de in de aanhef genoemde verbinding verkregen.

15 De bereiding van de verbindingen met formule 41 t/m 43 volgens schema E wordt nader beschreven in de onderstaande voorbeelden.

Voorbeeld Xa

N^α-[N-[4-(Tert.butoxycarbonyl)-2-oxo-3-(4-benzyloxybenzyl)-1-piperaziny]acetyl]glycyl-N-methyl-L-fenylalanine-amide (formule 41a).

20 Aan een oplossing van piperazinonazijnzuur (formule 36a) (0,45 g, $1,0 \times 10^{-3}$ mol) en droog THF (3 ml) worden bij -10° C en onder een stikstof deken achtereenvolgens toegevoegd triethylamine (0,16 ml, $1,1 \times 10^{-3}$ mol) en isobutylchlorformiaat (0,15 ml, $1,1 \times 10^{-3}$ mol). Na 10 min. roeren bij -10° C wordt een vers geneutraliseerde oplossing van glycyl-L-fenylalaninemethylamide (formule 40a) hydrochloride (0,30 g, $1,1 \times 10^{-3}$ mol) triethylamine (0,28 ml, $2,0 \times 10^{-3}$ mol), THF (3 ml) en water (1,5 ml) in één keer toegevoegd. Het koelbad wordt daarna verwijderd en de reactie laat
 30 men opwarmen tot kamertemperatuur. Na een nacht lang roeren wordt de reactie tot stilstand gebracht in 0,5 molair waterig HCl. Het waterige mengsel wordt geëxtraheerd met diethylether (2 maal) en CH₂Cl₂ (2 maal). De etherische extracten worden gecombineerd en gewassen met verzadigd waterig natriumwaterstofcarbonaat evenals de
 35 CH₂Cl₂ extracten. De etherische extracten en de CH₂Cl₂ extracten

8003580

worden daarna gecombineerd en gedroogd boven natriumsulfaat. Filtreren van het droogmiddel en indampen van het filtraat levert een verbinding met formule 41a, die gezuiverd wordt door chromatograferen en de structuur wordt bevestigd met kmr. Kmr (CDCl_3): δ 1,26 (s, 9, tert.boc); 2,64 (d, 3, methylamide); 3,08; 3,90 (m, 12, methylenen); 4,68 (m, 2, $\text{C}_3\text{-H}$ en fenylala -CH); 4,98 (s, 2, benzyloxymethyleen); 6,6-7,8 (m, 17, aromatisch en amide NH's).

Voorbeeld Xb

$\text{N}^\alpha\text{-}\overline{\text{N}}\text{-}\overline{\text{N}}\text{-}\overline{\text{N}}\text{-}4\text{-(Tert.butoxycarbonyl)-2-oxo-3-(4-fluorbenzyl)-1-piperaziny}\overline{\text{N}}\text{-}\overline{\text{N}}\text{-}\overline{\text{N}}\text{-}\overline{\text{N}}\text{-}4\text{-fluorfenylalanine-amide}$ (formule 41b).

Wanneer in de methode van voorbeeld Xa de verbinding met formule 36b wordt gebruikt in plaats van de verbinding met formule 36a en de verbinding met formule 40b wordt gebruikt in plaats van de verbinding met formule 40a, wordt de in de aanhef genoemde verbinding verkregen.

Voorbeeld XI

$\text{N}^\alpha\text{-}\overline{\text{N}}\text{-}\overline{\text{N}}\text{-}\overline{\text{N}}\text{-}4\text{-(Tert.butoxycarbonyl)-3-(4-hydroxybenzyl)-2-oxo-1-piperaziny}\overline{\text{N}}\text{-}\overline{\text{N}}\text{-}\overline{\text{N}}\text{-}\overline{\text{N}}\text{-}4\text{-hydroxyfenylalanine-amide}$ (formule 42a).

Beschermd piperazinonacetyl-gly-phe-NHCH₃ (formule 41a) (6,71 g, $1,00 \times 10^{-2}$ mol) in ethanol (100 ml) wordt gehydrogeneerd in een Parr apparaat bij een druk van 2,8 cm² boven 10 % Pd/C (0,5 g). Nadat de reactie 1 equivalent waterstof heeft ongenomen wordt de katalysator afgefiltreerd en gewassen met ethanol. Het filtraat wordt ingedampt bij verlaagde druk waardoor de verbinding met formule 42a wordt verkregen.

Voorbeeld XIIa

$\text{N}^\alpha\text{-}\overline{\text{N}}\text{-}\overline{\text{N}}\text{-}\overline{\text{N}}\text{-}3\text{-(4-Hydroxybenzyl)-2-oxo-1-piperaziny}\overline{\text{N}}\text{-}\overline{\text{N}}\text{-}\overline{\text{N}}\text{-}\overline{\text{N}}\text{-}4\text{-hydroxyfenylalanine-amide}$ (formule 43a).

Piperazinonacetyl-gly-phe-NHCH₃ (formule 42a) (0,58 g, $1,0 \times 10^{-3}$ mol) en trifluorazijnzuur worden een half uur bij kamertemperatuur geroerd. Het oplosmiddel wordt dan verdampt en

het residu wordt opgelost in CH_2Cl_2 . De CH_2Cl_2 oplossing wordt op zijn beurt gewassen met verzadigd waterig natriumwaterstofcarbonaat en verzadigd waterig NaCl alvorens wordt gedroogd boven natriumsulfaat. Filtreren van het droogmiddel en indampen van het filtraat

5 levert de verbinding met formule 43a, die gezuiverd wordt door chromatograferen en de structuur wordt bevestigd met kmr. Kmr (acetone - d_6); δ (d, 3, methyamide); 3,0-4,3 (m, 14, methylenen en fenolische -OH); 4,53 (m, 1, fenylalaninemethine); 6,88 (8, 4, aromatisch); 7,25 (s, 5, aromatisch); 7,6-8,0 (m, 3, amide NH^13).

10 In een overeenkomstige reeks reacties wordt 3-(4-hydroxybenzyl)-2-piperazinonacetyl-gly-phe-leu-NHET bereid uit een verbinding met formule 36a en gly-phe-leu-NHET.HCl.

Voorbeeld XIIb

15 N^α -[N-][3-(4-Fluorbenzyl)-2-oxo-1-piperaziny]acetyl]glycyl]-N-ethyl-4-fluorfenylalanine-amide (formule 43b).

Wanneer in de methode van voorbeeld XIIa de verbinding met formule 41b gebruikt wordt in plaats van de verbinding met formule 42a wordt de in de aanhef genoemde verbinding verkregen.

20 De hierna volgende voorbeelden hebben betrekking op de bereiding van de in schema F vermelde verbindingen met formule 45 t/m 50.

Voorbeeld XIII

De met formule 44 weergegeven verbindingen zijn in de handel verkrijgbaar.

25 Voorbeeld XIVA

Trimethylester van $\alpha, \alpha', \alpha''$ -tribenzyl-1,3,5(2H,4H,6H)-triazine-1,3,5-triazijnzuur (formule 45a).

10,0 g (16,4 mmol) L-fenylalaninemethylester hydrochloride (formule 44a) werden opgelost in 60 ml water en gekoeld tot 0°C . 1,90 g (47,5 mmol) NaOH pillen werden onder krachtig roeren toegevoegd. Nadat het oplossen voltooid was werden 30 ml ethylacetaat toegevoegd, gevolgd door druppelsgewijze toevoeging van 7,6 ml (100 mmol) 37 %-ige formaldehyde-oplossing. Het mengsel

35 werd 2 uur bij 0°C geroerd en daarna uitgegoten in verdund waterig

8003580

NaCl en twee keer geëxtraheerd met ethylacetaat. De extracten werden gewassen met verzadigde zoutoplossing, gedroogd boven natriumsulfaat en in vacuum geconcentreerd waardoor 8,3 g semi-kristallijn materiaal werden verkregen. Omkristalliseren uit cyclohexaan/ethylacetaat leverde 7,95 g (89,7 %) witte naalden van een verbinding met formule 45a: smpt. 134-137,5° C; $[\alpha]_D^{25} = -101,1^\circ$ (c = 4,37; ethylacetaat).

Door de DL-fenylalaninemethylester hydrochloride te gebruiken in plaats van de L-fenylalaninemethylester hydrochloride verkrijgt men de overeenkomstige DL-verbinding met formule 45a, die wordt omkristalliseerd uit cyclohexaan waardoor witte kristallen worden verkregen met smpt. 106-108,2° C.

Voorbeeld XIVb

Trimethylester van $\alpha, \alpha', \alpha''$ -Tri-(4-benzyloxybenzyl)-1,3,5-(2H,4H,6H)-triazine-1,3,5-triazijnzuur (formule 45b).

Door O-benzyl-L-tyrosinemethylester hydrochloride te gebruiken in plaats van L-fenylalaninemethylester hydrochloride in voorbeeld XIVA verkrijgt men de verbinding met formule 45b in een opbrengst van 96 % als een gele olie die bij staan gedeeltelijk uitkristalliseert.

Kmr (CDCl₃); δ 7,4-6,6 (m, 9H); 4,87 (s, 2H); 3,8-3,3 (m, 6H, -OCH₃ bij 3,53); 2,78 (d, J = 7Hz, 2H).

Voorbeeld XVa

Methylester van 3-Ftaalimido-2-oxo- α -benzyl-1-azetidineazijnzuur (formule 46a).

Aan een geroerde oplossing van 21,4 g (37,3 mmol) van de verbinding met formule 45a in 750 ml droog CH₂Cl₂ (vers gedestilleerd over P₂O₅) onder een argon deken worden 13,8 ml (112 mmol) BF₃.OEt₂, gedestilleerd over calciumhydride, toegevoegd. De oplossing wordt 20 min. bij 25° C geroerd en daarna afgekoeld tot -25° C tot -20° C. Een oplossing van 30,1 g (135 mmol) ftaalimido-acetylchloride in 70 ml droog CH₂Cl₂ wordt druppelsgewijze in 20 min. toegevoegd. 35 Min. na het voltooiën van de toevoeging van het

zuurchloride worden 34,3 ml (247 mmol) triethylamine, gedroogd door
 bewaren boven KOH-pillen, druppelsgewijze in 10 min. toegevoegd
 terwijl de temperatuur van de oplossing op -25°C tot -20°C wordt
 gehouden. Een heldere oranje kleur treedt op, maar verdwijnt snel
 5 bij toevoeging van iedere druppel triethylamine in de beginstadias
 van de toevoeging. De oranje kleur blijft wanneer het einde van de
 toevoeging nadert. Het reactiemengsel wordt $2\frac{1}{2}$ uur op -25°C tot
 -5°C gehouden en daarna uitgegoten in ijswater en twee keer geëx-
 traheerd met CH_2Cl_2 /ethylacetaat/ether. De extracten worden twee
 10 keer gewassen met koud 5 %-ig zoutzuur, een keer met water, twee
 keer met waterig natriumwaterstofcarbonaat en met verzadigde zout-
 oplossing en gedroogd boven natriumsulfaat. Concentreren in vacuum
 levert een semi-kristallijne oranje olie, die gesuspenderd wordt
 in ethylacetaat en wordt afgefiltreerd. Het filtraat wordt geconcen-
 15 treerd en omgekristalliseerd uit 175 ml methanol/ethylacetaat waar-
 door 12,8 g (30,3 %) zuivere verbinding met formule 46a (syn) worden
 verkregen als witte naalden. Een tweede keer omkristalliseren le-
 vert analytisch zuivere verbinding met formule 46a (syn) met smpt.
 $153-155,5^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -135,7^{\circ}$ ($c = 2,4958$, ethylacetaat).

20 De moederloog wordt gechromatografeerd op 650 g
 siliciumdioxidegel die geëluëerd wordt met 1,68 % methanol/ CH_2Cl_2 ,
 waardoor 18,9 g worden verkregen van een mengsel van (syn) en
 (anti) verbinding met formule 46a, die in hoofdzaak bestond uit
 formule 46a (anti) als een gele olie en een niet geïdentificeerd
 25 derde produkt $\underline{\beta}$ -lactamen van formule 46a (syn en anti) vormen
 ongeveer twee derde van het mengsel 7.

Het gezuiverde mengsel van β -lactamen van formu-
 le 46a (syn en anti), bereid uit DL-fenylalaninemethylester ver-
 toonde de volgende spectraal kenmerken: IR (zuiver) 1765, 1740,
 30 1720 cm^{-1} ; Kmr (CDCl_3): δ 7,90-7,58 (m, 4H); 7,24 en 7,22 (2s, 5H);
 5,40 (dd, $J = 4, 5\text{ Hz}$); 5,22 (dd, $J = 3,5, 6\text{ Hz}$); 4,93-4,10 (m, 2H,
 totaal voor alle signalen δ 5,4-4,10); 3,95-3,53 (m, 1H); 3,79 en
 3,67 (2s, 3H); 3,35-3,05 (m, 2H).

35

8003580

Voorbeeld XVb

Methylester van 3-ftaalimido-2-oxo- α -(4-benzyloxybenzyl)-1-azetidineaazijnzuur (formule 46b).

5 Door de verbinding met formule 45b te gebruiken in plaats van de verbinding met formule 45a in voorbeeld XVa verkrijgt men na chromatograferen van het ruwe reactieproduct de verbinding met formule 46b in een opbrengst van 34-43 % als gebroken wit, semi-kristallijn materiaal, dat wordt omgekristalliseerd uit
 10 methanol/ethylacetaat, waardoor een witte kristallijne verbinding met formule 46b (syn) wordt verkregen met smpt. 147-148,5° C, $[\alpha]_D^{25} = -105,3^{\circ}$ (c = 2,039; ethylacetaat). De moederloog wordt geconcentreerd waardoor een gele olie wordt verkregen die bestaat uit een mengsel van (syn) en (anti) verbinding met formule 46b, die in
 15 hoofdzaak bestaat uit verbinding met formule 46b (anti).

Het gezuiverde mengsel van β -lactamen van de verbinding met formule 46b (syn en anti) vertoonden de volgende spectraal kenmerken: IR (zuiver) 1770, 1745, 1720 cm^{-1} ; Kmr (CDCl_3): δ 7,68 (bs, 4H); 7,33 (s, 5H); 7,08-6,80 (m, 4H); 5,38-5,13 (m, 1H);
 20 5,00 (s, 2H); 4,9-4,61 (m, 1H); 3,96-3,38 (m, 4H, $-\text{OCH}_3$ bij 3,78 en 3,68); 3,33-2,95 (m, 2H).

Voorbeeld XVI

Methylester van 3-amino-2-oxo- α -benzyl-1-azetidineaazijnzuur (formule 47a (syn)).

25 Aan een geroerde suspensie van 6,42 g (17,0 mmol) van een verbinding met formule 46a (syn) in 75 ml droge methanol worden onder een argon deken druppelsgewijze met een injectiespuit 0,600 ml (18,3 mmol) 97 %-ig watervrij hydrazine toegevoegd. De
 30 oplossing wordt 21 uur bij 25° C geroerd en daarna in vacuum geconcentreerd. CH_2Cl_2 wordt toegevoegd en het mengsel wordt gefiltreerd door Celite om ftaalhydrazide te verwijderen. Het filtraat wordt geconcentreerd waardoor 4,7 g worden verkregen van de verbinding met formule 47a als een heldere kleurloze olie. Kmr (CDCl_3):
 35 δ 7,20 (s, 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).

Voorbeeld XVII

5 N-[2-Amino-2-(methoxycarbonylethyl)]-L-fenylalaninemethylester dihydrochloride (formule 48a (syn)).

De in voorbeeld XVI bereide verbinding met formule 47a (syn) wordt opgelost in 150 ml droge methanol, de oplossing wordt verzadigd met chloorwaterstofgas, waardoor hij tijdens het
 10 verzadigen zeer heet wordt en men laat de oplossing één dag bij kamertemperatuur staan. De oplossing wordt in vacuum geconcentreerd, 200 ml water worden toegevoegd en het mengsel wordt gefiltreerd en gewassen met ethylacetaat. Het filtraat wordt basisch gemaakt met natriumwaterstofcarbonaat en twee keer geëxtraheerd met CH₂Cl₂. De
 15 gecombineerde extracten worden gedroogd (natriumsulfaat) en in vacuum geconcentreerd waardoor 4,5 g worden verkregen van de verbinding met formule 48a (syn) als een kleurloze olie. Kmr (CDCl₃): δ 7,20 (s, 5H); 3,73-3,3 (m, 8H, -OCH₃ bij 3,65 en 3,62); 3,03-2,66 (m, 4H); 1,73 (bs, 3H).

20 Voorbeeld XVIIIa

Trans-methylester van 6-oxo-5-benzyl-2-piperazinecarbonzuur (formule 49a (trans)).

De in voorbeeld XVII gevormde olie wordt opgelost
 25 in 200 ml methanol en 4,5 g AG2-X8 (handelsmerk) anionuitwisselingshars, die basisch is gemaakt door wassen met 2n NaOH, met water tot het filtraat neutraal was en tenslotte met methanol, wordt toegevoegd en het mengsel wordt 10 min. bij kamertemperatuur geroerd, daarna gefiltreerd, en de hars wordt gewassen met 2 x 25 ml methanol.
 30 Het filtraat laat men bij kamertemperatuur 18 uur staan en concentreert dan in vacuum waardoor 3,97 g (94 % totaal van de verbinding met formule 46a (syn)) aan verbinding met formule 49a (trans) worden verkregen als kleurloze kristallen. Omkristalliseren uit cyclohexaan/ethylacetaat levert witte kristallen. Smpt. 101,5-103,5° C. Kmr
 35 (CDCl₃): δ 7,21 (s, 5H); 6,26 (bs, 1H); 4,09 (dd, J = 4,5, 10 Hz, 1H);

Een mengsel van 7,40 g (29,8 mmol) ruwe verbinding met formule 49a (cis en trans) en 7,6 ml (33 mmol) di-tert.-butyldicarbonaat in 75 ml tetrahydrofuran werd 2 uur op 50-55° C verwarmd. De oplossing werd in vacuüm geconcentreerd en gechromatografeerd op 300 g siliciumdioxidegel met 2,8 % methanol/CH₂Cl₂ waardoor 3,2 g tert.boc-gesubstitueerde verbinding met formule 49a (cis) en 1,6 g tert.boc-gesubstitueerde verbinding met formule 49a (trans) werden verkregen. Omkristalliseren van elk uit CH₂Cl₂/cyclohexaan levert tert.boc-gesubstitueerde verbinding met formule 49a (cis) met smpt. 152-155,5° C en tert.boc-gesubstitueerde verbinding met formule 49a (trans) met smpt. 174-176° C, ieder als fijne witte kristallen.

Een oplossing van 1,15 g (3,30 mmol) tert.boc-gesubstitueerde verbinding met formule 49a (trans) en 1,32 g (9,90 mmol) lithiumjodide in 10 ml pyridine werd 3 uur onder een argon deken onder terugvloeiing verhit. De oplossing werd afgekoeld en in vacuüm geconcentreerd. De olie werd opgelost in water en twee keer gewassen met ether. De waterige laag werd daarna aangezuurd met koud verdund waterig zoutzuur en geëxtraheerd met ethylacetaat/CH₂Cl₂. Het extract werd gewassen met water en verzadigde zoutoplossing en gedroogd (natriumsulfaat). Concentreren in vacuüm leverde 0,77 g (70 %) gebroken witte vaste stof. Omkristalliseren uit ethylacetaat/methanol leverde zuivere verbinding met formule 50a (trans). Smpt. 193-194° C (ontl.).

Cis-5-oxo-6-benzyl-1,3-piperazinedicarbonzure 1-tert.butylester (formule 50a (cis)).

Aan een oplossing van 0,25 g (0,72 mmol) tert.-boc-gesubstitueerde verbinding met formule 49a (cis) in 10 ml methanol werden 1,2 ml 1,0 molair lithiumhydroxyde toegevoegd en de verkregen oplossing werd 18 uur bij 25° C geroerd. De oplossing wordt in vacuüm geconcentreerd en het residu wordt verdeeld tussen water en ether. De waterige laag wordt aangezuurd met koud verdund waterig zoutzuur en geëxtraheerd met ether. Het extract wordt gedroogd (MgSO₄) en in vacuüm geconcentreerd, waardoor 0,16 g (67 %)

verbinding met formule 50a (cis) worden verkregen als witte kristallen. Omkristalliseren uit ethylacetaat/methanol levert zuivere verbinding met formule 50a (cis).

Kmr (CDCl₃): δ 7,73 (bs, 1H); 7,5 (bs, 1H);
 5 7,22 (s, 5H); 4,83-3,93 (m, 3H); 3,27-2,5 (m, 3H); 1,25 (s, 9H).

Voorbeeld XIXb

Cis-5-oxo-6-(4-benzyloxybenzyl)-1,3-piperazinedicarbonzure 1-tert.-butylester (formule 50b (cis)).

10 Wanneer in de methode van voorbeeld XIXa de verbinding met formule 49b (cis) gebruikt wordt in plaats van de verbinding met formule 49a (trans), wordt het ruwe tert.boc-derivaat van de verbinding met formule 49b (cis) verkregen. Kmr (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
 15 (m); 1,25 (s). Daaropvolgende hydrolyse levert de in de aanhef genoemde verbinding.

Trans-5-oxo-6-(4-benzyloxybenzyl)-1,3-piperazinedicarbonzure 1-tert.butylester (formule 50b (trans)).

20 Wanneer in de methode van voorbeeld XIXa de verbinding met formule 49b (trans) wordt gebruikt in plaats van de verbinding met formule 49a (trans) wordt het boc-derivaat van de verbinding met formule 49b (trans) verkregen. Kmr (CDCl₃): δ 7,55
 (m, 1H); 7,33 (s, 5H); 7,13-6,75 (m, 4H); 5,00 (s, 2H); 4,83-3,77
 25 (m, 3H); 3,70 (s, 3H); 3,25-2,6 (m, 3H); 1,28 (s, 9H). Daaropvolgende hydrolyse levert de in de aanhef genoemde verbinding.

In de hierna volgende voorbeelden wordt de bereiding van de verbindingen met formule 51 t/m 53 volgens schema G nader beschreven.

30 Voorbeeld XXa

Cis-N^α-[N-(4-tert.butoxycarbonyl)-6-oxo-5-benzyl-2-piperaziny]glycyl-N-propyl-L-fenylalanine-amide (formule 51a (cis)).

1,67 g (5,00 mmol) zuur van de verbinding met
 35 formule 50a (cis) worden opgelost in 30 ml gezeefdroogd THF onder

een argon deken en de geroerde oplossing wordt gekoeld in een
 methanol/ijsbad. 0,76 ml (5,5 mmol) isobutylchloroformiaat worden
 druppelsgewijze met een injectiespuit toegevoegd. Na 10 min. wordt
 een vers bereide oplossing van 1,65 g (5,5 mmol) gly-phe-NHC₃H₇
 5 hydrochloride met formule 40c en 1,4 ml (10 mmol) triethylamine
 in 50 ml THF en 7,5 ml water in één keer toegevoegd. Het ijsbad
 wordt verwijderd en het roeren wordt 2 uur bij 25° C voortgezet.
 het mengsel wordt uitgegoten in water en twee keer geëxtraheerd
 met ether/CH₂Cl₂. De gecombineerde organische lagen worden twee
 10 keer gewassen met water en verzadigde zoutoplossing en gedroogd
 (natriumsulfaat). Concentreren in vacuum gevolgd door kolomchroma-
 tografie levert beschermd peptide met formule 51a (cis).

Voorbeeld XXb

Cis-N^α-[N-(4-tert.butoxycarbonyl)-6-oxo-5-(4-benzyloxybenzyl)-2-
 15 piperaziny]l-carbonyl-glycyl-N-ethyl-4-fluorfenylalanine-amide
 (formule 51b (cis)).

Wanneer in de methode van voorbeeld XXa de ver-
 binding met formule 50b (cis) gebruikt wordt in plaats van de ver-
 20 binding met formule 50a (cis) en de verbinding met formule 40b
 gebruikt wordt in plaats van de verbinding met formule 40c, wordt
 de in de aanhef genoemde verbinding verkregen.

Voorbeeld XXI

Cis-N^α-[N-[4-(tert.butoxycarbonyl)-5-(4-hydroxybenzyl)-6-oxo-2-
 25 piperaziny]l-carbonyl-glycyl-N-ethyl-4-fluorfenylalanine-amide
 (formule 52b (cis)).

Een mengsel van 3,21 g (5,00 mmol) van de verbin-
 ding met formule 51b (cis), opgelost in 100 ml ethanol en 0,60 g
 30 10 % Pd/C wordt geschud in een Parr hydrogenator (13,5-22,5 kg)
 tot de opname van 1 equivalent waterstof ophoudt. Het mengsel wordt
 gefiltreerd door een filtreerhulpmiddel en de filterkoek wordt uit-
 gewassen met ethanol. Het filtraat wordt geconcentreerd en onder
 vacuum gedroogd, waardoor het carbamaat met formule 52b (cis) wordt
 35 verkregen.

8003580

van voorbeeld XIXa en de daarop volgende gebruik van het produkt in de methoden van voorbeeld XXb, voorbeeld XXI en XXIIa levert de in de aanhef genoemde verbinding.

In de onderstaande voorbeelden wordt de bereiding
5 van de verbindingen met formule 54 en formule 55 volgens schema H nader beschreven.

Voorbeeld XXIII

Tert.butylester van 3-oxo-2-fenylthio-1-piperazinecarbonzuur (formule 54).

10

Aan een oplossing van droog diisopropylamine (0,31 ml, 2,2 mmol) en droog THF (2 ml) wordt bij 0° C onder een stikstof deken een hexaanoplossing van n-butyllithium (0,90 ml, 2,2 mmol) druppelsgewijze toegevoegd. Na een half uur roeren werd een
15 oplossing van de verbinding met formule 33 (0,200 g, 1,00 mmol) in 5 ml droog THF druppelsgewijze toegevoegd en het roeren wordt 3 uur voortgezet. Een oplossing van difenyldisulfide (0,240 g, 1,0 mmol) in droog THF wordt druppelsgewijze toegevoegd en het mengsel wordt 1 uur bij 0° C geroerd alvorens men het laat opwarmen tot
20 kamertemperatuur. Het roeren wordt een nacht lang voortgezet en de reactie wordt tot stilstand gebracht in ether/water en de waterige fase wordt twee keer geëxtraheerd met ether. De etherische extracten worden gewassen met verzadigde zoutoplossing en gedroogd boven natriumsulfaat, en het oplosmiddel wordt verdampt. De verkregen gele
25 olie werd gechromatografeerd met 50 % ethylacetaat/chloroform en getritureerd met ether waardoor 0,180 g (59 %) werden verkregen van een kleurloze vaste stof met formule 54. Smpt. 138-140° C. In plaats daarvan kan de fenylester van benzeensulfonothiozuur worden gebruikt voor het difenyldisulfide om de verbinding met formule 54 te berei-
30 den.

Voorbeeld XXIV

Methylester van 4-(tert.butoxycarbonyl)-2-oxo-5-fenylthio-1-piperazineazijnzuur (formule 55).

35

Wanneer in de methode van voorbeeld IVa de

verbinding met formule 54 wordt gebruikt in plaats van de verbinding met formule 34a, wordt de in de aanhef genoemde verbinding verkregen.

In de navolgende voorbeelden wordt de bereiding van de verbindingen met formule 56 en formule 57 uit schema J nader beschreven.

Voorbeeld XXV

Tert.butylester van 3-oxo-2-benzylidenyl-1-piperazinecarbonzuur (formule 56).

10 Aan een oplossing van diisopropylamine (0,31 ml, 2,2 mmol) en droog THF (2 ml) wordt bij 0° C onder argon een hexaanoplossing van n-butyllithium (0,90 ml, 2,2 mmol) druppelsgewijze toegevoegd. Na een half uur wordt een oplossing van de verbinding met formule 33 (0,200 g, 1,00 mmol) in droog THF druppelsgewijze
15 toegevoegd en 3 uur bij 0° C geroerd en benzaldehyde (0,11 ml, 1,1 mmol) wordt druppelsgewijze toegevoegd. Het reactiemengsel wordt 1 uur geroerd, het koelbad wordt verwijderd en het reactiemengsel wordt nog 2 uur geroerd. Acetylchloride (0,078 ml, 1,1 mmol) werd toegevoegd en het mengsel werd een nacht lang geroerd, de reactie
20 werd beëindigd in ether/water en gezuiverd op de wijze als beschreven in voorbeeld XXIII. Chromatograferen op siliciumdioxidegel met 10 % methanol/chloroform levert een kleurloze vaste verbinding met formule 56. Smpt. 191-193° C.

Voorbeeld XXVI

25 Methylester van 4-(tert.butoxycarbonyl)-2-oxo-3-benzylidenyl-1-piperazineazijnzuur (formule 57).

30 Wanneer in de methode van voorbeeld IVa de verbinding met formule 57 wordt gebruikt in plaats van de verbinding met formule 34a, wordt de in de aanhef genoemde verbinding met formule 57 verkregen.

In de hiernavolgende voorbeelden wordt de bereiding van de verbindingen met formule 58 t/m 60 volgens schema K nader beschreven.

35 Voorbeeld XXVIIa

Tert.butylester van 2-(4-chloorfenylthio)-3-oxo-1-piperazinecarbon-
zuur (formule 58a).

5 Wanneer in de methode van voorbeeld IIIa(4-chloor-
fenyl)sulfinylchloride gebruikt wordt in plaats van p-benzyloxy-
benzylchloride wordt de in de aanhef genoemde verbinding met formu-
le 58a verkregen.

Voorbeeld XXVIIb

10 Tert.butylester van 2-fenylsulfinyl-3-oxo-1-piperazinecarbonzuur
(formule 58b).

15 Wanneer in de methode van voorbeeld IIIa benzeen-
sulfinylchloride gebruikt wordt in plaats van p-benzyloxybenzyl-
chloride wordt de in de aanhef genoemde verbinding met formule 58b
verkregen.

Voorbeeld XXVIIc

Tert.butylester van 2-fenylsulfonyl-3-oxo-1-piperazinecarbonzuur
(formule 58c).

20 Wanneer in de methode van voorbeeld IIIa benzeen-
sulfonylbromide gebruikt wordt in plaats van p-benzyloxybenzylchlo-
ride, wordt de in de aanhef genoemde verbinding verkregen.

Voorbeeld XXVIIId

25 Tert.butylester van 2-benzoyl-3-oxo-1-piperazinecarbonzuur (formule
58d).

30 Wanneer in de methode van voorbeeld IIIa benzoyl-
chloride wordt gebruikt in plaats van p-benzyloxybenzylchloride,
wordt de in de aanhef genoemde verbinding met formule 58d verkregen.

In plaats daarvan kan men ethylbenzoaat gebrui-
ken voor het p-benzyloxybenzylchloride, om de verbinding met formule
58d te verkrijgen.

Voorbeeld XXVIIIa

35 Tert.butylester van 2-(4-chloorfenylthio)-2-methyl-3-oxo-1-piperazi-
necarbonzuur (formule 59a).

Wanneer in de methode van voorbeeld IIIa de verbinding met formule 58a wordt gebruikt in plaats van de verbinding met formule 33 en methyljodide wordt gebruikt in plaats van p-benzyloxybenzylchloride, wordt de in de aanhef genoemde verbinding met formule 59a verkregen.

5

Voorbeeld XXVIIIb

Tert.butylester van 2-fenylsulfinyl-2-methyl-3-oxo-1-piperazinecarbonzuur (formule 59b).

10

Wanneer in de methode van voorbeeld IIIa methyljodide wordt gebruikt in plaats van p-benzyloxybenzylchloride en de verbinding met formule 58b wordt gebruikt in plaats van de verbinding met formule 33 wordt de in de aanhef genoemde verbinding met formule 59b verkregen.

15

Voorbeeld XXVIIIc

Tert.butylester van 2-fenylsulfonyl-2-methyl-3-oxo-1-piperazinecarbonzuur (formule 59c).

20

Wanneer in de methode van voorbeeld IIIa methyljodide wordt gebruikt in plaats van p-benzyloxybenzylchloride en de verbinding met formule 58c wordt gebruikt in plaats van de verbinding met formule 33 wordt de in de aanhef genoemde verbinding met formule 59c verkregen.

Voorbeeld XXVIIId

25

Tert.butylester van 2-benzoyl-2-methyl-3-oxo-1-piperazinecarbonzuur (formule 59d).

30

Wanneer in de methode van voorbeeld IIIa methyljodide wordt gebruikt in plaats van p-benzyloxybenzylchloride en de verbinding met formule 59d wordt gebruikt in plaats van de verbinding met formule 33 wordt de in de aanhef genoemde verbinding met formule 59d verkregen.

Voorbeeld XXIXa

35

Methylester van 4-(tert.butoxycarbonyl)-2-oxo-3-(4-chloorfenylthio)-3-methyl-1-piperazineazijnzuur (formule 60a).

Wanneer in de methode van voorbeeld IVa de verbinding met formule 59a wordt gebruikt in plaats van de verbinding met formule 34a wordt de in de aanhef genoemde verbinding met formule 60a verkregen.

5 Voorbeeld XXIXb

Methylester van 4-(tert.butoxycarbonyl)-2-oxo-3-fenylsulfinyl-3-methyl-1-piperazineazijnzuur (formule 60b).

10 Wanneer in de methode van voorbeeld IVa de verbinding met formule 59b wordt gebruikt in plaats van de verbinding met formule 34a, wordt de in de aanhef genoemde verbinding met formule 60b verkregen.

Voorbeeld XXIXc

15 Methylester van 4-(tert.butoxycarbonyl)-2-oxo-3-fenylsulfonyl-3-methyl-1-piperazineazijnzuur (formule 60c).

20 Wanneer in de methode van voorbeeld IVa de verbinding met formule 59c wordt gebruikt in plaats van de verbinding met formule 34a wordt de in de aanhef genoemde verbinding met de formule 60c verkregen.

Voorbeeld XXIXd

Methylester van 4-(tert.butoxycarbonyl)-2-oxo-3-benzoyl-3-methyl-1-piperazineazijnzuur (formule 60d).

25 Wanneer in de methode van voorbeeld IVa de verbinding met formule 59d wordt gebruikt in plaats van de verbinding met formule 34a wordt de in de aanhef genoemde verbinding met formule 60d verkregen.

30 In de onderstaande voorbeelden wordt de bereiding beschreven van de verbindingen met formule 61 t/m 63 volgens schema L.

Voorbeeld XXX

N^{α} -[N-][]-4-(Tert.butoxycarbonyl)-2-oxo-3-benzoyl-3-methyl-1-piperazineazijnzuur [acetyl][glycyl]-N-methyl-L-fenylalanineamide (formule 61).

35

Wanneer in de methode van voorbeeld Va de verbinding met formule 60d wordt gebruikt in plaats van de verbinding met formule 35a en het produkt wordt onderworpen aan de methode van voorbeeld Xa, wordt de in de aanhef genoemde verbinding met formule 61

5

Voorbeeld XXXI

N^{α} -[N-[3-Benzoyl]-3-methyl-2-oxo-1-piperaziny]acetyl-glycyl-N-methyl-L-fenylalanineamide (formule 62).

10

Wanneer in de methode van voorbeeld XIIa de verbinding met formule 61 gebruikt wordt in plaats van de verbinding met formule 42a wordt de in de aanhef genoemde verbinding met formule 62 verkregen.

Voorbeeld XXXII

15

N^{α} -[N-[3- α -Hydroxybenzyl]-3-methyl-2-oxo-1-piperaziny]acetyl-glycyl-N-methyl-L-fenylalanineamide (formule 63).

20

Aan een methanolische oplossing van een verbinding met formule 62 (4,5 g, 10 mmol), wordt natriumboorhydride (0,75 g, 20 mmol) toegevoegd en het mengsel wordt 4 uur bij kamertemperatuur geroerd. Het oplosmiddel wordt in vacuüm verwijderd en het residu wordt getritureerd met water en geëxtraheerd met chloroform. Het extract werd gewassen met verzadigde zoutoplossing en gedroogd boven natriumsulfaat en het oplosmiddel wordt verdampt waardoor een

25 verbinding met formule 63 wordt verkregen. Op overeenkomstige wijze kunnen esters met formule 55, formule 57, formule 60a, formule 60b en formule 60c worden gehydrolyseerd tot het vrije zuur en worden gekoppeld met polypeptiden met formule 4, waardoor verbindingen worden verkregen met formule 1.

30

In het onderstaande voorbeeld wordt de bereiding van de verbinding met formule 64 volgens schema M beschreven.

Voorbeeld XXXIII

N-[4-tert.butoxycarbonyl-3-(benzyloxybenzyl)-2-oxo-1-piperaziny]acetyl-glycinemethylester (formule 64).

35

Aan een oplossing van een verbinding met formule 36a (0,2282 g, 0,50 mmol) in droog THF werd triethylamine (0,077 ml, 0,55 mmol) toegevoegd. Het mengsel werd gekoeld tot -10° C tot -15° C en isobutylchloroformaat (0,072 ml, 0,55 mmol) werd met een injectiespuit toegevoegd. Na 10 min. werd een vers geneutraliseerde oplossing van glycinemethylester hydrochloride (0,189 g, 1,51 mmol), water, THF en triethylamine toegevoegd. Het koelbad wordt verwijderd en het mengsel laat men 4 uur bij kamertemperatuur reageren. De oplossing wordt verdund met ether/0,5 molair zoutzuuroplossing. De waterige fase wordt geëxtraheerd met ether en chloroform en de organische extracten worden gewassen met verzadigd waterig natriumwaterstofcarbonaat, gedroogd boven natriumsulfaat en tot droog ingedampt, waardoor de verbinding met formule 64 wordt verkregen, die homogeen blijkt te zijn bij dunnelaagchromatografie op siliciumdioxidedegelplaten en de structuur werd bevestigd met kmr.

Kmr (CDCl_3): δ 1,30 (s, 9, tert.boc); 3,14 (d, 2, benzylic methyleen); 3,68 (s, 3, ester); 3,8-4,3 (m, 8, methylenen); 4,70 (t-1, $\text{C}_3\text{-H}$); 4,98 (s, 2, benzyloxymethyleen); 6,92 (q, 5, aromatisch en amide NH); 7,31 (s, 5, aromatisch).

Door de ester met formule 64 te hydrolyseren, met herhaling van de hierboven beschreven methode met gebruikmaking van het verkregen piperazinon acetylglycine en een ester van fenylalanine en laten reageren van het produkt daarvan met methylamine kan de verbinding met formule 41a worden verkregen.

In het onderstaande voorbeeld wordt de bereiding van de verbinding met formule 65 volgens schema N beschreven.

Voorbeeld XXXIV

$\text{N}^{\alpha}\text{-}\overline{\text{N}}\text{-}\overline{\text{N}}\text{-}\overline{\text{N}}\text{-}3\text{-}(4\text{-Benzoyloxybenzyl})\text{-}2\text{-oxo-}1\text{-piperazinyll}\overline{\text{acetyl}}\overline{\text{glycyl}}\overline{\text{-N-methy-L-fenylalanineamide}}$ (formule 65).

Aan het di-beschermd-pseudo-tetrapeptide met formule 41a (0,65 g, $9,7 \times 10^{-4}$ mmol) werd trifluorazijnzuur (8 ml) toegevoegd. Het mengsel werd 20 min. geroerd en het oplosmiddel werd daarna verdampt. Het concentraat werd opgelost in CH_2Cl_2 en werd daarna gewassen met verzadigd waterig natriumwaterstofcarbonaat.

8003580

De alkalische wassingen werden teruggeëxtraheerd met CH_2Cl_2 . De CH_2Cl_2 extracten werden gecombineerd en gewassen met verzadigd waterig NaCl alvorens te worden gedroogd boven natriumsulfaat. Filtreren van het droogmiddel en indampen van het filtraat levert

5 een vrijwel kleurloos schuim, dat gezuiverd werd door preparatieve laagchromatografie (12 % methanol/chloroform) waardoor de verbinding met formule 65 wordt verkregen als een kleurloos schuim 0,33 g (60 %) dat met dunnelaagchromatografie een homogeen produkt blijkt te zijn waarin geen verbinding met formule 41a voorkomt. Kmr (CDCl_3):

10 δ 2,30 (breed s, 1, amine, NH); 2,65 (d, 3, methylamide); 2,8-4,1 (m, 13, methylenen); 4,68 (m, 1, fenylalaninemethine); 4,99 (s, 2, benzyloxymethyleen); 6,7-7,7 (m, 17, aromatisch en amide NH's).

Het fenol-beschermd pseudo-tetrapeptide met formule 65 (0,20 g, $3,5 \times 10^{-4}$ mmol) werd opgelost in 60 %-ige

15 waterig azijnzuur (8 ml) en gehydrogeneerd bij $2,8 \text{ kg/cm}^2$ met behulp van 10 % Pd/C (0,05 g) als katalysator. Na 5 uur werd de katalysator door filtreren door een Celite kussen verwijderd en het filtraat werd ingedampt tot een kleurloze vaste stof. Deze werd opgelost in ethylacetaat en de organische oplossing werd daarna gewassen met

20 verzadigd waterig natriumwaterstofcarbonaat. De alkalische wassingen werden teruggeëxtraheerd met ethylacetaat. De ethylacetaat extracten werden gecombineerd en gedroogd boven natriumsulfaat. Filtreren van het droogmiddel en indampen van het filtraat leverde een schuim, dat gezuiverd werd door preparatieve laagchromatografie (20 % methanol/chloroform) waardoor de verbinding met formule 43a werd verkregen als een kleurloos schuim: 0,12 g (71 %).

25

Dit produkt was in alle opzichten identiek met het produkt dat geïsoleerd werd via de andere deprotectie reactie-reeks als beschreven in voorbeeld XI en XIIa.

30 In de hierna volgende voorbeelden wordt de bereiding van de verbindingen met de formules 66 t/m 69 volgens schema 0 beschreven.

Voorbeeld XXXV

35 Tert.butylester van 3-oxo-2-(α -hydroxy-4-fluorbenzyl)-1-piperazine-carbonzuur (formule 66).

Aan een oplossing van diisopropylamine (3,1 ml, 22 mmol) en droog THF (5 ml) wordt bij 0° C onder een argon deken en hexaanoplossing van n-butyllithium (13,8 ml, 22 mmol) druppelsgewijze toegevoegd. Na drie kwart uur wordt een oplossing van de
 5 verbinding met formule 33 (2,0 g, 10 mmol) in 75 ml droog THF druppelsgewijze toegevoegd en 3 uur bij 0° C geroerd en 4-fluorbenzaldehyde (13,6 g, 11 mmol) wordt druppelsgewijze toegevoegd. Het reactiemengsel werd 68 uur bij kamertemperatuur geroerd, uitgegoten in
 10 water en geëxtraheerd met ether. Het extract werd gewassen met verzadigde zoutoplossing, gedroogd boven magnesiumsulfaat en onder verlaagde druk geconcentreerd, en het residu werd omgekristalliseerd uit ethanol waardoor de verbinding met formule 66 werd verkregen. Smpt. 219° C (ontl.).

Voorbeeld XXXVI

15 Tert.butylester van 3-oxo-2-(α -(2-methoxyethoxy)methoxy-4-fluorbenzyl)-1-piperazinecarbonzuur (formule 67).

Aan 0,13 g (0,0054 mol) natriumhydride (0,22 g van een 61 %-ige dispersie in olie, gewassen met hexaan) in 10 ml
 20 dimethylformamide (DMF) werd 1,6 g van de verbinding met formule 66 in 20 ml droog DMF toegevoegd en het mengsel werd 30 min bij 0° C geroerd. Een oplossing van 0,67 g (0,0055 mol) van (2-methoxyethoxy)-methylchloride in 5 ml droog DMF werd toegevoegd en het mengsel liet
 25 men opwarmen tot kamertemperatuur waarna 1 uur werd geroerd en dan werd uitgegoten in 50 ml water. Het produkt werd geëxtraheerd in ethylacetaat en het extract werd gewassen met verzadigde zoutoplossing en gedroogd boven magnesiumsulfaat. Na filtreren werd het oplosmiddel verwijderd bij verlaagde druk en het residu werd getritureerd met hexaan en afgefiltreerd waardoor de in de aanhef genoemde ver-
 30 binding met formule 67 werd verkregen.

Voorbeeld XXXVII

N^{α} -[N-][4-(Tert.butoxycarbonyl)-2-oxo-3-(α -(2-methoxyethoxy)methoxy)-4-fluorbenzyl]-1-piperazinyl]acetyl]glycyl]-N-ethyl-4-fluorfenylalanineamide (formule 68).

35

Wanneer in de methode van voorbeeld IVa de verbinding met formule 67 gebruikt wordt in plaats van de verbinding met formule 34a en het produkt wordt onderworpen aan de methoden van voorbeeld Va en voorbeeld Xb wordt de in de aanhef genoemde verbinding met formule 68 verkregen.

Voorbeeld XXXVIII

N^{α} -[N-]-[]-2-Oxo-3-(α -hydroxy-4-fluorbenzyl)-1-piperazinyllacetylglycyl-N-ethyl-4-fluorfenylalanineamide (formule 69).

De verbinding met formule 68, als hierboven bereid, wordt opgelost in een overmaat koud trifluorazijnzuur en een half uur bij 0° C geroerd, waardoor het trifluoracetaat van de verbinding met formule 69 wordt verkregen. Dit zout wordt opgelost in verdund waterig natriumhydroxyde en geëxtraheerd met ethylacetaat en het extract wordt onder verlaagde druk geconcentreerd. Omkristalliseren uit ethylacetaat/hexaan levert de verbinding met formule 69.

De onderstaande voorbeelden beschrijven de bereiding van de verbindingen met formule 70 t/m 72 volgens schema P.

Voorbeeld XXXIX

Tert.butylester van 3-oxo-2-(α -ethyleendioxybenzyl)-1-piperazine-carbonzuur (formule 70).

Een mengsel van 2,0 g (6,5 mmol) van de verbinding met formule 58d, 1,25 g (20,0 mmol) ethyleenglycol en 1,0 g p-tolueensulfonzuur monohydraat wordt onder terugvloeiing verhit in 50 ml benzeen in een Dean-Stark apparaat tot de verzameling van water ophoudt. Het reactiemengsel wordt afgekeeld, gewassen met verzadigde natriumwaterstofcarbonaatoplossing en verzadigde zoutoplossing, gedroogd boven magnesiumsulfaat en gefiltreerd. Het filtraat wordt geroerd met 2,2 g (10 mmol) di-tert.butylidicarbonaat bij terugvloei temperatuur en daarna geconcentreerd tot een vast residu en omgekristalliseerd uit benzeen/hexaan waardoor de in de aanhef genoemde verbinding met formule 70 wordt verkregen.

Voorbeeld XL

N^{α} -[N-]-[]-4-(tert.butoxycarbonyl)-2-oxo-3-(α -ethyleendioxybenzyl)-1-piperazinyllacetylglycyl-N-propylfenylalanineamide (formule 71).

Wanneer in de methode van voorbeeld IVa een verbinding met formule 70 wordt gebruikt in plaats van de verbinding met formule 34a en het produkt wordt onderworpen aan de methoden van voorbeeld Va en voorbeeld Xa, wordt bij gebruik van de verbinding met formule 40c in plaats van de verbinding met formule 40a de in de aanhef genoemde verbinding met formule 71 verkregen.

Voorbeeld XLI

N^{α} -N-(2-Oxo-3-benzoyl-1-piperazinyl)acetyl-glycyl-N-propyl-fenylalanineamide (formule 72).

10

Een mengsel van 1,0 g van de verbinding met formule 71 en 10 ml 2 molair zoutzuur in 10 ml ethanol wordt 2 uur bij kamertemperatuur geroerd. Het mengsel wordt alkalisch ingesteld met 10 %-ige natriumhydroxyde-oplossing en geëxtraheerd met ethylacetaat. Na wassen met verzadigde zoutoplossing en drogen boven magnesiumsulfaat wordt het extract geconcentreerd waardoor de in de aanhef genoemde verbinding met formule 72 wordt verkregen.

20

800 3580

C O N C L U S I E S

1. Nieuwe enkafalinederivaten met formule 1, waarin Q een groep met formule 15 of formule 16 is, waarin R_1 waterstof, halogeen of een hydroxygroep is en R_4 waterstof is, of R_1 en R_4 beide een hydroxygroep zijn; Z waterstof of een rechte korte keten alkylgroep met 1-4 koolstofatomen is en X een methyleen, carbonyl, hydroxymethyleen, thio, sulfinyl of sulfonylgroep is, of Z en X tezamen een methylenylgroep vormen, vooropgesteld, dat wanneer X een sulfonyl of sulfinylgroep is, Z geen waterstof is; R_5 waterstof of halogeen is en R_2 waterstof, een rechte of vertakte korte keten alkylgroep met 1-4 koolstofatomen, een groep met formule 17 of een groep met formule 18 is, waarin R_3 een hydroxy, amino, alkylamino of dialkylaminogroep is, waarin het alkylgedeelte recht of vertakt is en 1-4 koolstofatomen bevat, alsmede diastereomeren, enantiomeren en farmaceutisch aanvaardbare zouten daarvan.

2. Nieuw enkafalinederivaat volgens conclusie 1, met formule 73, waarin R_1 waterstof, halogeen of een hydroxygroep is en R_4 waterstof is, of R_1 en R_4 beiden een hydroxygroep zijn; Z waterstof of een rechte korte keten alkylgroep met 1-4 koolstofatomen is; R_5 waterstof of halogeen is; en R_2 waterstof, een rechte of vertakte korte keten alkylgroep met 1-4 koolstofatomen, een groep met formule 17 of een groep met formule 18 is, waarin R_3 een hydroxy, amino, alkylamino of dialkylaminogroep is, waarin het alkylgedeelte recht of vertakt is en 1-4 koolstofatomen bevat; alsmede diastereomeren, en farmaceutisch aanvaardbare zouten daarvan.

3. Nieuw enkafalinederivaat met formule 1, met formule 74, waarin R_1 waterstof, halogeen of een hydroxygroep is, en R_4 waterstof is, of R_1 en R_4 beide een hydroxygroep zijn, Z waterstof of een rechte korte keten alkylgroep met 1-4 koolstofatomen is en X een methyleen, carbonyl, hydroxymethyleen, thio, sulfinyl of sulfonylgroep is, vooropgesteld, dat wanneer X een sulfinyl of sulfonylgroep is, Z geen waterstof is, of Z en X tezamen een methylenylgroep vormen; R_5 waterstof of halogeen is; en R_2 waterstof, een rechte of vertakte korte keten alkylgroep met 1-4 koolstofatomen is, een groep met formule 17 of een groep met formule 18 is, waarin

15. Nieuw enkafalinederivaat volgens conclusie 10 of 11, met het kenmerk, dat daarin R_2 een groep met formule 17a is, waarin x gelijk is aan 1, 2 of 3.

5 16. Nieuw enkafalinederivaat volgens conclusie 10 of 11, met het kenmerk, dat daarin R_2 een groep met formule 18a is, waarin x gelijk is aan 1, 2 of 3.

17. Farmaceutisch preparaat, met het kenmerk, dat dit een verbinding met formule 1, waarin R_1 en R_4 beide een hydroxygroep zijn; Z waterstof of een rechte korte keten alkylgroep met 1-4 koolstofatomen is en X een methyleen, carbonyl, hydroxymethyleen, thio, sulfinyl of sulfonylgroep is, of Z en X tezamen een methylenylgroep vormen, vooropgesteld, dat wanneer X een sulfonyl of sulfinylgroep is, Z geen waterstof is; R_5 waterstof of halogeen is en R_2 waterstof, een rechte of vertakte korte keten alkylgroep met 1-4 koolstofatomen, een groep met formule 17 of een groep met formule 18 ^{is} waarin R_3 een hydroxy, amino, alkylamino of dialkylaminogroep is, waarin het alkylgedeelte recht of vertakt is en 1-4 koolstofatomen bevat, ofwel diastereomeren, enantiomeren of farmaceutisch aanvaardbare zouten daarvan, in voor toediening geschikte vorm bevat.

10
15
20

18. Analgetisch preparaat, met het kenmerk, dat dit een analgetisch werkzame hoeveelheid bevat van een verbinding volgens conclusie 1 en een farmaceutisch aanvaardbare drager.

19. Antipsychotisch preparaat, met het kenmerk, dat dit een antipsychotisch werkzame hoeveelheid bevat van een verbinding volgens conclusie 1, waarin R_1 , R_5 of beide halogeen zijn, alsmede een farmaceutisch aanvaardbare drager bevat.

25

20. Werkwijze voor de bereiding van een nieuw enkafalinederivaat, met het kenmerk, dat men een verbinding met formule 1, waarin R_1 waterstof, halogeen of een hydroxygroep is en R_4 waterstof is, of R_1 en R_4 beide een hydroxygroep zijn; Z waterstof of een rechte korte keten alkylgroep met 1-4 koolstofatomen is en X een methyleen, carbonyl, hydroxymethyleen, thio, sulfinyl of sulfonylgroep is, of Z en X tezamen een methylenylgroep vormen, vooropgesteld, dat wanneer X een sulfonyl of sulfinylgroep is, Z

30
35

8003580

geen waterstof is; R_5 waterstof of halogeen is en R_2 waterstof, een rechte of vertakte korte keten alkylgroep met 1-4 koolstofatomen, een groep met formule 17 of een groep met formule 18 is, waarin R_3 een hydroxy, amino, alkylamino of dialkylaminogroep is, waarin het alkylgedeelte recht of vertakt is en 1-4 koolstofatomen bevat, alsmede diastereomeren, bereidt, doordat men een verbinding met formule 2a of een verbinding met formule 3a, waarin R_a en R_c waterstof, halogeen of een geblokkeerde hydroxygroep zijn en R_b en R_d waterstof zijn of R_a en R_b of R_c en R_d een geblokkeerde hydroxygroep zijn, B een stikstof-blokkeringsgroep is en Z waterstof of een rechte korte keten alkylgroep met 1-4 koolstofatomen is en X' een methyleen, thio, carbonyl, geblokkeerde carbonyl of geblokkeerde hydroxymethyleen, sulfinyl of sulfonylgroep is, vooropgesteld, dat wanneer X' een sulfonyl of sulfinylgroep is, Z geen waterstof is, of X' en Z tezamen een methylenylgroep vormen, laat reageren met een verbinding met formule 4, waarin R_6 waterstof, een rechte of vertakte korte keten alkylgroep met 1-4 koolstofatomen, een groep met formule 19 of formule 20 is, waarin R_7 een groep $-OCH_3$, $-NH_2$ of alkylamino of dialkylamino is, waarin het alkylgedeelte recht of vertakt is en 1-4 koolstofatomen bevat, en R_5 waterstof of halogeen is, en

(b) wanneer R_7 een groep $-OCH_3$ is, de aldus gevormde methylester hydrolyseert of amineert, en

(c) de blokkeringsgroepen afsplitst, of

(d) wanneer X een hydroxymethyleengroep is, een verbinding met formule 1, waarin X een carbonylgroep is, laat reageren met een geschikt reductiemiddel, en

(e) wanneer een farmaceutisch aanvaardbaar zuur-additiezout gewenst wordt, een aldus gevormde verbinding laat reageren met een geschikt zuur.

21. Nieuwe verbinding met formule 77, waarin W een groep $-CH_2COOH$, $-CH_2COOR$ of waterstof is, R een rechte of vertakte korte keten alkylgroep met 1-4 koolstofatomen is, Z waterstof of een rechte korte keten alkylgroep met 1-4 koolstofatomen is en X_1 een methyleen, carbonyl, hydroxymethyleen, thio, geblokkeerde

8003580

carbonyl of geblokkeerde hydroxymethyleen, sulfinyl of sulfonylgroep is, vooropgesteld, dat wanneer X_1 een sulfinyl of sulfonylgroep is, Z geen waterstof is, of X_1 en Z tezamen een methyldenylgroep vormen, R_a waterstof, halogeen of een beschermd hydroxygroep is en R_b waterstof is of R_a en R_b een beschermd hydroxygroep zijn en B_t een tert.butoxycarbonyl blokkeringsgroep is, vooropgesteld, dat wanneer W waterstof is en X_1 een methyleengroep is, dan R_a een halogeen is, en verder dat wanneer W waterstof is en X_1 en Z tezamen een methyldenylgroep is, dan R_a geen waterstof is.

22. Werkwijze voor de bereiding van een nieuwe verbinding, met het kenmerk, dat men een verbinding met formule 78, waarin W een groep $-\text{CH}_2\text{COOH}$, $-\text{CH}_2\text{COOR}$ of waterstof is, R een rechte of vertakte korte keten alkylgroep met 1-4 koolstofatomen is, Z waterstof of een rechte korte keten alkylgroep met 1-4 koolstofatomen is, X_2 een methyleen, carbonyl, hydroxymethyleen, beschermd carbonyl, beschermd hydroxymethyleen, thio, sulfinyl of sulfonylgroep is, of X_2 en Z samen een methyldenylgroep vormen, R_a waterstof, halogeen of een beschermd hydroxygroep is, en R_b waterstof is of R_a en R_b een beschermd hydroxygroep zijn en B_t een tert.alkoxycarbonyl blokkeringsgroep is, vooropgesteld, dat wanneer X_2 een hydroxymethyleengroep is, W en Z beide waterstof zijn en dat wanneer X_2 een carbonyl, sulfonyl of sulfinylgroep is en Z waterstof is, dan W ook waterstof is, bereidt, doordat men

(a) een verbinding met formule 79 metaïseert met een geringe overmaat boven 2 equivalenten van een sterke base bestaande uit dialkylaminolithium of een alkalimetaalamide gedurende 1-5 uur bij -40°C tot $+20^\circ\text{C}$ om een dianion te vormen en

(b) wanneer X_2 een methyleen, carbonyl, thio, sulfinyl of sulfonylgroep is en Z en W beide waterstof zijn, het aldus verkregen dianion laat reageren met 1 equivalent van een verbinding met formule 80 waarin halogeen staat voor chloor, broom of jood, of

(c) wanneer X_2 een carbonylgroep is en W en Z beide waterstof zijn het aldus verkregen dianion laat reageren met 1 equivalent van een verbinding met formule 81, waarin R_e een rechte

8003580

of vertakte korte keten alkylgroep met 1-4 koolstofatomen is, of

(d) wanneer X_2 een thiogroep is en W en Z beide waterstof zijn, het aldus verkregen dianion laat reageren met 1 equivalent van een verbinding met formule 28 of een verbinding met
5 formule 82, of

(e) wanneer X_2 een hydroxymethyleengroep is en W en Z beide waterstof zijn, het aldus verkregen dianion laat reageren met 1 equivalent van een verbinding met formule 26, of

(f) wanneer X_2 en Z een methylideengroep vormen en W waterstof is, een aldus verkregen verbinding, waarin X een
10 hydroxymethyleengroep is, dehydrateert, of

(g) wanneer X_2 een beschermde carbonylgroep of beschermde hydroxymethyleengroep is, en W en Z beide waterstof zijn, de aldus verkregen verbinding, waarin X_2 een carbonylgroep of een
15 hydroxymethyleengroep is, laat reageren met een geschikt beschermend reagens, en

(h) wanneer Z een korte keten alkylgroep is en W waterstof is, het dianion van een verbinding met formule 83, waarin X_2 een methyleen, thio, carbonyl, beschermde carbonyl, beschermde
20 hydroxymethyleen, sulfonyl of sulfinylgroep is, laat reageren met een alkylhalogenide, en

(i) wanneer W een groep $-CH_2CO_2R$ is en Z waterstof is, het anion van een verbinding met formule 83, waarin X_2 een methyleen, thio, beschermde carbonyl of beschermde hydroxygroep is,
25 laat reageren met een verbinding met formule 22, waarin halogeen de bovenstaande betekenis heeft, of

(j) wanneer W een groep $-CH_2CO_2R$ is, en Z een korte keten alkylgroep is, of X_2 en Z tezamen een methylideengroep vormen, het anion van een verbinding met formule 84, waarin X_2 een
30 methyleen, thio, carbonyl, beschermde carbonyl, beschermde hydroxy, methyleen, sulfinyl of sulfonylgroep is, of X_2 en Z tezamen een methylidenylgroep vormen, laat reageren met een verbinding met formule 22, waarin halogeen de bovenstaande betekenis heeft, en

(k) wanneer W een groep $-CH_2COOH$ is, een aldus
35 verkregen verbinding waarin W een groep $-CH_2COOR$ is, hydrolyseert.

8003580

23. Nieuwe verbinding met formule 85, waarin R' waterstof, een rechte of vertakte korte keten alkylgroep met 1-4 koolstofatomen of een benzylgroep is, Z waterstof of een rechte korte keten alkylgroep met 1-4 koolstofatomen is, Y waterstof of een stikstof blokkeringsgroep is, R_c waterstof, halogeen of een benzyloxygroep is en R_d waterstof is, of R_c en R_d een benzyloxygroep zijn, of een afzonderlijk diastereomeer daarvan.

24. Werkwijze voor de bereiding van een verbinding met formule 85, waarin R' waterstof, een rechte of vertakte korte keten alkylgroep met 1-4 koolstofatomen of een benzylgroep is, Z waterstof of een rechte korte keten alkylgroep met 1-4 koolstofatomen is, Y waterstof of een stikstof blokkeringsgroep is, R_c waterstof, halogeen of een benzyloxygroep is en R_d waterstof is, of R_c en R_d een benzyloxygroep is, met het kenmerk, dat men

(a) een aminozure ester met formule 86, waarin R een benzylgroep of een rechte of vertakte korte keten alkylgroep is, laat reageren met een overmaat formaldehyde gedurende 1½-3- uur bij -20° C tot +25° C onder vorming van een 1,3,5-triazine triacetaat en

(b) het aldus verkregen triazine laat reageren met 3 equivalenten van een Lewis-zuur en met 3 equivalenten van een aminoacetylcycloadditiereagens in aanwezigheid van een sterke base gedurende 1-24 uur bij -25° C tot +5° C onder een inerte atmosfeer, waardoor een N-gesubstitueerd β-lactam cyclo-additieprodukt wordt verkregen en de 3-substituent van zijn beschermende groep ontdoet of modificeert onder vorming van een 3-amino-gesubstitueerd β-lactam cyclo-additieprodukt, en

(c) het β-lactam met een sterk zuur in aanwezigheid van een korte keten alkylalcohol of benzylalcohol met de formule R'OH opent, en

(d) de aldus verkregen diëster ringsluit in een protisch oplosmiddel bij pH 8,5-12 waardoor een verbinding met formule 85 wordt verkregen, waarin Y waterstof is en R' een korte keten alkyl of benzylgroep is en

(e) wanneer R' waterstof is, een verbinding met

formule 85, waarin R' een korte keten alkyl of benzylgroep is, hydrolyseert, en

(f) wanneer Y een stikstof blokkeringsgroep is, een verbinding met formule 85, waarin Y waterstof is, laat reageren met een stikstof blokkeringsgroep, en

(g) wanneer een afzonderlijk diastereomeer gewenst is, de twee diastereomeren scheidt.

25. Nieuw enkafalinederivaat met formule 87, waarin R_1 en R_5 waterstof of fluor zijn, vooropgesteld, dat tenminste één van de groepen R_1 en R_5 fluor is en R_2 een methyl, ethyl of n-propylgroep is, alsmede een diastereomeer, enantiomeer of farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan.

26. Nieuw enkafalinederivaat volgens conclusie 25, met het kenmerk, dat de substituenten in de heterocyclische ring in de cis-configuratie zijn.

27. Nieuw enkafalinederivaat volgens conclusie 25, met het kenmerk, dat de substituenten in de heterocyclische ring in de trans-configuratie zijn.

28. Nieuw enkafalinederivaat met formule 88, waarin R_1 waterstof, fluor of een hydroxygroep is, R_5 waterstof of fluor is en R_2 een methyl, ethyl of n-propylgroep is, alsmede een diastereomeer, enantiomeer of farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan.

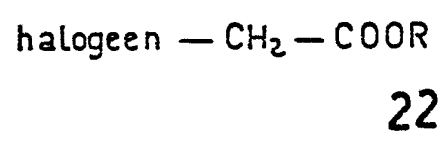
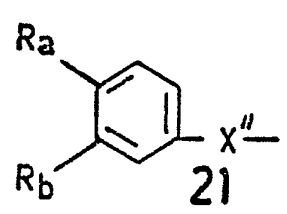
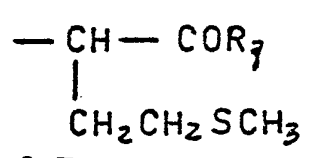
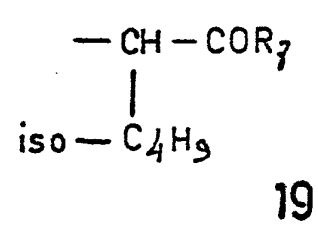
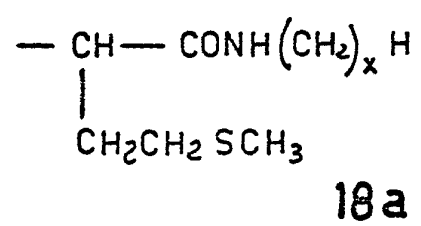
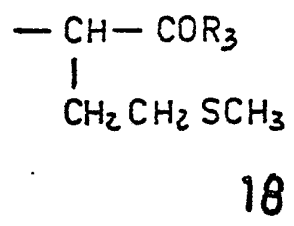
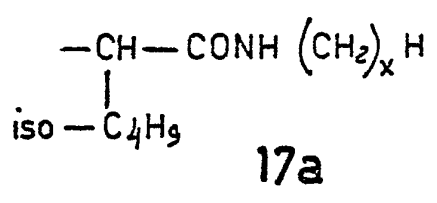
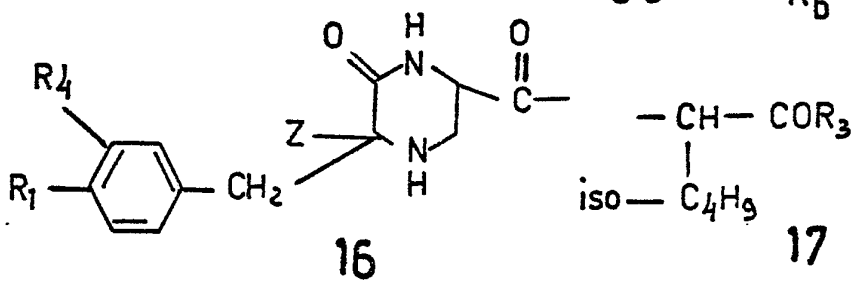
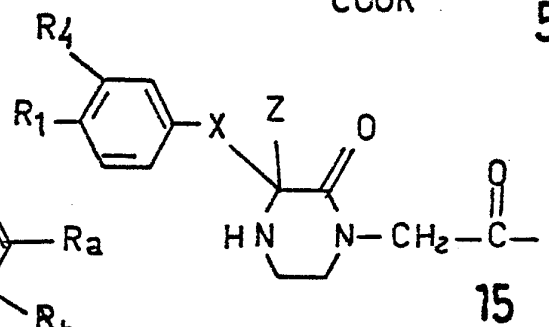
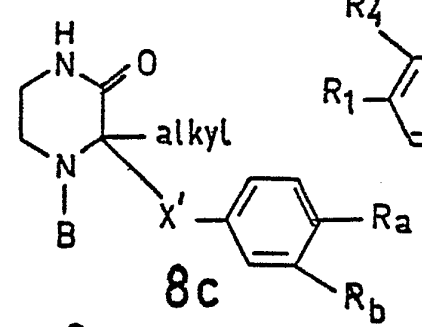
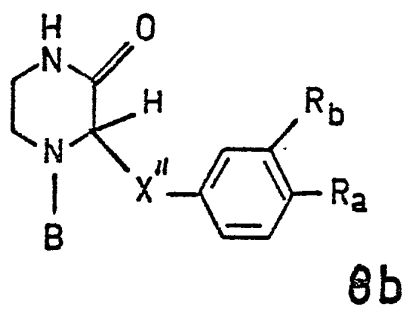
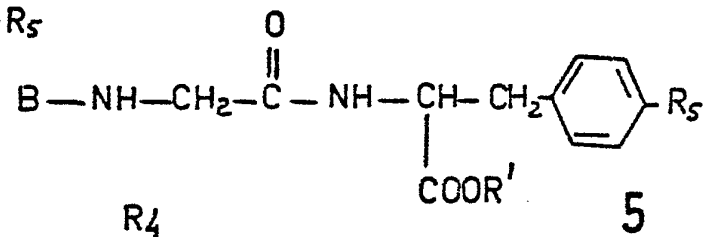
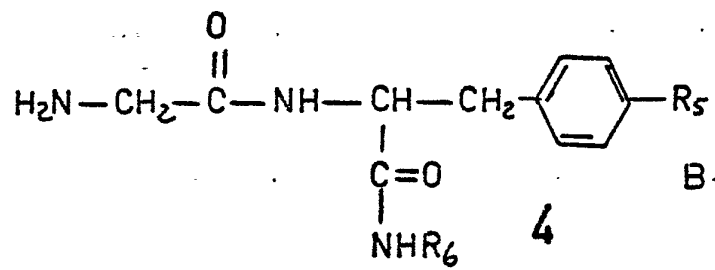
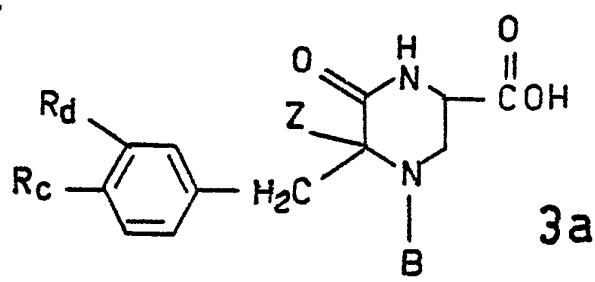
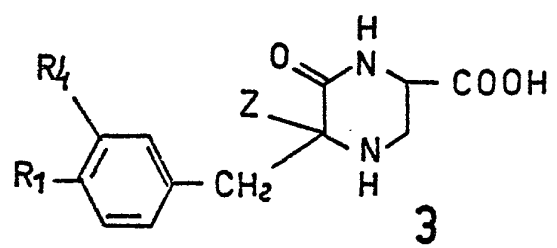
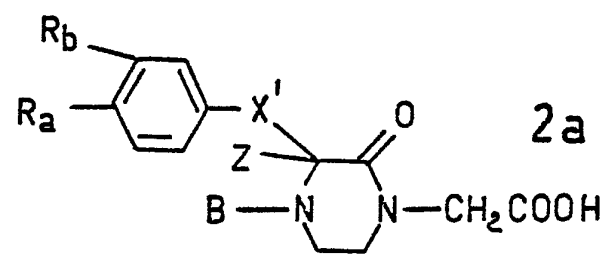
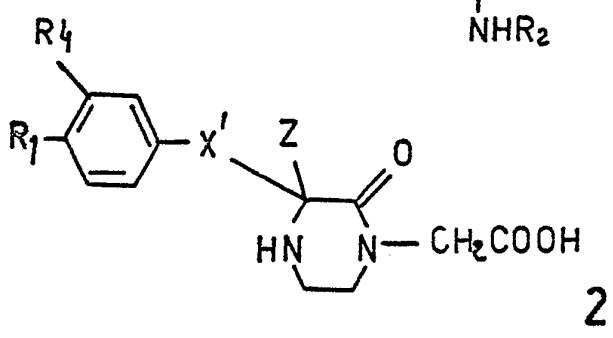
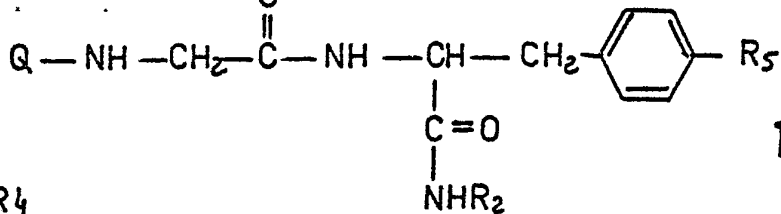
29. Nieuw enkafalinederivaat met formule 89, met het kenmerk, dat R_1 waterstof, fluor of een hydroxygroep is, R_5 waterstof of fluor is en R_2 een methyl, ethyl of n-propylgroep is, alsmede een diastereomeer, enantiomeer of farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan.

30. Nieuw enkafalinederivaat volgens conclusie 28 of 29, met het kenmerk, dat R_5 fluor is en R_2 een ethyl of n-propylgroep is.

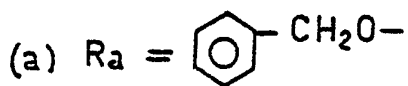
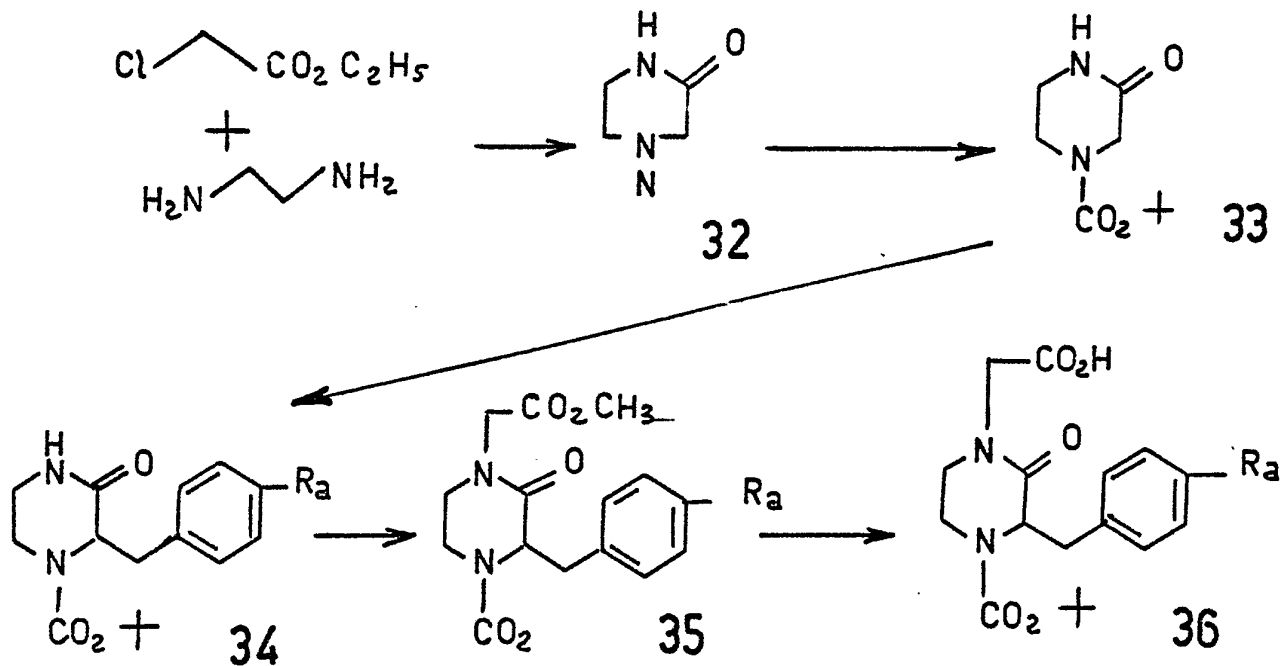
31. Nieuw enkafalinederivaat volgens conclusie 25, 28 of 29, met het kenmerk, dat R_1 fluor is, R_5 fluor is en R_2 een n-propyl-groep is.

32. Nieuwe enkafalinederivaten, zoals hierin beschreven.

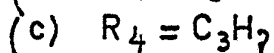
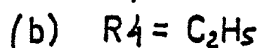
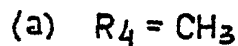
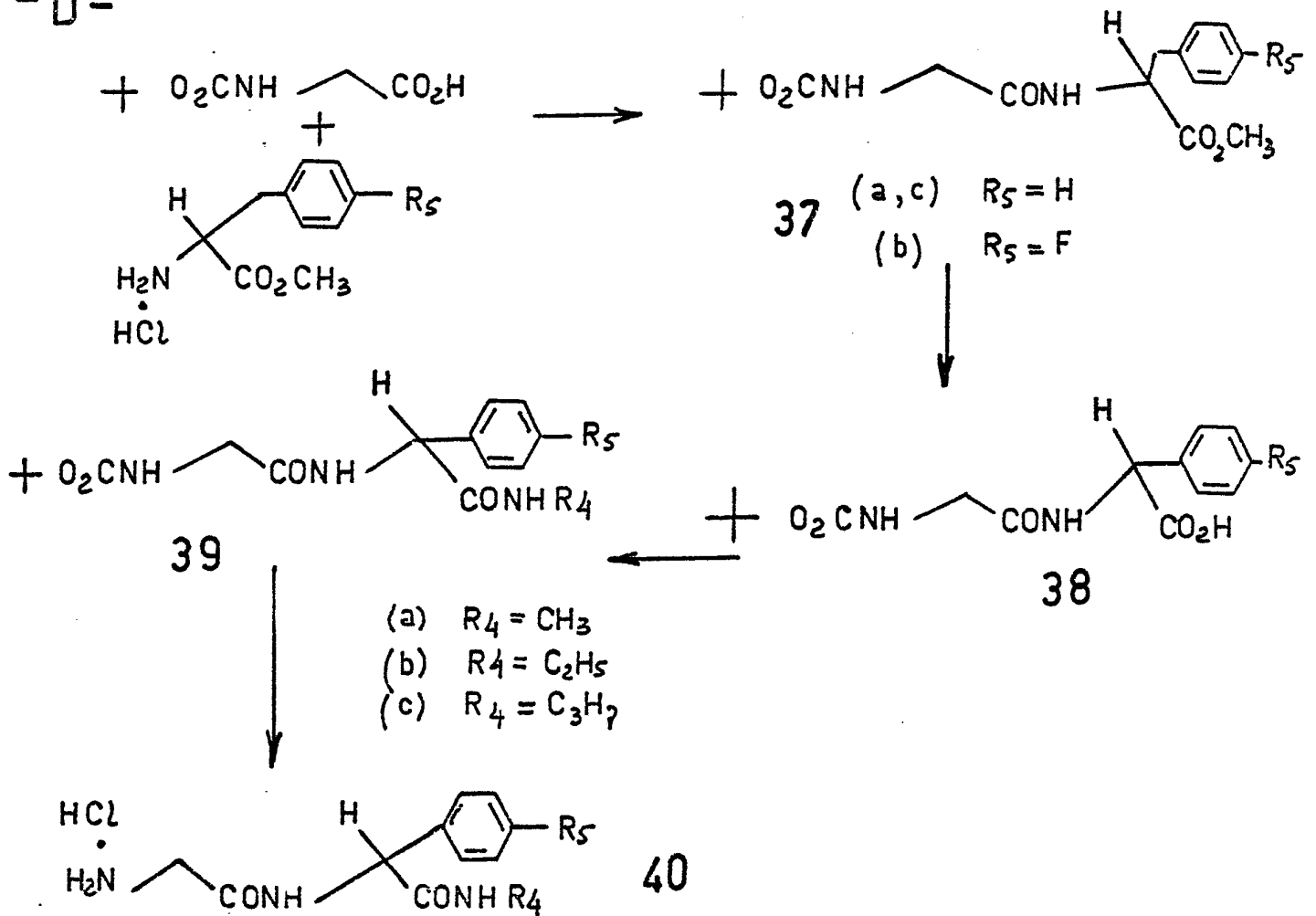
8003580



-C-



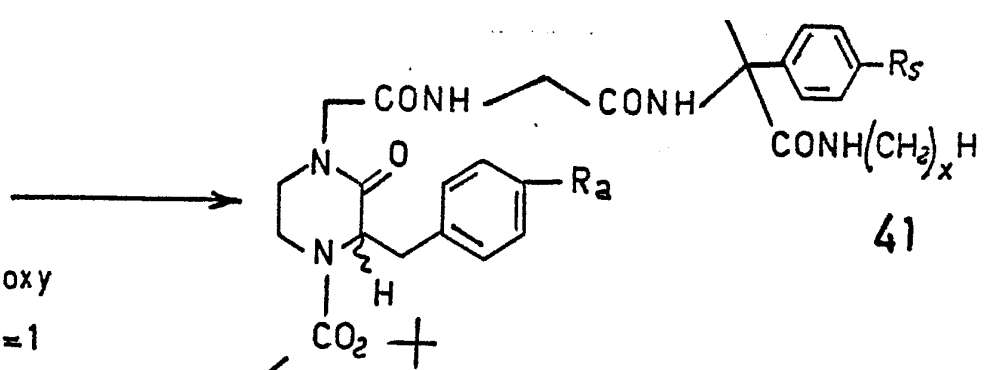
-D-



8003580

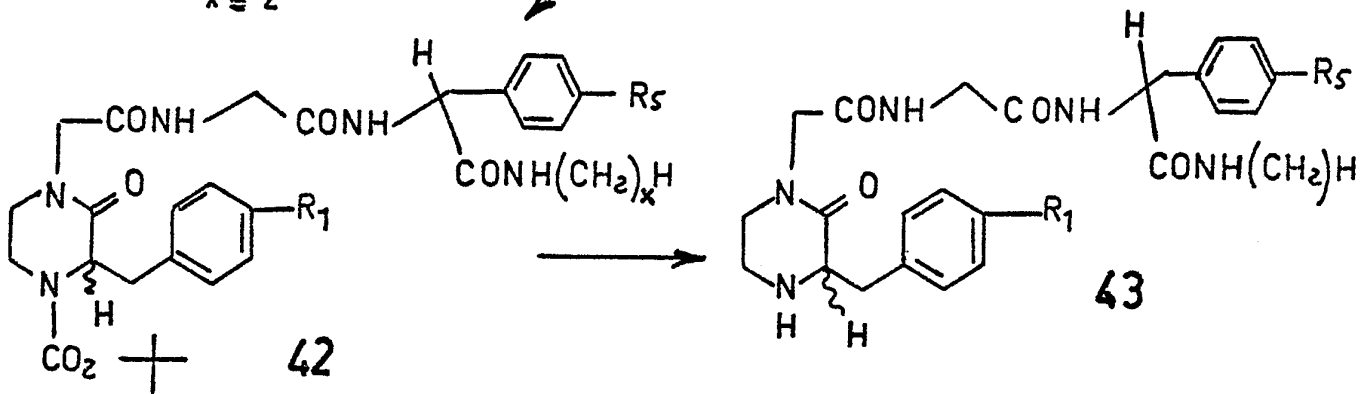
-E-

36 + 40



(a) $R_a = \text{benzyloxy}$
 $R_5 = \text{H}, x = 1$

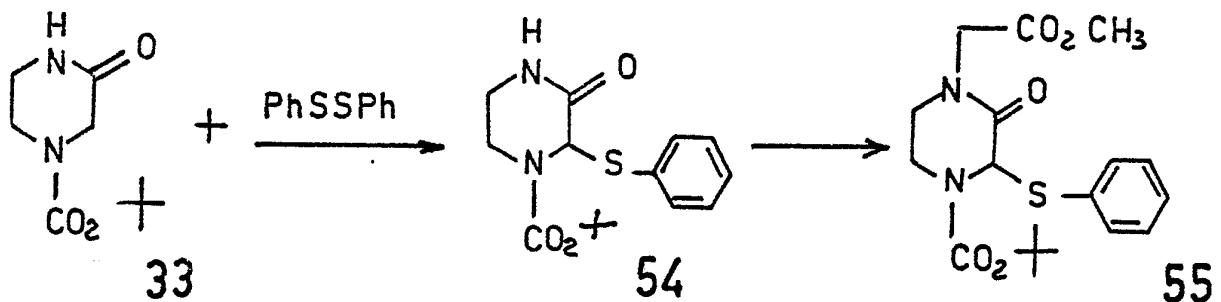
(b) $R_a = R_5 = \text{F}$
 $x = 2$



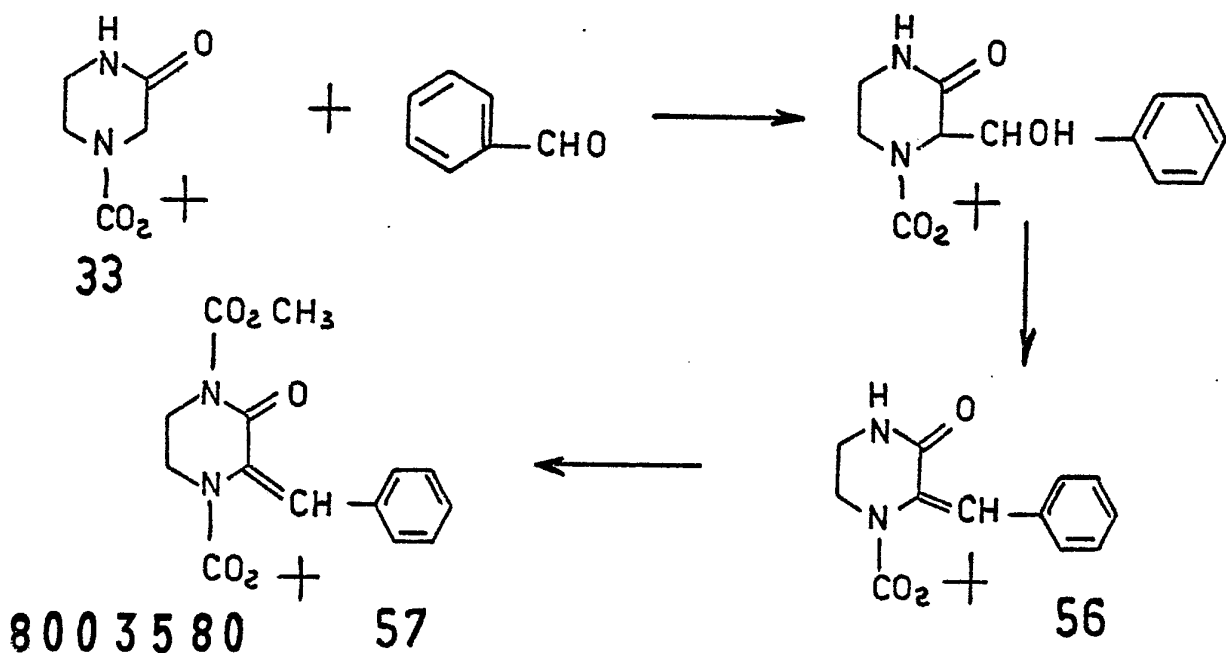
(a) $R_1 = \text{OH}, R_5 = \text{H}$
 $x = 1$

(b) $R_1 = R_5 = \text{F}, x = 2$

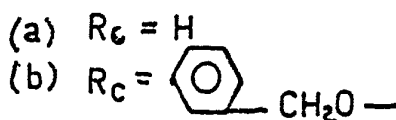
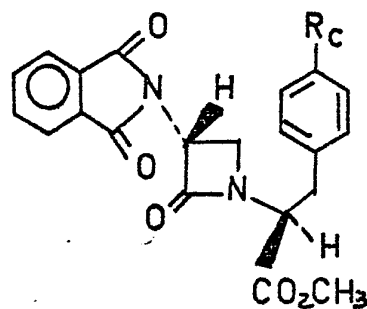
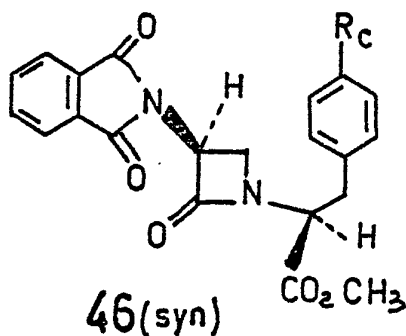
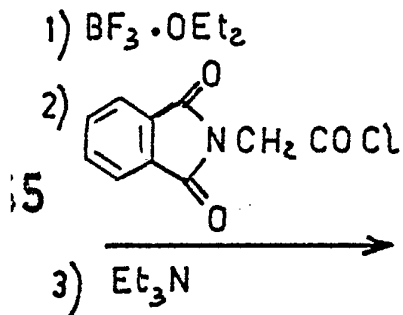
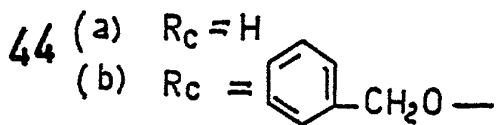
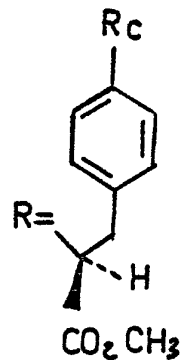
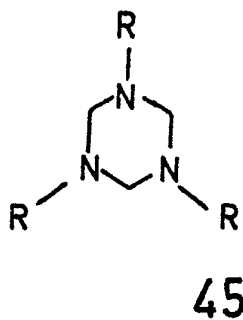
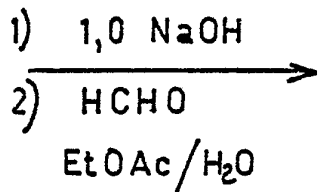
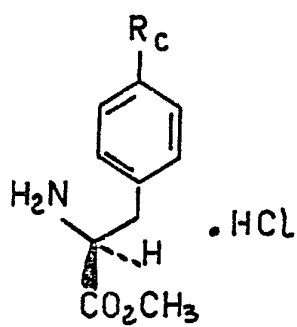
-H-



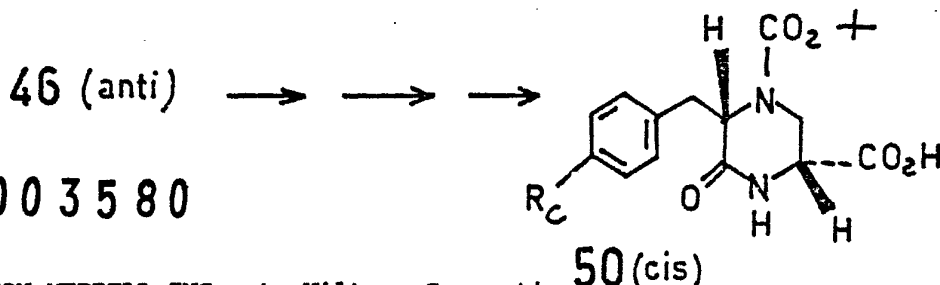
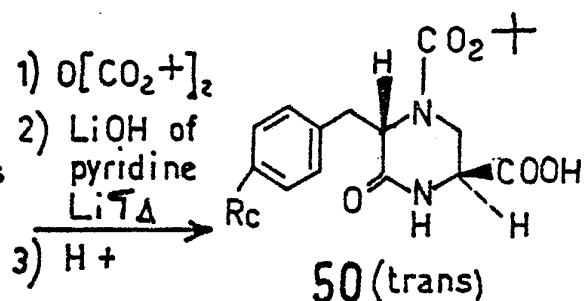
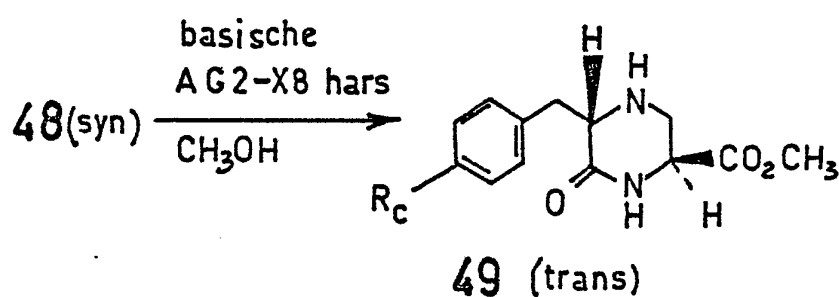
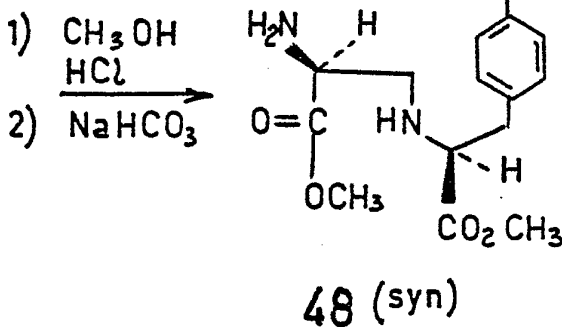
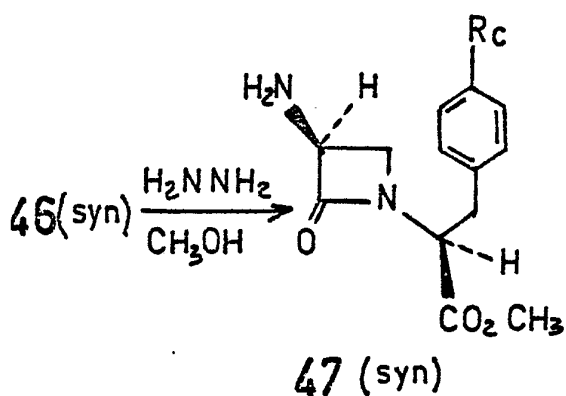
-J-



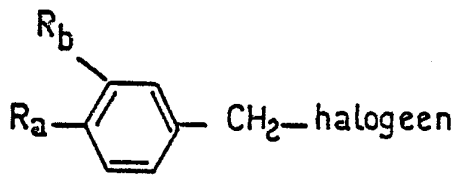
8003580



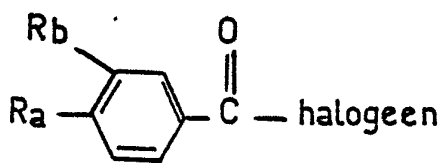
46(anti)



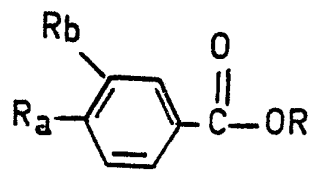
8003580



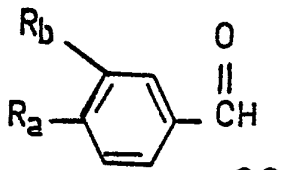
23



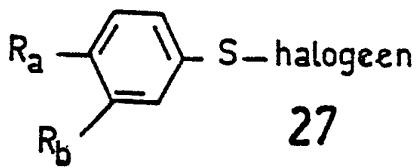
24



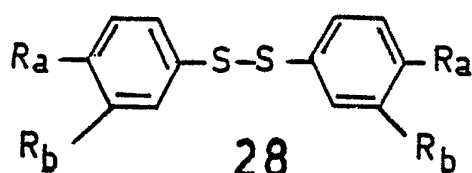
25



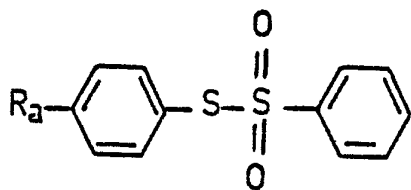
26



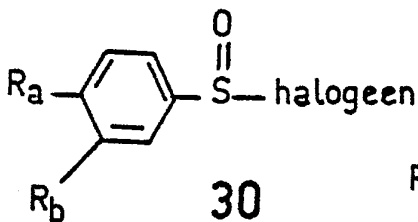
27



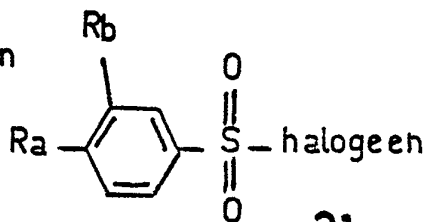
28



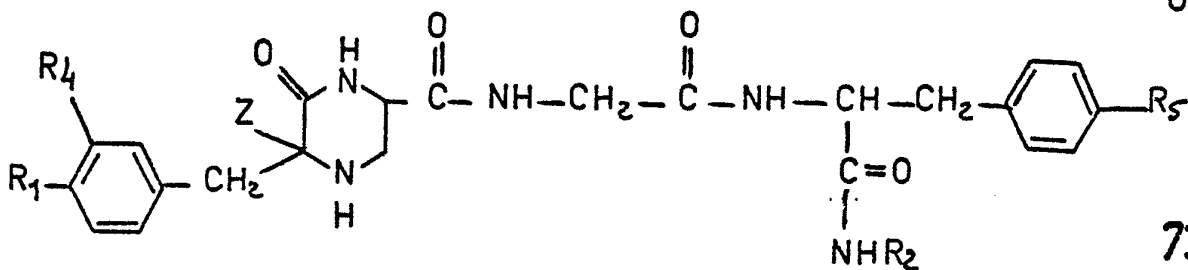
29



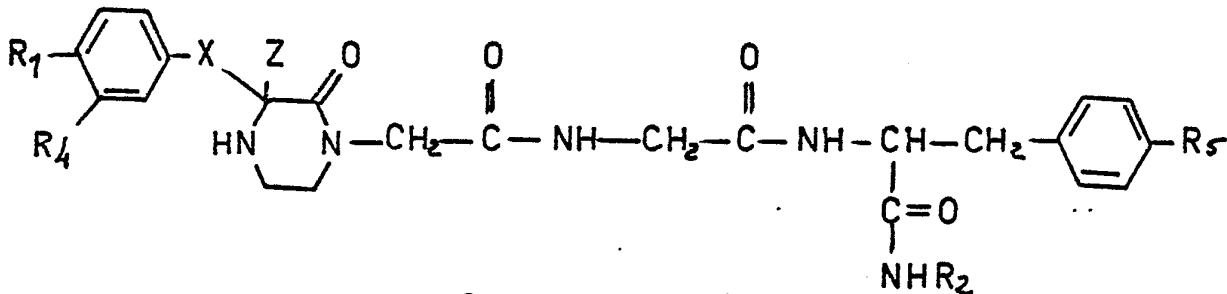
30



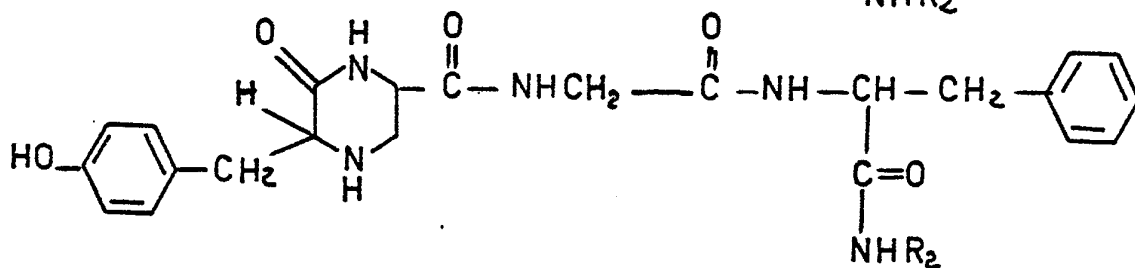
31



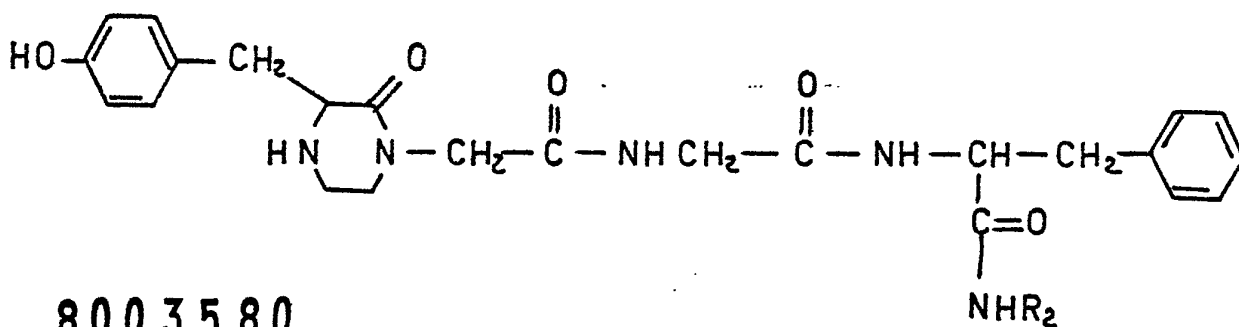
73



74

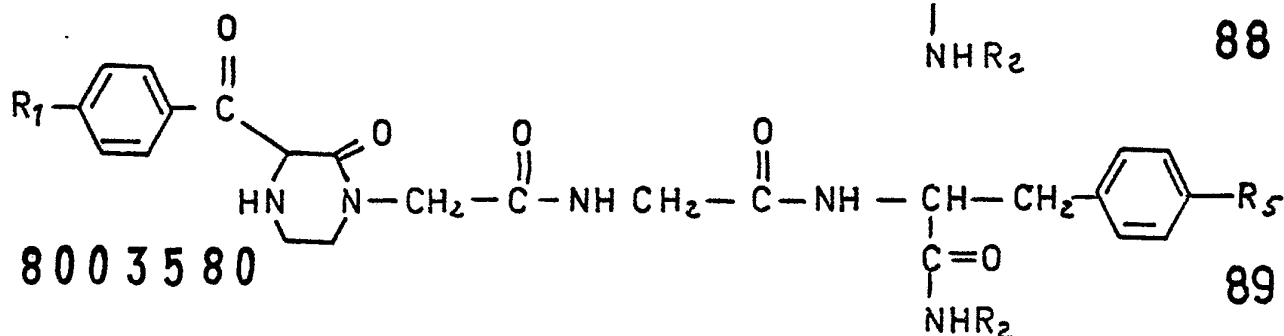
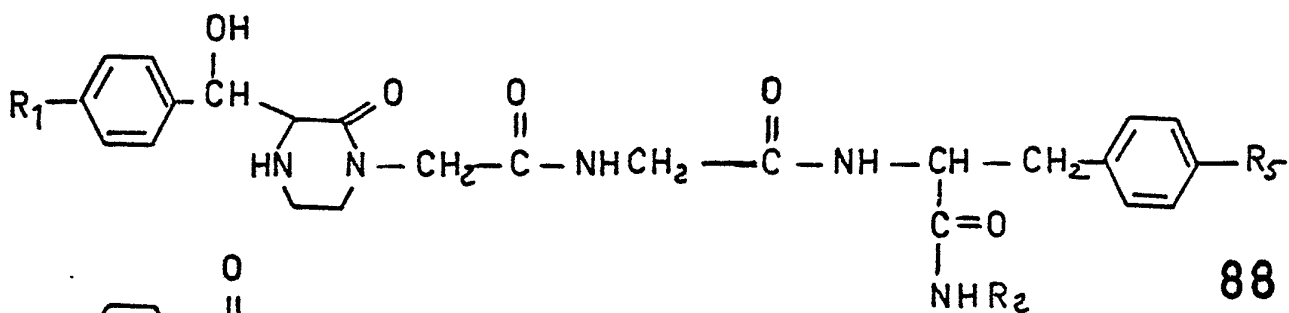
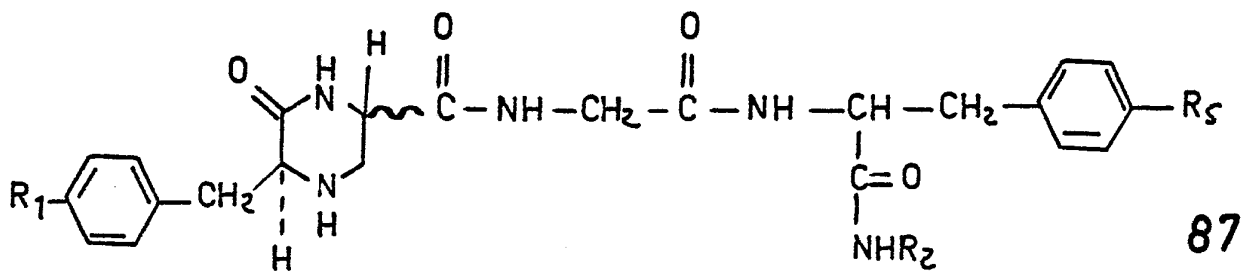
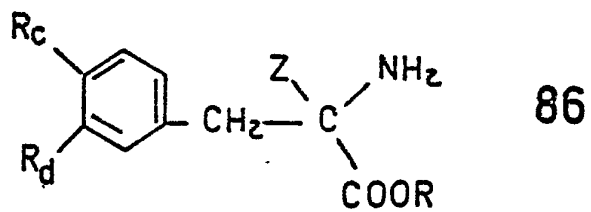
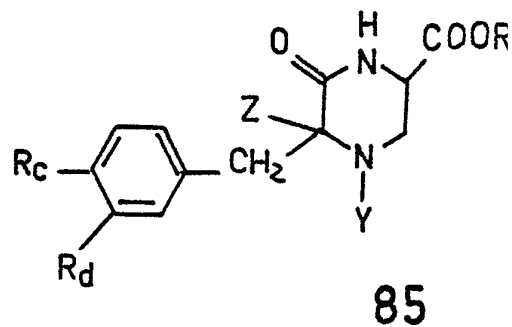
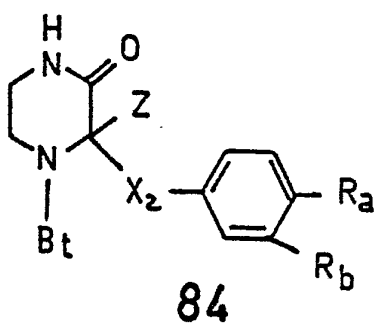
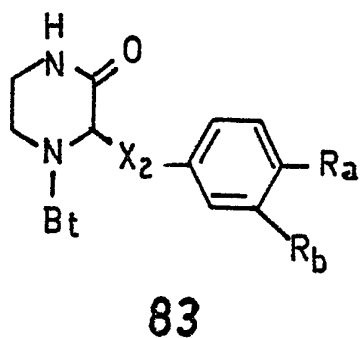
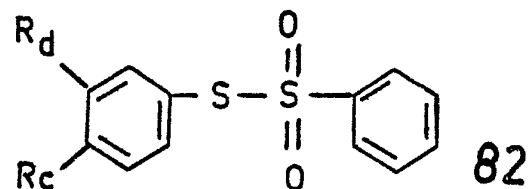
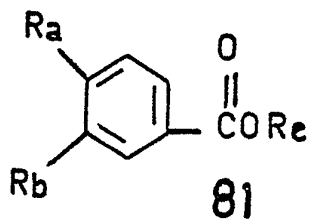
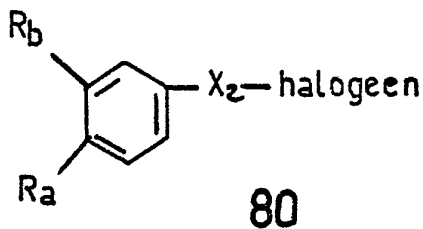
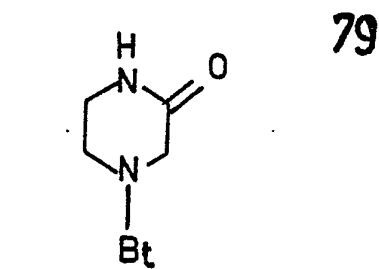
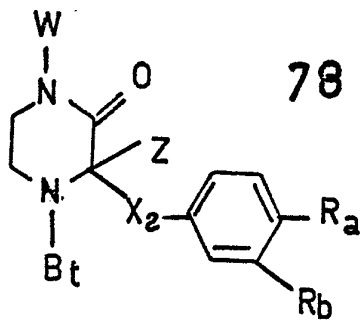
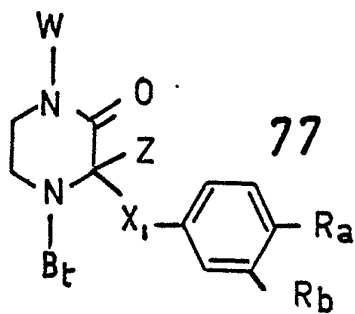


75



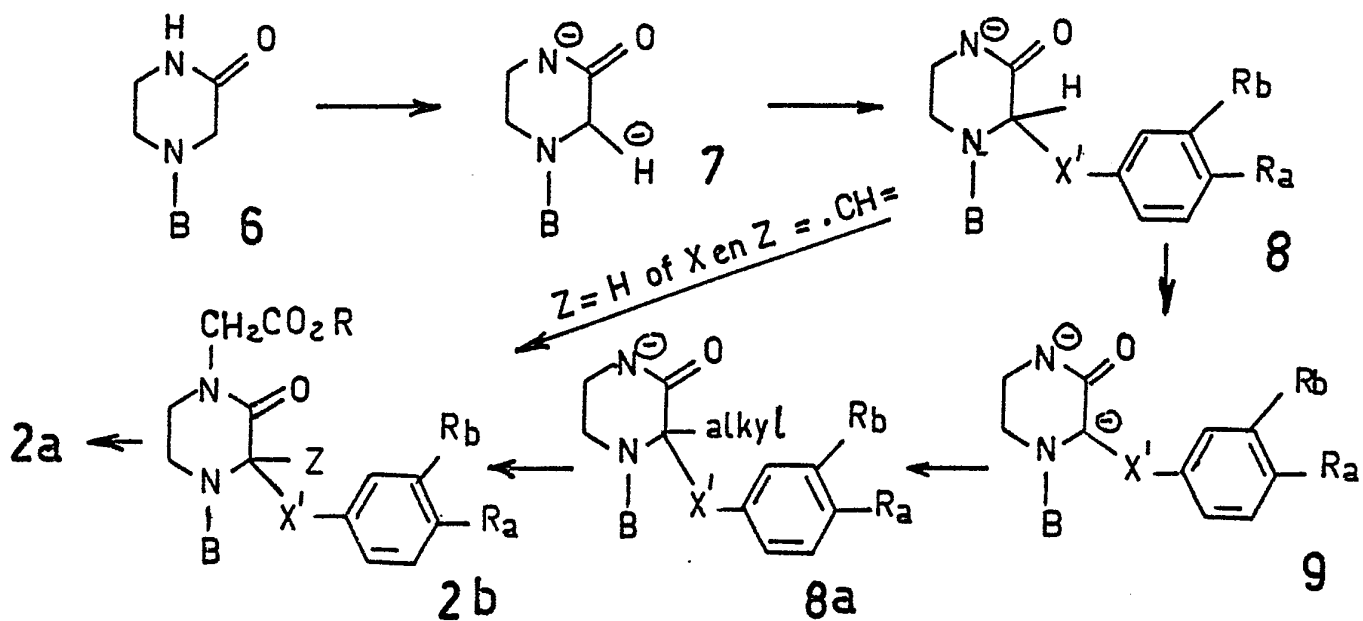
76

8003580

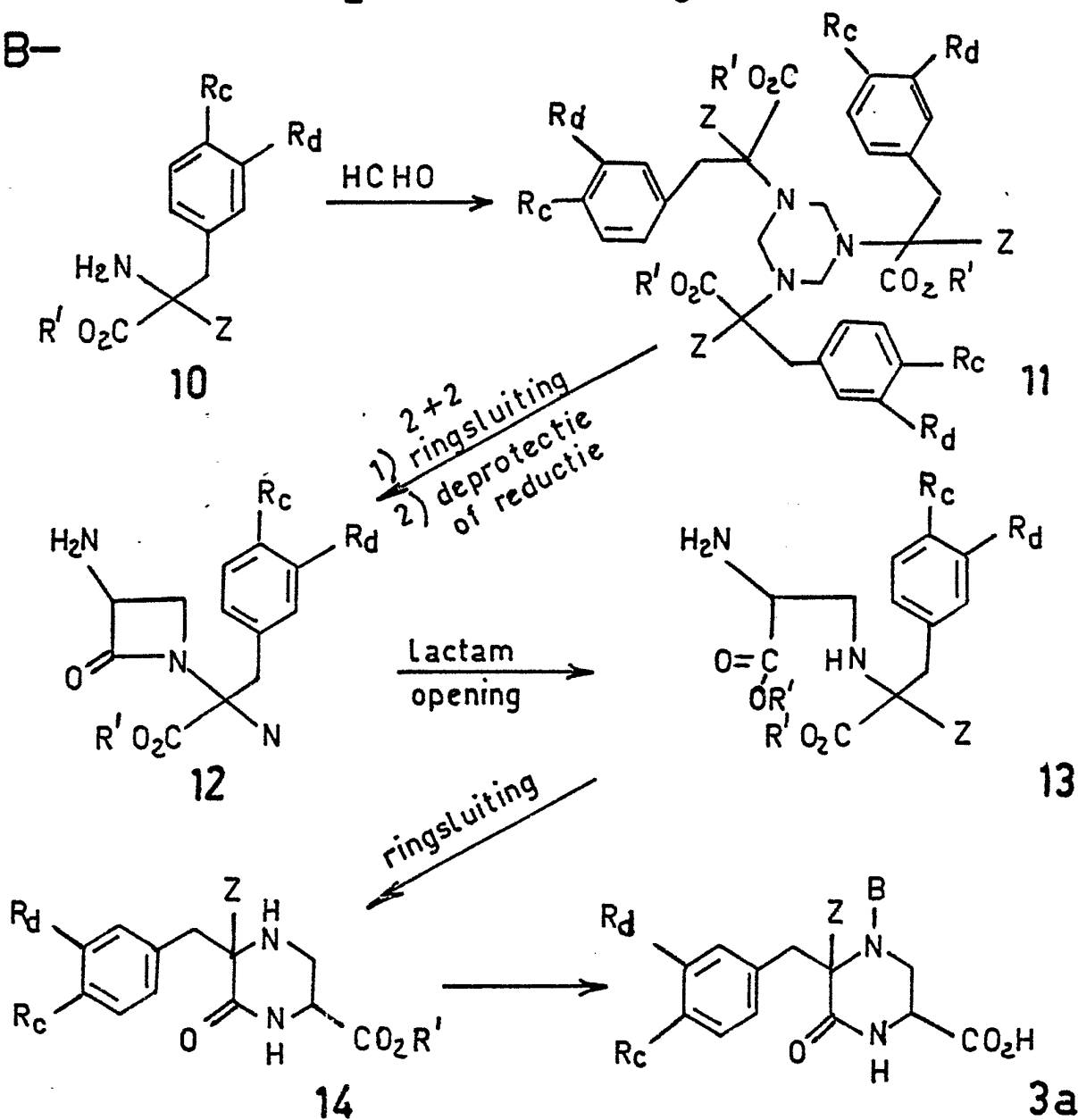


8003580

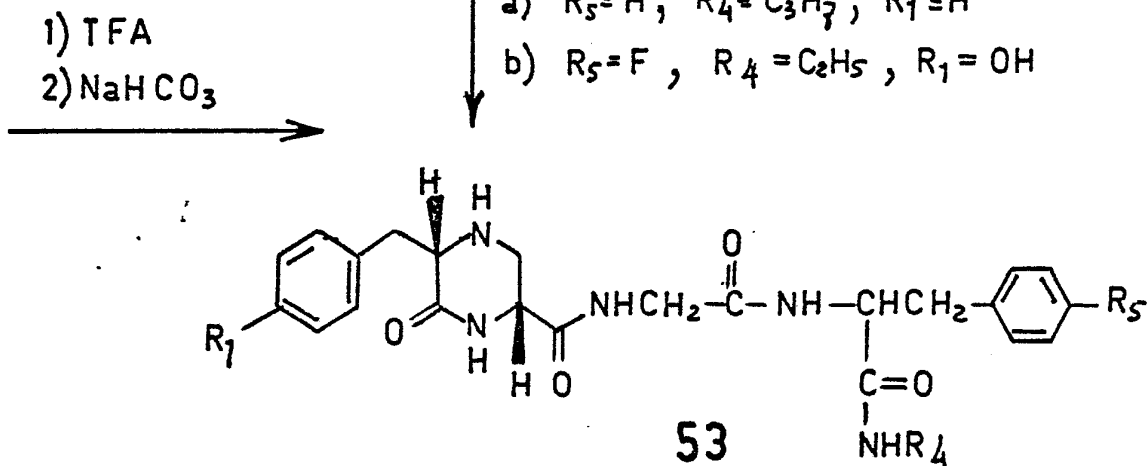
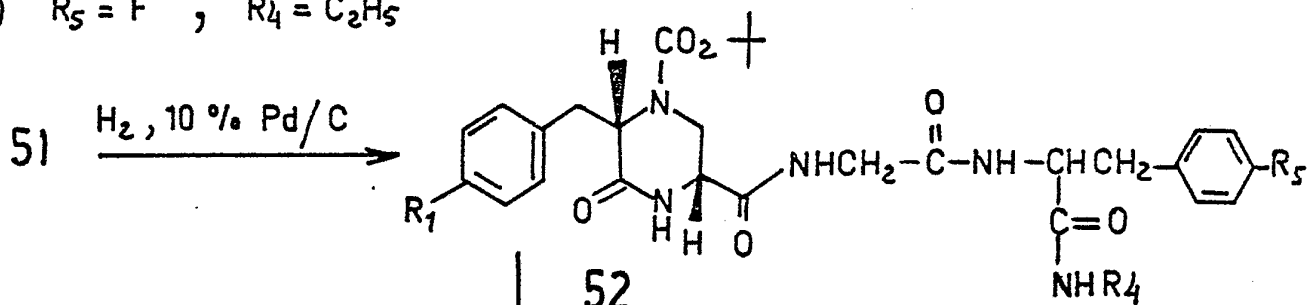
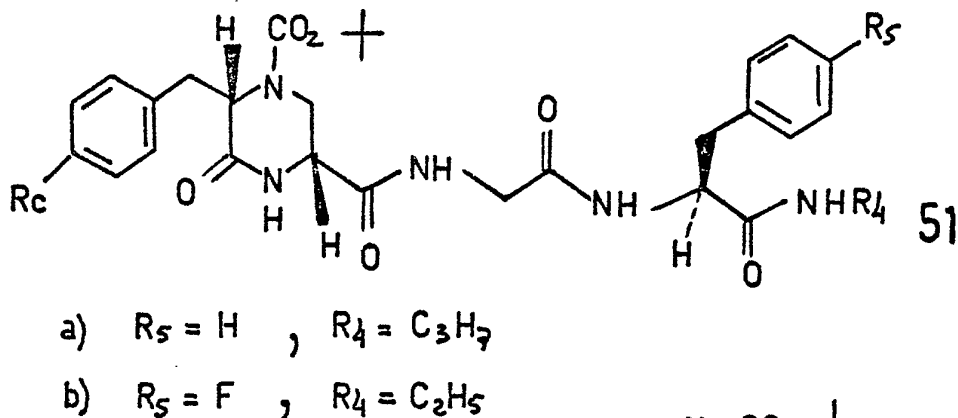
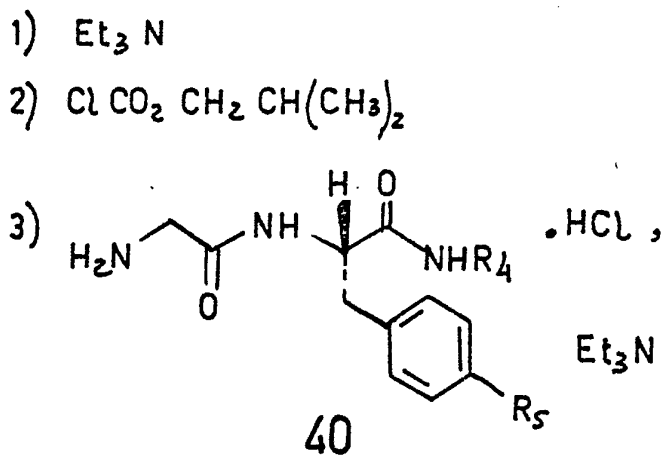
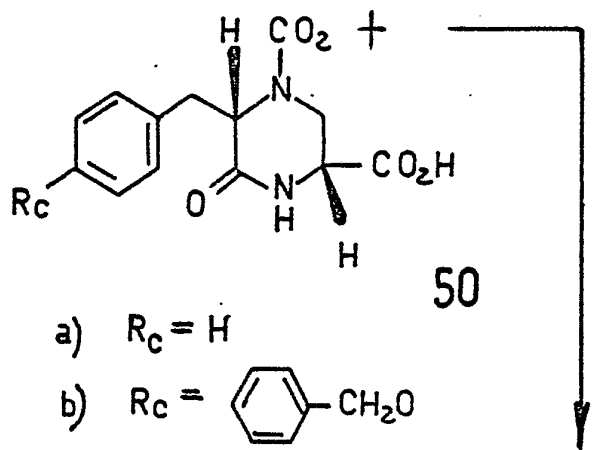
-A-



-B-

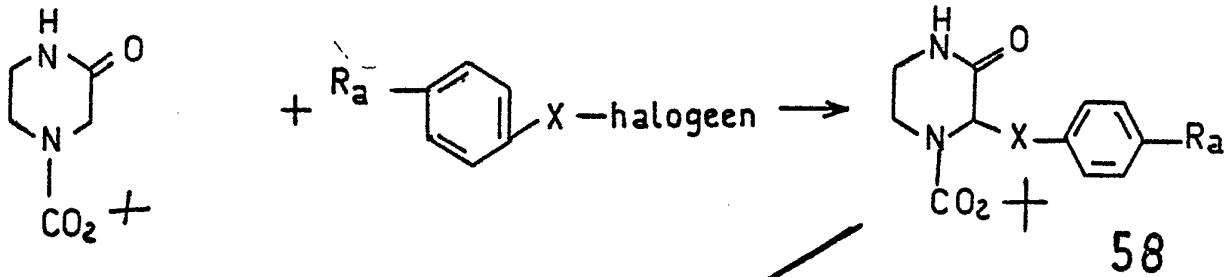


8003580

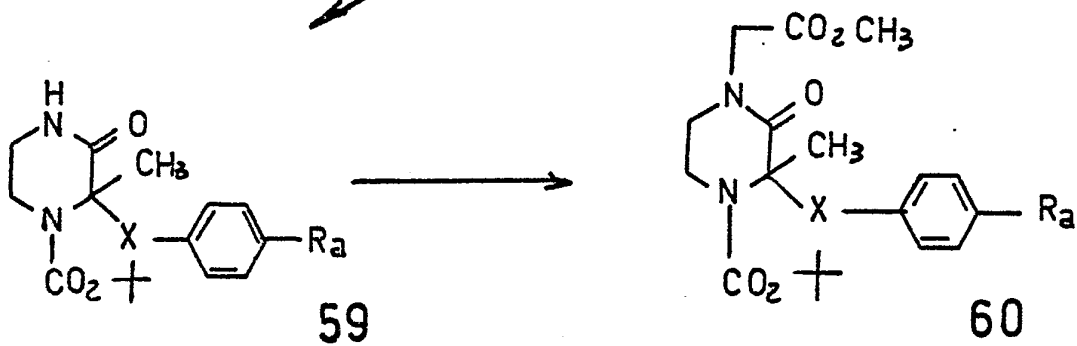


8003580

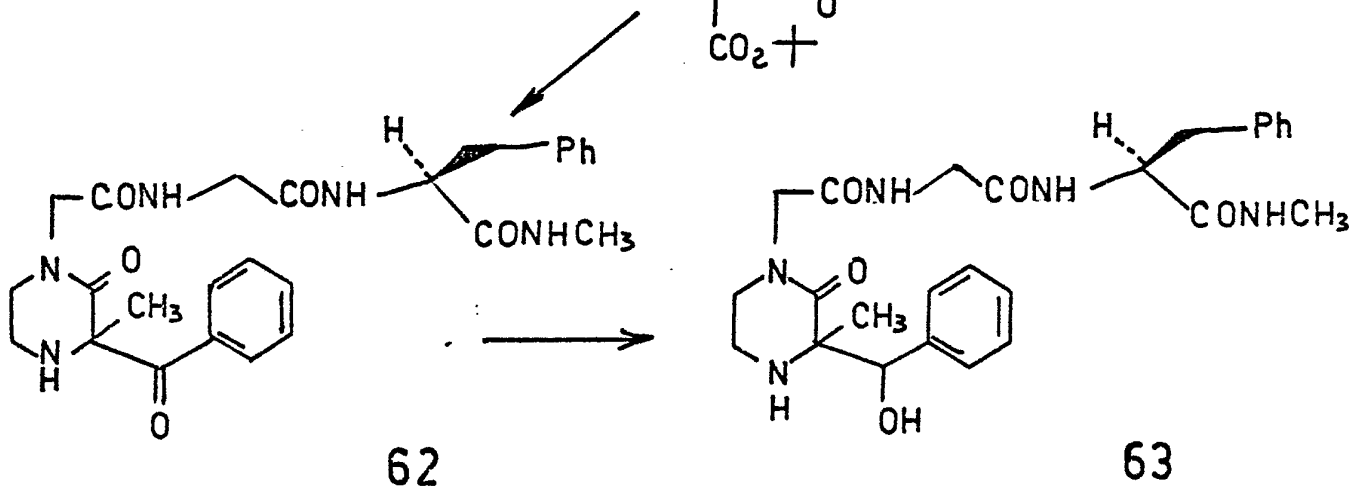
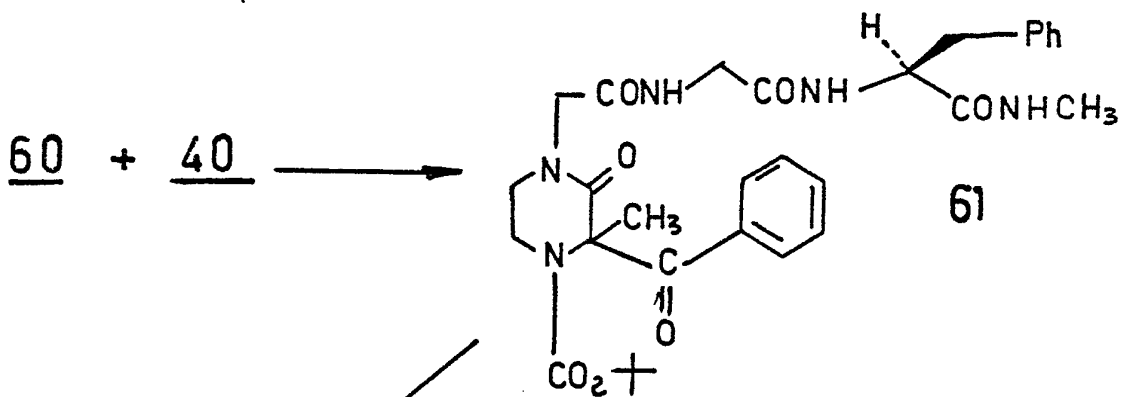
-K-



- a) X = S , Ra = Cl
- b) X = SO , Ra = H
- c) X = SO₂ , Ra = H
- d) X = CO , Ra = H

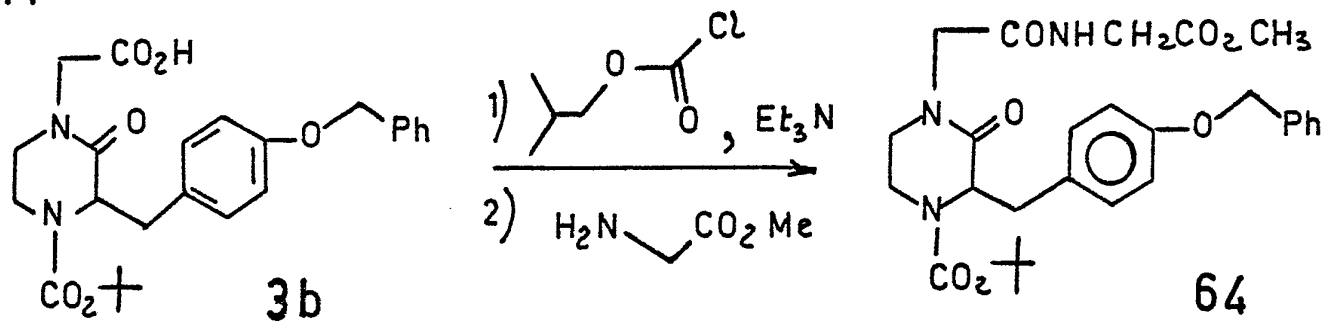


-L-

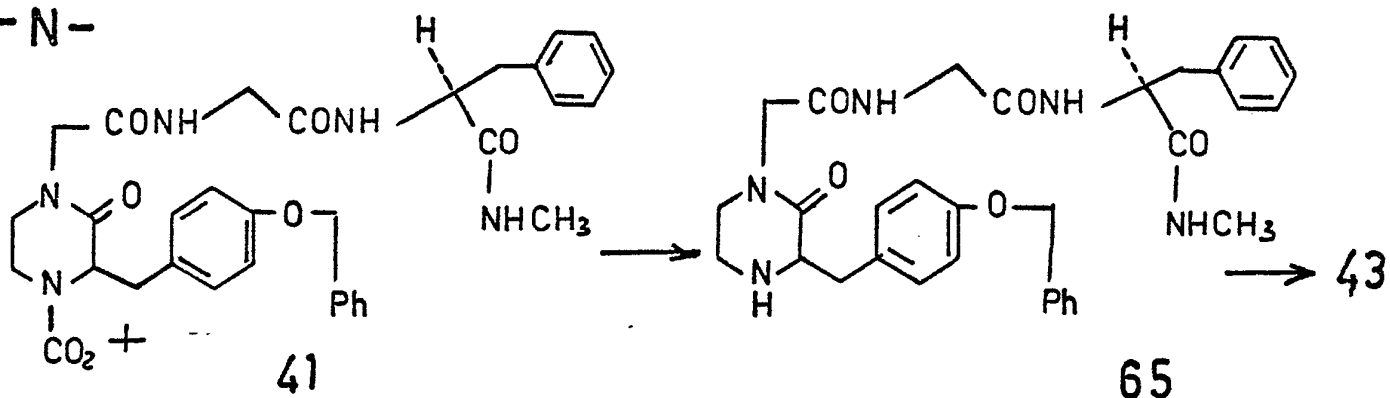


8003580

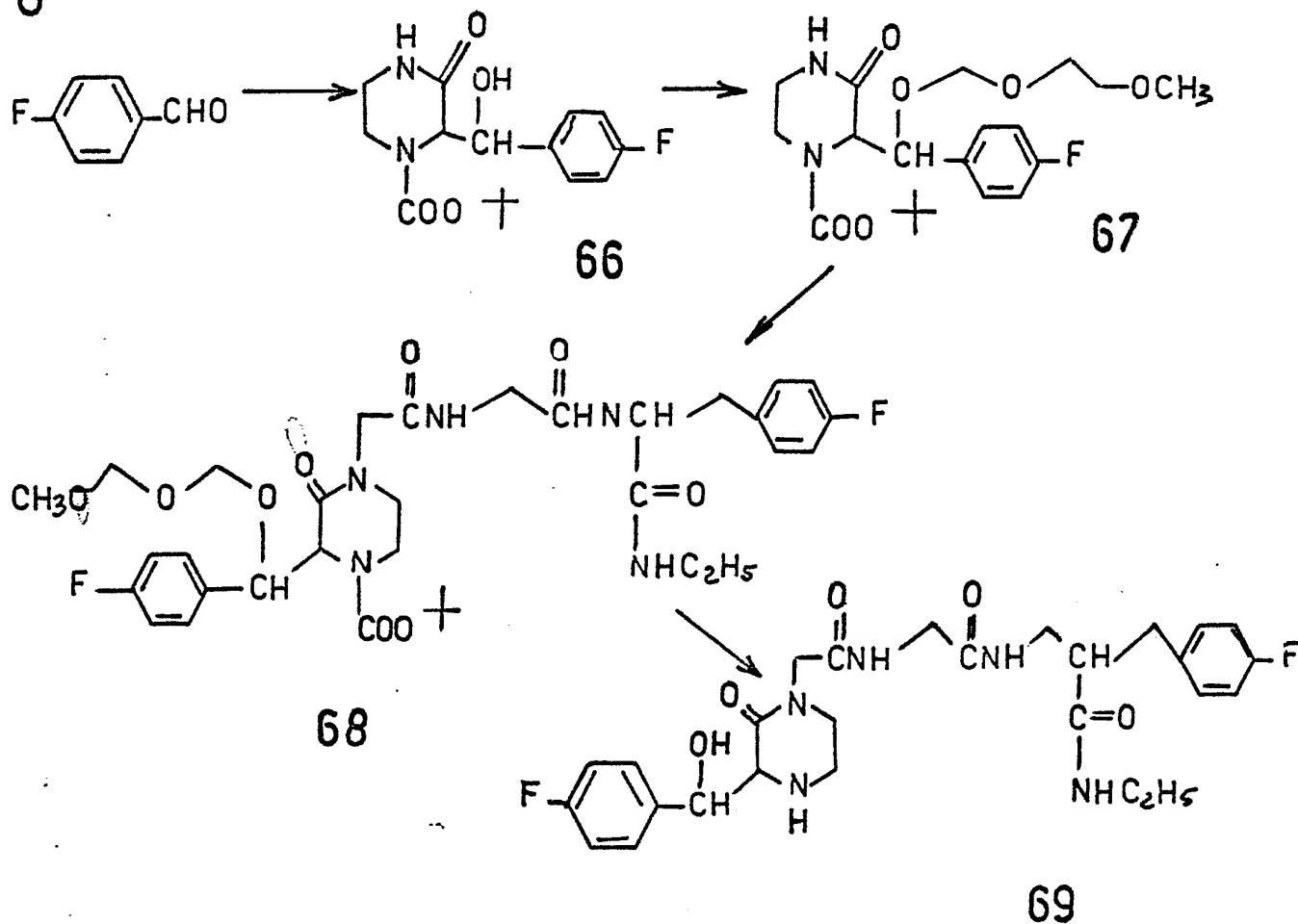
-M-



-N-

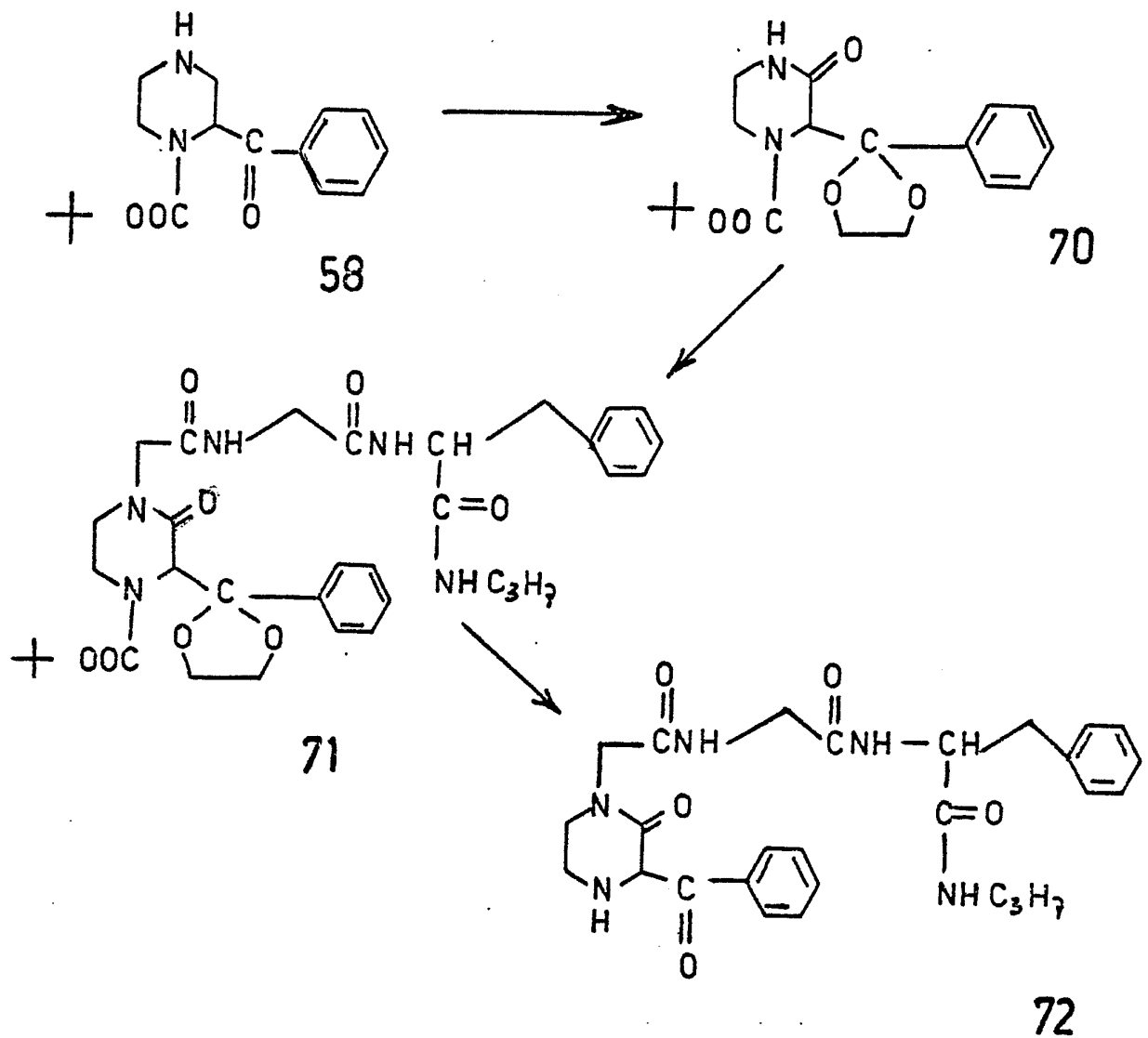


-O-



8003580

-P-



8003580