



Nederland

⑩ A **Terinzagelegging** ⑪ **8201509**

⑲ NL

- ⑤4 **Werkwijze ter bereiding van piperazinederivaten, alsmede werkwijze ter vervaardiging van farmaceutica hiermede.**
- ⑤1 Int.Cl.³: C07D 405/00, A61K 31/495.
- ⑦1 Aanvrager: Nippon Chemiphar Co. Ltd. te Tokio.
- ⑦4 Gem.: Ir. C.M.R. Davidson c.s.
Octroobureau Vriesendorp & Gaade
Dr. Kuiperstraat 6
2514 BB 's-Gravenhage.

- ②1 Aanvraag Nr. 8201509.
- ②2 Ingediend 8 april 1982.
- ③2 Voorrang vanaf 10 april 1981.
- ③3 Land van voorrang: Japan (JP).
- ③1 Nummer van de voorrangsaanvraag: 53116/81.
- ⑥2 --

- ④3 Ter inzage gelegd 1 november 1982.

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

Werkwijze ter bereiding van piperazinederivaten, alsmede werkwijze ter vervaardiging van farmaceutica hiermede.

De uitvinding heeft betrekking op nieuwe piperazinederivaten, alsmede op een werkwijze ter bereiding van deze piperazinederivaten en medicijnen, die dergelijke verbindingen bevatten, en die effectief zijn om hartinfarct te voorkomen of te genezen.

Er is een tendens voor het toenemen van hartinfarcten, naarmate het aantal bejaarden toeneemt. Daarom is de medische preventie en de behandeling van hartinfarct zeer belangrijk vanuit een oogpunt van nationale volksgezondheid.

Hartinfarct is echter buitengewoon moeilijk medisch te voorkomen of te behandelen, zelfs met de moderne medische wetenschap. De tegenwoordig overheersende benadering van de medische voorkoming en behandeling van hartinfarct is medicijnen toe te dienen voor het regelen of het genezen van de hartinsufficiëntie, arrhythmia of isch/emische hartziekte, die de neiging hebben gepaard te gaan met hart infarct. Dit geeft een stoot aan de ontwikkeling van eventuele medicijnen, die effectief zijn om hartinfarct medisch te voorkomen of te behandelen.

De onderhavige uitvinders hebben continue onderzoeken gedaan naar medicijnen met superieure medische activiteiten voor het voorkomen of genezen van hartinfarct. Ze hebben enkele nieuwe verbindingen gesynthetiseerd voorgesteld door de algemene formule 1 van het formuleblad, zoals later zullen worden omschreven, en hebben bijgevolg gevonden, dat deze verbindingen opmerkelijk superieure activiteiten hebben voor het voorkomen van hartinfarct en een hoge veiligheidsgraad hebben. Deze vondst heeft tot de onderhavige uitvinding geleid.

Het is daarom een doel van de uitvinding te voorzien in nieuwe piperazinederivaten en farmaceutisch aanvaardbare zouten daarvan.

Een ander doel van de uitvinding is te voorzien

in een werkwijze voor de produktie van deze piperazinederivaten en farmaceutisch aanvaardbare zouten daarvan.

Een verder doel van de uitvinding is te voorzien in medicijnen, die dergelijke verbindingen bevatten, en die
5 effectief nuttig zijn voor het voorkomen van hartinfarct.

Deze doeleinden en andere doeleinden en voordelen van de uitvinding, zoals hierna duidelijk zal worden, worden bereikt door te voorzien in een verbinding van de formule 1, waarin R_1 een waterstofatoom is, of een rechte of vertakte alkylgroep
10 met niet meer dan 4 koolstofatomen, en R_2 een rechte of vertakte alkylgroep met niet meer dan 4 koolstofatomen, een groep van de formule 1a, 1b, 1c, 1d of 1e, waarin n een getal is van 0-3, of een farmaceutisch aanvaardbare zout daarvan.

Piperazinederivaten volgens de uitvinding zijn
15 verbindingen voorgesteld door de algemene formule 1, waarin R_1 een waterstofatoom is, of een rechte of vertakte alkylgroep met niet meer dan 4 koolstofatomen, R_2 een rechte of vertakte alkylgroep met niet meer dan 4 koolstofatomen, een groep van de formule 1a, 1b, 1c, 1d of 1e, waarin n een getal is van 0-3 en farmaceutisch
20 aanvaardbare zouten daarvan.

Voorbeelden van de verbindingen voorgesteld door de formule 1 omvatten typisch trans 3- $\text{--}\text{--}$ (s)-3-methyl 1-(4-methylpiperazine-1-yl carbonyl)butyl-carbamoyl_7 oxiran-2-carbonzuur, trans 3- $\text{--}\text{--}$ (s)-1-(4-ethylpiperazine-1-yl carbonyl) 3-methylbutyl-carbamoyl_7oxiran 2-carbonzuur, trans 3- $\text{--}\text{--}$ (s)-1-(4-isobutylpiperazin-1-yl carbonyl) 3-methylbutyl-carbamoyl_7-oxiran 2-carbonzuur, trans 3- $\text{--}\text{--}$ (s)-1{4-(4-methoxy-fenylmethyl)piperazine-1-yl carbonyl} 3-methylbutyl-carbamoyl_7-oxiran 2-carbonzuur, trans 3- $\text{--}\text{--}$ (s) 2-{4-(3,4-dimethoxy-fenylmethyl)piperazin-1-yl carbonyl} 3-methylbutyl-carbamoyl_7oxiran-2-carbonzuur, trans 3- $\text{--}\text{--}$ (s) 3-methyl 1-{4-(2,3,4-trimethoxyfenylmethyl)piperazin-1-yl carbonyl} butyl-carbamoyl_7-oxiran-2-carbonzuur, trans 3- $\text{--}\text{--}$ (s) 3-methyl 1-{4-(3,4,5-trimethoxyfenylmethyl)piperazin-1-yl carbonyl} butylcarbamoyl_7-oxiran-2-carbonzuur, trans 3- $\text{--}\text{--}$ (s)-1-(4-benzylpiperazin-1-yl carbonyl) 3-methylbutylcarbamoyl_7oxiran-2-carbonzuur,
35

trans 3- $\overline{\text{L}}$ (s)-1-(4-benzylpiperazin-1-yl carbonyl) 3-methylbutyl-
carbamoyl_7oxiran-2-carbonzuur, trans 3- $\overline{\text{L}}$ (s)-1-(4-cinnamylpiperaza-
zin-1-yl carbonyl)-3-methylbutyl-carbamoyl_7oxiran-2-carbonzuur,
trans 3- $\overline{\text{L}}$ (s)-1-(4-difenylmethylpiperazin-1-yl carbonyl)-3-methyl-
5 butylcarbamoyl_7oxiran-2-carbonzuur, trans 3- $\overline{\text{L}}$ (s)-1-{4-(2-
pyridyl)piperazin-1-yl carbonyl} 3-methylbutylcarbamoyl_7oxiran-2-
carbonzuur en trans 3- $\overline{\text{L}}$ (s) 3-methyl 1-{4-(2-pyrimidiny1)piperazin-
1-yl carbonyl} butylcarbamoyl_7-oxiran-2-carbonzuur.

Deze verbindingen kunnen geschikt worden ge-
10 bruikt voor het uitvoeren van de uitvinding, ongeacht of hun
epoxygroepen al of niet optisch actief zijn.

Methylesters, ethylesters, n-propylesters, iso-
propylesters, n-butylesters, isobutylesters, sekundaire butyles-
ters en tertiaire butylesters van de bovengenoemde verbindingen
15 worden ook door de uitvinding omvat.

Volgens een ander aspekt van de uitvinding
voorziet men in een werkwijze voor de produktie van de verbindin-
gen voorgesteld door de formule 1. De werkwijze wordt als volgt
uitgevoerd:

20 In het geval waarin R_1 in de formule 1 een al-
kylgroep is, laat men een leucinederivaat, voorgesteld door de
algemene formule 2, waarin R_3 een beschermende groep is voor een
aminogroep van een aminozuur, zoals een tertiair butoxycarbonyl-
groep, of het reaktieve derivaat daarvan, reageren met een amino-
25 derivaat, voorgesteld door de algemene formule 3, waarin R_2 het-
zelfde is als boven gedefinieerd, om een verbinding te verkrijgen
van de algemene formule 4, waarin R_2 en R_3 de eerder gegeven be-
tekenissen hebben. Vervolgens verwijdert men de beschermende groep
op elke konventionele wijze, en laat het aldus verkregen leucine-
30 piperazinederivaat voorgesteld door de algemene formule 5, waarin
 R_2 de eerder gegeven betekenis heeft, reageren met een transepoxy-
barnsteenzuurmonoëster, voorgesteld door de algemene formule 6,
waarin R_4 een al of niet vertakte alkylgroep is met niet meer dan
4 koolstofatomen, of het reaktieve derivaat daarvan, waarbij men
35 een verbinding verkrijgt van de algemene formule 7, waarin R_2 en

R_4 de eerder gegeven betekenissen hebben.

Anderzijds laat men de transepoxybarnsteen-
monoëster van de formule 6 of het reaktieve derivaat ervan reageren
met leucine om een epoxysuccinylleucinederivaat te verkrijgen van
5 de algemene formule 8, waarin R_4 de eerder gegeven betekenis heeft,
of het reaktieve derivaat daarvan. Men laat de verbinding van de
formule 8 dan reageren met een aminederivaat voorgesteld door de
formule 3, waardoor een verbinding wordt verkregen met de formule
7.

10 De kondensatiereactie van de verbinding van de
formule 2 met die van de formule 3, van de formule 5 met die van
de formule 6, en van de formule 8 met die van de formule 3, worden
uitgevoerd door een gebruikelijke zuurhalogenidemethode of een
gemengde anhydridemethode, of in een organisch oplosmiddel, zoals
15 methyleenchloride, ethyleenchloride, chloroform, ethylacetaat,
tetrahydrofuran en dergelijke in aanwezigheid van een bekend kon-
densatiemiddel, zoals N-hydroxysuccinimide en N,N'-dicyclohexyl-
carbodiimide bij -10°C tot $+40^{\circ}\text{C}$, bij voorkeur bij -5°C tot
 $+30^{\circ}\text{C}$.

20 Het esterresidu van de verbinding voorgesteld
door de formule 7 kan gemakkelijk worden omgezet in het overeenkom-
stige carbonzuur op elke bestaande alkalische hydrolysemethode.

Een verbinding van de algemene formule 9, waarin
 R_2 de eerder gegeven betekenis heeft, die overeenkomt met de for-
25 mule 1, waarin R_1 een waterstofatoom is, kan worden verkregen door
de estergroep van de verbinding van de formule 7 te hydrolyseren.

Het aldus bereide piperazinederivaat kan even-
tueel worden omgezet in een farmaceutisch aanvaardbaar zout daar-
van, bijvoorbeeld van natrium, kalium, calcium of magnesium, of
30 trialkylamine, dibenzylamine, N-lager alkyl piperidine, N-benzyl
 β -fenetylamine, α -fenetylamine, 1-(1-naftyl)ethylamine evenals
van zoutzuur, broomwaterstofzuur, mierzuur, zwavelzuur, fumaar-
zuur, maleïnezuur of wijnsteen-
35 van de formule 6, zoals een (2S,3S)-epoxywijnsteen-
zuurmonoëster

of een (2R,3R)-epoxywijnsteenazuurmonoëster, die gesynthetiseerd kan zijn volgens de methode beschreven in Tetrahedron, deel 36 (1), 87-90 (1980), mogelijk een verbinding van de formule 1 volgens de uitvinding te verkrijgen, die een optisch actieve epoxy-
5 barnsteenzuurgroep heeft, volgens de bovengenoemde werkwijze.

Volgens een verder aspect van de uitvinding voorziet men in medicijnen voor het voorkomen of genezen van hartinfarct, die de verbindingen van de formule 1 bevatten of hun farmaceutisch aanvaardbare zouten als actieve ingrediënten.

10 De nuttigheid van de verbindingen van de formule 1 en hun farmaceutisch aanvaardbare zouten volgens de uitvinding als medicijnen voor hartinfarct is bevestigd door het feit, dat zij superieure preventieve en curatieve effecten hebben tegen een experimenteel hartinfarctmodel. Bij toediening in een hoeveel-
15 heid van 1-400 mg per kg aan een experimenteel hartinfarct van een konijn of een hond, vertonen deze verbindingen namelijk opmerkelijk preventieve en curatieve effecten. Er werd bijvoorbeeld een aanzienlijke onderdrukking van hartinfarct door dergelijke verbindingen waargenomen, bij toediening aan konijnen in een hoeveel-
20 veelheid van 40-200 mg per kg.

Uit de akute giftigheidsproeven bij muizen zijn de verbindingen volgens de uitvinding bovendien gebleken geheel veilig te zijn voor het menselijk lichaam.

De dosering van de verbindingen van de formule
25 1 en hun farmaceutisch aanvaardbare zouten varieert afhankelijk van de graad van hartinfarctsymptoom. In het algemeen kunnen zij worden toegediend aan patiënten in een hoeveelheid van ongeveer 100 mg-1g.

Voor verschillende recepten als medicijnen tegen
30 hartinfarct, kunnen de verbindingen van de formule 1 en hun zouten gewoonlijk worden gekombineerd met farmaceutische dragers om farmaceutische preparaten te bereiden. Voorbeelden van de dragers zijn onder andere verdunningsmiddelen of dragers, zoals een vulstof, een bindmiddel, een desintegrator of een smeermiddel.

35 Dergelijke medicijnen zijn beschikbaar in de

doseringsvorm van een injectie, een poeder, een capsule, een korrel, een tablet of een ampul.

In het geval van een tablet wordt een drager gemaakt, die gekozen kan zijn bijvoorbeeld uit een drager zoals
5 lactose, saccharose, natriumchloride, een glucoseoplossing, zet-
meel, calciumcarbonaat, kristal^{lijne}cellulose of kiezelzuur; een bind-
middel zoals water, ethanol, propanol, glucose, een zetmeeloplos-
sing, carboxymethylcellulose, methylcellulose of kaliumfosfaat;
10 een desintegrator zoals gedroogd zetmeel, natriumalginaat, een
agarpoeder, natriumhydrogeencarbonaat, calciumcarbonaat, stearine-
zuurmonoglyceride, zetmeel of lactose; of een smeermiddel zoals
een stearaat, een boorzuurpoeder of vast polyethyleenglycol, welke
bekend is in de techniek. Waar het gewenst is, kan het tablet met
suiker of gelatine zijn bekleed of met een vlies.

15 In het geval van een injectie, gebruikt men een
verdunningsmiddel, dat gekozen kan zijn bijvoorbeeld uit water,
ethylalkohol, propyleenglycol, polyoxyethyleensorbit^{ol} of een sorbi-
tanester. In een dergelijk geval kan natriumchloride, glucose of
glycerine worden toegevoegd in een hoeveelheid voldoende om een
20 isotonische oplossing te vormen. Een gewoonlijk gebruikt oplos-
singshulpmiddel, een buffer, een pijnstillers of een voorbehoed-
middel kan ook geschikt worden opgenomen.

De uitvinding zal meer in detail worden bespro-
ken aan de hand van bepaalde specifieke voorbeelden en proefvoor-
25 beelden, die alleen ter illustratie worden gegeven en geen beper-
king inhouden. De proefvoorbeelden zijn bedoeld om te tonen hoe
de verbindingen van de formule 1 en hun farmaceutisch aanvaardbare
zouten superieure preventieve of curatieve effecten hebben tegen
hartinfarctmodellen en een grote mate van veiligheid.

30 Voorbeeld I

Aan 100 ml van een methyleenchlorideoplossing,
die 9,96 g tertiair butoxycarbonyl L-leucinemonohydraat en 4,6 g
N-hydroxysuccinimide bevat, voegt men druppelsgewijs 50 ml toe
van een oplossing in methyleenchloride van 8,24 g N,N'-dicyclo-
35 hexylcarbodiimide in de loop van 1 uur onder ijskoeling. Na roeren

bij kamertemperatuur gedurende 4 uur koelt men het reaktiemengsel
 weer met ijs, en voegt druppelsgewijs in de loop van 20 minuten
 50 ml toe van een oplossing in methyleenchloride van 10,08 g
 1-(difenylmethyl)piperazine. Men roert het mengsel gedurende de
 5 nacht bij kamertemperatuur. Na de verwijdering van het neerslag
 door filtratie verwijdert men het oplosmiddel door destillatie
 onder verminderde druk en voegt ethylacetaat toe. Nadat eventuele
 onoplosbare stoffen weer zijn verwijderd door filtratie, wast men
 het filtraat eerst met een waterige natriumbicarbonaatoplossing
 10 en daarna met een verzadigde natriumchlorideoplossing, droogt
 boven magnesiumsulfaat en destilleert onder verminderde druk om
 het oplosmiddel te verwijderen, waarna men een ruw reaktiemengsel
 verkrijgt. Men zuivert dit reaktiemengsel door silicagelkolomchro-
 matografie (elutievloeistof: chloroform gevolgd door chloroform:
 15 methanol = 50:1) ter verkrijging van 16,5 g tertiair butyl (s)-1-
 (4-difenylmethylnpiperazin-1-yl carbonyl) 3-methylbutylcarbamaat
 als een kleurloze amorfe stof (opbrengst 89%).

NMR (CDCl₃) δ:

	0,86	(3H, d, $\frac{\text{CH}_3}{\text{CH}_3} \text{>CH-}$)
20	0,92	(3H, d, $\frac{\text{CH}_3}{\text{CH}_3} \text{>CH-}$)
	1,38	(9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C-}$)
	1.3 - 1.9	(3H, m, $\text{-CH}_2\text{-CH-}$)
	2.3	(4H, m, $\text{-CON} \begin{smallmatrix} \text{CH}_2\text{-CH}_2 \\ \text{CH}_2\text{-CH}_2 \end{smallmatrix} \text{N-}$)
	3.5	(4H, m, $\text{-CON} \begin{smallmatrix} \text{CH}_2\text{-CH}_2 \\ \text{CH}_2\text{-CH}_2 \end{smallmatrix} \text{N-}$)
25	4.12	(1H, s, -CHAr_2)
	4.48	(1H, m, -NH-CH-CO-)
	5.18	(1H, br, -NH)
	7.0 - 7.3	(10H, m, aromatische protonen)

Onder koeling met ijs verzadigt men 300 ml
 30 ethylacetaat met chloorwaterstofgas en voegt druppelsgewijs in de
 loop van 10 minuten 80 ml toe van een oplossing in ethylacetaat

van 16,5 g (s) 1-(4-difenylmethylpiperazin-1-yl carbonyl) 3-methylbutyl carbamaat, dat hierboven is verkregen. Na roeren bij kamertemperatuur gedurende 2 uur verwijderd men het oplosmiddel en residueel chloorwaterstof kontinu door destillatie onder verminderde druk ter verkrijging van 15,6 g 4-difenylmethyl 1-L-leucylpiperazinedihydrochloride als lichtgele kristallen (kwantitatieve opbrengst).

Onder ijskoeling voegt men druppelsgewijs in de loop van 1 uur 50 ml van een oplossing in methyleenchloride van 7,31 g N,N'-dicyclohexylcarbodiimide toe aan 100 ml van een oplossing in methyleenchloride van 5,68 g monoëthyltransepoxy succinaat en 4,08 g N-hydroxysuccinimide. Na roeren bij kamertemperatuur gedurende 4 uur, koelt men het mengsel weer met ijs, waaraan dan 15,6 g is toegevoegd van het bovengenoemde 4-difenylmethyl 1-L-leucylpiperazinedihydrochloride. Daarna voegt men druppelsgewijs in de loop van 5 minuten 7,9 g triëthylamine toe, en roert het mengsel gedurende de nacht bij kamertemperatuur. Na de verwijdering van het oplosmiddel door destillatie onder verminderde druk voegt men 250 ml ethylacetaat toe aan het residu. Nadat eventuele onoplosbare stoffen zijn verwijderd door filtratie, wast men het filtraat eerst met een waterige bicarbonaatoplossing en daarna met een waterige verzadigde natriumchlorideoplossing, droogt boven magnesiumsulfaat en destilleert onder verminderde druk ter verwijdering van het oplosmiddel, waarna men een ruw reaktiemengsel verkrijgt. Men zuivert dit reaktiemengsel door silicagelkolomchromatografie (elutiemiddel: chloroform gevolgd door chloroform:methanol = 50:1) ter verkrijging van 13,3 g ethyl trans 3-[1-(4-difenylmethylpiperazin-1-yl carbonyl) 3-methylbutyl carbamoyl]oxiran 2-carboxylaate als een lichtgele amorfe stof (opbrengst 74%).

30	NMB (CDCl ₃) δ:
0.90	(3H, d, $\frac{\text{CH}_3}{\text{CH}_3} > \text{CH-}$)
0.94	(3H, d, $\frac{\text{CH}_3}{\text{CH}_3} > \text{CH-}$)
1.26	(3H, t, J = 7Hz, -CO ₂ CH ₂ CH ₃)

	1.4 - 1.8	(3H, m, $-\text{CH}_2-\overset{ }{\text{CH}}-$)
	2.4	(4H, m, $-\text{CON} \begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array} \text{N}-$)
	3.6 - 3.8	(6H, m, $-\text{CON} \begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array} \text{N}-$, $\begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}-\text{CH} \end{array}$)
	4.30	(2H, q, $J=7\text{Hz}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_2-\text{CH}$)
5	4.34	(1H, s, $-\text{CHAr}_2$)
	5.08	(1H, m, $-\text{NH}-\overset{ }{\text{CH}}-\text{CO}-$)
	7.2 - 7.8	(11H, m, Ar-H , $\text{NH}-$)

Onder ijskoeling voegt men 54,2 ml van een 0,48N natriumhydroxyde-ethanoloplossing toe aan 70 ml van een oplossing in ethanol van 13,2 g van het bovenverkregen ethyl trans 3-/(s) 1-(4-difenylmethylpiperazin-1-yl carbonyl) 3-methylbutyl carbamoyl_7 oxiran 2-carboxylaet. Na roeren bij kamertemperatuur gedurende 3 uur verwijdert men het oplosmiddel door destillatie onder verminderde druk en droogt het reaktiemengsel verder onder verminderde druk ter verkrijging van 12,4 g natrium trans 3-/(s) 1-(4-difenylmethylpiperazin-1-yl carbonyl) 3-methylbutylcarbamoyl_7oxiran 2-carboxylaet als een lichtgeel poeder (opbrengst 95%).

		IR(KBr)cm ⁻¹ : 1630, 900
		NMR(CD ₃ OD) δ :
20	0.92	(6H, d, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$)
	1.4 - 1.7	(3H, m, $-\text{CH}_2-\overset{ }{\text{CH}}-$)
	2.4	(4H, m, $-\text{CON} \begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array} \text{N}-$)
	3.4 - 3.7	(6H, m, $-\text{CON} \begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array} \text{N}-$, $\begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}-\text{CH} \end{array}$)
	4.30	(1H, s, $-\text{CHAr}_2$)
25	5.0	(1H, m, $-\text{NH}-\overset{ }{\text{CH}}-\text{CO}-$)
	7.2- 7.6	(10H, m, aromatische protonen)

Men voegt het aldus verkregen natriumzout toe aan een equivalente hoeveelheid 0,1N zoutzuur en laat staan. Men verzamelt de witte kristallen, die neerslaan, door filtratie, 30 wast met koud water en droogt onder verminderde druk ter verkrijging van het overeenkomstige vrije zuur.

smeltpunt: 129 - 132° C (onderontleding)

IR (KBr) cm^{-1} : 1640, 890

NMR(CD_3OD) δ :

- 0.90 (6H, d, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)
- 5 1.4 - 1.7 (3H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)
- 2.5 (4H, m, $-\text{CON} \begin{smallmatrix} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{smallmatrix} \text{N-}$)
- 3.3 - 3.8 (6H, m, $-\text{CON} \begin{smallmatrix} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{smallmatrix} \text{N-}$, $\begin{smallmatrix} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ -\text{CH}-\text{CH} \end{smallmatrix}$)
- 4.36 (1H, s, $-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$)
- 4.8 (1H, m, $\text{N}-\text{CH}-\text{CO-}$)
- 10 7.1 - 7.3 (10H, m, $-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$)

MS(m/e): 480($\text{M}^+ + 1$), 479 (M^+), 167 (100%)

Elementair analyse als $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_5$:

Berekend (%): C 67,62; H 6,94; N 8,76;

Gemeten (%): C 67,45; H 7,05; N 8,55.

15 Voorbeeld II

Men kondenseert 8,92 g tertiair butoxycarbonyl L-leucinemonohydraat en 6,30 g 1-benzylpiperazine op dezelfde wijze als bij de bereiding van tert-butyl (s) 1-(4-difenylmethylpiperazin-1-yl carbonyl) 3-methyl butylcarbamaat ter verkrijging van

20 8,06 g tert-butyl (s) 1-(4-benzylpiperazin-1-yl carbonyl) 3-methylbutylcarbamaat als een kleurloze amorfte stof (opbrengst 58%).

NMR (CDCl_3) δ :

- 0.92 (6H, m, $(\text{CH}_3)_2\text{CH-}$)
- 1.1 - 1.9 (12H, m, $(\text{CH}_3)_3\text{C-}$, $-\text{CH}_2-\text{CH-}$)
- 25 2.28-2.52 (4H, m, $-\text{CON} \begin{smallmatrix} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{smallmatrix} \text{N-}$)
- 3.30- 3.72 (6H, m, $-\text{CH}_2\text{Ar}$, $-\text{CON} \begin{smallmatrix} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{smallmatrix} \text{N-}$)
- 4.52 (1H, m, $-\text{NH}-\text{CH}-\text{CO-}$)
- 5.20 (1H, m, $-\text{NH}$)
- 7.20 (5H, s, aromatische proton)

30 On dezelfde wijze als gebruikt voor de bereiding van 4-difenylmethyl 1-L-leucylpiperazinedihydrochloride verkrijgt men 10,7 g 4-benzyl 1-L-leucylpiperazinedihydrochloride als een

lichtgeel poeder (opbrengst 94%) uit 12,3 g van het bovenverkregen tert-butyl (s) 1-(4-benzylpiperazin-1-yl carbonyl) 3-methylbutyl-carbamaat.

Men behandelt een klein gedeelte van het produkt met twee equivalenten triëthylamine ter verkrijging van de overeenkomstige vrije base, wat 4-benzyl 1-L-leucylpiperazine blijkt te zijn volgens NMR-spektrografie.

NMR(CDCl₃) δ:

	0.94	(6H, d, J=7Hz, (CH ₃) ₂ CH-)
10	1.36	(2H, m, -CH ₂ -CH-)
	1.90	(1H, m, -CH ₂ -CH-)
	2.16 - 2.68	(6H, m, -NH ₂ , -CON < CH ₂ -CH ₂ > N-)
	3.40 - 4.00	(7H, m, -CON < CH ₂ -CH ₂ > N-, -CH ₂ Ar, -NH-CH-CO-
	7.44	(5H, s, aromatische proton)

Men kondenseert 4,03 g monoëthyltransepoxysuccinaat en 9,12 g 4-benzyl 1-L-leucylpiperazinedihydrochloride, zoals bovenverkregen, op dezelfde wijze als gebruikt bij de bereiding van ethyl trans 3-/(s) 1-(4-difenylmethylpiperazin-1-yl carbonyl) 3-methylbutylcarbamoyle oxiran-2-carboxylaat ter verkrijging van 6,89 g ethyl trans 2-/(s)-1-(4-benzylpiperazin-1-yl carbonyl) 3-methylbutylcarbamoyle oxiran-2-carboxylaat als een lichtgele amorfe stof (opbrengst 63%).

IR(neat) cm⁻¹: 1755, 1690, 1640, 900

NMR (CDCl₃) δ:

25	0.92	(6H, m, (CH ₃) ₂ CH-)
	1.1 - 1.7	(6H, m, -CH ₂ -CH-, CO ₂ CH ₂ CH ₃)
	2.38	(4H, m, -CON < CH ₂ -CH ₂ > N-)
	3.3 - 3.7	(8H, m, -CON < CH ₂ -CH ₂ > N-, -CH ₂ Ar, -CH-CH-)

4.15	(2H, d, J=7Hz, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)
4.82	(1H, m, $-\text{NH}-\text{CH}-\text{CO}-$)
6.5 - 6.9	(1H, m, $-\text{NH}$)
7.12	(5H, s, aromatisch proton)

5 Op dezelfde wijze als gebruikt bij de bereiding van natrium trans 3- γ (s) 1-(4-difenylmethylpiperazin-1-yl carbonyl) 3-methylbutylcarbamoyle oxiran-2-carboxylaat verkrijgt men 6.25 g natrium trans 3- γ (s) 1-(4-benzylpiperazin-1-yl carbonyl) 3-methylbutylcarbamoyle oxiran-2-carboxylaat als een lichtgeel poeder (opbrengst 99% uit 6,38 g van het bovenverkregen ethyl trans 3- γ (s) 1-(4-benzylpiperazin-1-yl carbonyl) 3-methylbutylcarbamoyle oxiran-2-carboxylaat.

IR (KBr) cm^{-1} : 1615, 890

NMR (CD_3CD_2) δ :

15	0.92	(6H, m, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$)
	1.3 - 1.75	(3H, m, $-\text{CH}_2-\text{CH}-$)
	2.42	(4H, m, $-\text{CON} \begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array} \text{N}-$)
	3.3 - 3.8	(8H, m, $-\text{CON} \begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array} \text{N}-$, $\begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}-\text{CH} \end{array}$, $-\text{CH}_2\text{Ar}$)
	4.85	(1H, m, $-\text{NH}-\text{CH}-\text{CO}-$)
20	7.24	(5H, s, aromatisch proton)

Voorbeeld III

Men kondenseert 7,47 g tertiair butoxycarbonyl L-leucinemonohydraat en 6,18 g 1-(4-methoxyfenylmethyl)piperazine op dezelfde wijze als bij de bereiding van tert-butyl (s) 1-(4-difenylmethylpiperazin-1-yl carbonyl)3-methylbutylcarbamaat ter verkrijging van 12,0 g tert-butyl (s) 1- γ 4-(4-methoxyfenylmethyl)piperazin-1-yl carbonyl γ 3-methylbutylcarbamaat als een kleurloze amorfe stof in een opbrengst van 95%.

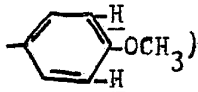
30

Op dezelfde wijze als bij de bereiding van 4-difenylmethyl 1-L-leucylpiperazinedihydrochloride verkrijgt men
 5 11,2 g 1-L-leucyl 4-(4-methoxyfenylmethyl)piperazinedihydrochloride als witte kristallen in kwantitatieve opbrengst uit 12,0 g van het bovenverkregen tert-butyl (s) 1-[4-(4-methoxyfenylmethyl)piperazin-1-yl carbonyl] 3-methylbutylcarbamaat.

Men kondenseert 4,8 g monoëthyltransepoxysuccinaat en 11,2 g 1-L-leucyl 4-(4-methoxyfenylmethyl)piperazinedihydrochloride, dat hierboven is verkregen, op dezelfde wijze als bij de bereiding van ethyl trans 3-[(s) 1-(4-difenylmethylpiperazin-1-yl carbonyl) 3-methylbutylcarbamoyl]oxiran 2-carboxylaat ter
 10 verkrijging van 5,0 g ethyl trans 3-[(s) 1-(4-(4-methoxyfenylmethyl)piperazin-1-yl carbonyl) 3-methylbutylcarbamoyl]oxiran-2-carboxylaat als een kleurloze amorfe stof in een opbrengst van 38%.

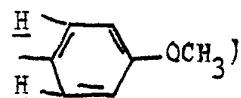
IR (KBr) cm^{-1} : 1750, 1630, 900

NMR (CDCl_3) δ :

0.94	(3H, d, $\frac{\text{CH}_3}{\text{CH}_3}$ CH-)
1.00	(3H, d, $\frac{\text{CH}_3}{\text{CH}_3}$ CH-)
1.32	(3H, t, $J = 7\text{Hz}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)
1.4 - 1.7	(3H, m, $-\text{CH}_2-\text{CH}-$)
2.48	(4H, m, $-\text{CON} \begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array} \text{N-}$)
3.5 - 3.8	(8H, m, $-\text{CON} \begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array} \text{NCH}_2-$, $\begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}-\text{CH} \end{array}$)
3.92	(3H, s, $-\text{OCH}_3$)
4.38	(2H, d, $J = 7\text{Hz}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_2-$)
5.10	(1H, m, $-\text{NH}-\text{CH}-\text{CO}-$)
7.08	(2H, d, )

7.46

(2H, d,



7.0 - 7.4

(1H, d, -NH)

MS(m/e): 461 (M^+), 318, 121 (100%)

Op dezelfde wijze als bij de bereiding van

5 natrium trans 3- β -(s) 1-(4-difenylmethylpiperazin-1-yl carbonyl)-
3-methylbutylcarbamoyl-oxiran-2-carboxylaat verkrijgt men 4,8 g
natrium trans 3- β -(s) 1-{4-(4-methoxyfenylmethyl)piperazin-1-yl
carbonyl} 3-methylbutylcarbamoyl-oxiran-2-carboxylaat als een wit
poeder in een opbrengst van 97% uit 5,0 g van het bovenverkregen
10 ethyl trans 3- β -(s) 1-{4-(4-methoxyfenylmethyl)piperazin-1-yl
carbonyl} 3-methylbutylcarbamoyl-oxiran-2-carboxylaat.

IR (KBr) cm^{-1} : 1630, 900

NMR (CD_3OD) δ :

0.94

(6H, d, $(\text{CH}_3)_2\text{CH-}$)

15

1.6

(3H, m, $-\text{CH}_2-\text{CH-}$)

2.46

(4H, m, $-\text{CON} \begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array} \text{N-}$)

3.3 - 3.7

(8H, m, $-\text{CON} \begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array} \text{N-CH}_2\text{-}$, $\begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH} \quad \text{CH} \end{array}$)

3.80

(3H, s, $-\text{OCH}_3$)

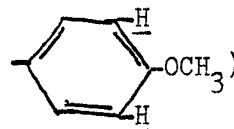
4.9

(1H, m, $-\text{N}-\text{CH}-\text{CO-}$)

20

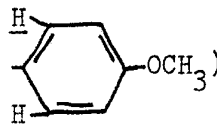
6.94

(2H, d,



7.32

(2H, d,



Voorbeeld IV

Onder ijskoeling voegt men druppelsgewijs 30 ml
van een oplossing in methyleenchloride van 41,2 g N,N'-dicyclo-
25 hexylcarbodiimide toe aan 70 ml van een oplossing in methyleen-

chloride, die 4,98 g tertiair butoxycarbonyl L-leucinemonohydraat en 2,30 g N-hydroxysuccinimide bevat, en roert het mengsel bij kamertemperatuur gedurende 4 uur. Terwijl men weer koelt met ijs voegt men 6,79 g 1-(2,3,4-trimethoxyfenylmethyl)piperazinedihydro-
 5 chloride toe en daarna druppelsgewijs 8,5 ml triëthylamine. Men roert het mengsel gedurende de nacht bij kamertemperatuur. Na verwijdering van methyleenchloride door destillatie onder verminderde druk, voegt men ethylacetaat toe aan het residu en verwijdert eventuele onoplosbare stoffen door filtratie. Men wast het filtraat
 10 eerst met een waterige natriumbicarbonaatoplossing en daarna met een waterige verzadigde natriumchlorideoplossing, droogt boven natriumsulfaat en destilleert onder verminderde druk ter verwijdering van het oplosmiddel, waarna men een ruw reaktiemengsel verkrijgt als een olieachtige viskeuze stof. Men zuivert deze stof door
 15 silicagelkolomchromatografie (elutiemiddel chloroform:methanol = 20:1) ter verkrijging van 9.5 g tert-butyl (s) 3-methyl 1-4-(2,3,4-trimethoxyfenylmethyl) piperazin-1-yl carbonyl 7butylcarba-
 maat als een kleurloze olieachtige viskeuze stof in een opbrengst van 99%

20 NMR (CDCl₃) δ:

0.92	(6H, m, (CH ₃) ₂ CH-)
1.13 - 1.84	(12H, m, (CH ₃) ₃ C-, -CH ₂ - <u>CH</u> -)
2.30 - 2.60	(4H, m, -CON $\begin{matrix} \text{CH}_2\text{-CH}_2 \\ \text{CH}_2\text{-CH}_2 \end{matrix}$ N-)
3.24 - 3.58	(6H, m, -CON $\begin{matrix} \text{CH}_2\text{-CH}_2 \\ \text{CH}_2\text{-CH}_2 \end{matrix}$ N-CH ₂ Ar)
25 3.84	(9H, m, Ar-OCH ₃ x3)
4.56	(1H, m, - <u>N</u> - <u>CH</u> -CO-)
5.24	(1H, m, -CONH-)
6.56	(1H, d, J=8Hz, aromatisch proton)
6.90	(1H, d, J=8HZ, aromatisch proton)

30 Onder ijskoeling verzadigt men 200 ml ethylacetaat met chloorwaterstofgas, waarna men er 50 ml aan toevoegt

van een oplossing in ethylacetaat van 9,5 g van bovenverkregen tert-butyl (s) 3-methyl 1-4-(2,3,4-trimethoxyfenylmethyl)piperazin-1-yl carbonyl 7butylcarbamaat. Men roert het mengsel bij kamertemperatuur gedurende 2 uur. Men verwijdert ethylacetaat en over-
 5 maat chloorwaterstof door destillatie onder verminderde druk ter verkrijging van 8,6 g 1-L-leucyl-4-(2,3,4-trimethoxyfenylmethyl)piperazinedihydrochloride als lichtgele kristallen in een opbrengst van 95%.

Men behandelt een kleine hoeveelheid van het
 10 produkt met twee equivalenten triëthylamine ter verkrijging van de overeenkomstige vrije base, wat 1-L-leucyl 4-(2,3,4-trimethoxyfenylmethyl)piperazine blijkt te zijn bij NMR-spektrografie.

NMR (CDCl₃)δ:

	0.93	(6H, d, J=7.5Hz, (CH ₃) ₂ CH-)
15	1.35	(2H, m, -CH ₂ - <u>CH</u> -)
	1.90	(1H, m, -CH ₂ - <u>CH</u> -)
	2.43	(4H, m, -CON < $\begin{matrix} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{matrix} > \text{N-}$)
	3.3 - 3.7	(6H, m, -CON < $\begin{matrix} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{matrix} > \text{NCH}_2\text{-}$)
	3.84	(9H, s, Ar-OCH ₃ x3)
20	3.93 - 4.23	(3H, m, NH ₂ - <u>CH</u> -)
	6.57	(1H, d, J=9Hz, aromatisch proton)
	6.93	(1H, d, J=9Hz, aromatisch proton)

Onder ijskoeling voegt men druppelsgewijs 10 ml van een oplossing in methyleenchloride van 1,60 g N,N'-dicyclo-
 25 hexylcarbodiïmide toe aan 20 ml van een oplossing in methyleenchloride, die 1,24 g monoëthyl transepoxy succinaat en 0,89 g N-hydroxy-succinimide bevat en roert het mengsel bij kamertemperatuur gedurende 4 uur. Terwijl men weer koelt met ijs voegt men 3,52 g 1-L-leucyl 4-(2,3,4-trimethoxyfenylmethyl)piperazinedihydrochloride
 30 toe en daarna 4,4 ml triëthylamine. Men roert het mengsel gedurende de nacht bij kamertemperatuur. Na verwijdering van methyleenchloride

door destillatie onder verminderde druk, voegt men ethylacetaat toe en verwijdert eventuele onoplosbare stoffen door filtratie. Men wast het filtraat eerst met een waterige natriumbicarbonaatoplossing en daarna met een waterige natriumbicarbonaatoplossing en
 5 daarna met een waterige verzadigde natriumchlorideoplossing, droogt boven natriumsulfaat en destilleert onder verminderde druk onder verwijdering van het oplosmiddel, waarna men 4 g verkrijgt van een ruw reaktiemengsel als een oranje olieachtige viskeuze vaste stof. Men zuivert deze stof door silicagelkolomchromatografie (elutie-
 10 middel chloroform:methanol = 50:1) ter verkrijging van 3.05 g ethyl trans 3-7(s) 3-methyl 1-{4-(2,3,4-trimethoxyfenylmethyl) piperazin-1-yl carbonyl} butylcarbamoyl 7oxiran 2-carboxylaate als een kleurloze olieachtige viskeuze stof in een opbrengst van 75,3%.

IR(KBr)cm⁻¹: 1755, 1685, 1630, 900

15 NMR (CDCl₃)δ:

0.93 (6H, m, (CH₃)₂CH-)

1.1 - 1.7 (6H, m, -CH₂-CH-, -CO₂CH₂CH₃)

2.40 (4H, m, -CON $\begin{matrix} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{matrix}$ N-)

3.3 - 3.7 (8H, m, -CON $\begin{matrix} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{matrix}$ N-CH₂- , $\begin{matrix} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}-\text{CH} \end{matrix}$)

20 3.8 (9H, s, Ar-OCH₃x3)

4.16 (2H, d, J=7.5Hz, -CO₂CH₂-)

4.84 (1H, m, -NH-CH-CO-)

6.35 - 7.0 (3H, m, -NHCO-, aromatische protonen)

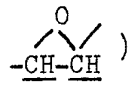
MS (m/e) : 522(M⁺+ 1), 181 (100%)

25 Onder ijskoeling voegt men 9,48 ml van een 0,48N natriumhydroxydeoplossing in ethanol toe aan 20 ml van een oplossing in ethanol van 2,38 g van het bovenverkrege ethyl trans 3-7(s) 3-methyl 1-{4-(2,3,4-trimethoxyfenylmethyl)piperazin-1-yl carbonyl} butylcarbamoyl 7oxiran 2-carboxylaate en roert het mengsel bij
 30 kamertemperatuur gedurende 2,5 uur. Na verwijdering van ethanol door destillatie onder verminderde druk, voegt men water toe en

verwijderd eventuele onoplosbare stoffen door filtratie onder gebruikmaking van sellafet. Men concentreert het filtraat en droogt onder verminderde druk ter verkrijging van 2,31 g natrium trans 3-
 5 carbonyl} butylcarbamoyl_7oxiran 2-carboxylaet als een lichtgeel poeder in een opbrengst van 98%.

Ir KBr)cm⁻¹: 1620, 1390, 900

NMR (CD₃OD)δ:

	0.92	(6H, d, J=7Hz, (CH ₃) ₂ CH-)
10	1.3 - 1.7	3H, m, -CH ₂ -CH-)
	2.4	(4H, m, -CON<CH ₂ -CH ₂ >N-)
	3.2 - 3.6	(8H, m, -CON<CH ₂ -CH ₂ >N-CH ₂ -, )
	3.74	(9H, m, Ar-OCH ₃ x3)
	4.8	(1H, m, -N-CH-CO-)
15	6.60	(1H, d, J=8Hz, aromatisch proton)
	6.88	(1H, d, J=8Hz, aromatisch proton)
	8.04*	(1H, m, -HNCO-) (* in DMSO-D ₆)

Men voegt het aldus verkregen natriumzout toe aan 1 equivalent 0,1 N zoutzuur en concentreert het volume tot op
 20 de helft. Men laat de oplossing staan en verzamelt de neergeslagen witte kristallen door filtratie, wast eerst met koud water en daarna met ethanol en droogt onder verminderde druk ter verkrijging van het overeenkomstige vrije zuur.

mp : 190 - 192°C (onder ontleding)

25 IR(KBr)cm⁻¹: 1650, 900

NMR(DMSO-d₆)δ:

	0.84	(6H, d, (CH ₃) ₂ CH-)
	1.3 - 1.7	(3H, m, -CH ₂ -CH-)
	2.4	(4H, m, -CON<CH ₂ -CH ₂ >N-)

	4.6	(1H, m, -N- <u>CH</u> -CO-)
	6.3	(1H, br, -CO ₂ <u>H</u> of N ⁺ <u>H</u> -)
	6.48	(1H, d, J=8Hz, aromatisch proton)
5	6.72	(1H, d, J=8Hz, aromatisch proton)
	8.3	(1H, br, -NH-)

berekend (%): C 58,41; H 7,15; N 8,51.

gemeten (%) : C 58,37; H 7,23; N 8,40.

Men kondenseert 7,47 g tertiair butoxycarbonyl L-leucinemonohydraat en 3,42 g 1-ethylpiperazine op dezelfde wijze als bij de bereiding van tert-butyl (s) 1-(4-difenylmethylpiperazin-1-yl carbonyl) 3-methylbutylcarbamaat ter verkrijging van 6,4 g tert-butyl (s) 1-(4-ethylpiperazin-1-yl carbonyl) 3-methylbutylcarbamaat als een kleurloze viskeuze vloeistof in een oplossing van 65%.

NMR (CDCl₃) δ:

NMR (CDCl_3) δ :

	0.88	(3H, d,	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{CH-})$
20	0.94	(3H, d,	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{CH-})$
	1.04	(3H, t, $J=7\text{Hz}$,	CH_2CH_3)
	1.38	(9H, s,	$(\text{CH}_3)_3\text{C-}$)
	1.3 - 1.8	(3H, m,	$\text{CH}_2\text{-CH-}$)
	2.30	(6H, m,	$\text{-CON} \begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-CH}_2 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_2\text{-CH}_2 \end{array} \text{N-CH}_2\text{-}$)
25	3.40	(4H, m,	$\text{-CON} \begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-CH}_2 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_2\text{-CH}_2 \end{array} \text{N-}$)

4.40 (1H, m, -NH-CH-CO-)

5.10 (1H, br, -NH-)

Op dezelfde wijze als bij de bereiding van 4-difenylmethyl-1-L-leucylpiperazinedihydrochloride verkrijgt men 6,0 g 4-ethyl 1-L-leucylpiperazinedihydrochloride als witte kristallen in een kwantitatieve opbrengst uit 6,4 g van het bovenbeschreven tert-butyl (s) 1-(4-ethylpiperazin-1-yl carbonyl) 3-methylbutylcarbamaat.

Men kondenseert 3,13 g monoëthyl transepoxy-succinaat en 6,0 g 4-ethyl 1-L-leucylpiperazinedihydrochloride, zoals boven verkregen, op dezelfde wijze als bij de bereiding van ethyl trans 3--(s) 1-(4-difenylmethylpiperazin-1-yl carbonyl) 3-methylbutylcarbamoyleoxiran 2-carboxylaat ter verkrijging van 5,9 g ethyl trans 3--(s) 1-(4-ethylpiperazin-1-yl carbonyl) 3-methylbutylcarbamoyleoxiran 2-carboxylaat als een lichtgele amorfe stof in een opbrengst van 82%.

IR(KBr)cm⁻¹: 1750, 1630, 890

NMR(CDCl₃)δ:

0.96	(3H, d,	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{CH-}$
1.02	(3H, d,	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{CH-}$
1.12	(3H, t, J=8Hz,	-NCH ₂ CH ₃)
1.34	(3H, t, J=7Hz,	-CO ₂ CH ₂ CH ₃)
1.4 - 1.8	(3H, m,	-CH ₂ - <u>CH</u> -)
2.52	(6H, m,	-CON $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-CH}_2 \\ \text{CH}_2\text{-CH}_2 \end{array}$ N-CH ₂ CH ₃)
25 3.7	(6H, m,	-CON $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-CH}_2 \\ \text{CH}_2\text{-CH}_2 \end{array}$ N-, $\begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH-CH} \end{array}$)
4.38	(2H, d, J=7Hz,	-CO ₂ CH ₂ CH ₃)
5.12	(1H, m,	-NH- <u>CH</u> -CO-)
7.14, 7.40	(1H, m,	- <u>NH</u>)

MS (m/e): 369 (M^+), 228, 113, 84 (100%)

Op dezelfde wijze als bij de bereiding van natrium trans 3- β -(s) 1-(4-difenylmethylpiperazin-1-yl carbonyl) 3-methylbutyl carbamoyl oxiran 2-carboxylaat verkrijgt men 5,1 g natrium trans 3- β -(s) 1-(4-ethylpiperazin-1-yl carbonyl) 3-methylbutylcarbamoyl oxiran 2-carboxylaat als een wit poeder in een opbrengst van 88% uit 5,9 g van het bovenverkregen ethyl trans 3- β -(s) 1-(4-ethylpiperazin-1-yl carbonyl) 3-methylbutylcarbamoyl oxiran 2-carboxylaat.

10 IR(KBr) cm^{-1} : 1620, 900

NMR(CD_3OD) δ :

0.96 (6H, d, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$)
 1.12 (3H, t, $J=8\text{Hz}$, NCH_2CH_3)
 1.6 (3H, m, $-\text{CH}_2-\text{CH}-$)

15 2.5 (6H, m, $-\text{CON} \begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-$)

3.3 - 3.7 (6H, m, $-\text{CON} \begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array} \text{N}-$, $\begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}-\text{CH} \end{array}$)

4.9 (1H, m, $-\text{NH}-\text{CH}-\text{CO}-$)

Voorbeeld VI

Men kondenseert 7,47 g tertiair butoxycarbonyl L-leucinemonohydraat en 6,06 g 1-cinnamylpiperazine op dezelfde wijze als bij de bereiding van tert-butyl (s) 1-(4-difenylmethylpiperazin-1-yl carbonyl) 3-methylbutylcarbamaat ter verkrijging van 10,7 g tert-butyl (s) 1-(4-cinnamylpiperazin-1-yl carbonyl) 3-methylbutylcarbamaat als een kleurloze amorfe stof in een opbrengst van 86%.

NMR (CDCl_3) δ :

0.88 (3H, d, $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{CH}-$)

0.96 (3H, d, $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{CH}-$)

	1.42	(9H, s, (CH ₃) ₃ C-)
	1.3 - 1.9	(3H, m, $\text{--}\underline{\text{CH}_2}\text{--}\overset{1}{\text{CH}}\text{--}$)
	2.44	(4H, m, $\text{--CON}\begin{matrix} \text{CH}_2\text{--CH}_2 \\ \text{CH}_2\text{--CH}_2 \end{matrix}\text{N--}$)
	3.08	(2H, d, J=7Hz, $\text{NCH}_2\text{CH=}$)
5	3.54	(4H, m, $\text{--CON}\begin{matrix} \text{CH}_2\text{--CH}_2 \\ \text{CH}_2\text{--CH}_2 \end{matrix}\text{N--}$)
	4.54	(1H, m, $\text{--NH--}\overset{\cdot}{\text{CH}}\text{--CO--}$)
	5.28	(1H, br, $\text{--}\overset{\cdot}{\text{NH}}$)
	6.10	(1H, dt, J=16Hz, 7Hz, $\text{--CH}_2\text{CH=CH--}$)
	6.42	(1H, d, J=16Hz, --CH=CH--Ar)
10	7.2	(5H, m, aromatisch proton)

Op dezelfde wijze als bij de bereiding van 4-difenylmethyl 1-L-leucylpiperazinedihydrochloride verkrijgt men 10,0 g 4-cinnamyl 1-L-leucylpiperazinedihydrochloride als lichtgele kristallen in een kwantitatieve opbrengst uit 10,7 g van het
 15 bovenverkregen tert-butyl (s) 1-(4-cinnamylpiperazin-1-yl carbonyl) 3-methylbutylcarbamaat.

Men kondenseert 10,0 g 4-cinnamyl 1-L-leucylpiperazinedihydrochloride, zoals bovenverkregen, en 4,13 g monoethyltransepoxy succinaat op dezelfde wijze als bij de bereiding van
 20 ethyl trans 3-/(s) 1-(4-difenylmethylpiperazin-1-yl carbonyl) 3-methylbutylcarbamoyle oxiran 2-carboxylaat ter verkrijging van 8,1 g ethyl trans 3-/(s) 1-(4-cinnamylpiperazin-1-yl carbonyl) 3-methylbutylcarbamoyle oxiran 2-carboxylaat als een lichtgele amorfe stof in een opbrengst van 69%.

25 IR(KBr)cm⁻¹: 1750, 1630

NMR(CDCl₃)δ:

0.90	(3H, d, $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix} \text{--CH--}$)
------	--

	0.96	(3H, d, $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{CH-})$	
	1.26	(3H, t, J=7Hz, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)	
	1.3 - 1.7	(3H, m, $-\text{CH}_2-\text{CH-}$)	
	2.44	(4H, m, $-\text{CON} \begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array} \text{N-})$	
5	3.10	(2H, d, J=7Hz, $-\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH=}$)	
	3.4 - 3.6	(6H, m, $-\text{CON} \begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array} \text{N-},$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH-CH} \end{array}$)
	4.16	(2H, q, J=7Hz, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)	
	4.88	(1H, m, $-\text{NH}-\text{CH}-\text{CO-}$)	
	6.10	(1H, dt, J=16Hz, 7Hz, $-\text{CH}_2-\text{CH=CH-}$)	
10	6.44	(1H, d, J=16Hz, $-\text{CH=CH-Ar}$)	
	6.86	(1H, d, $-\text{NH}$)	
	7.1 - 7.3	(5H, m, aromatische protonen)	

Op dezelfde wijze als in voorbeeld I verkrijgt men 7,6 g natrium trans 3- -(s) (4-cinnamylpiperazin-1-yl carbonyl) 3-methylbutylcarbamoyl_oxiran 2-carboxylaat als een lichtgeel poeder in een opbrengst van 96% uit 8,0 g van het bovenverkregen ethyl trans 3- -(s) 1-(4-cinnamylpiperazin-1-yl carbonyl) 3-methylbutylcarbamoyl_oxiran-2-carboxylaat.

IR(KBr) cm^{-1} : 1620, 890

20 NMR(CD_3OD) δ :

	0.94	(6H, d, $(\text{CH}_3)_2\text{CH-}$)	
	1.4 - 1.7	(3H, m, $-\text{CH}_2-\text{CH-}$)	
	2.48	(4H, m, $-\text{CON} \begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array} \text{N-})$	
	3.12	(2H, d, J=7Hz, $-\text{NCH}_2\text{CH=}$)	

3.2 - 3.6	(6H, m, $-\text{CON} \begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array} \text{N-}, \begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}-\text{CH} \end{array})$
4.8	(1H, m, $-\text{NH}-\text{CH}-\text{CO}-$)
6.12	(1H, dt, $J=16\text{Hz}, 7\text{Hz}, -\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$)
6.48	(1H, d, $J=16\text{Hz}, -\text{CH}=\text{CH}-\text{Ar}$)
5 7.1 - 7.3	(5H, m, aromatische protonen)

Voorbeeld VII

Onder ijskoeling voegt men 40 ml van een oplossing in ethylacetaat van 10,3 g N,N'-dicyclohexylcarbodiimide druppelsgewijs toe aan 150 ml van een oplossing in ethylacetaat, die 10 1,25 g tertiair butoxycarbonyl L-leucinemonohydraat en 5,76 g N-hydroxysuccinimide bevat en roert het mengsel bij kamertemperatuur gedurende 3 uur. Terwijl men weer koelt met ijs voegt men 8,16 g 1-(2-pyridyl)piperazine toe en roert het mengsel gedurende de nacht bij kamertemperatuur. Men verwijdt het neerslag door fil- 15 tratie en wast het filtraat eerst met een waterige natriumcarbonaat-oplossing en daarna met een verzadigde natriumchlorideoplossing, droogt boven natriumsulfaat en destilleert onder verminderde druk ter verwijdering van het oplosmiddel, waarna men een ruw reactiemengsel verkrijgt. Men zuivert het reactiemengsel door silicagel- 20 kolomchromatografie (elutiemiddel methyleenchloride:methanol = 10:1) ter verkrijging van 16,1 g tert-butyl (s) 3-methyl 1- γ -(2-pyridyl)piperazin-1-yl carbonyl γ -butylcarbamaat in een opbrengst van 85,6%.

IR(neat) cm^{-1} : 1710, 1640, 1600, 775, 730

NMR(CDCl_3) δ :

25 0.96	(6H, m, $(\text{CH}_2)_2\text{CH}-$)
1.46	(9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}-$)
1.4 - 1.8	(3H, m, $-\text{CH}_2-\text{CH}-$)
3.64	(8H, m, $-\text{CON} \begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array} \text{N-}$)
4.65	(1H, m, $-\text{NH}-\text{CH}-\text{CO}-$)

5.28 (1H, br, $-\underline{\text{MHCO}}-$)

6.62 - 8.08 (4H, m, aromatische protonen)

Onder ijskoeling verzadigt men 200 ml ethylacetaat met chloorwaterstofgas en voegt er geleidelijk 16,0 g van het bovenverkregen tert-butyl (s)-3-methyl-1- $\underline{\text{4}}$ -(2-pyridyl)piperazin-1-yl carbonyl $\underline{\text{7}}$ butylcarbamaat aan toe. Men roert het mengsel gedurende 30 minuten. Men verwijdt het oplosmiddel en chloorwaterstof door destillatie onder verminderde druk en voegt 200 ml water toe aan het aldus verkregen witte poeder om het poeder er in op te lossen. Na wassen met ethylacetaat voegt men een waterige natriumbicarbonaatoplossing toe om de pH op 8 te brengen. Na het toevoegen van natriumchloride extraheert men driemaal met telkens 100 ml ethylacetaat. Na drogen boven natriumsulfaat verwijdt men het oplosmiddel door destillatie onder verminderde druk ter verkrijging van 9,16 g 1-L-leucyl 4-(2-pyridyl)piperazine in een opbrengst van 78,0%.

IR(neat)cm⁻¹ : 3350, 2950, 1635, 770, 725

NMR(CDCl₃) δ :

0.96 (6H, m, $(\underline{\text{CH}_3})_2\text{CH}-$)
 1.4 (3H, m, $-\underline{\text{CH}_2}-\underline{\text{CH}}-$)
 2.7 (2H, br, $-\underline{\text{NH}_2}$)
 3.64 (9H, m, $-\text{CON} \begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array} \text{N}-, -\text{NH}-\underline{\text{CH}}-\text{CO}-$)

6.68 - 8.20 (4H, m, aromatische protonen)

Onder ijskoeling voegt men 10 ml van een oplossing in ethylacetaat van 3,90 N,N'-dicyclohexylcarbodiimide druppelsgewijs toe aan 75 ml van een oplossing in ethylacetaat, die 3,03 g monoëthyltransepoxy succinaat en 2,18 g N-hydroxysuccinimide bevat en roert het mengsel gedurende de nacht bij kamertemperatuur. Terwijl men weer koelt met ijs voegt men er 10 ml van een oplossing in ethylacetaat van 5,22 g van het bovenverkregen 1-L-leucyl 4-(2-pyridyl)piperazine aan toe en roert gedurende de nacht bij kamer-

temperatuur. Men verwijdt het neerslag door filtratie en wast het filtraat eerst met een waterige natriumbicarbonaatoplossing en daarna met een waterige verzadigde natriumchlorideoplossing, droogt boven natriumsulfaat en destilleert onder verminderde druk ter
 5 verwijdering van het oplosmiddel, waarna men een ruw reaktiemengsel verkrijgt. Men zuivert het reaktiemengsel door silicagelkolomchromatografie (elutiemiddel ethylacetaat) ter verkrijging van 7,01 g ethyl trans 3-l-(s) 3-methyl 1-{4-(2-pyridyl)piperazin-1-yl carbonyl}butylcarbamoyle oxiran 2-carboxylaate als een lichtgele vaste
 10 stof in een opbrengst van 92%.

IR(KBr)cm⁻¹: 1740, 1640, 900, 770

NMR(CDCl₃)δ:

0.96	(6H, m, (CH ₃) ₂ CH-)
1.34	(3H, t, J=7Hz, -CO ₂ CH ₂ CH ₃)
15 1.6	(3H, m, -CH ₂ - <u>CH</u> -)
3.56 - 3.74	(10H, m, -CON< $\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array}>\text{N-}, \quad \begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}-\text{CH} \end{array})$
4.24	(2H, m, -CO CH ₂ -)
5.08	(1H, m, -NH- <u>CH</u> -CO-)
6.68, 7.18, 7.62 en 8.30	(5H, m, -NHCO-, aromatische protonen)

20 Op dezelfde wijze als bij de bereiding van natrium trans 3-l-(s) 1-(4-difenylmethylpiperazin-1-yl carbonyl) 3-methylbutylcarbamoyle oxiran 2-carboxylaate verkrijgt men 6,8 g trans 3-l-(s) 1-{4-(2-pyridyl)piperazin-1-yl carbonyl} 3-methylbutylcarbamoyle oxiran-2-carboxylaate als een lichtgeel poeder in
 25 een kwantitatieve opbrengst uit 6,70 g van het bovenverkregen ethyl trans 3-l-(s)-1{4-(2-pyridyl)piperazin-1-yl carbonyl} 3-methylbutylcarbamoyle oxiran-2-carboxylaate.

IR(KBr)cm⁻¹: 1660 - 1590, 900, 770

NMR(DMSO-d₆)δ:

30 0.90	(6H, m, (CH ₃) ₂ CH-)
1.44	(3H, m, -CH ₂ - <u>CH</u> -)

2.98, 3.28 en 3.46 (10H, m, $-\text{CON} \begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array} \text{N}-, \begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}-\text{CH} \end{array})$

4.65 (1H, m, $-\text{NH}-\text{CH}-\text{CO}-$)

6.6, 7.36, 7.9 en 8.1 (5H, m, $-\text{NHCO}-$, aromatische protonen)

Voorbeeld VIII

5 Men kondenseert 12,5 g tertiair butoxycarbonyl L-leucinemonohydraat en 8,21 g 1-(2-pyrimidiny1)piperazine op dezelfde wijze als bij de bereiding van tert-butyl (s) 3-methyl 1- /4-(2-pyridyl)piperazin-1-yl carbonyl /butylcarbamaat ter verkrijging van 13,4 g tert-butyl (s) 3-methyl 1- /4-(2-pyrimidiny1)piperazin-1-yl carbonyl /butylcarbamaat in een opbrengst van 71%.

IR(KBr) cm^{-1} : 1710, 1630, 1590, 800

NMR(CDCl_3) δ :

1.00 (6H, m, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$)
 1.5 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}-$)
 15 1.4 - 1.8 (3H, m, $-\text{CH}_2-\text{CH}-$)
 4.0 (8H, m, $-\text{CON} \begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array} \text{N}-$)
 4.84 - 5.47 (2H, br, $-\text{CONH}-, -\text{NH}-\text{CH}-\text{CO}-$)
 6.8, 8.68 (3H, m, aromatische protonen)

Op dezelfde wijze als bij de bereiding van
 20 1-L-leucyl 4-(2-pyridyl)piperazine verkrijgt men 9.76 g 1-L-leucyl 4-(2-pyrimidiny1)piperazine in een kwantitatieve opbrengst uit 13,3 g van het bovenverkregen tert-butyl (s) 3-methyl 1- /4-(2-pyrimidiny1)piperazin-1-yl carbonyl /butylcarbamaat.

IR(KBr) cm^{-1} : 2960 - 2940, 1630, 1590, 800

25 NMR(CDCl_3) δ :

0.99 (6H, m, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$)
 1.4 (3H, m, $-\text{CH}_2-\text{CH}-$)
 1.70 (2H, m, NH_2-)

3.92 (9H, m, $-\text{CON} \begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array} \text{N}-, -\text{NH}-\text{CH}-\text{CO}-)$

6.75, 8.59 (3H, m, aromatische protonen)

Men kondenseert 3.52 g monoëthyltransepoxy-succinaat en 6,10 g 1-L-leucyl 4-(2-pyrimidinyl)piperazine op dezelfde wijze als bij de bereiding van ethyl trans 3-/-(s) 3-methyl 1-{4-(2-pyridyl)piperazin-1-yl carbonyl} butylcarbamoyle oxiran-2-carboxylaate ter verkrijging van 8,50 g ethyl trans 3-/-(s) 3-methyl 1-{4-(2-pyrimidinyl)piperazin-1-yl carbonyl} butylcarbamoyle oxiran-2-carboxylaate in een opbrengst van 92,1%.

IR(KBr) cm^{-1} : 1745, 1630, 1583, 900, 800

NMR(CDCl_3) δ :

0.98 (6H, m, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$)

1.36 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)

1.6 (3H, m, $-\text{CH}_2-\text{CH}-$)

3.8 (10H, m, $-\text{N} \begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array} \text{N}-, \begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}-\text{CH} \end{array})$

4.36 (2H, m, $-\text{CO}_2\text{CH}_2-\text{CH}_3$)

5.12 (1H, m, $-\text{NH}-\text{CH}-\text{CO}-$)

6.70, 8.52 (3H, m, aromatische protonen)

7.18 (1H, m, $-\text{NH}-\text{CO}-$)

Op dezelfde wijze als bij de bereiding van natrium trans 3-/-(s) 3-methyl 1-{4-(2-pyridyl)piperazin-1-yl carbonyl} butylcarbamoyle oxiran-2-carboxylaate verkrijgt men 7,60 g natrium trans 3-/-(s) 3-methyl 1-{4-(2-pyrimidinyl)piperazin-1-yl carbonyl} butylcarbamoyle oxiran-2-carboxylaate als een lichtgeel poeder in een kwantitatieve opbrengst uit 8,00 g van het bovenverkrege ethyl trans 3-/-(s) 3-methyl 1-{4-(2-pyrimidinyl)piperazin-1-yl carbonyl} butylcarbamoyle oxiran-2-carboxylaate.

IR(KBr) cm^{-1} : 1680 - 1600, 1580, 900, 800

NMR($\text{DMSO}-d_6$) δ :

	0.96	(6H, m, $(\text{CH}_3)_2\text{CH-}$)
	1.6	(3H, m, $-\text{CH}_2-\text{CH-}$)
	3.20, 3.50, 3.66	(10H, m, $-\text{CON} \begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array} \text{N-}, \text{ } \begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}-\text{CH} \end{array})$
	5.0	(1H, m, $-\text{NH}-\text{CH}-\text{CO-}$)
5	6.90, 8.72	(4H, m, aromatische protonen, $-\text{NHCO-}$)

Het aldus verkregen natriumzout (518 mg) wordt geneutraliseerd door toevoeging van een equivalent aan 0,1 N zoutzuur en daarna geëxtraheerd met ethylacetaat. De geëxtraheerde oplossing wordt gedroogd boven magnesiumsulfaat en het oplosmiddel wordt verwijderd door destillatie ter verkrijging van het overeenkomstige vrije zuur als witte kristallen met smeltpunt 83,5-86° C onder ontleding. Opbrengst 449 mg, 92%.

IR(KBr) cm^{-1} : 1740, 1630, 1590, 900, 800

NMR(CDCl_3) δ :

15	0.96	(6H, m, $(\text{CH}_3)_2\text{CH-}$)
	1.54	(3H, m, $-\text{CH}_2\text{CH-}$)
	3.68	(10H, m, $-\text{N} \begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array} \text{N-}, \text{ } \begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}-\text{CH} \end{array})$
	4.96	(1H, m, $-\text{NHCHCO-}$)
	6.46, 8.10	(3H, m, aromatische protonen)
20	7.24	(1H, m, $-\text{NHCO-}$)
	9.90	(1H, br, $-\text{CO}_2\text{H}$)

MS (m/e) : 391(M^+), 347, 122, 86 (100%)

Elementaire analyse als $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_5$:

berekend (%): C 55,23; H 6,44; N 17,89.

25 gemeten (%): C 55,01; H 6,51; N 17,62.

Voorbeeld IX

Onder roeren en ijskoeling voegt men 100 ml van een oplossing in ethanol van kaliumhydroxyde druppelsgewijs toe aan 100 ml van een oplossing in ethanol van 18,8 g diëthyl (2R, 3R)-
30 epoxysuccinaat. Men roert de oplossing gedurende de nacht en koelt met ijs. Men filtreert het neerslag af, wast met koude ethanol en

ether en droogt daarna onder verminderde druk ter verkrijging van 16,0 g kaliummonoëthyl (2R, 3R)-epoxysuccinaat in een opbrengst van 81%.

$$[\alpha]_D^{20} = -86,4^{\circ} \quad (C=1, H_2O)$$

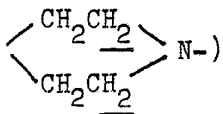
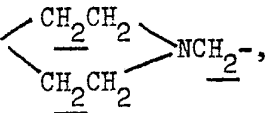
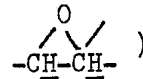
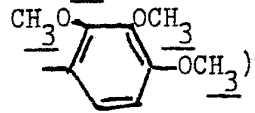
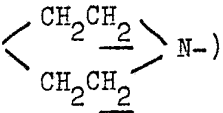
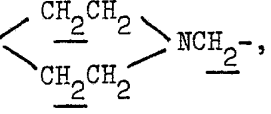
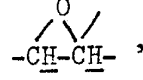
5 Men lost 15,0 g kaliummonoëthyl(2R, 3R)-epoxy-succinaat op in 75 ml van een verzadigde waterige natriumchloride-oplossing onder roeren en ijskoeling en voegt 7,6 ml geconcentreerd zoutzuur toe. Men extraheert de oplossing met 100 ml ethylacetaat, wast met een waterige verzadigde natriumchlorideoplossing, en fil-
10 treert door een glasfilter met magnesiumsulfaat erop gebracht, en voert toe aan een reaktievat, waarin men tevoren 8,7 g N-hydroxy-succinimide heeft gebracht. Onder roeren en ijskoeling voegt men druppelsgewijs 60 ml toe van een oplossing in ethylacetaat van 15,6 g N,N'-dicyclohexylcarbodiimide bij een temperatuur van ten
15 hoogste 15° C en roert het mengsel bij kamertemperatuur gedurende 2 uur. Daarna voegt men druppelsgewijs 28,7 g van een oplossing in ethylacetaat van 28,7 g 1-L-leucyl-4-(2,3,4-trimethoxyfenylmethyl) piperazine toe en roert het mengsel gedurende de nacht bij kamertem-
20 peratuur. Men koelt de reactieoplossing weer met ijs en verwijdt het neerslag door filtratie. Men wast het filtraat met een waterige natriumbicarbonaatoplossing en een waterige verzadigde natrium-chlorideoplossing, droogt boven magnesiumsulfaat en destilleert daarna onder verminderde druk ter verwijdering van het oplosmiddel, waarna men een gele olieachtige viskeuze stof verkrijgt. Men zuivert
25 deze stof door silicagelkolomchromatografie (elutiemiddel chloroform : methanol = 50:1) ter verkrijging van 29,6 g ethyl (2R,3R) 3-
3-(s)-3-methyl 1-{4-(2,3,4-trimethoxyfenylmethyl)-piperazin-1-yl carbonyl} butylcarbamoyle oxiran 2-carboxylaate als een kleurloze olieachtige viskeuze stof in een opbrengst van 75%.

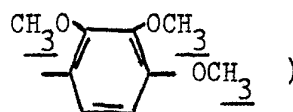
30 IR(KBr)cm⁻¹: 1755, 1685, 1630, 900

NMR(CDCl₃)δ:

0.93 (6H, m, (CH₃)₂CH-)

1.15 - 1.76 (6H, m, -CH₂-CH-, -CO₂CH₂CH₃)

2.39	(4H, m, -CON  N-)	
3.20 - 3.70	(8H, m, -CON  NCH ₂ -, )	
3.76	(9H, m, )	
4.10	(2H, q, J=7.5Hz, -CO ₂ CH ₂ -)	
5 4.76	(1H, m, -NHCHCO-)	
6.40	(1H, d, J=8Hz, aromatisch proton)	
6.73	(1H, d, J=8Hz, aromatisch proton)	
6.84	(1H, d, J=7Hz, -NHCO-)	
	$\alpha_D = -51,9^\circ$ (C=1.0, ethanol)	
10	Men voegt 26,8 ml 1 N zwavelzuur toe aan 50 ml van een oplossing in ether van 14,0 g ethyl (2R,3R)-3- α (s) 3-methyl 1-{4-(2,3,4-trimethoxyfenylmethyl)piperazin-1-yl} carbonyl butylcarbamoyle oxiran 2-carboxylaat en roert het mengsel. Vervolgens verzamelt men de waterige laag door afscheiding en destilleert	
15	onder verminderde druk ter verkrijging van 15,0 g ethyl (2R,3R)- α (s) 3-methyl 1-{4-(2,3,4-trimethoxyfenylmethyl)piperazin-1-yl} carbonyl butylcarbamoyle oxiran 2-carboxylaat halfsulfaat als een kleurloos kristal (onbrengst 98%).	
	IR(KBr)cm ⁻¹ : 1745, 1645, 895	
20	NMR(DMSO-d ₆ +D ₂ O) δ :	
0.90	(6H, m, (CH ₃) ₂ CH-)	
1.22	(3H, t, J=7Hz, -CO ₂ CH ₂ CH ₃)	
1.3 - 1.75	(3H, m, -CH ₂ CH-)	
2.6 - 3.0	(4H, m, -CON  N-)	
25 3.2 - 3.9	(17H, m, -CON  NCH ₂ -, )	



- 4.07 (2H, q, $J=7\text{Hz}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_2-$)
 4.62 (1H, m, $-\text{NHCHCO}-$)
 6.62 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, aromatisch proton)
 6.92 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, aromatisch proton)
 5 8.52 (1H, d, $J=7\text{Hz}$, $-\text{NHCO}-$)

$$[\alpha]_D^{25} = -42.0^\circ \quad (C=1.0, 1\text{NH}_2\text{SO}_4)$$

Onder ijskoeling voegt men 55,6 ml van een 0,48 N oplossing in ethanol van natriumhydroxyde toe aan 100 ml van een oplossing in ethanol van 14,0 g ethyl (2R,3R) 3- β -(s) 3-methyl 1-{4-(2,3,4-trimethoxyfenylmethyl)piperazin-1-yl carbonyl} butyl-carbamoyl oxiran 3-carboxylaat en roert het mengsel bij kamertemperatuur gedurende 2,5 uur. Men verwijdert ethanol door destillatie onder verminderde druk en voegt water toe. Men verwijdert eventueel onoplosbare stoffen door filtratie en concentreert het filtraat en droogt onder verminderde druk ter verkrijging van 13,5 g natrium (2R,3R) 3- β -(s) 3-methyl 1-{4-(2,3,4-trimethoxyfenylmethyl)piperazin-1-yl carbonyl} butylcarbamoyl oxiran 2-carboxylaat als een lichtgeel poeder in een opbrengst van 98%.

$$\text{IR(KBr)}\text{cm}^{-1}: 1620, 900$$

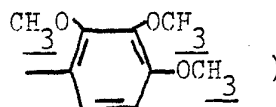
20 NMR(DMSO- d_6) δ :

$$0.90 \quad (6\text{H}, \text{m}, (\text{CH}_3)_2\text{CH}-)$$

$$1.30 - 1.70 \quad (3\text{H}, \text{m}, -\text{CH}_2\text{CH}-)$$

$$2.35 \quad (4\text{H}, \text{m}, -\text{CON} \begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2\text{CH}_2 \end{array} \text{N}-)$$

$$3.00 - 3.70 \quad (8\text{H}, \text{m}, -\text{CON} \begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2\text{CH}_2 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-, \quad \begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}-\text{CH} \end{array})$$



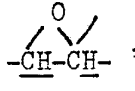
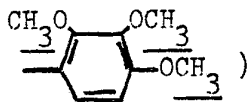
- 25 3.76 (9H, m, CH_3O and OCH_3)
 4.70 (1H, m, $-\text{NHCHCO}-$)

6.64 (1H, d, J=8Hz, aromatisch proton)
 6.88 (1H, d, J=8Hz, aromatisch proton)
 8.08 (1H, d, -NHCO-)
 $[\alpha]_D^{25} = -43.8^\circ$ (C=1, H₂O)

5 Men voegt 2 ml van een oplossing in aceton van 0,25 g oxaalzuurdihydraat toe aan 6 ml van een oplossing in aceton van 1.04 g ethyl (2R,3R) 3- β -(s) 3-methyl 1-{4-(2,3,4-trimethoxyfenylmethyl)piperazin-1-yl carbonyl} butylcarbamoyl oxiran 2-carboxylaat en verzamelt de neergeslagen kristallen door filtratie en droogt ter verkrijging van 0,99 g ethyl (2R,3R) 3- β -(s) 3-methyl 1-{4-(2,3,4-trimethoxyfenylmethyl)piperazin-1-yl carbonyl} butylcarbamoyl oxiran 2-carboxylaatoxalaat als een kleurloos kristal in een opbrengst van 81%.

smpt: 132 - 133° C onder ontleding
 15 IR(KBr)cm⁻¹: 1750, 1640, 900

NMR(DMSO-d₆-D₂O)δ:

0.87 (6H, m, (CH₃)₂CH-)
 1.22 (3H, t, J=7Hz, -CO₂CH₂CH₃)
 1.30 - 1.70 (3H, m, -CH₂CH-)
 20 2.50 - 2.90 (4H, m, -CON<CH₂CH₂>N-)
 3.30 - 3.90 (17H, m, -CON<CH₂CH₂>NCH₂-, ,
)

4.16 (2H, q, J=7Hz, -CO₂CH₂CH₃)
 4.72 (1H, m, -NHCHCO-)
 6.76 (1H, d, J=8Hz, aromatisch proton)
 25 7.05 (1H, d, J=8Hz, aromatisch proton)
 8.72 (1H, d, J=8Hz, -NHCHCO-)
 $[\alpha]_D^{25} = -37.6^\circ$ (C=0.99, H₂O)

Elementair analyse als $C_{28}H_{41}N_3O_{12}$:

berekend (%): C 54,98; H 6,76; N 6,87.

gemeten (%): C 54,80; H 6,87; N 6,89.

Voorbeeld X

- 5 Onder roeren en ijskoeling voegt men druppels-
gewijs 35 ml van een oplossing in ethanol van 1,82 g kaliumhydroxyde
toe aan 35 ml van een oplossing in ethanol van 6,09 g diëthyl
(2S,3S)-epoxysuccinaat. Men roert het mengsel gedurende de nacht
en koelt. Men verzamelt het neerslag door filtratie, wast met koude
10 ethanol en ether en droogt daarna ter verkrijging van 4,55 g van
een kaliumzout van monoëthyl (2S,3S)-epoxysuccinaat in een opbrengst
van 71%.

$$[\alpha]_D^{23} = +83.2^\circ (C=1, H_2O)$$

- Men lost 4,22 g van het kaliumzout van mono-
15 ethyl (2S,3S)-epoxysuccinaat op in 21 ml van een verzadigde wateri-
ge natriumchlorideoplossing onder roeren en ijskoeling, waarna men
2,14 ml geconcentreerd zoutzuur toevoegt. Men extraheert het mengsel
met 28 ml ethylacetaat, wast met een waterige verzadigde natrium-
chlorideoplossing, filtreert door een glasfilter met magnesiumsul-
20 faat erop en voert toe aan een reaktievat, waarin 2,45 g N-hydroxy-
succinimide is gebracht. Onder ijskoeling en roeren voegt men drup-
pelsgewijs 17 ml toe van een oplossing in ethylacetaat van 4,39 g
N,N'-dicyclohexylcarbodiimide bij een temperatuur van ten hoogste
15° C en roert bij kamertemperatuur gedurende 2 uur. Daarna voegt
25 men druppelsgewijs 17 ml toe van een oplossing in ethylacetaat van
8,07 g 1-L-leucyl-4-(2,3,4-trimethoxyfenylmethyl)piperazine en
roert het mengsel gedurende de nacht bij kamertemperatuur. Men
koelt de reactieoplossing weer met ijs, en verwijdert het neerslag
door filtratie. Men wast het filtraat met een waterige natriumbi-
30 carbonaatoplossing en een verzadigde natriumchlorideoplossing,
droogt boven magnesiumsulfaat en destilleert daarna onder vermin-
derde druk om het oplosmiddel te verwijderen, waarna men een gele
olieachtige viskeuze stof verkrijgt. Deze stof wordt gezuiverd
door silicagelkolomchromatografie (elutiemiddel chloroform:methanol
35 = 50:1) ter verkrijging van 7,40 g ethyl (2S,3S)-3-methyl 1-{4-

(2,3,4-trimethoxyfenylmethyl)piperazin-1-yl carbonyl} butylcarbamoyl_7oxiran 2-carboxylaar als een kleurloze olieachtige viskeuze stof in een opbrengst van 67%.

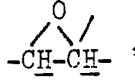
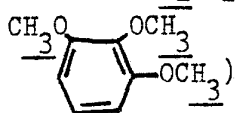
IR(KBr)cm⁻¹: 1755, 1685, 1630, 900

5 NMR(DMSO-d₆)δ:

0.90 (6H, m, (CH₃)₂CH-)

1.08 - 1.80 (6H, m, -CH₂CH₂-, -CO₂CH₂CH₃)

2.38 (4H, m, -CON<CH₂CH₂>N-)

3.20 - 4.00 (17H, m, -CON<CH₂CH₂>NCH₂-, , )

10 4.22 (2H, q, J=7.5Hz, -CO₂CH₂-)

4.84 (1H, m, -NHCHCO-)

6.78 (1H, d, J=8Hz, aromatisch proton)

7.03 (1H, d, J=8Hz, aromatisch proton)

8.72 (1H, d, J=8Hz, -NHCO-)

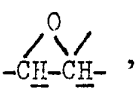
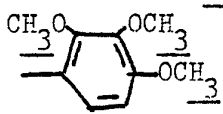
15 α -D²³ = +48.2° (C=1.0, ethanol)

Men voegt 6,13 ml 1 N zwavelzuur toe aan 11 ml van een oplossing in ether van 3,20 g ethyl (2S,3S) 3- α (s) 3-methyl 1-{4-(2,3,4-trimethoxyfenylmethyl)piperazin-1-yl carbonyl} - butylcarbamoyl_7oxiran 2-carboxylaar, zoals boven verkregen, en
20 roert het mengsel. Daarna verzamelt men de waterige laag door afscheiding en destilleert onder verminderde druk ter verkrijging van 3,32 g van het halfsulfaat van ethyl (2S,3S) 3- α (s) 3-methyl 1-{4-(2,3,4-trimethoxyfenylmethyl)piperazin-1-yl carbonyl} butylcarbamoyl_7oxiran 2-carboxylaar als een wit poeder in een opbrengst
25 van 95%.

IR(KBr)cm⁻¹: 1745, 1645, 895

NMR(DMSO-d₆+D₂O)δ:

0.88 (6H, m, (CH₃)₂CH-)

	1.24	(3H, t, J=7Hz, -CO ₂ CH ₂ CH ₃)
	1.3 - 1.75	(3H, m, -CH ₂ CH ₂ -)
	2.6 - 3.0	(4H, m, -CON < CH ₂ CH ₂ > N-)
	3.2 - 3.9	(17H, m, -CON < CH ₂ CH ₂ > NCH ₂ , )
		
5	4.24	(2H, q, J=7Hz, -CO ₂ CH ₂ -)
	4.84	(1H, m, -NHCHCO-)
	6.92	(1H, d, J=9Hz, aromatisch proton)
	7.22	(1H, d, J=9Hz, aromatisch proton)
	8.84	(1H, d, J=8Hz, -NHCO-)

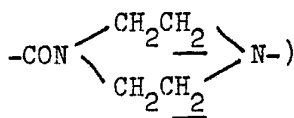
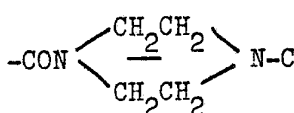
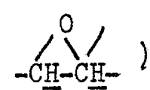
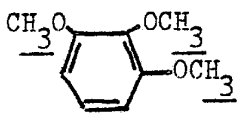
10 $\alpha_D^{20} = +47.3^\circ$ (C=1.0, H₂O)

Onder ijskoeling voegt men 4,15 ml van een 0,47 N oplossing in ethanol van natriumhydroxyde toe aan 7,5 ml van een oplossing in ethanol van 1,04 g ethyl (2S,3S) 3- α -(s) 3-methyl 1-{4-(2,3,4-trimethoxyfenylmethyl)piperazin-1-yl carbonyl} butylcarbamoyle oxiran 2-carboxylaate en roert het mengsel bij kamertemperatuur gedurende 2,5 uur. Na verwijdering van ethanol door destillatie onder verminderde druk, voegt men water toe en verwijdert eventuele onoplosbare stoffen door filtratie. Men concentreert het filtraat en droogt onder verminderde druk ter verkrijging van 1,00 g natrium (2S,3S) 3- α -(s) 3-methyl 1-{4-(2,3,4-trimethoxyfenylmethyl)piperazin-1-yl carbonyl} butylcarbamoyle oxiran 2-carboxylaate als een lichtgeel poeder in opbrengst van 97%.

IR(KBr)cm⁻¹: 1625, 895

NMR(DMSO-d₆) δ :

25	0.86	(6H, m, (CH ₃) ₂ CH-)
	1.20	(3H, m, -CH ₂ CH ₂ -)

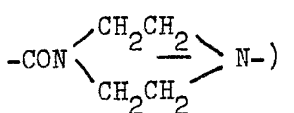
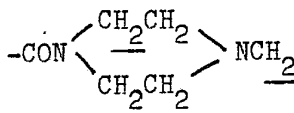
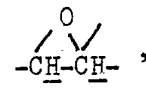
	2.34	(4H, m, -CON  N-)
	3.00 - 3.60	(8H, m, -CON  N-CH ₂ -, )
	3.70 - 3.85	(9H, m, )
	4.75	(1H, m, -NHCH-CO-)
5	6.72	(1H, d, J=8Hz, aromatisch proton)
	6.96	(1H, d, J=8Hz, aromatisch proton)
	8.12	(1H, d, -NHCO-)
	$[\alpha]_D^{25} = +29.3^\circ$ (C=0.99, H ₂ O)	

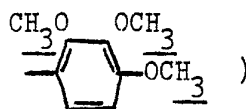
- Men voegt 2 ml van een oplossing in aceton van
- 10 0,25 g oxaalzuur-dihydraat toe aan 6 ml van een oplossing van aceton van 1,04 g ethyl (2S,3S) 3- β -(s) 3-methyl 1-{4-(2,3,4-trimethoxyfenylmethyl)piperazin-1-yl carbonyl}butylcarbamoyl γ -oxiran 2-carboxylaats en verzamelt de afgescheiden kristallen door filtratie en droogt ter verkrijging van 1,03 g van een oxalaat van ethyl (2S,3S)
- 15 3- β -(s) 3-methyl 1-{4-(2,3,4-trimethoxyfenylmethyl)piperazin-1-yl carbonyl}butylcarbamoyl γ -oxiran 2-carboxylaats als kleurloze kristallen in een opbrengst van 84%.

smpt: 132.5 - 133.5° C onder ontleding

IR: 1755, 1640, 900

20 NMR(DMSO-d₆+D₂O) δ :

	0.88	(6H, m, (CH ₃) ₂ CH-)
	1.24	(3H, t, J=7Hz, -CO ₂ CH ₂ CH ₃)
	1.30 - 1.70	(3H, m, -CH ₂ CH-)
	2.50 - 2.90	(4H, m, -CON  N-)
25	3.30 - 3.90	(17H, m, -CON  NCH ₂ -, )



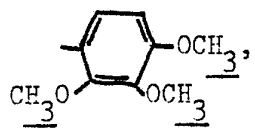
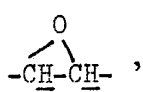
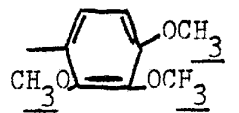
- 4.20 (2H, q, $J=7\text{Hz}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)
 4.80 (1H, m, $-\text{NHCHCO}-$)
 6.81 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, aromatisch proton)
 7.10 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, aromatisch proton)
 5 8.72 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, $-\text{NHCHCO}-$)
 $[\alpha]_D^{15} = +46.2^\circ$ ($C=1.01$, H_2O)
 Elementair analyse als $\text{C}_{28}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_{12}$:
 berekend (%): C 54,98; H 6,76; N 6,87.
 gemeten (%): C 54,87; H 6,69; N 6,76.

10 Voorbeeld XI

- Men lost 6,5 g van een monoisobutylester van epoxybarnsteen-
 zuur op in 40 ml ethylacetaat, waaraan men 4,0 g
 N-hydroxysuccinimide heeft toegevoegd. Onder roeren en ijskoeling
 voegt men 25 ml van een oplossing in ethylacetaat van 7,5 g N,N'-
 15 dicyclohexylcarbodiimide druppelsgewijs toe bij een temperatuur
 van ten hoogste 15°C en roert bij kamertemperatuur gedurende 2
 uur. Men voegt dan druppelsgewijs 25 ml van een oplossing in ethyl-
 acetaat van 13,1 g 1-L-leucyl 4-(2,3,4-trimethoxyfenylmethyl)pipe-
 razine toe en roert gedurende de nacht bij kamertemperatuur. Men
 20 koelt de reactieoplossing weer met ijs en verwijdt het neerslag
 door filtratie. Men wast het filtraat met een waterige natriumbi-
 carbonaatoplossing en een waterige verzadigde natriumchlorideoplos-
 sing, droogt boven magnesiumsulfaat en destilleert onder vermin-
 derde druk ter verwijdering van het oplosmiddel, waarna men een
 25 gele olieachtige viskeuze stof verkrijgt. Men zuivert deze stof
 door silicagelkolomchromatografie (elutiemiddel chloroform : metha-
 nol = 50:1) ter verkrijging van 10,5 g isobutyl trans β -(s) 3-
 methyl 1-{4-(2,3,4-trimethoxyfenylmethyl)piperazin-1-yl carbonyl}
 butylcarbamoyle oxiran 2-carboxylaat als een lichtgele olieachtige
 30 viskeuze stof in een opbrengst van 55%.

NMR (CDCl_3) δ :

0.84 - 1.04 (12H, m, $-\text{CH}_3 \times 4$)

	1.36 - 2.16	(4H, m, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{CH}_2-$, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{CH}_2-\text{O}-$)
	2.40 - 2.64	(4H, m, $-\text{CON} \begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2\text{CH}_2 \end{array} \text{N}-$)
	3.40 - 3.80	(8H, m, $-\text{CON} \begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2\text{CH}_2 \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-$, )
	3.88 - 4.12	(11H, m,  , $-\text{CO}_2\text{CH}_2-$)
5	5.04	(1H, m, $-\text{HN}-\text{CH}-\text{CO}-$)
	6.76	(1H, d, $J=9\text{Hz}$, aromatisch proton)
	6.96	(1H, m, $-\text{NHCO}-$)
	7.12	(1H, d, $J=9\text{Hz}$, aromatisch proton)
Op dezelfde wijze als in voorbeeld IX zet men		
10	het produkt om in een sulfaat ter verkrijging van een wit poeder	
	$\text{IR}(\text{KBr})\text{cm}^{-1}$: 1750, 1645, 900	
	$\text{NMR}(\text{DMSO}-d_6+\text{D}_2\text{O})\delta$:	
	0.90	(12H, m, $-\text{CH}_3 \times 4$)
	1.32 - 2.10	(4H, m, $>\text{CHCH}_2-$, $>\text{CHCH}_2-\text{O}-$)
15	2.64 - 2.96	(4H, m, $-\text{CON} \begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2\text{CH}_2 \end{array} \text{N}-$)
	3.40 - 4.00	(19H, m, $-\text{CON} \begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2\text{CH}_2 \end{array} \text{NCH}_2-$,  ,  , CO_2CH_2-)
	4.76	(1H, m, $-\text{HNCHCO}-$)
	6.81	(1H, d, $J=9\text{Hz}$, aromatisch proton)
	7.12	(1H, d, $J=9\text{Hz}$, aromatisch proton)
20	8.76	(1H, m, $-\text{CONH}-$)

Voorbeeld XII

Op dezelfde wijze als in voorbeeld IX verkrijgt men ethyl (2R,3R) 3- β -(s) 3-methyl 1-{4-(2-pyrimidinyl)piperazin-1-yl carbonyl} butylcarbamoyl_7oxiran-2-carboxylaat uit monoëthyl

5 (2R,3R) epoxysuccinaat en 1-L-leucyl 4-(2-pyrimidinyl)-piperazine.

IR(KBr) cm^{-1} : 1745, 1630, 1583, 900, 800

NMR(CDCl_3) δ :

	0.84 - 1.04	(6H, m, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$)	
	1.28	(3H, t, $J=7\text{Hz}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)	
10	1.36 - 1.72	(3H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}-$)	
	3.40 - 3.96	(10H, m, $-\text{N} \begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2\text{CH}_2 \end{array} \text{N}-$, $\begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ -\text{CH}-\text{CH}- \end{array}$)	
	4.19	(2H, q, $J=7\text{Hz}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)	
	4.94	(1H, m, $-\text{NHCHCO}-$)	
	6.45	(1H, m, aromatisch proton)	
15	6.77	(1H, d, $J=8\text{Hz}$, $-\text{NHCO}-$)	
	8.20	(2H, m, aromatisch proton)	
	$[\alpha]_D^{25} = -52^\circ$ (C=1.0, CHCl_3)		

Op dezelfde wijze als in voorbeeld IX hydrolyseert men ethyl (2R,3R) 3- β -(s) 3-methyl 1-{4-(2-pyrimidinyl)piperazin-1-yl carbonyl}-butylcarbamoyl_7oxiran 2-carboxylaat met natriumhydroxyde ter verkrijging van natrium (2R,3R)3- β -(s) 3-methyl 1-{4-(2-pyrimidinyl)piperazin-1-yl carbonyl} butylcarbamoyl_7oxiran-2-carboxylaat.

IR(KBr) cm^{-1} : 1680 - 1600, 1590, 900

25 NMR($\text{DMSO}-d_6$):

	0.90	(6H, m, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$)	
	1.51	(3H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}-$)	
	3.04 - 4.12	(10H, m, $-\text{CON} \begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2\text{CH}_2 \end{array} \text{N}-$, $\begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ -\text{CH}-\text{CH}- \end{array}$)	
	4.83	(1H, m, $-\text{NHCHCO}-$)	

6.67 (1H, m, aromatisch proton)
 8.40 (3H, m, aromatisch proton, -NHCO-)
 $[\alpha]_D^{20} = -44^\circ$ (C=1.0, H₂O)

Voorbeeld XIII

- 5 Op dezelfde wijze als in voorbeeld IX verkrijgt men ethyl (2S,3S) 3- β -(s) 3-methyl 1-{4-(2-pyrimidinyl)piperazin-1-yl carbonyl}-butylcarbamoyl-oxiran 2-carboxylaat uit monoëthyl (2S,3S) epoxysuccinaat en 1-L-leucyl 4-(2-pyrimidinyl)-piperazine.
 IR(KBr)cm⁻¹: 1745, 1630, 1583, 900, 800

10 NMR(CDCl₃) δ :

0.84 - 1.04 (6H, m, (CH₃)₂CH-)
 1.28 (3H, t, J=7Hz, -CO₂CH₂CH₃)
 1.36 - 1.72 (3H, m, -CH₂CH-)
 3.40 - 3.96 ..(10H, m, -N< $\begin{smallmatrix} \text{CH}_2\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2\text{CH}_2 \end{smallmatrix}$ >N-, $\begin{smallmatrix} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}-\text{CH} \end{smallmatrix}$)

- 15 4.19 (2H, q, J=7Hz, -CO₂CH₂CH₃)
 4.94 (1H, m, -NHCHCO-)
 6.45 (1H, m, aromatisch proton)
 6.95 (1H, d, J=8Hz, -NHCO-)
 8.20 (2H, m, aromatisch proton)

20 $[\alpha]_D^{20} = +78$ (C=1.0, CHCl₃)

- Op een dergelijke wijze als in voorbeeld IX hydrolyseert men ethyl (2S,3S) 3- β -(s) 3-methyl 1-{4-(2-pyrimidinyl)piperazin-1-yl carbonyl}-butylcarbamoyl-oxiran 2-carboxylaat met natriumhydroxyde tot natrium (2S,3S) 3- β -(s) 3-methyl 1-{4-(2-pyrimidinyl)piperazin-1-yl carbonyl}-butylcarbamoyl-oxiran 2-carboxylaat.
 25

IR(KBr)cm⁻¹ : 1680 - 1600, 1580, 890

NMR(DMSO-d₆):

- 0.91 (6H, m, (CH₃)₂CH-)
 1.51 (3H, m, -CH₂CH-)
 3.05 - 4.06 (10H, m, -CON< $\begin{smallmatrix} \text{CH}_2\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2\text{CH}_2 \end{smallmatrix}$ >N, $\begin{smallmatrix} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}-\text{CH} \end{smallmatrix}$)

- 4.86 (1H, m, -NH $\overset{|}{\text{C}}\text{HCO-}$)
 6.69 (1H, m, aromatisch proton)
 8.29 (1H, d, J=8Hz, -NH $\overset{|}{\text{C}}\text{HCO-}$)
 8.41 (2H, m, aromatisch proton)
 5 $[\alpha]_D^{25} = +38^\circ$ (C=1.0, H₂O)

Voorbeeld XIV

- Men lost 100 g N-(trans 2,3-epoxy 3-ethoxycarbo-
 nylpropionyl) L-leucine (IR(KBr)cm⁻¹: 1730, 1650, 900, NMR(CDCl₃):
 0.98 (6H, m, (CH₃)₂CH-), 1.32 (3H, t, J=7Hz, CH₃CH₂O-), 1.68 (3H,
 10 m, -CH₂ $\overset{|}{\text{C}}\text{H-}$), 3.42 - 3.83 (2H, m, - $\overset{\text{O}}{\underset{|}{\text{C}}}\text{HCH-}$), 4.26 (2H, q, J=7Hz,
 CH₃CH₂O-), 4.60 (1H, m, -NH $\overset{|}{\text{C}}\text{HCO-}$), 6.74 (0.5H, d, J=8Hz,
 -NH $\overset{|}{\text{C}}\text{HCO-}$), 6.91 (0.5H, d, J=8Hz, -NH $\overset{|}{\text{C}}\text{HCO-}$), 9.76 (1H, s, -CO₂H)) op in
 15 ml ethylacetaat en voegt 0,421 g N-hydroxysuccinimide toe en
 roert voldoende. Terwijl men de oplossing koelt voegt men druppels-
 15 gewijs 5 ml toe van een oplossing in ethylacetaat van 0,754 g
 N,N'-dicyclohexylcarbodiimide. Men roert het mengsel bij kamertem-
 peratuur gedurende 3 uur en koelt weer en voegt druppelsgewijs
 4,5 ml toe van een oplossing in ethylacetaat van 0,974 g trimetazi-
 dine. Men roert het mengsel gedurende de nacht bij kamertemperatuur.
 20 Men koelt het mengsel weer en verwijdert eventuele onoplosbare
 stoffen door filtratie. Men wast het filtraat met een waterige ver-
 zadigde natriumbicarbonaatoplossing en een verzadigde natriumchlo-
 rideoplossing, droogt boven natriumsulfaat en destilleert dan ter
 verwijdering van het oplosmiddel, waarbij men een lichtgele olie-
 25 achtige stof verkrijgt. Men zuivert de stof door silicagelkolom-
 chromatografie (elutiemiddel chloroform : methanol = 50:1) ter
 verkrijging van 1,70 g ethyl trans 3- $\underset{|}{/}$ (s) 3-methyl 1-{4-(2,3,4-
 trimethoxyfenylmethyl)piperazin-1-yl carbonyl} butylcarbamoyl $\underset{|}{/}$ oxiran
 2-carboxylaat als een kleurloze olieachtige viskeuze stof in een
 30 opbrengst van 89%.

Proefvoorbeeld I

Effekten tegen een experimenteel hartinfarct.

- Witte mannelijke konijnen met een gewicht van
 ongeveer 2 kg werden weggemaakt met pentobarbitalnatrium (35 mg/kg,
 35 intraveneus). De borstkas van elk dier werd opengesneden onder

kunstmatige ademhaling en de naar omlaag gaande voorste ader werd afgebonden (ongeveer 7 mm beneden het begin ervan). Vierentwintig uur later werd het hart eruit genomen en werd er een schijfje van 2 mm dikte gesneden uit een hartspier tussen de harttop en het
5 afgebonden gedeelte en gekleurd om de door infarct aangetaste gedeelten te onderscheiden door een fosforylasereactie, waarna het gebied van het afgestorven gedeelte werd berekend door vlakke meetkunde. Medicamenten werden toegediend 5 minuten voor de afbinding (T/2 mg/kg, intraveneus), kontinu vanaf onmiddellijk na de
10 afbinding tot 1 uur later (T/4 mg/kg per uur door konstante toedruppeling), 2 uur na het afbinden (T/8 mg/kg, intraveneus) en 3 uur na het afbinden (T/8 mg/kg, intraveneus). Elk medikament werd toegediend in de vorm van een fysiologische zoutoplossing. Wanneer de stof nauwelijks oplosbaar was, werd zij gebruikt in de
15 vorm van een zout. Aan een blanco groep werd een fysiologische zoutoplossing toegediend (T betekent een totale hoeveelheid toediening).

De verkregen resultaten worden getoond in de volgende tabel 1.

Tabel 1

Verbindingen	toegediende hoeveelheden T (mg/kg, i.v.)	aantal gevallen	sterftecijfer (gemiddelde ± S.E.%)	snelheden (%)
Blankogroep zonder toe- gediend medikament	-	20	14.9±0.7	-
1	80	8	11.2±0.5	24.8
2	200	8	11.9±0.6	20.1
3	200	8	11.9±0.8	20.1
4	200	8	10.5±0.9	29.5
5	200	8	11.8±0.9	20.8
6	100	8	11.1±0.6	25.5
7	200	8	11.6±0.7	22.1
8	200	8	11.1±0.8	25.5
Blankogroep zonder toe- gediend medikament	-	20	14.1±1.0	-
9	40	8	14.1±1.0	18.4
10	40	8	10.5±1.1	25.5
11	40	8	10.0±1.0	29.1
12	40	8	11.3±1.2	19.9
13	200	8	9.8±0.9	30.5
14	200	8	10.7±0.9	24.1
15	200	8	11.1±0.7	23.0
16	200	8	10.7±0.4	26.0
Blankogroep zonder toe- gediend medikament	-	20	14.6±1.0	-

Propranolol	1	8	13.7±1.1	6.2
hydrochloride (merk:	2	7	11.2±1.0	23.3
INDERAL	4	8	10.7±1.1	26.7
INJECTION)				

Verapanil hydrochloride (opgelost in een fysiolo- gische zout- oplossing)	2	10	11.0±1.3	24.7
--	---	----	----------	------

Verbindingen:

- 1: Natrium trans 3- $\overline{\text{L}}$ (s) 1-(4-difenylmethylpiperazin-1-yl carbonyl 3-methyl butylcarbamoyl_7oxiran-2-carboxylaar;
- 2: Natrium trans 3- $\overline{\text{L}}$ (s) 1-(4-benzylpiperazin-1-yl carbonyl) 3-methylbutylcarbamoyl_7oxiran-2-carboxylaar;
- 3: Natrium trans 3- $\overline{\text{L}}$ (s) 1-{4-(4-methoxyfenylmethyl)piperazin-1-yl carbonyl} 3-methylbutylcarbamoyl_7oxiran-2-carboxylaar;
- 4: Natrium trans 3- $\overline{\text{L}}$ (s) 3-methyl-1-{4-(2,3,4-trimethoxyfenylmethyl)piperazin-1-yl carbonyl} butylcarbamoyl_7oxiran 2-carboxylaar;
- 5: Natrium trans 3- $\overline{\text{L}}$ (s) 1-(4-ethylpiperazin-1-yl carbonyl) 3-methylbutylcarbamoyl_7oxiran 2-carboxylaar;
- 6: Natrium trans 3- $\overline{\text{L}}$ (s) 1-(4-cinnamylpiperazin-1-yl carbonyl) 3-methylbutylcarbamoyl_7oxiran 2-carboxylaar;
- 7: Natrium trans 3- $\overline{\text{L}}$ (s) 1-{4-(2-pyridyl)piperazin-1-yl carbonyl} 3-methylbutylcarbamoyl_7oxiran 2-carboxylaar;
- 8: Natrium trans 3- $\overline{\text{L}}$ (s) 3-methyl 1-{4-(2-pyrimidinyl)piperazin-1-yl carbonyl} butylcarbamoyl_7oxiran-2-carboxylaar;
- 9: Isobutyl trans 3- $\overline{\text{L}}$ (s) 3-methyl 1-{4-(2,3,4-trimethoxyfenylmethyl)piperazin-1-yl carbonyl} butylcarbamoyl_7oxiran 2-carboxylaar halfsulfaat;
- 10: Ethyl trans 3- $\overline{\text{L}}$ (s) 3-methyl 1-{4-(2,3,4-trimethoxyfenylmethyl)piperazin-1-yl carbonyl} butylcarbamoyl_7oxiran 2-carboxylaar halfsulfaat;
- 11: Ethyl (2R,3R) 3- $\overline{\text{L}}$ (s) 3-methyl 1-{4-(2,3,4-trimethoxyfenylmethyl)piperazin-1-yl carbonyl} butylcarbamoyl_7oxiran 2-carboxylaar halfsulfaat;

- 12: Ethyl (2S,3S) 3- β -(s) 3-methyl 1-{4-(2,3,4-trimethoxyfenyl-methyl)piperazin-1-yl carbonyl} butylcarbamoyle oxiran-2-carboxylaatsulfaat;
- 13: Natrium (2R,3R) 3- β -(s) 3-methyl 1-{4-(2,3,4-trimethoxyfenyl-methyl)piperazin-1-yl carbonyl} butylcarbamoyle oxiran carboxylaatsulfaat;
- 14: Natrium (2S,3S) 3- β -(s) 3-methyl 1-{4-(2,3,4-trimethoxyfenyl-methyl)piperazin-1-yl carbonyl} butylcarbamoyle oxiran-2-carboxylaatsulfaat;
- 15: Natrium (2R,3R) 3- β -(s) 3-methyl 1-{4-(2-pyrimidinyl)piperazin-1-yl carbonyl} butylcarbamoyle oxiran-2-carboxylaatsulfaat;
- 16: Natrium (2S,3S) 3- β -(s) 3-methyl 1-{4-(2-pyrimidinyl)piperazin-1-yl carbonyl} butylcarbamoyle oxiran-2-carboxylaatsulfaat.

Het blijkt, dat de blankogroep, waaraan geen medikament is toegevoegd, een sterftecijfer vertoont van ongeveer 14,1-14,9%, terwijl de groep, waaraan de medikamenten volgens de uitvinding zijn toegediend, een sterftecijfer vertonen van 9,8-11,9%. Hierdoor wordt bevestigd, dat de medikamenten aanzienlijk effectief zijn om het sterftecijfer te drukken.

Proefvoorbeeld II

Akute giftigheidsproef

ddN-type mannelijke muizen met een gewicht van 20-28 g werden gebruikt voor intraveneuze toediening van medikamenten in de staart. De verkregen resultaten worden getoond in tabel 2.

Tabel 2

Verbindingen	LD50 muis (mg/kg i.v.)
=====	
Blankogroep zonder toegediend medikament	-

1	174
2	MLD>1125
3	MLD>1125
4	MLD>1125
5	MLD>1125
6	MLD=1000-1125
7	MLD>1125
8	MLD>1125
=====	
Blankogroep zonder toegediend medikament	-

9	440
10	-
11	374
12	345
13	MLD>1125
14	MLD>1125
15	MLD>1125
16	MLD>1125
=====	
Blankogroep zonder toegediend medikament	-

Propranololhydrochloride (merk: INDERAL INJECTION)	28

Verapanilhydrochloride (opgelost in een fysiolo- gische zoutoplossing)	15

Verbindingen:

De verbindingen 1-16 zijn dezelfde als weergegeven in tabel 1.

Het blijkt, dat zelfs wanneer men de medikamenten volgens de uitvinding toedient in een hoeveelheid tot wel 1 g/kg diergewicht er geen bijzondere veranderingen worden waargenomen bij de proefdieren in de meeste gevallen. Hierdoor wordt dus bevestigd, dat de stoffen volgens de uitvinding een hoge veiligheidsgraad hebben.

10 Voorbeeld XV

Medische receptering (tabletten)

Men bereidt met een vlies beklede tabletten, die de volgende samenstelling per tablet (220 mg) hebben:

15	Natrium trans 3-/(s) 3-methyl 1-{4-(2-pyrimidinyl) piperazin-1-yl carbonyl}butylcarbamoyl_7oxiran-2-carboxylaat	50 mg
	Lactose	100 mg
	Kristalcellulose	50 mg
	Magnesiumstearaat	1 mg
20	Hydroxypropylmethylcellulose	15 mg
	Hydroxypropylcellulose	4 mg

Men kan andere verbindingen volgens de uitvinding, die nuttig zijn als de actieve ingrediënten, vormen tot met een foelie beklede tabletten volgens hetzelfde recept.

25 Voorbeeld XVI

Medisch recept (korrels)

Men vervaardigt korrels met de volgende samenstelling per gram van de korrels.

30	Natrium trans 3-/(s) 1-(4-difenylmethyl)piperazin-1-yl carbonyl) 3-methylbutylcarbamoyl_7oxiran 2-carboxylaat	200 mg
	Lactose	500 mg
	Maïszetmeel	300 mg

Men kan andere verbindingen volgens de uitvinding, die nuttig zijn als de actieve ingrediënt, in de vorm brengen

van korrels volgens hetzelfde recept.

Voorbeeld XVII

Medisch recent (injecties)

a) Men vervaardigt ampullen met de volgende samenstelling per

5 ampul:

Natrium trans 3- β -(s) 3-methyl 1-{4-(2,3,4-trimethoxy-
fenylmethyl)piperazin-1-yl carbonyl} butylcarbamoyl-7
oxiran 2-carboxylaate 100 mg
Kalium hydrogeenfosfaatbufferoplossing
(0,4M oplossing) 1 ml

Men voegt gesteriliseerd gedestilleerd water
toe aan de bovengenoemde samenstelling om de totale hoeveelheid
te brengen op 10 ml.

b) Men vervaardigt ampullen met de volgende samenstelling per

15 ampul:

Ethyl (2R,3R) 3- β -(s) 3-methyl 1-{4-(2,3,4-trimethoxy-
fenylmethyl)piperazin-1-yl carbonyl} butylcarbamoyl-7
oxiran 2-carboxylaate halfsulfaat 20 mg

Men voegt gesteriliseerd gedestilleerd water
toe aan de bovengenoemde samenstelling om de totale hoeveelheid
op 10 ml te brengen.

Andere verbindingen volgens de uitvinding, die
nuttig zijn als de actieve ingrediënt, kunnen in de vorm van in-
jecties gebracht worden door dergelijke recenten.

Conclusies

1. Farmaceutische verbinding, met het kenmerk, dat deze de formule 1 heeft, waarin R_1 waterstof of een rechte of vertakte alkylgroep met 1-4 koolstofatomen en R_2 een rechte of vertakte alkylgroep met 1-4 koolstofatomen, een groep van de formule 1a, 1b, 1c, 1d of 1e, en n een getal is van 0-3, of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan.

2. Verbinding volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat deze een epoxygroep heeft met een (2R,3R)-configuratie.

3. Verbinding volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat deze een epoxygroep heeft met een (2S,3S)-configuratie.

4. Verbinding volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat deze de formule 10 heeft, waarin R_1 een waterstofatoom of een rechte of vertakte alkylgroep met 1-4 koolstofatomen is.

5. Verbinding volgens conclusie 4, met het kenmerk, dat deze de formule 11 heeft, waarin R_1 waterstof of een rechte of vertakte alkylgroep met 1-4 koolstofatomen voorstelt.

6. Verbinding volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat het trans 3- $\overline{\text{L}}$ (s) 3-methyl 1-{4-(2,3,4-trimethoxyfenylmethyl)piperazin-1-yl carbonyl} butylcarbamoyle oxiran 2-carbonzuur is.

7. Verbinding volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat het (2R,3R) 3- $\overline{\text{L}}$ (s) 3-methyl 1-{4-(2,3,4-trimethoxyfenylmethyl)piperazin-1-yl carbonyl} butylcarbamoyle oxiran 2-carbonzuur is.

8. Verbinding volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat het ethyl trans 3- $\overline{\text{L}}$ (s) 3-methyl 1-{4-(2,3,4-trimethoxyfenylmethyl)piperazin-1-yl carbonyl} butylcarbamoyle oxiran 2-carboxylaat is.

9. Verbinding volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat het ethyl (2R,3R) 3- $\overline{\text{L}}$ (s) 3-methyl 1-{4-(2,3,4-trimethoxyfenylmethyl)piperazin-1-yl carbonyl} butylcarbamoyle oxiran 2-carboxylaat is.

10. Verbinding volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat het trans 3- $\overline{\text{L}}$ (s) 3-methyl 1-{4-(2-pyrimidinyl)piperazin-1-yl carbonyl} butylcarbamoyle oxiran 2-carboxylaat is.

zin-1-yl carbonyl} butylcarbamoylexiran 2-carbonzuur is.

11. Verbinding volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat het (2S,3S) 3-/(s) 3-methyl 1-{4-(2-pyrimidinyl) piperazin-1-yl carbonyl} butylcarbamoylexiran 2-carbonzuur is.

5 12. Werkwijze ter bereiding van een verbinding van de formule 1, waarin R_1 waterstof of een rechte of vertakte alkylgroep met 1-4 koolstofatomen, R_2 een rechte of vertakte alkylgroep met 1-4 koolstofatomen, een groep van de formule 1a, 1b, 1c, 1d of 1e, en n een getal van 0-3 voorstelt, of een farmaceutisch
10 aanvaardbaar zout daarvan, met het kenmerk, dat men een verbinding van de formule 6, waarin R_4 een rechte of vertakte alkylgroep is met 1-4 koolstofatomen, of een reactief derivaat daarvan, laat reageren met een verbinding van de formule 5, waarin R_2 de eerder gegeven betekenis heeft, ter verkrijging van een verbinding van de
15 formule 7, waarin R_2 en R_4 de eerder gegeven betekenis hebben, en desgewenst het esterresidu van de laatstgenoemde verbinding verwijdert.

13. Werkwijze volgens conclusie 12, met het kenmerk, dat men een optisch actieve enoxygroepbevattende verbinding van de formule 6 of een reactief derivaat daarvan laat reageren met een verbinding van de formule 5.

14 Werkwijze ter bereiding van een verbinding van de formule 1, waarin R_1 waterstof of een rechte of vertakte alkylgroep met 1-4 koolstofatomen, en R_2 een rechte of vertakte
25 alkylgroep met 1-4 koolstofatomen, of een groep van de formule 1a, 1b, 1c, 1d of 1e voorstelt, en n een getal is van 0-3, of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan, met het kenmerk, dat men een verbinding van de formule 8, waarin R_4 een rechte of vertakte alkylgroep is met 1-4 koolstofatomen, of een reactief derivaat daarvan,
30 laat reageren met een verbinding van de formule 3, waarin R_2 de eerder gegeven betekenis heeft, ter verkrijging van een verbinding van de formule 7, waarin R_2 en R_4 de eerder gegeven betekenis hebben, en desgewenst het esterresidu van de laatstgenoemde verbinding verwijdert.

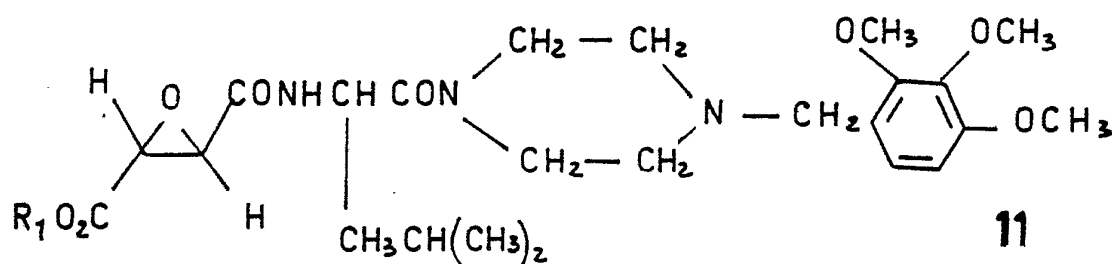
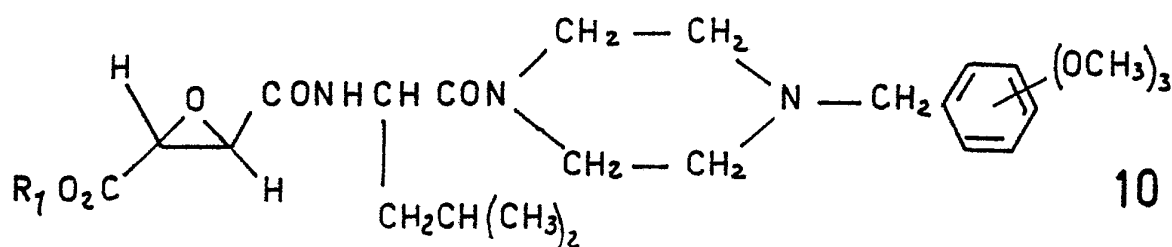
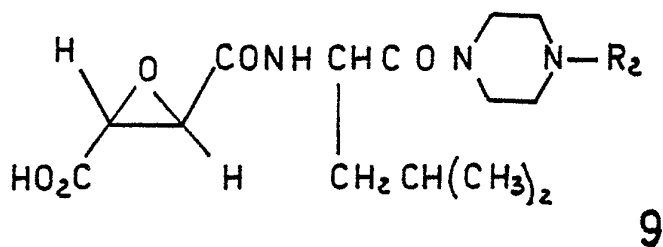
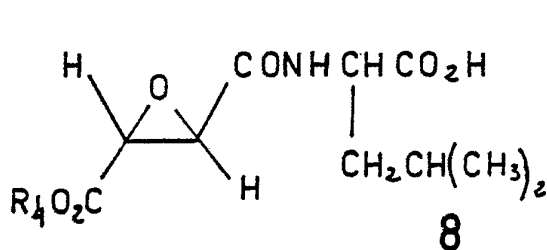
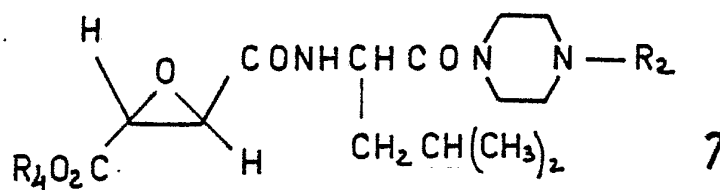
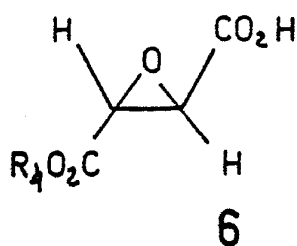
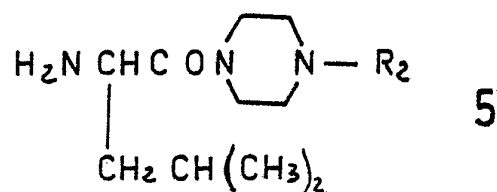
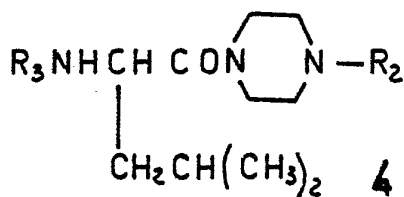
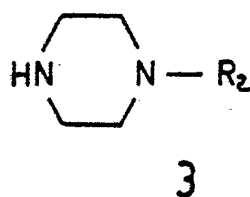
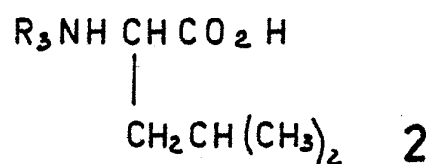
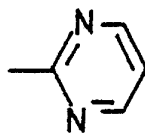
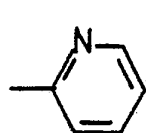
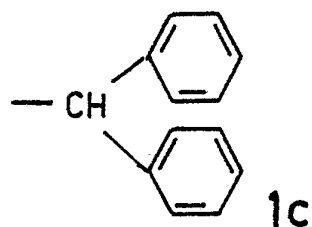
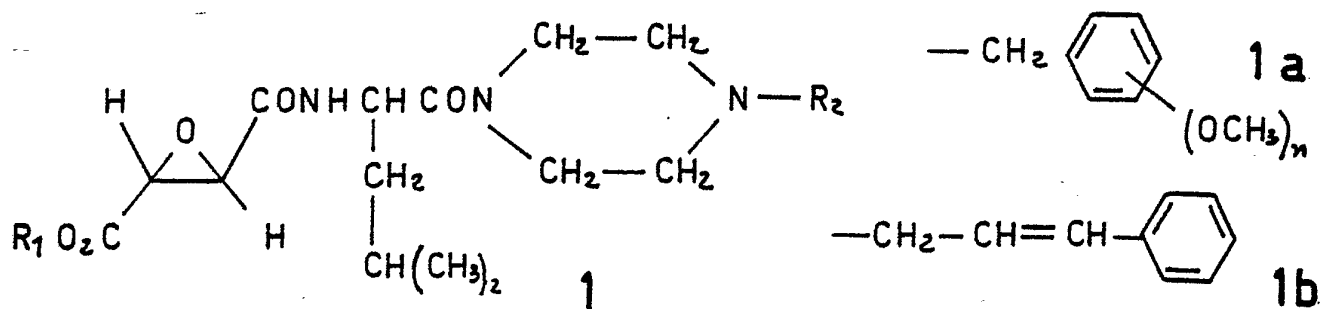
35 15. Werkwijze volgens conclusie 14, met het

kenmerk, dat men een optisch aktieve epoxygroepbevattende verbinding van de formule 8 of een reaktief derivaat daarvan laat reageren met een verbinding van de formule 3.

16. Medicijn ter voorkoming of genezing van
- 5 hartinfarct, met het kenmerk, dat dit als aktieve ingrediënt een verbinding bevat van de formule 1, waarin R_1 waterstof of een rechte of vertakte alkylgroep met 1-4 koolstofatomen, en R_2 een rechte of vertakte alkylgroep met 1-4 koolstofatomen, of een groep van de formule 1a, 1b, 1c, 1d of 1e voorstelt en n een getal is van 0-3,
- 10 of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan.

8201509

122



8201509

Nippon Chemiphar Co., Ltd., te Tokio, Japan