



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑪ CH 650 504 A5

⑤① Int. Cl.⁴: C 07 D 303/48
C 07 D 405/12
A 61 K 31/495

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

// (A 61 K 31/495, 31:335)

⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑳ Gesuchsnummer: 2213/82

⑦③ Inhaber:
Nippon Chemiphar Co., Ltd., Chiyoda-ku/Tokyo (JP)

㉒ Anmeldungsdatum: 08.04.1982

⑦② Erfinder:
Masaki, Tomoh, Niihari-gun/Ibaragi-ken (JP)
Kamishiro, Toshiro, Misato-shi/Saitama-ken (JP)
Okazoe, Takashi, Misato-shi/Saitama-ken (JP)
Kumakura, Koichi, London (GB)
Masaki, Mitsuo, Chiba-shi/Chiba-ken (JP)

③⑩ Priorität(en): 10.04.1981 JP 56-53116

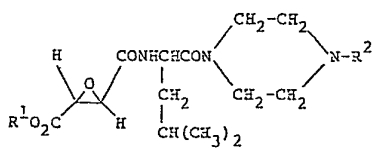
㉔ Patent erteilt: 31.07.1985

④⑤ Patentschrift veröffentlicht: 31.07.1985

⑦④ Vertreter:
Kirker & Cie SA, Genève

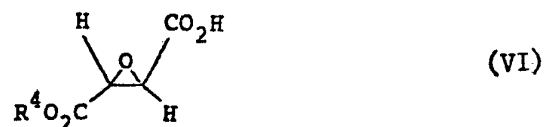
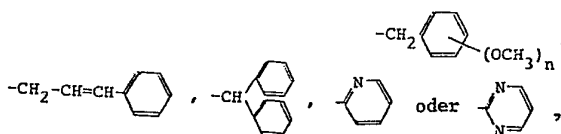
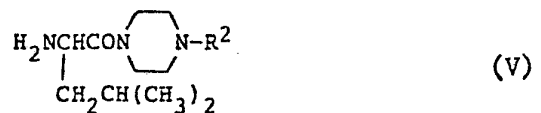
⑤④ Piperazinderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und sie enthaltende Arzneimittel.

⑤⑦ Piperazinderivate der Formel



worin R¹ ein Wasserstoffatom oder eine geradkettige oder verzweigt-kettige Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und R² eine geradkettige oder verzweigt-kettige Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,

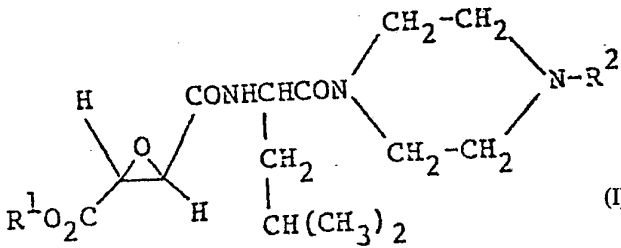
Zwecks Herstellung dieser Verbindungen wird insbesondere eine Verbindung der Formel VI mit einer Verbindung der Formel V, deren Symbole in Anspruch 12 definiert sind, umgesetzt. Erwünschtenfalls wird anschliessend die Estergruppe R⁴ entfernt.



worin n eine ganze Zahl von 0 bis 3 darstellt, bedeuten, und ihre pharmazeutisch verträglichen Salze, stellen wertvolle Wirkstoffe zur Inhibierung des Myokardinfarkts dar.

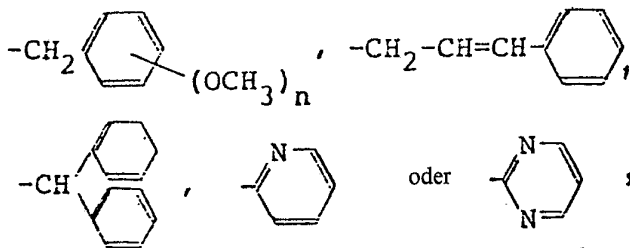
PATENTANSPRÜCHE

1. Piperazinderivat, gekennzeichnet durch die allgemeine Formel



worin bedeuten:

R¹ ein Wasserstoffatom oder eine geradkettige oder verzweigt-kettige Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und R² eine geradkettige oder verzweigt-kettige Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,

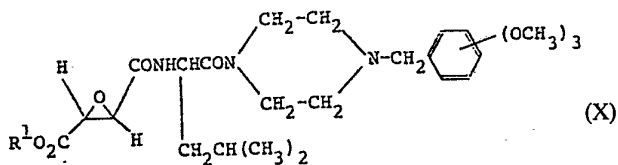


worin n eine ganze Zahl von 0 bis 3 darstellt, sowie seine pharmazeutisch verträglichen Salze.

2. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie eine Epoxygruppe mit einer (2R,3R)-Konfiguration aufweist.

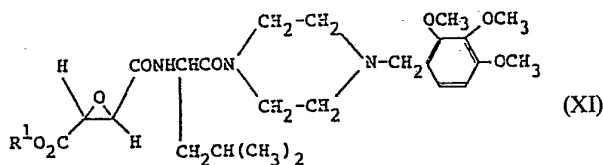
3. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie eine Epoxygruppe mit einer (2S,3S)-Konfiguration aufweist.

4. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, gekennzeichnet durch die allgemeine Formel



worin R¹ ein Wasserstoffatom oder eine geradkettige oder verzweigt-kettige Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet.

5. Verbindung nach Anspruch 4 gekennzeichnet durch die allgemeine Formel



worin R¹ ein Wasserstoffatom oder eine geradkettige oder verzweigt-kettige Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet.

6. trans-3-[(s)-3-Methyl-1-[4-(2,3,4-trimethoxyphenylmethyl)piperazin-1-yl-carbonyl]butylcarbamoyl]oxiran-2-carbonsäure als Verbindung nach Anspruch 1.

7. (2R,3R)-3-[(s)-3-Methyl-1-[4-(2,3,4-trimethoxyphenylmethyl)piperazin-1-yl-carbonyl]butylcarbamoyl]oxiran-2-carbonsäure als Verbindung nach Anspruch 1.

8. Äthyl-trans-3-[(s)-3-methyl-1-[4-(2,3,4-trimethoxyphenyl-

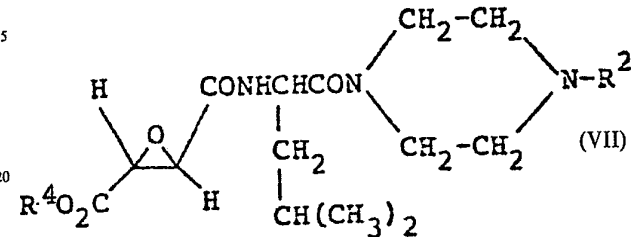
methyl)piperazin-1-yl-carbonyl]butylcarbamoyl]oxiran-2-carboxylat als Verbindung nach Anspruch 1.

9. Äthyl-(2R,3R)-3-[(s)-3-methyl-1-[4-(2,3,4-trimethoxyphenylmethyl)piperazin-1-yl-carbonyl]butylcarbamoyl]oxiran-2-carboxylat als Verbindung nach Anspruch 1.

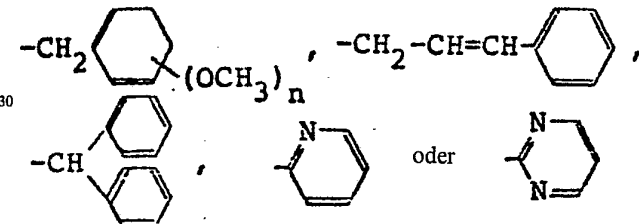
10. trans-3-[(s)-3-Methyl-1-[4-(2-pyrimidinyl)piperazin-1-yl-carbonyl]butylcarbamoyl]oxiran-2-carbonsäure als Verbindung nach Anspruch 1.

11. (2S,3S)-3-[(s)-3-Methyl-1-[4-(2-pyrimidinyl)piperazin-1-yl-carbonyl]butylcarbamoyl]oxiran-2-carbonsäure als Verbindung nach Anspruch 1.

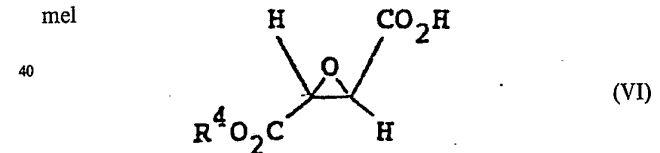
12. Verfahren zur Herstellung eines Piperazinderivats der nachstehend angegebenen allgemeinen Formel



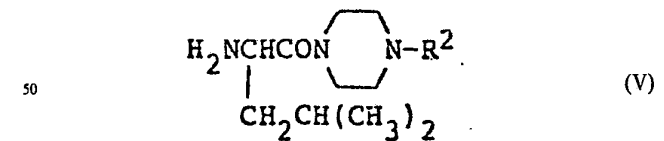
worin R⁴ eine geradkettige oder verzweigt-kettige Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und R² eine geradkettige oder verzweigt-kettige Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,



worin n eine ganze Zahl von 0 bis 3 darstellt, bedeuten, oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel



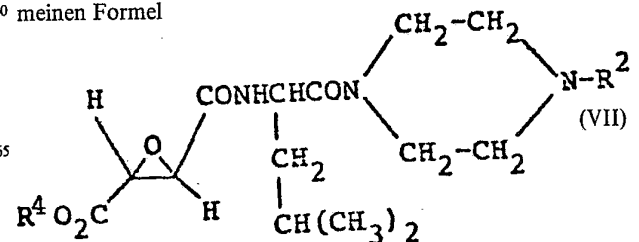
worin R⁴ die oben angegebene Bedeutung hat, oder ein funktionelles reaktionsfähiges Derivat davon mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



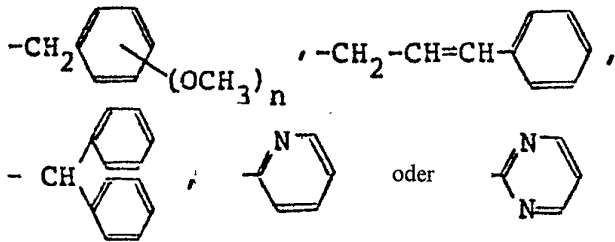
worin R² die oben angegebene Bedeutung hat, umsetzt.

13. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass man eine optisch aktive Epoxygruppe enthaltende Verbindung der Formel (VI) oder ein reaktionsfähiges Derivat davon mit einer Verbindung der Formel (V) umsetzt.

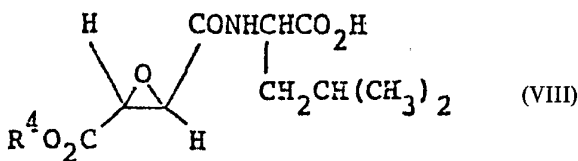
14. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel



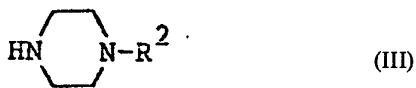
worin R^4 eine geradkettige oder verzweigt-kettige Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und R^2 eine geradkettige oder verzweigt-kettige Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,



worin n eine ganze Zahl von 0 bis 3 darstellt, bedeuten, oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel



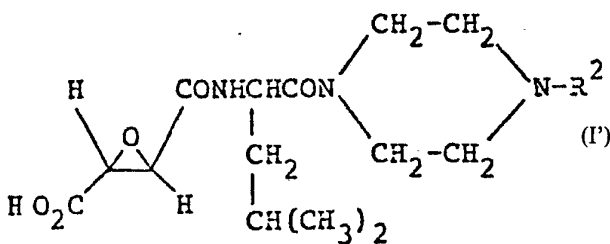
worin R^4 die oben angegebene Bedeutung hat, oder ein funktionelles reaktionsfähiges Derivat davon mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



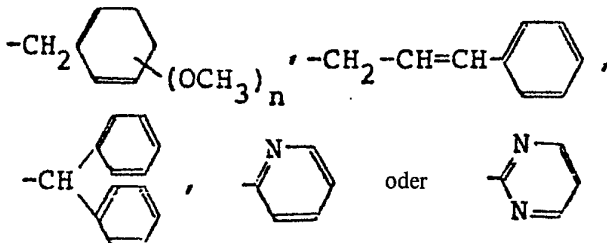
worin R^2 die oben angegebene Bedeutung hat, umsetzt.

15. Verfahren nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass man eine optisch aktive Epoxygruppe enthaltende Verbindung der Formel (VIII) oder ein reaktionsfähiges Derivat davon mit einer Verbindung der Formel (III) umsetzt.

16. Verfahren zur Herstellung eines Piperazinderivats der nachstehend angegebenen allgemeinen Formel (I')



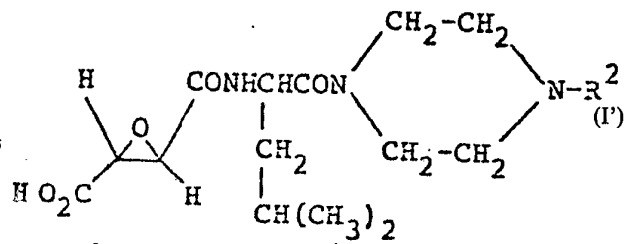
worin R^2 eine geradkettige oder verzweigt-kettige Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,



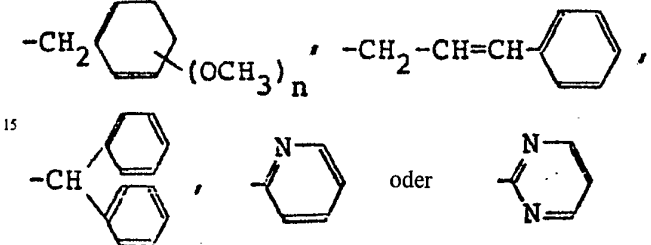
worin n eine ganze Zahl von 0 bis 3 darstellt, bedeuten, oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel (VII) gemäss dem Verfahren nach Anspruch 12 herstellt und den Esterrest aus der erhaltenen Verbindung entfernt.

17. Verfahren zur Herstellung eines Piperazinderivats der nachstehend angegebenen allgemeinen Formel (I')

5



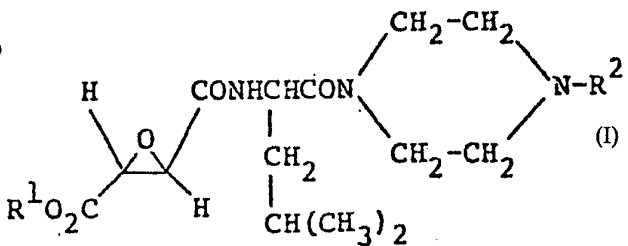
worin R^2 eine geradkettige oder verzweigt-kettige Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,



worin n eine ganze Zahl von 0 bis 3 darstellt, bedeuten, oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel (VII) gemäss dem Verfahren nach Anspruch 14 herstellt und den Esterrest aus der erhaltenen Verbindung entfernt.

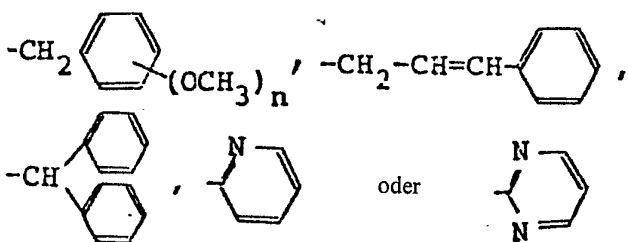
18. Arzneimittel zur Verhinderung oder Behandlung des Myokardinfarkts, dadurch gekennzeichnet, dass es als aktiven Bestandteil ein Piperazinderivat der allgemeinen Formel

30



worin R^1 ein Wasserstoffatom oder eine geradkettige oder verzweigt-kettige Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und R^2 eine geradkettige oder verzweigt-kettige Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen

40



worin n eine ganze Zahl von 0 bis 3 darstellt, bedeuten, oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon enthält.

55

Die Erfindung betrifft neue Piperazinderivate, ein Verfahren zur Herstellung dieser Piperazinderivate sowie diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, die brauchbar sind zur Verhinderung oder Behandlung des Myokardinfarkts.

Es besteht die Tendenz, dass die Anzahl der Patienten mit einem Myokardinfarkt zunimmt mit zunehmendem Alter der Bevölkerung. Deshalb hat die medizinische Verhinderung und Behandlung des Myokardinfarkts vom Standpunkt des nationalen Gesundheitsschutzes aus betrachtet eine grosse Bedeutung.

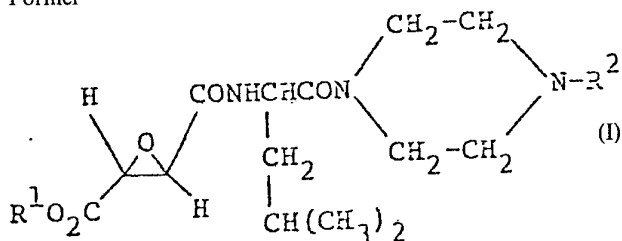
Es ist jedoch selbst mit der modernen medizinischen Wissenschaft extrem schwierig, den Myokardinfarkt medizinisch zu verhindern oder zu behandeln. Das derzeit vorherrschende Ver-

fahren zur medizinischen Verhinderung und Behandlung des Myokardinfarkts besteht darin, Arzneimittel zur Bekämpfung (Kontrolle) oder Heilung der Herzinsuffizienz, der Arrhythmie oder der ischämischen Herzerkrankung, die den Myokardinfarkt mit sich bringt, zu verabreichen. Dadurch wird die Entwicklung von Arzneimitteln angeregt, die wirksam sind zur medizinischen Verhinderung oder Behandlung des Myokardinfarkts.

Seit langem ist man auf der Suche nach Arzneimitteln mit einer verbesserten medizinischen Wirksamkeit (Aktivität) in bezug auf die Verhinderung oder Heilung (Behandlung) des Myokardinfarkts. Dabei ist es überraschend gelungen, einige neue Verbindungen der weiter unten angegebenen allgemeinen Formel (I) zu synthetisieren, die, wie gefunden wurde, eine deutliche verbesserte Inhibierungsaktivität gegen dem Myokardinfarkt aufweisen und einen hohen Grad der Sicherheit bieten. Darauf beruht die vorliegende Erfindung.

Ziel der vorliegenden Erfindung war es, neue Piperazinderivate und pharmazeutisch verträgliche Salze davon zu entwickeln. Ziel der Erfindung war es ferner, ein Verfahren zur Herstellung dieser Piperazinderivate und ihrer pharmazeutisch verträglichen Salze zu finden. Ein weiteres Ziel der Erfindung bestand darin, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel zu entwickeln, die sehr nützlich sind für die Verhinderung des Myokardinfarkts.

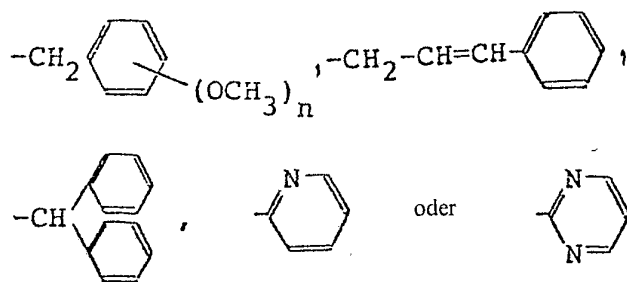
Diese und weitere Ziele und Vorteile der Erfindung können erreicht werden mit einem Piperazinderivat der allgemeinen Formel



worin bedeuten:

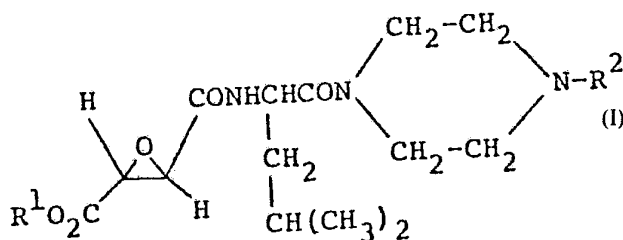
R¹ ein Wasserstoffatom oder eine geradkettige oder verzweigt-kettige Alkylgruppe mit nicht mehr als 4 Kohlenstoffatomen und

R² eine geradkettige oder verzweigt-kettige Alkylgruppe mit nicht mehr als 4 Kohlenstoffatomen,



worin n eine ganze Zahl von 0 bis 3 darstellt, oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz davon.

Bei den einen Gegenstand der Erfindung bildenden Piperazinderivaten handelt es sich um Verbindungen der allgemeinen Formel

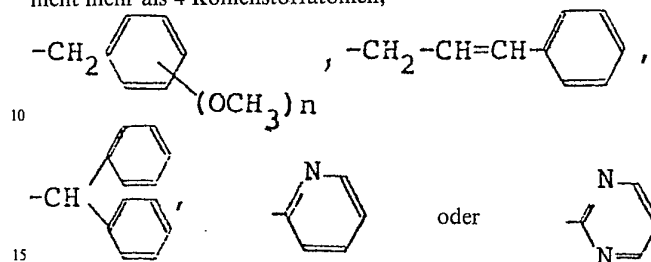


4

worin bedeuten:

R¹ ein Wasserstoffatom oder eine geradkettige oder verzweigt-kettige Alkylgruppe mit nicht mehr als 4 Kohlenstoffatomen und

R² eine geradkettige oder verzweigt-kettige Alkylgruppe mit nicht mehr als 4 Kohlenstoffatomen,



worin n eine ganze Zahl von 0 bis 3 darstellt, sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze.

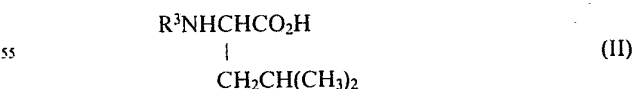
Zu typischen Beispielen für Verbindungen der Formel (I) gehören: trans-3-[(s)-3-Methyl-1-(4-methylpiperazin-1-yl-carbonyl)butyl-carbamoyl]oxiran-2-carbonsäure, trans-3-[(s)-1-(4-Äthylpiperazin-1-yl-carbonyl)-3-methylbutyl-carbamoyl]oxiran-2-carbonsäure, trans-3-[(s)-1-(4-Isobutylpiperazin-1-yl-carbonyl)-3-methylbutyl-carbamoyl]oxiran-2-carbonsäure, trans-3-[(s)-1-(4-(4-Methoxy-phenylmethyl)piperazin-1-yl-carbonyl)-3-methylbutyl-carbamoyl]oxiran-2-carbonsäure, trans-3-[(s)-1-(4-(3,4-Dimethoxy-phenylmethyl)piperazin-1-yl-carbonyl)-3-methylbutyl-carbamoyl-oxiran-2-carbonsäure, trans-3-[(s)-3-Methyl-1-(4-(2,3,4-trimethoxyphenylmethyl)piperazin-1-yl-carbonyl)butylcarbamoyl]oxiran-2-carbonsäure, trans-3-[(s)-3-Methyl-1-(4-(3,4,5-trimethoxyphenylmethyl)piperazin-1-yl-carbonyl)butylcarbamoyl]oxiran-2-carbonsäure, trans-3-[(s)-1-(4-Benzylpiperazin-1-yl-carbonyl)-3-methylbutylcarbamoyl]oxiran-2-carbonsäure, trans-3-[(s)-1-(4-Cinnamylpiperazin-1-yl-carbonyl)-3-methylbutyl-carbamoyl]oxiran-2-carbonsäure, trans-3-[(s)-1-(4-Diphenylmethylpiperazin-1-yl-carbonyl)-3-methylbutylcarbamoyl]oxiran-2-carbonsäure, trans-3-[(s)-1-(4-(2-Pyridyl)piperazin-1-yl-carbonyl)-3-methylbutyl-carbamoyl]oxiran-2-carbonsäure und trans-3-[(s)-3-Methyl-1-(4-(2-pyrimidinyl)piperazin-1-yl-carbonyl)butylcarbamoyl]oxiran-2-carbonsäure.

Diese Verbindungen können mit Erfolg erfindungsgemäss verwendet werden, unabhängig davon, ob ihre Epoxygruppen optisch aktiv oder inaktiv sind.

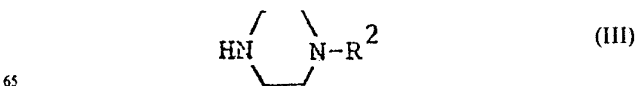
Die vorliegende Erfindung umfasst auch Dimethylester, Äthylester, n-Propylester, Isopropylester, n-Butylester, Isobutylester, sec-Butylester und tert-Butylester der obengenannten Verbindungen.

Gemäss einem weiteren Aspekt betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der

oben angegebenen Formel (I), das wie folgt durchgeführt wird: Wenn R¹ in der Formel (I) eine Alkylgruppe darstellt, wird ein Leucinderivat der allgemeinen Formel

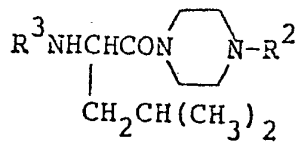


worin R³ eine Schutzgruppe für eine Aminogruppe einer Aminosäure, wie z.B. eine tert-Butoxycarbonylgruppe, bedeutet, oder sein reaktionsfähiges Derivat mit einem Aminoderivat der allgemeinen Formel



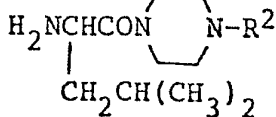
worin R² die oben angegebenen Bedeutungen hat,

umgesetzt unter Bildung einer Verbindung der allgemeinen Formel

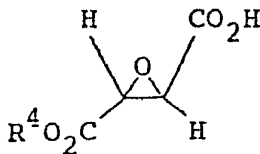


worin R^2 und R^3 die oben angegebenen Bedeutungen haben.

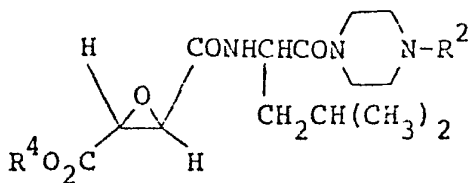
Anschliessend wird die Schutzgruppe nach irgendeinem konventionellen Verfahren entfernt und das dabei erhaltene Leucylpiperazinderivat der allgemeinen Formel



worin R^2 die oben angegebenen Bedeutungen hat, wird mit einem trans-Epoxy-bernsteinsäuremonoester der allgemeinen Formel

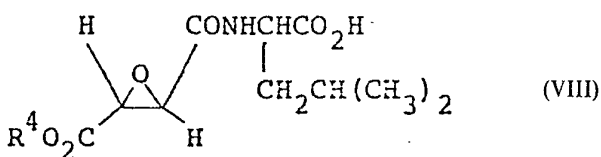


worin R^4 eine geradkettige oder verzweigt-kettige Alkylgruppe mit nicht mehr als 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, oder seinem reaktionsfähigen Derivat umgesetzt unter Bildung einer Verbindung der allgemeinen Formel



worin R^2 und R^4 die oben angegebenen Bedeutungen haben.

Alternativ wird der trans-Epoxy-bernsteinsäuremonoester der oben angegebenen Formel (VI) oder sein reaktionsfähiges Derivat mit Leucin umgesetzt unter Bildung eines Epoxy-succinyl-leucinderivats der allgemeinen Formel



worin R^4 die oben angegebenen Bedeutungen hat, oder eines reaktionsfähigen Derivats davon.

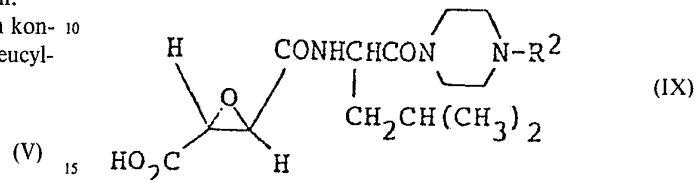
Die Verbindung der Formel (VIII) wird dann mit einem Aminderivat der oben angegebenen Formel (III) umgesetzt zur Herstellung einer Verbindung der oben angegebenen Formel (VII).

Die Kondensation der Verbindung der Formel (II) mit der Verbindung der Formel (III), die Kondensation der Verbindung der Formel (V) mit der Verbindung der Formel (VI) und die Kondensation der Verbindung der Formel (VIII) mit der Verbindung der Formel (III) werden unter Anwendung eines üblichen Säurehalogenid-Verfahrens oder eines gemischten Anhydrid-Verfahrens oder in einem organischen Lösungsmittel, wie Methylenchlorid, Äthylchlorid, Chloroform, Äthylacetat, Tetrahydrofuran oder dgl., in Gegenwart eines bekannten Kon-

densationsmittels, wie N-Hydroxy-succinimid und N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, bei -10 bis $+40^\circ\text{C}$, vorzugsweise bei -5 bis $+30^\circ\text{C}$, durchgeführt.

Der Esterrest der Verbindung der Formel (VII) kann nach irgendeinem bekannten alkalischen Hydrolyseverfahren leicht in die entsprechende Carbonsäure umgewandelt werden.

Eine Verbindung der allgemeinen Formel



worin R^2 die oben angegebenen Bedeutungen hat, die der Verbindung der Formel (I) entspricht, worin R^1 ein Wasserstoffatom darstellt, kann hergestellt werden durch Hydrolyse der Estergruppe der Verbindung der Formel (VII).

Das so hergestellte Piperazinderivat kann ggf. in ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon, beispielsweise in ein Natrium-, Kalium-, Kalzium- oder Magnesiumsalz oder in ein Triäthylamin-, Dibenzylamin-, N-Niedrigalkylpiperidin-, N-Benzyl- β -phenäthylamin-, α -Phenäthylamin-, 1-(1-Naphthyl)-äthylaminsalz sowie in ein Chlorwasserstoffsäure-, Bromwasserstoffsäure-, Ameisensäure-, Schwefelsäure-, Fumarsäure-, Maleinsäure- oder Weinsäure-Salz überführt werden. Ausserdem ist es durch Verwendung eines optisch aktiven trans-Epoxy-bernsteinsäuremonoesters oder eines (2R,3R)-Epoxy-bernsteinsäuremonoesters, der nach dem Verfahren von Kenji Mori et al [«Tetrahedron», Band 36(1), 87 bis 90 (1980)] synthetisiert werden kann, möglich, nach dem vorstehend beschriebenen Verfahren eine erfindungsgemässe Verbindung (I) herzustellen, die eine optisch aktive Epoxy-bernsteinsäuregruppe aufweist.

Gemäss einem weiteren Aspekt betrifft die vorliegende Erfindung Arzneimittel zur Verhinderung oder Behandlung (Heilung) des Myokardinfarkts, die als aktive Bestandteile (Wirkstoffe) die Verbindungen der Formel (I) oder ihre pharmazeutisch verträglichen Salze enthalten.

Die Brauchbarkeit der erfindungsgemässen Verbindungen der Formel (I) und ihrer pharmazeutisch verträglichen Salze als Arzneimittel zur Verhinderung oder Behandlung des Myokardinfarkts wurde bestätigt durch die Tatsache, dass sie überlegene Verhinderungs- und Heilungseffekte gegenüber einem experimentellen Myokardinfarkt-Modell aufweisen. Wenn sie in einer Menge von 1 bis 400 mg/kg gegen einen experimentellen Myokardinfarkt bei einem Kaninchen oder einem Hund verabreicht werden, weisen diese Verbindungen nämliche ausgeprägte verhindernde und heilende Effekte auf. So wurde beispielsweise eine wesentliche bzw. beträchtliche Unterdrückung des Myokardinfarkts mit diesen Verbindungen festgestellt, wenn Kaninchen eine Menge von 40 bis 200 mg/kg verabreicht wurde.

Darüber hinaus wurde bei akuten Toxizitätstests mit Mäusen gefunden, dass die erfindungsgemässen Verbindungen für den menschlichen Körper sehr sicher sind.

Die Dosierung der Verbindungen der Formel (I) und ihrer pharmazeutisch verträglichen Salze variiert in Abhängigkeit von den Graden der Myokardinfarkt-Symptome. Im allgemeinen können sie in einer Menge von etwa 100 mg bis etwa 1 g an Patienten verabreicht werden.

Für verschiedene Formulierungen als Arzneimittel für die Behandlung des Myokardinfarkts können die Verbindungen der Formel (I) und ihre Salze in der Regel mit pharmazeutischen Trägern kombiniert werden zur Herstellung von pharmazeutischen Zubereitungen bzw. Präparaten. Zu Beispielen für geeignete Träger gehören Verdünnungsmittel oder Hilfsstoffe, wie

z.B. ein Füllstoff, ein Bindemittel, ein Desintegriermittel und ein Gleitmittel (Schmiermittel).

Diese Arzneimittel liegen in einer Dosierungsform für die Injektion, als Pulver, als Kapsel, als Granulat, als Tablette oder als Ampulle vor.

Im Falle einer Tablette wird ein Träger verwendet, der beispielsweise ausgewählt werden kann aus einem Vehikulum, wie Laktose, Saccharose, Natriumchlorid, eine Glukoselösung, Stärke, Kalziumcarbonat, kristalliner Cellulose oder Kieselsäure; einem Bindemittel, wie z.B. Wasser, Äthanol, Propanol, Glukose, eine Stärkelösung, eine Gelatinelösung, Carboxylmethylcellulose, Methylcellulose oder Kaliumphosphat; einem Desintegrationsmittel, wie z.B. getrocknete Stärke, Natriumalginat, ein Agarpulver, Natriumhydrogencarbonat, Kalziumcarbonat, Sterinsäuremonoglyzerid, Stärke oder Laktose; oder einem Gleit- bzw. Schmiermittel, wie einem Stearat, einem Borsäurepulver oder festem Polyäthylenglykol, wie an sich bekannt. Wenn es erwünscht ist, kann die Tablette mit einem Zucker- oder Gelatineüberzug versehen sein oder mit einem Film überzogen sein.

Im Falle einer Injektion wird ein Verdünnungsmittel verwendet, das beispielsweise ausgewählt werden kann aus Wasser, Äthylalkohol, Propylenglykol, Polyoxyäthylensorbit oder einem Sorbitanester. In diesem Falle kann Natriumchlorid, Glukose oder Glycerin in einer Menge zugegeben werden, die ausreicht zur Bildung einer isotonischen Lösung. Zweckmässig kann auch ein üblicherweise verwendetes Auflösungshilfsmittel, ein Puffer, ein Antischmerzmittel oder ein Konservierungsmittel eingearbeitet werden.

Die Erfindung wird nachstehend unter Bezugnahme auf bestimmte spezifische Beispiele und Testbeispiele näher erläutert, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein. Die Testbeispiele sollen zeigen, dass die Verbindungen der Formel (I) und ihre pharmazeutisch verträglichen Salze überlegene verhindernde oder heilende Effekte gegenüber Myokardinfarktmodellen aufweisen und einen hohen Grad der Sicherheit bieten.

Beispiel 1

Zu 100 ml einer Methylenchloridlösung, die 9,96 g tert.-Butoxycarbonyl-L-leucinmonohydrat und 4,6 g N-Hydroxysuccinimid enthielt, wurden 50 ml einer Methylenchloridlösung von 8,24 g N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid über einen Zeitraum von 1 Stunde unter Kühlen mit Eis zugetropft. Nach 4stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde die Reaktionsmischung erneut mit Eis gekühlt und innerhalb von 20 Minuten wurden 50 ml einer Methylenchloridlösung von 10,08 g 1-(Diphenylmethyl)piperazin zugetropft. Die Mischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Entfernung des Niederschlags durch Filtrieren wurde das Lösungsmittel durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt und es wurde Äthylacetat zugegeben. Nachdem irgendwelche unlöslichen Materialien durch Filtration erneut entfernt worden waren, wurde das Filtrat zuerst mit einer wässrigen Natriumbicarbonatlösung und dann mit einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck destilliert zur Entfernung des Lösungsmittels, wobei man eine rohe Reaktionsmischung erhielt. Diese Reaktionsmischung wurde durch Silikagel-Säulenchromatographie (Entwicklungslösungsmittel: Chloroform und danach Chloroform: Methanol = 50 : 1) gereinigt, wobei man 16,5 g (Ausbeute 89%) tert.-Butyl(s)-1-(4-diphenylmethylpiperazin-1-yl-carbonyl)-3-methylbutylcarbamoyl in Form einer farblosen amorphen Substanz erhielt.

NMR (CDCl₃) δ:

0.86 (3H, d, $\frac{\text{CH}_3}{\text{CH}_3}$ >CH-)

0.92 (3H, d, $\frac{\text{CH}_3}{\text{CH}_3}$ >CH-)

1.38 [9H, s, (CH₃)₃C-]

1.3 - 1.9 (3H, m, -CH₂-CH-)

2.3 (4H, m, -CON< $\frac{\text{CH}_2\text{-CH}_2}{\text{CH}_2\text{-CH}_2}$ >N-)

3.5 (4H, m, -CON< $\frac{\text{CH}_2\text{-CH}_2}{\text{CH}_2\text{-CH}_2}$ >N-)

4.12 (1H, s, -CH-Ar₂)

4.48 (1H, m, -NH-CH-CO-)

5.18 (1H, br, -NH)

7.0 - 7.3 (10H, m, aromatisches Proton)

Unter Kühlen mit Eis wurde Chlorwasserstoffgas bis zur Sättigung in 300 ml Äthylacetat eingeleitet und 80 ml einer Äthylacetatlösung von 16,5 g des oben erhaltenen tert-Butyl-(s)-1-(4-diphenylmethylpiperazin-1-yl-carbonyl)-3-methylbutyl-carbamats wurden innerhalb von 10 Minuten zugetropft. Nach 2stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurden das Lösungsmittel und der restliche Chlorwasserstoff durch Destillation unter vermindertem Druck kontinuierlich entfernt, wobei man 15,6 g (in quantitativer Ausbeute) 4-Diphenylmethyl-1-L-leucylpiperazindihydrochlorid in Form hellgelber Kristalle erhielt.

Unter Kühlen mit Eis wurden 50 ml einer Methylenchloridlösung von 7,31 g N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid innerhalb von 1 Stunde zu 100 ml einer Methylenchloridlösung, die 5,68 g Monoäthyl-trans-epoxysuccinat und 4,08 g N-Hydroxysuccinimid enthielt, zugetropft. Nach 4stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde die Mischung erneut mit Eis gekühlt, dann wurden 15,6 g des oben erhaltenen 4-Diphenylmethyl-1-L-leucylpiperazindihydrochlorids zugegeben. Danach wurden innerhalb von 5 Minuten 7,9 g Triäthylamin zugetropft und die Mischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Entfernung des Lösungsmittels durch Destillation unter vermindertem Druck wurden 250 ml Äthylacetat zu dem Rückstand zugegeben. Nachdem irgendwelche unlöslichen Materialien durch Filtrieren entfernt worden waren, wurde das Filtrat zuerst mit einer wässrigen Natriumbicarbonatlösung und dann mit einer wässrigen gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck destilliert zur Entfernung des Lösungsmittels, wobei man eine rohe Reaktionsmischung erhielt. Diese Reaktionsmischung wurde durch Silikagel-säulenchromatographie (Entwicklungslösungsmittel: Chloroform, dann Chloroform: Methanol = 50 : 1) gereinigt, wobei man 13,3 g (Ausbeute 74%) Äthyl-trans-3-[(s)-1-(4-diphenylmethylpiperazin-1-yl-carbonyl)-3-methylbutyl-carbamoyl]oxiran-2-carboxylat in Form einer hellgelben amorphen Substanz erhielt.

IR (KBr) cm⁻¹: 1750, 1630, 890

NMR (CDCl₃) δ:

0.90 (3H, d, $\frac{\text{CH}_3}{\text{CH}_3}$ >CH-)

0.94 (3H, d, $\frac{\text{CH}_3}{\text{CH}_3}$ >CH-)

1.26 (3H, t, J = 7Hz, -CH₂CH₂CH₃)1.4 - 1.8 (3H, m, -CH₂-CH-)2.4 (4H, m, -CON< $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-CH}_2 \\ | \\ \text{CH}_2\text{-CH}_2 \end{array}$ >N-)3.6 - 3.8 (6H, m, -CON< $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-CH}_2 \\ | \\ \text{CH}_2\text{-CH}_2 \end{array}$ >N-, $\begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH} \quad \text{CH} \end{array}$)4.30 (2H, q, J = 7Hz, -CO₂CH₂-CH)4.34 (1H, s, -CHAr₂)

5.08 (1H, m, -NH-CH-CO-)

7.2 - 7.8 (11H, m, Ar-H, NH-)

Unter Kühlen mit Eis wurden 54,2 ml einer 0,48 n Natriumhydroxid/Äthanol-Lösung zu 70 ml einer Äthanol-Lösung von 13,2 g des oben erhaltenen Äthyl-trans-3-[(s)-1-(4-diphenylmethylpiperazin-1-yl-carbonyl)-3-methylbutylcarbamoyl]oxiran-2-carboxylats zugegeben. Nach 3stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt und die Reaktionsmischung wurde unter vermindertem Druck weiter getrocknet, wobei man 12,4 g (Ausbeute 95%) Natrium-trans-3-[(s)-1-(4-diphenylmethylpiperazin-1-yl-carbonyl)-3-methylbutylcarbamoyl]oxiran-2-carboxylat in Form eines hellgelben Pulvers erhielt.

IR (KBr) cm⁻¹: 1630, 900NMR (CD₃OD) δ:0.92 [6H, d, (CH₃)₂CH-]1.4 - 1.7 (3H, m, -CH₂-CH-)2.4 (4H, m, -CON< $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-CH}_2 \\ | \\ \text{CH}_2\text{-CH}_2 \end{array}$ >N-)3.4 - 3.7 (6H, m, -CON< $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-CH}_2 \\ | \\ \text{CH}_2\text{-CH}_2 \end{array}$ >N-, $\begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH} \quad \text{CH} \end{array}$)4.30 (1H, s, -CHAr₂)

5.0 (1H, m, -NH-CH-CO-)

7.2 - 7.6 (10H, m, aromatisches Proton)

Das so erhaltene Natriumsalz wurde zu einer äquivalenten Menge 0,1 n Chlorwasserstoffsäure zugegeben und stehengelassen. Die ausfallenden weißen Kristalle wurden durch Filtrieren gesammelt, mit kaltem Wasser gewaschen und unter vermindertem Druck getrocknet, wobei man die entsprechende freie Säure erhielt, F. 129 bis 132°C (Zersetzung).

IR (KBR) cm⁻¹: 1640 890NMR (CD₃OD) δ:0.90 [6H, d, -CH(CH₃)₂]1.4 - 1.7 [3H, m, -CH₂CH(CH₃)₂]2.5 (4H, m, -CON< $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-CH}_2 \\ | \\ \text{CH}_2\text{-CH}_2 \end{array}$ >N-)3.3 - 3.8 (6H, m, -CON< $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-CH}_2 \\ | \\ \text{CH}_2\text{-CH}_2 \end{array}$ >N-, $\begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH} \quad \text{CH} \end{array}$)4.36 [1H, s, -CH(C₆H₅)₂]

4,8 (1H, m, >N-CH-CO-O-)

5 7.1 - 7.3 [10H, m, -CH(C₆H₅)₂]MS (m/e): 480 (M⁺ + 1), 479 (M⁺), 167 (100%)Elementaranalyse für C₂₇H₃₃N₃O₅:

ber.: C 67,62 H 6,94 N 8,76

10 gef.: C 67,45 H 7,05 N 8,55

Beispiel 2

8,92 g tert-Butoxycarbonyl-L-leucinmonohydrat und 6,30 g 1-Benzylpiperazin wurden auf die gleiche Weise kondensiert wie bei der Herstellung von tert-Butyl-(s)-1-(4-diphenylmethylpiperazin-1-yl-carbonyl)-3-methylbutylcarbammat, wobei man 8,06 g (Ausbeute 58%) tert-Butyl-(s)-1-(4-benzylpiperazin-1-yl-carbonyl)-3-methylbutylcarbammat in Form einer farblosen amorphen Substanz erhielt.

NMR (CDCl₃) δ:0.92 [6H, m, (CH₃)₂CH-]1.1 - 1.9 [12H, m, (CH₃)₃C-, -CH₂-CH-]2.28 - 2.52 (4H, m, -CON< $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-CH}_2 \\ | \\ \text{CH}_2\text{-CH}_2 \end{array}$ >N-)30 3.30 - 3.72 (6H, m, -CH₂Ar, -CON< $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-CH}_2 \\ | \\ \text{CH}_2\text{-CH}_2 \end{array}$ >N-)

4.52 (1H, m, -NH-CH-CO-)

35 5.20 (1H, m, -NH)

7.20 (5H, s, aromatisches Proton)

Auf die gleiche Weise wie für die Herstellung von 4-Diphenylmethyl-1-L-leucylpiperazindihydrochlorid angegeben, erhielt man aus 12,3 g des oben erhaltenen tert-Butyl-(s)-1-(4-benzylpiperazin-1-yl-carbonyl)-3-methylbutylcarbamats 10,7 g (Ausbeute 94%) 4-Benzyl-1-L-leucylpiperazindihydrochlorid in Form eines hellgelben Pulvers.

45 Ein geringer Teil des Produkts wurde mit zwei Äquivalenten Triäthylamin behandelt, wobei man die entsprechende freie Base erhielt, bei der es sich, wie durch NMR gefunden wurde, um 4-Benzyl-1-L-leucylpiperazin handelte.

50 NMR (CDCl₃) δ:0.94 [6H, d, J = 7Hz, (CH₃)₂CH-]1.36 (2H, m, -CH₂-CH-)1.90 (1H, m, -CH₂-CH-)2.16 - 2.68 (6H, m, -NH₂, -CON< $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-CH}_2 \\ | \\ \text{CH}_2\text{-CH}_2 \end{array}$ >N-)60 3.40 - 4.00 (7H, m, -CON< $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-CH}_2 \\ | \\ \text{CH}_2\text{-CH}_2 \end{array}$ >N-, -CH₂Ar, -NH-CH-CO-)

65 7.44 (5H, s, aromatisches Proton)

4,03 g Monoäthyl-trans-epoxysuccinat und 9,12 g 4-Benzyl-1-L-leucylpiperazindihydrochlorid, wie es oben erhalten worden war, wurden auf die gleiche Weise wie für die Herstellung

von Äthyl-trans-3-[(s)-1-(4-diphenylmethylpiperazin-1-yl-carbonyl)-3-methylbutylcarbamoyl]oxiran-2-carboxylat angegeben, kondensiert, wobei man 6,89 g (Ausbeute 63%) Äthyl-trans-3-[(s)-1-(4-benzylpiperazin-1-yl-carbonyl)-3-methylbutylcarbamoyl]oxiran-2-carboxylat in Form einer hellgelben amorphen Substanz erhielt.

IR (rein) cm^{-1} : 1755, 1690, 1640, 900

NMR (CDCl_3) δ :

0.92 [6H, m, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ -]

1.1 - 1.7 (6H, m, $-\text{CH}_2-\text{CH}-$, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)

2.38 (4H, m, $-\text{CON}\langle \begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ | \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array} \rangle\text{N}-$)

3.3 - 3.7 (8H, m, $-\text{CON}\langle \begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ | \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array} \rangle\text{N}-$, $-\text{CH}_2\text{Ar}$, $-\text{CH}-\text{CH}$)

4.15 [2H, d, $J=7\text{Hz}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$]

4.82 (1H, m, $-\text{NH}-\text{CH}-\text{CO}-$)

6.5 - 6.9 (1H, m, $-\text{NH}$)

7.12 (5H, s, aromatisches Proton)

Auf die gleiche Weise wie für die Herstellung von Natrium-trans-3-[(s)-1-(4-diphenylmethylpiperazin-1-yl-carbonyl)-3-methylbutylcarbamoyl]oxiran-2-carboxylat angegeben, erhielt man aus 6,38 g des oben erhaltenen Äthyl-trans-3-[(s)-1-(4-benzylpiperazin-1-yl-carbonyl)-3-methylbutylcarbamoyl]oxiran-2-carboxylats 6,25 g (Ausbeute 99%) Natrium-trans-3-[(s)-1-(4-benzylpiperazin-1-yl-carbonyl)-3-methylbutylcarbamoyl]oxiran-2-carboxylat in Form eines hellgelben Pulvers.

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

NMR (CD_3CD) δ :

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, $-\text{CON}\langle \begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ | \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array} \rangle\text{N}-$)

3.3 - 3.8 (8H, m, $-\text{CON}\langle \begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ | \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array} \rangle\text{N}-$, $-\text{CH}-\text{CH}$, $-\text{CH}_2\text{Ar}$)

4.85 (1H, m, $-\text{NH}-\text{CH}-\text{CO}-$)

7.24 (5H, s, aromatisches Proton)

Beispiel 3

7,47 g tert-Butoxycarbonyl-L-leucinmonohydrat und 6,18 g 1-(4-Methoxyphenylmethyl)piperazin wurden auf die gleiche Weise wie für die Herstellung von tert-Butyl-(s)-1-(4-diphenylmethylpiperazin-1-yl-carbonyl)-3-methylbutylcarbamoyl angegeben, kondensiert, wobei man 12,0 g (Ausbeute 95%) tert-Butyl-(s)-2-[4-(4-methoxyphenylmethyl)piperazin-1-yl-carbonyl]-3-methylbutylcarbamoyl in Form einer farblosen amorphen Substanz erhielt.

Auf die gleiche Weise wie für die Herstellung von 4-Diphenylmethyl-1-L-leucylpiperazin-dihydrochlorid angegeben, erhielt man aus 12,0 g des oben erhaltenen tert-Butyl-(s)-1-[4-

-(4-methoxyphenylmethyl)-piperazin-1-yl-carbonyl]-3-methylbutylcarbamoyl 11,2 g (in quantitativer Ausbeute) 1-L-Leucyl-4-(4-methoxyphenylmethyl)piperazin-dihydrochlorid in Form von weissen Kristallen.

4,8 g Monoäthyl-trans-epoxysuccinat und 11,2 g 1-L-Leucyl-4-(4-methoxyphenylmethyl)piperazin-dihydrochlorid, wie sie oben erhalten worden waren, wurden auf die gleiche Weise wie für die Herstellung von Äthyl-trans-3-[(s)-1-(4-diphenylmethylpiperazin-1-yl-carbonyl)-3-methylbutylcarbamoyl]oxiran-2-carboxylat angegeben, kondensiert, wobei man 5,0 g (Ausbeute 38%) Äthyl-trans-3-[(s)-1-(4-methoxyphenylmethyl)piperazin-1-yl-carbonyl]-3-methylbutylcarbamoyl]oxiran-2-carboxylat in Form einer farblosen amorphen Substanz erhielt.

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

NMR (CDCl_3) δ :

0.94 (3H, d, $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{CH} \end{array}$)

1.00 (3H, d, $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{CH} \end{array}$)

1.32 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)

1.4 - 1.7 (3H, m, $-\text{CH}_2-\text{CH}-$)

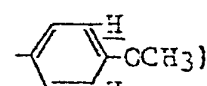
2.48 (4H, m, $-\text{CON}\langle \begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ | \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array} \rangle\text{N}-$)

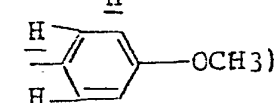
3.5 - 3.8 (8H, m, $-\text{CON}\langle \begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ | \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array} \rangle\text{NCH}_2-$, $-\text{CH}-\text{CH}$)

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, $-\text{NH}$)

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

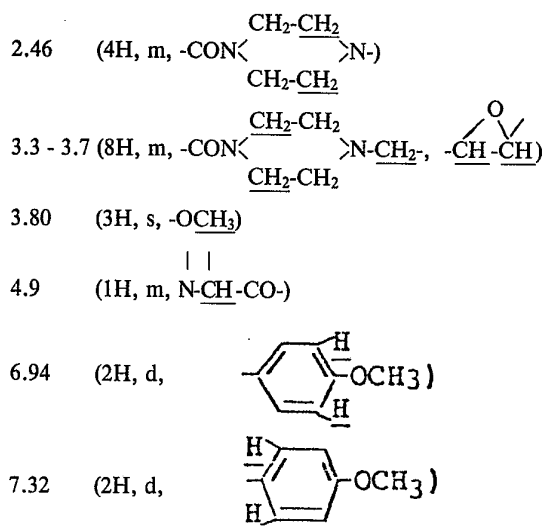
Auf die gleiche Weise wie für die Herstellung von Natrium-trans-3-[(s)-1-(4-diphenylmethylpiperazin-1-yl-carbonyl)-3-methylbutylcarbamoyl]oxiran-2-carboxylat angegeben, erhielt man aus 5,0 g des oben erhaltenen Äthyl-trans-3-[(s)-1-(4-(4-methoxyphenylmethyl)piperazin-1-yl-carbonyl)-3-methylbutylcarbamoyl]oxiran-2-carboxylats 4,8 g (Ausbeute 97%) Natrium-trans-3-[(s)-1-(4-(4-methoxyphenylmethyl)piperazin-1-yl-carbonyl)-3-methylbutylcarbamoyl]oxiran-2-carboxylat in Form eines weissen Pulvers.

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

NMR (CD_3OD) δ :

0.94 [6H, d, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ -]

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



Beispiel 4

Unter Kühlen mit Eis wurden 30 ml einer Methylenchloridlösung von 41,2 g N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid zu 70 ml einer Methylenchloridlösung, die 4,98 g tert-Butoxycarbonyl-L-leucinmonohydrat und 2,30 g N-Hydroxysuccinimid enthielt, zuge-
tropft und die Mischung wurde 4 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Unter erneutem Kühlen mit Eis wurden 6,79 g 1-(2,3,4-Trimethoxyphenylmethyl)piperazin-dihydrochlorid zugegeben und dann wurden 8,5 ml Triäthylamin zuge-
tropft. Die Mischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Entfernung des Methylenchlorids durch Destillation unter vermindertem Druck wurde Äthylacetat zu dem Rückstand zugegeben und irgendwelche unlöslichen Materialien wurden durch Filtrieren entfernt. Das Filtrat wurde zuerst mit einer wässrigen Natriumbicarbonatlösung und dann mit einer wässrigen gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck destilliert zur Entfernung des Lösungsmittels, wobei man eine rohe Reaktionsmischung in Form einer öligen viskosen Substanz erhielt. Diese Substanz wurde durch Silikagel-Säulenchromatographie (Entwicklungslösungsmittel : Chloroform : Methanol = 20 : 1) gereinigt, wobei man 9,5 g (Ausbeute 99%) tert-Butyl-(s)-3-methyl-1-[4-(2,3,4-trimethoxyphenylmethyl)piperazin-1-yl-carbonyl]butylcarbamate in Form einer farblosen öligen viskosen Substanz erhielt.

NMR (CDCl₃) δ:0.92 [6H, m, (CH₃)₂CH-]1.13 - 1.84 [12H, m, CH₃)₃C-, -CH₂-CH-]2.30 - 2.60 (4H, m, $-\text{CON} \left\langle \begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-CH}_2 \\ \text{CH}_2\text{-CH}_2 \end{array} \right\rangle \text{N-}$)3.24 - 3.68 (6H, m, $-\text{CON} \left\langle \begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-CH}_2 \\ \text{CH}_2\text{-CH}_2 \end{array} \right\rangle \text{N-CH}_2\text{Ar}$)3.84 (9H, m, Ar-OCH₃ × 3)

4.56 (1H, m, -N-CH-CO-)

5.24 (1H, m, -CONH-)

6.56 (1H, d, J = 8Hz, aromatisches Proton)

6.90 (1H, d, J = 8Hz, aromatisches Proton)

Unter Kühlen mit Eis wurde in 200 ml Äthylacetat Chlorwasserstoffgas bis zur Sättigung eingeleitet, dann wurden 50 ml

einer Äthylacetatlösung von 9,5 g des oben erhaltenen tert-Butyl-(s)-3-methyl-1-[4-(2,3,4-trimethoxyphenylmethyl)piperazin-1-yl-carbonyl]butylcarbamats zugegeben. Die Mischung wurde 2 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Äthylacetat und überschüssiger Chlorwasserstoff wurden durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt, wobei man 8,6 g (Ausbeute 95%) 1-L-Leucyl-4-(2,3,4-trimethoxyphenylmethyl)piperazindihydrochlorid in Form hellgelber Kristalle erhielt.

Eine geringe Menge des Produkts wurde mit zwei Äquivalenten Triäthylamin behandelt zur Herstellung der entsprechenden freien Base, bei der es sich, wie durch NMR gefunden wurde, um 1-L-Leucyl-4-(2,3,4-trimethoxyphenylmethyl)piperazin handelte.

15 NMR (CDCl₃) δ:0.93 [6H, d, J = 7.5Hz, (CH₃)₂CH-]1.35 (2H, m, -CH₂-CH-)1.90 (1H, m, -CH₂-CH-)2.43 (4H, m, $-\text{CON} \left\langle \begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-CH}_2 \\ \text{CH}_2\text{-CH}_2 \end{array} \right\rangle \text{N-}$)3.3 - 3.7 (6H, m, $-\text{CON} \left\langle \begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-CH}_2 \\ \text{CH}_2\text{-CH}_2 \end{array} \right\rangle \text{N-CH}_2\text{-}$)3.84 (9H, s, Ar-OCH₃ × 3)3.93 - 4.23 (3H, m, NH₂-CH-)

6.57 (1H, d, J = 9Hz, aromatisches Proton)

6.93 (1H, d, J = 9Hz, aromatisches Proton)

Unter Kühlen mit Eis wurden 10 ml einer Methylenchloridlösung von 1,60 g N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid zu 20 ml einer Methylenchloridlösung, die 1,24 g Monoäthyl-trans-epoxysuccinat und 0,89 g N-Hydroxysuccinimid enthielt, zuge-
tropft und die Mischung wurde 4 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Unter erneutem Kühlen mit Eis wurden 3,52 g 1-L-Leucyl-4-(2,3,4-trimethoxyphenylmethyl)piperazindihydrochlorid zugegeben und dann wurden 4,4 ml Triäthylamin einge-
führt. Die Mischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Entfernung von Methylenchlorid durch Destillation unter vermindertem Druck wurde Äthylacetat zugegeben und irgendwelche unlöslichen Materialien wurden durch Filtrieren entfernt. Das Filtrat wurde zuerst mit einer wässrigen Natriumbicarbonatlösung und dann mit einer wässrigen gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck destilliert zur Entfernung des Lösungsmittels, wobei man 4 g einer rohen Reaktionsmischung in Form einer orangefarbenen öligen viskosen Substanz erhielt. Diese Substanz wurde durch Silikagel-Säulenchromatographie (Entwicklungslösungsmittel : Chloroform : Methanol = 50 : 1) gereinigt, wobei man 3,05 g (Ausbeute 75,3%) Äthyl-trans-3-[(s)-3-methyl-1-[4-(2,3,4-trimethoxyphenylmethyl)piperazin-1-yl-carbonyl]butylcarbamoyl]oxiran-2-carboxylat in Form einer farblosen öligen viskosen Substanz erhielt.

65 IR (KBr) cm⁻¹: 1755, 1685, 1630, 900NMR (CDCl₃) δ:0.93 [6H, m, (CH₃)₂CH-]

- 1.1 - 1.7 (6H, m, $-\text{CH}_2\text{-CH-}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)
- 2.40 (4H, m, $-\text{CON}\langle \begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-CH}_2 \\ | \\ \text{CH}_2\text{-CH}_2 \end{array} \rangle\text{N-}$)
- 3.3 - 3.7 (8H, m, $-\text{CON}\langle \begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-CH}_2 \\ | \\ \text{CH}_2\text{-CH}_2 \end{array} \rangle\text{N-CH}_2\text{-}$, $-\text{CH}\text{-}\overset{\text{O}}{\text{CH}}\text{-}$)
- 3.8 (9H, s, $\text{Ar-OCH}_3 \times 3$)
- 4.16 (2H, d, $J=7.5\text{Hz}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{-}$)
- 4.84 (1H, m, $-\text{NH-CH-CO-}$)
- 6.35 - 7.0 (3H, m, $-\text{NHCO-}$, aromatisches Proton)
- MS (m/e): 522 ($\text{M}^+ + 1$), 181 (100%)

Unter Kühlen mit Eis wurden 9,48 ml einer 0,48 n Natriumhydroxid/Äthanol-Lösung zu 20 ml einer Äthanollösung von 2,38 g des oben erhaltenen Äthyl-trans-3-[(s)-3-methyl-1-(4-(2,3,4-trimethoxyphenylmethyl)piperazin-1-yl-carbonyl)butylcarbamoyl]oxiran-2-carboxylats zugegeben und die Mischung wurde 2,5 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Entfernung von Äthanol durch Destillation unter vermindertem Druck wurde Wasser zugegeben und irgendwelche unlöslichen Materialien wurden durch Filtrieren unter Verwendung von Sellaite entfernt. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingengt und getrocknet, wobei man 2,31 g (Ausbeute 98%) Natrium-trans-3-[(s)-3-methyl-1-(4-(2,3,4-trimethoxyphenylmethyl)piperazin-1-yl-carbonyl)butylcarbamoyl]oxiran-2-carboxylat in Form eines hellgelben Pulvers erhielt.

IR (KBr) cm^{-1} : 1620, 1390, 900

NMR (CD_3OD) δ :

0.92 [6H, d, $J=7\text{Hz}$, $(\text{CH}_3)_2\text{CH-}$]

1.3 - 1.7 (3H, m, $-\text{CH}_2\text{-CH-}$)

2.4 (4H, m, $-\text{CON}\langle \begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-CH}_2 \\ | \\ \text{CH}_2\text{-CH}_2 \end{array} \rangle\text{N-}$)

3.2 - 3.6 (8H, m, $-\text{CON}\langle \begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-CH}_2 \\ | \\ \text{CH}_2\text{-CH}_2 \end{array} \rangle\text{N-CH}_2\text{-}$, $-\text{CH}\text{-}\overset{\text{O}}{\text{CH}}\text{-}$)

3.74 (9H, m, $\text{Ar-OCH}_3 \times 3$)

4.8 (1H, m, $-\text{N-CH-CO-}$)

6.60 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, aromatisches Proton)

6.88 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, aromatisches Proton)

8.04* (1H, m, $-\text{NHCO-}$) (* in DMSO-D_6)

Das auf diese Weise erhaltene Natriumsalz wurde zu einem Äquivalent 0,1 n Chlorwasserstoffsäure zugegeben und eingengt, bis das Volumen auf die Hälfte vermindert worden war. Die Lösung wurde stehengelassen und die ausfallenden weissen Kristalle wurden durch Filtrieren gesammelt, zuerst mit kaltem Wasser und dann mit Äthanol gewaschen und unter vermindertem Druck getrocknet, wobei man die entsprechende freie Säure erhielt, F 190 bis 192°C (Zersetzung).

IR (KBr) cm^{-1} : 1650, 900

NMR (DMSO-d_6) δ :

0.84 [6H, d, $(\text{CH}_3)_2\text{CH-}$]

1.3 - 1.7 (3H, m, $-\text{CH}_2\text{-CH-}$)

2.4 (4H, m, $-\text{CON}\langle \begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-CH}_2 \\ | \\ \text{CH}_2\text{-CH}_2 \end{array} \rangle\text{N-}$)

3.3 - 3.7 (17H, m, $-\text{CON}\langle \begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-CH}_2 \\ | \\ \text{CH}_2\text{-CH}_2 \end{array} \rangle\text{NCH}_2\text{-}$, $-\text{CH}\text{-}\overset{\text{O}}{\text{CH}}\text{-}$, $\text{Ar-OCH}_3 \times 3$)

4.6 (1H, m, $-\text{N-CH-CO-}$)

6.3 (1H, br, $-\text{CO}_2\text{H}$ or $\text{N}^+\text{H-}$)

6.48 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, aromatisches Proton)

6.72 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, aromatisches Proton)

8.3 (1H, br, $-\text{NH-}$)

Elementaranalyse für $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_8$:

ber.: C 58,41 H 7,15 N 8,51

gef.: C 58,37 H 7,23 N 8,40

Beispiel 5

7,47 g tert-Butoxycarbonyl-L-leucin-monohydrat und 3,42 g 1-Äthylpiperazin wurden auf die gleiche Weise wie für die Herstellung von tert-Butyl-(s)-1-(4-diphenylmethylpiperazin-1-yl-carbonyl)-3-methylbutylcarbamate angegeben, kondensiert, wobei man 6,4 g (Ausbeute 65%) tert-Butyl-(s)-1-(4-äthylpiperazin-1-yl-carbonyl)-3-methylbutylcarbamate in Form einer farblosen viskosen Flüssigkeit erhielt.

NMR (CDCl_3) δ :

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

0.94 (3H, d, $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{CH-} \end{array}$)

1.04 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, NCH_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, $-\text{CON}\langle \begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-CH}_2 \\ | \\ \text{CH}_2\text{-CH}_2 \end{array} \rangle\text{N-CH}_2\text{-}$)

3.40 (4H, m, $-\text{CON}\langle \begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-CH}_2 \\ | \\ \text{CH}_2\text{-CH}_2 \end{array} \rangle\text{N-}$)

4.40 (1H, m, $-\text{NH-CH-CO-}$)

5.10 (1H, br, $-\text{NH-}$)

Auf die gleiche Weise wie für die Herstellung von 4-Diphenylmethyl-1-L-leucylpiperazin-dihydrochlorid angegeben, erhielt man aus 6,4 g des oben erhaltenen tert-Butyl-(s)-1-(4-äthylpiperazin-1-yl-carbonyl)-3-methylbutylcarbamats 6,0 g (in quantitativer Ausbeute) 4-Äthyl-1-L-leucylpiperazin-dihydrochlorid in Form von weissen Kristallen.

3,13 g Monoäthyl-trans-epoxysuccinat und 6,0 g 4-Äthyl-1-L-leucylpiperazin-dihydrochlorid, wie sie oben erhalten worden waren, wurden auf die gleiche Weise wie für die Herstellung von Äthyl-trans-3-[(s)-1-(4-diphenylmethylpiperazin-1-yl-carbo-

nyl)-3-methylbutylcarbamoyl]oxiran-2-carboxylat angegeben, kondensiert, wobei man 5,9 g (Ausbeute 82%) Äthyl-trans-3-[(s)-1-(4-äthylpiperazin-1-yl-carbonyl)-3-methylbutylcarbamoyl]oxiran-2-carboxylat in Form einer hellgelben amorphen Substanz erhielt.

IR (KBr) cm^{-1} : 1750, 1630, 890

NMR (CDCl_3) δ :

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

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

Auf die gleiche Weise wie für die Herstellung von Natrium-trans-3-[(s)-1-(4-diphenylmethylpiperazin-1-yl-carbonyl)-3-methylbutylcarbamoyl]oxiran-2-carboxylat angegeben, erhielt man aus 5,9 g des oben erhaltenen Äthyl-trans-3-[(s)-1-(4-äthylpiperazin-1-yl-carbonyl)-3-methylbutylcarbamoyl]oxiran-2-carboxylats 5,1 g (Ausbeute 88%) Natrium-trans-3-[(s)-1-(4-äthylpiperazin-1-yl-carbonyl)-3-methylbutylcarbamoyl]oxiran-2-carboxylat in Form eines weissen Pulvers.

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, $-\text{CH}_2-\text{CH-}$) |
| 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, $-\text{CON}<\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array}>\text{N-}, \begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{-CH-CH-} \end{array}$) |
| 4.9 | (1H, m, $-\text{NH}-\text{CH}-\text{CO-}$) |

Beispiel 6

7,47 g tert-Butoxycarbonyl-L-leucinmonohydrat und 6,06 g 1-Cinnamylpiperazin wurden auf die gleiche Weise wie für die

Herstellung von tert-Butyl-(s)-1-(4-diphenylmethylpiperazin-1-yl-carbonyl)-3-methylbutylcarbamoyl]oxiran-2-carboxylat angegeben, kondensiert, wobei man 10,7 g (Ausbeute 86%) tert-Butyl-(s)-1-(4-cinnamylpiperazin-1-yl-carbonyl)-3-methylbutylcarbamoyl]oxiran-2-carboxylat in Form einer farblosen amorphen Substanz erhielt.

NMR (CDCl_3) δ :

| | | |
|----|-----------|--|
| 10 | 0.88 | (3H, d, $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{>CH-} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$) |
| 15 | 0.96 | (3H, d, $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{>CH-} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$) |
| | 1.42 | [9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C-}$] |
| 20 | 1.3 - 1.9 | (3H, m, $-\text{CH}_2-\text{CH-}$) |
| | 2.44 | (4H, m, $-\text{CON}<\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array}>\text{N-}$) |
| | 3.08 | (2H, d, $J=7\text{Hz}$, $>\text{NCH}_2\text{CH-}$) |
| 25 | 3.54 | (4H, m, $-\text{CON}<\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array}>\text{N-}$) |
| 30 | 4,54 | (1H, m, $-\text{NH}-\text{CH}-\text{CO-}$) |
| | 5.28 | (1H, br, $-\text{NH}$) |
| | 6.10 | (1H, dt, $J=16\text{Hz}$, 7Hz , $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH-}$) |
| 35 | 6.42 | (1H, d, $J=16\text{Hz}$, $-\text{CH}=\text{CH-Ar}$) |
| | 7.2 | (5H, m, aromatisches Proton) |

Auf die gleiche Weise wie für die Herstellung von 4-Diphenylmethyl-1-L-leucylpiperazin-dihydrochlorid angegeben, erhielt man aus 10,7 g des oben erhaltenen tert-Butyl-(s)-1-(4-cinnamylpiperazin-1-yl-carbonyl)-3-methylbutylcarbamats 10,0 g (in quantitativer Ausbeute) 4-Cinnamyl-1-L-leucylpiperazin-dihydrochlorid in Form von hellgelben Kristallen.

10,0 g des oben erhaltenen 4-Cinnamyl-1-L-leucylpiperazindihydrochlorids und 4,13 g Monoäthyl-trans-epoxysuccinat wurden auf die gleiche Weise wie für die Herstellung von Äthyl-trans-3-[(s)-1-(4-diphenylmethylpiperazin-1-yl-carbonyl)-3-methylbutylcarbamoyl]oxiran-2-carboxylat angegeben, kondensiert, wobei man 8,1 g (Ausbeute 69%) Äthyl-trans-3-[(s)-1-(4-cinnamylpiperazin-1-yl-carbonyl)-3-methylbutylcarbamoyl]oxiran-2-carboxylat in Form einer hellgelben amorphen Substanz erhielt.

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

NMR (CDCl_3) δ :

| | | |
|----|------|--|
| 60 | 0.90 | (3H, d, $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{>CH-} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$) |
| 65 | 0.96 | (3H, d, $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{>CH-} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$) |
| | 1.26 | (3H, t, $J=7\text{Hz}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) |

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

Auf ähnliche Weise wie im Beispiel 1 erhielt man aus 8,0 g des oben erhaltenen Äthyl-trans-3-[(s)-1-(4-cinnamylpiperazin-1-yl-carbonyl)-3-methylbutylcarbamoyl]oxiran-2-carboxylats 7,6 g (Ausbeute 96%) Natrium-trans-3-[(s)-1-(4-cinnamylpiperazin-1-yl-carbonyl)-3-methylbutylcarbamoyl]oxiran-2-carboxylat in Form eines hellgelben Pulvers.

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

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, $\text{-CON}\langle \begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-CH}_2 \\ | \\ \text{CH}_2\text{-CH}_2 \end{array} \rangle\text{N-}$)
- 3.12 (2H, d, J=7Hz, $\text{-NCH}_2\text{CH=}$)
- 3.2 - 3.6 (6H, m, $\text{-CON}\langle \begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-CH}_2 \\ | \\ \text{CH}_2\text{-CH}_2 \end{array} \rangle\text{N-}$, $\begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH} \quad \text{CH} \end{array}$)
- 4.8 (1H, m, -NH-CH-CO-)
- 6.12 (1H, dt, J=16Hz, 7Hz, $\text{-CH}_2\text{-CH}=\text{CH-}$)
- 6.48 (1H, d, J=16Hz, $\text{-CH}=\text{CH-Ar}$)
- 7.1 - 7.3 (5H, m, aromatisches Proton)

Beispiel 7

Unter Kühlen mit Eis wurden 40 ml einer Äthylacetatlösung von 10,3 g N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid zu 150 ml einer Äthylacetatlösung, die 12,5 g tert-Butoxycarbonyl-L-leucinmonohydrat und 5,76 g N-Hydroxysuccinimid enthielt, zuge-
tropft und die Mischung wurde 3 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Unter erneutem Kühlen mit Eis wurden 8,16 g 1-(2-Pyridyl)piperazin zugegeben und die Mischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der Niederschlag wurde durch Filtrieren entfernt und das Filtrat wurde zuerst mit einer wässrigen Natriumcarbonatlösung und dann mit einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck destilliert zur Entfernung des Lösungsmittels, wobei man eine rohe Reaktions-

mischung erhielt. Die Reaktionsmischung wurde durch Silikagel-Säulenchromatographie (Entwicklungslösungsmittel: Methylenchlorid : Methanol = 10 : 1) gereinigt, wobei man 16,1 g (Ausbeute 85,6%) tert-Butyl-(s)-3-methyl-1-[4-(2-pyridyl)piperazin-1-yl-carbonyl]butylcarbammat erhielt.

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

NMR (CDCl_3) δ :

- 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, $\text{-CON}\langle \begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-CH}_2 \\ | \\ \text{CH}_2\text{-CH}_2 \end{array} \rangle\text{N-}$)
- 4.65 (1H, m, -NH-CH-CO-)
- 5.28 (1H, br, -NHCO-)
- 6.62 - 8.08 (4H, m, aromatisches Proton)
- Unter Kühlen mit Eis wurde in 200 ml Äthylacetat Chlorwasserstoffgas bis zur Sättigung eingeleitet und es wurden 16,0 g des oben erhaltenen tert-Butyl-(s)-3-methyl-1-[4-(2-pyridyl)piperazin-1-yl-carbonyl]butylcarbamats portionsweise zugegeben. Die Mischung wurde 30 Minuten lang gerührt. Das Lösungsmittel und der Chlorwasserstoff wurden durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt und zu dem dabei erhaltenen weissen Pulver wurden 200 ml Wasser zugegeben, um das Pulver darin zu lösen. Nach dem Waschen mit Äthylacetat wurde eine wässrige Natriumbicarbonatlösung zugegeben, um den pH-Wert auf 8 zu bringen. Nach der Zugabe von Natriumchlorid wurde mit 100 ml Äthylacetat 3 mal extrahiert. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt, wobei man 9,16 g (Ausbeute 78,0%) 1-L-Leucyl-4-(2-pyridyl)piperazin erhielt.
- IR (rein) cm^{-1} : 3350, 2950, 1635, 770, 725
- NMR (CDCl_3) δ :
- 0.96 [6H, m, $(\text{CH}_3)_2\text{CH-}$]
- 1.4 (3H, m, $\text{-CH}_2\text{-CH-}$)
- 2.7 (2H, br, -NH_2)
- 3.64 (9H, m, $\text{-CON}\langle \begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-CH}_2 \\ | \\ \text{CH}_2\text{-CH}_2 \end{array} \rangle\text{N-}$, -NH-CH-CO-)
- 6.68 - 8.20 (4H, m, aromatisches Proton)
- Unter Kühlen mit Eis wurden 10 ml einer Äthylacetatlösung von 3,90 g N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid zu 75 ml einer Äthylacetatlösung, die 3,03 g Monoäthyl-trans-epoxysuccinat und 2,18 g N-Hydroxysuccinimid enthielt, zugetropft und die Mischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Unter erneutem Kühlen mit Eis wurden 10 ml einer Äthylacetatlösung von 5,22 g des oben erhaltenen 1-L-Leucyl-4-(2-pyridyl)piperazins zugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der Niederschlag wurde durch Filtrieren entfernt und das Filtrat wurde zuerst mit einer wässrigen Natriumbicarbonatlösung und dann mit einer wässrigen gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck destilliert zur Entfernung des Lösungsmittels, wobei man eine rohe Reaktionsmischung erhielt. Die Reaktionsmischung wurde durch Silikagel-Säulenchromatographie

(Entwicklungslösungsmittel : Äthylacetat) gereinigt, wobei man 7,01 g (Ausbeute 92%) Äthyl-trans-3-[(s)-3-methyl-1-[4-(2-pyridyl)piperazin-1-yl-carbonyl]butylcarbamoyl]oxiran-2-carboxylat in Form einer hellgelben festen Substanz erhielt.

IR (KBr) cm^{-1} : 1740, 1640, 900, 770

NMR (CDCl_3) δ :

0.96 [6H, m, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ -]

1.34 (3H, t, $J = 7\text{Hz}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)

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

3.56 - 3.74 (10H, m, $-\text{CON}\langle \begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ | \\ \text{CH}-\text{CH} \\ | \\ \text{O} \end{array} \rangle\text{N}$ -, $-\text{CH}-\text{CH}$)

4.24 (2H, m, $-\text{CO}-\text{CH}_2$ -)

5.08 (1H, m, $-\text{NH}-\text{CH}-\text{CO}$ -)

6.68, 7.18, 7.62 and 8.30 (5H, m, $-\text{NHCO}$ -, aromatisches Proton)

Auf die gleiche Weise wie für die Herstellung von Natrium-trans-3-[(s)-1-(4-diphenylmethylpiperazin-1-yl-carbonyl)-3-methylbutylcarbamoyl]oxiran-2-carboxylat angegeben, wurden aus 6,70 g des oben erhaltenen Äthyl-trans-3-[(s)-1-[4-(2-pyridyl)piperazin-1-yl-carbonyl]-3-methyl-butylcarbamoyl]oxiran-2-carboxylats 6,8 g (in quantitativer Ausbeute) trans-3-[(s)-1-[4-(2-Pyridyl)piperazin-1-yl-carbonyl]-3-methylbutylcarbamoyl]oxiran-2-carboxylat in Form eines hellgelben Pulvers erhalten.

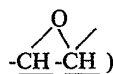
IR (KBR) cm^{-1} : 1660 - 1590, 900, 770

NMR (DMSO-d_6) δ :

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

1.44 (3H, m, $-\text{CH}_2-\text{CH}$ -)

2.98, 3.28 and 3.46 (10H, m, $-\text{CON}\langle \begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ | \\ \text{CH}-\text{CH} \\ | \\ \text{O} \end{array} \rangle\text{N}$ -, $-\text{CH}-\text{CH}$)



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

6.6, 7.36, 7.9 and 8.1 (5H, m, $-\text{NHCO}$ -, aromatisches Proton)

Beispiel 8

12,5 g tert-Butoxycarbonyl-L-leucinmonohydrat und 8,21 g 1-(2-Pyrimidinyl)piperazin wurden auf die gleiche Weise wie für die Herstellung von tert-Butyl-(s)-3-methyl-1-[4-(2-pyridyl)piperazin-1-yl-carbonyl]-butylcarbamoyl angegeben, kondensiert, wobei man 13,4 g (Ausbeute 71%) tert-Butyl-(s)-3-methyl-1-[4-(2-pyrimidinyl)piperazin-1-yl-carbonyl]butylcarbamoyl erhielt.

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, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ -]

1.4 - 1.8 (3H, m, $-\text{CH}_2-\text{CH}$ -)

4.0 (8H, m, $-\text{CON}\langle \begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ | \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array} \rangle\text{N}$ -)

5 4.84 - 5.47 (2H, br, $-\text{CONH}$ -, $-\text{NH}-\text{CH}-\text{CO}$ -)

6.8, 8,68 (3H, m, aromatisches Proton)

Auf die gleiche Weise wie für die Herstellung von 1-L-10 -Leucyl-4-(2-pyridyl)piperazin angegeben, wurden aus 13,3 g des oben erhaltenen tert-Butyl-(s)-3-methyl-1-[4-(2-pyrimidinyl)piperazin-1-yl-carbonyl]butylcarbamats 9,76 g 1-L-Leucyl-4-(2-pyrimidinyl)piperazin in quantitativer Ausbeute erhalten.

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

NMR (CDCl_3) δ :

0.99 (6H, m, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ -)

20 1.4 (3H, m, $-\text{CH}_2-\text{CH}$ -)

1.70 (2H, m, NH_2 -)

25 3.92 (9H, m, $-\text{CON}\langle \begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ | \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array} \rangle\text{N}$ -, $-\text{NH}-\text{CH}-\text{CO}$ -)

6.75, 8.59 (3H, m, aromatisches Proton)

3,52 g Monoäthyl-trans-epoxy-succinat und 6,10 g 1-L-30 -Leucyl-4-(2-pyrimidinyl)piperazin wurde auf die gleiche Weise wie für die Herstellung von Äthyl-trans-3-[(s)-3-methyl-1-[4-(2-pyridyl)piperazin-1-yl-carbonyl]butylcarbamoyl]oxiran-2-carboxylat angegeben kondensiert, wobei man 8,50 g (Ausbeute 92,1%) Äthyl-trans-3-[(s)-3-methyl-1-[4-(2-pyrimidinyl)piperazin-1-yl-carbonyl]butylcarbamoyl]oxiran-2-carboxylat erhielt.

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

NMR (CDCl_3) δ :

40 0.98 [6H, m, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ -]

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

45 1.6 (3H, m, $-\text{CH}_2-\text{CH}$ -)

3.8 (10H, m, $-\text{N}\langle \begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ | \\ \text{CH}-\text{CH} \\ | \\ \text{O} \end{array} \rangle\text{N}$ -, $-\text{CH}-\text{CH}$)

50 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, aromatisches Proton)

55 7.18 (1H, m, $-\text{NH}-\text{CO}$ -)

Auf die gleiche Weise wie für die Herstellung von Natrium-trans-3-[(s)-3-methyl-1-[4-(2-pyridyl)piperazin-1-yl-carbonyl]butylcarbamoyl]oxiran-2-carboxylat angegeben, wurden aus 8,00 g des oben erhaltenen Äthyl-trans-3-[(s)-3-methyl-1-[4-(2-pyrimidinyl)piperazin-1-yl-carbonyl]butylcarbamoyl]oxiran-2-carboxylats 7,60 g (in quantitativer Ausbeute) Natrium-trans-3-[(s)-3-methyl-1-[4-(2-pyrimidinyl)piperazin-1-yl-carbonyl]butylcarbamoyl]oxiran-2-carboxylat in Form eines hellgelben Pulvers erhalten.

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

NMR (DMSO-d_6) δ :

| | |
|------------------|---|
| 0.96 | [6H, m, (CH ₃) ₂ CH-] |
| 1.6 | (3H, m, -CH ₂ -CH-) |
| 3.20, 3.50, 3.66 | (10H, m, -CON< $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-CH}_2 \\ \text{CH}_2\text{-CH}_2 \end{array}$ >N-, $\begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH} \quad \text{CH} \end{array}$) |
| 5.0 | (1H, m, -NH-CH-CO-) |
| 6.90, 8.72 | (4H, m, aromatisches Proton-NHCO-) |

Das auf diese Weise erhaltene Natriumsalz (518 mg) wurde durch Zugabe eines Äquivalents 0,1 n Chlorwasserstoffsäure neutralisiert und dann mit Äthylacetat extrahiert. Die extrahierte Lösung wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde durch Destillation entfernt, wobei man die entsprechende freie Säure in Form weisser Kristalle erhielt, Ausbeute 449 mg (92%), F. 83,5 bis 86°C (Zersetzung).

IR (KBR) cm⁻¹: 1740, 1630, 1590, 900, 800

NMR (CDC₃) δ:

| | |
|------------|---|
| 0.96 | (6H, m, [CH ₃) ₂ CH-] |
| 1.54 | (3H, m, -CH ₂ CH-) |
| 3.68 | (10H, m, -N< $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-CH}_2 \\ \text{CH}_2\text{-CH}_2 \end{array}$ >N-, $\begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH} \quad \text{CH} \end{array}$) |
| 4.96 | (1H, m, -NHCHCO-) |
| 6.46, 8.10 | (3H, m, aromatisches Proton) |
| 7.24 | (1H, m, -NHCO-) |
| 9.90 | (1H, br, -CO ₂ H) |

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

Elementaranalyse für C₁₈H₂₅N₅O₅:
ber.: C 55,23 H 6,44 N 17,89
gef.: C 55,01 H 6,51 N 17,62

Beispiel 9

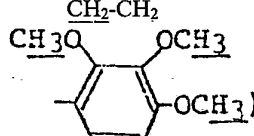
Unter Rühren und unter Kühlen mit Eis wurden 100 ml einer Äthanollösung von Kaliumhydroxid zu 100 ml einer Äthanollösung von 18,8 g Diäthyl (2R,3R)-epoxysuccinat zugegeben. Die Lösung wurde über Nacht gerührt und mit Eis gekühlt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit kaltem Äthanol und Äther gewaschen und dann unter vermindertem Druck getrocknet, wobei man 16,0 g (Ausbeute 81%) Kalium-monoäthyl-(2R,3R)-succinat erhielt, [α]_D = -86,4° (c = 1, H₂O).

15,0 g Kalium-monoäthyl-(2R,3R)-epoxysuccinat wurden unter Rühren und unter Kühlen mit Eis in 75 ml einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gelöst und es wurden 7,6 ml konzentrierte Chlorwasserstoffsäure zugegeben. Die Lösung wurde mit 100 ml Äthylacetat extrahiert, mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen und durch ein Glasfilter mit darauf aufgebrachtem Magnesiumsulfat filtriert und in ein Reaktionsgefäß eingeführt, in das vorher 8,7 g N-Hydroxysuccinimid gegeben worden waren. Unter Rühren und unter Kühlen mit Eis wurden 60 ml einer Äthylacetatlösung von 15,6 g N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid bei einer Temperatur von höchstens 15°C zugegeben und die Mischung wurde 2 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurden 28,7 g einer Äthylacetatlösung von 28,7 g 1-L-Leucyl-4-(2,3,4-trimethoxyphenylmethyl)piperazin zugegeben und die Mischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung

wurde erneut mit Eis gekühlt, der Niederschlag wurde durch Filtrieren entfernt. Das Filtrat wurde mit einer wässrigen Natriumbicarbonatlösung und mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und dann unter vermindertem Druck destilliert zur Entfernung des Lösungsmittels, wobei man eine gelbe ölige viskose Substanz erhielt. Diese Substanz wurde durch Silikagel-Säulenchromatographie (Entwicklungslösungsmittel: Chloroform: Methanol = 50:1) gereinigt, wobei man 29,6 g (Ausbeute 75%) Äthyl-(2R,3R)-3-[(s)-3-methyl-1-{4-(2,3,4-trimethoxyphenylmethyl)piperazin-1-yl-carbonyl}butylcarbamoyl]oxiran-2-carboxylat in Form einer farblosen öligen viskosen Substanz erhielt.

IR (KBR) cm⁻¹: 1755, 1685, 1630, 900

NMR (CDC₃) δ:

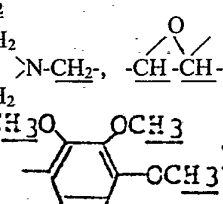
| | |
|-------------|--|
| 0.93 | [6H, m, (CH ₃) ₂ CH-] |
| 1.15 - 1.76 | (6H, m, -CH ₂ -CH-, CO ₂ CH ₂ CH ₃) |
| 2.39 | (4H, m, -CON< $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-CH}_2 \\ \text{CH}_2\text{-CH}_2 \end{array}$ >N-) |
| 3.20 - 3.70 | (8H, m, -CON< $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-CH}_2 \\ \text{CH}_2\text{-CH}_2 \end{array}$ >NCH ₂ -, $\begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH} \quad \text{CH} \end{array}$) |
| 3.76 | (9H, m, ) |
| 4.10 | (2H, q, J = 7.5 Hz, -CO ₂ CH ₂ -) |
| 4.76 | (1H, m, -NHCHCO-) |
| 6.40 | (1H, d, J = 8 Hz, aromatisches Proton) |
| 6.73 | (1H, d, J = 8 Hz, aromatisches Proton) |
| 6.84 | (1H, d, J = 7 Hz, -NHCO-) |

[α]_D = -51.9° (c = 1.0, Äthanol)

26,8 ml 1 n Schwefelsäure wurden zu 50 ml einer Ätherlösung von 14,0 g Äthyl-(2R,3R)-3-[(s)-3-methyl-1-{4-(2,3,4-trimethoxyphenylmethyl)piperazin-1-yl-carbonyl}butylcarbamoyl]oxiran-2-carboxylat zugegeben und die Mischung wurde gerührt. Anschliessend wurde die wässrige Schicht durch Abtrennung gesammelt und unter vermindertem Druck destilliert, wobei man 15,0 g (Ausbeute 98%) Äthyl-(2R,3R)-[(s)-3-methyl-1-{4-(2,3,4-trimethoxyphenylmethyl)piperazin-1-yl}carbonyl-butylcarbamoyl]oxiran-2-carboxylat-hemisulfat in Form von farblosen Kristallen erhielt.

IR (KBR) cm⁻¹: 1745, 1645, 895

NMR (DMSO-d₆ + D₂O) δ:

| | |
|------------|---|
| 0.90 | [6H, m, (CH ₃) ₂ CH-] |
| 1.22 | (3H, t, J = 7 Hz, -CO ₂ CH ₂ CH ₃) |
| 1.3 - 1.75 | (3H, m, -CH ₂ CH-) |
| 2.6 - 3.0 | (4H, m, -CON< $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-CH}_2 \\ \text{CH}_2\text{-CH}_2 \end{array}$ >N-) |
| 3.2 - 3.9 | (17H, m, -CON< $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-CH}_2 \\ \text{CH}_2\text{-CH}_2 \end{array}$ >N-CH ₂ -, $\begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH} \quad \text{CH} \end{array}$ -, ) |

4.07 (2H, q, J=7Hz, -CO₂CH₂)

4.62 (1H, m, -NHCHCO-)

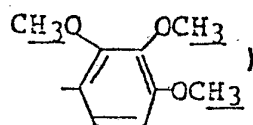
6.62 (1H, d, J=8Hz, aromatisches Proton)

6.92 (1H, d, J=8Hz, aromatisches Proton)

8.52 (1H, d, J=Hz, -NHCO-)

[α]_D = 42.0° (c=1.0, 1nH₂SO₄)

Unter Kühlen mit Eis wurden 55,6 ml einer 0,48 n Natriumhydroxid/Äthanol-Lösung zu 100 ml einer Äthanolösung von 14,0 g Äthyl-(2R,3R)-3-[(s)-3-methyl-1-[4-(2,3,4-trimethoxyphenylmethyl)piperazin-1-yl-carbonyl]butylcarbamoyl]oxiran-3-carboxylat zugegeben und die Mischung wurde 2,5 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Durch Destillation unter vermindertem Druck wurde Äthanol entfernt und es wurde Wasser zugegeben. Es wurde irgendwelches unlösliches Material durch Filtrieren entfernt und das Filtrat wurde eingengt und getrocknet unter vermindertem Druck, wobei man 13,5 g (Ausbeute 98%) Natrium-(2R,3R)-3-[(s)-3-methyl-1-[4-(2,3,4-trimethoxyphenylmethyl)piperazin-1-yl-carbonyl]butylcarbamoyl]oxiran-2-carboxylat in Form eines hellgelben Pulvers erhielt.

IR (KBR) cm⁻¹: 1620, 900NMR (DMSO-d₆) δ:0.90 [6H, m, (CH₃)₂CH-]1.30 - 1.70 (3H, m, -CH₂CH-)2.35 (4H, m, -CON<
CH₂-CH₂>N-)3.00 - 3.70 (8H, m, -CON<
CH₂-CH₂>N-CH₂, -CH-CH)3.76 (9H, m, )

4.70 (1H, m, -NHCHCO-)

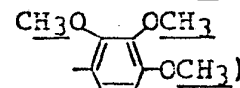
6.64 (1H, d, J=8Hz, aromatisches Proton)

6.68 (1H, d, J=8Hz, aromatisches Proton)

8.07 (1H, d, -NHCO-)

[α]_D = -43.8° (c=1, H₂O)

2 ml einer Acetonlösung von 0,25 g Oxalsäuredihydrat wurden zu 6 ml einer Acetonlösung von 1,04 g Äthyl-(2R,3R)-3-[(s)-3-methyl-1-[4-(2,3,4-trimethoxyphenylmethyl)piperazin-1-yl-carbonyl]butylcarbamoyl]oxiran-2-carboxylat zugegeben und die ausgefallenen Kristalle wurden durch Filtrieren gesammelt und getrocknet, wobei man 0,99 g (Ausbeute 81%) Äthyl-(2R,3R)-3-[(s)-3-methyl-1-[4-(2,3,4-trimethoxyphenylmethyl)piperazin-1-yl-carbonyl]butylcarbamoyl]oxiran-2-carboxylat-oxalat in Form von farblosen Kristallen erhielt, F. 132 bis 133°C (Zersetzung).

IR (KBR) cm⁻¹: 1750, 1640, 900NMR (DMSO-d₆ + D₂O) δ:0.87 [6H, m, (CH₃)₂CH-]1.22 (3H, t, J=7Hz, CO₂CH₂CH₃)1.30 - 1.70 (3H, m, -CH₂CH-)2.50 - 2.90 (4H, m, -CON<
CH₂-CH₂>N-)5 3.30 - 3.90 (17H, m, -CON<
CH₂-CH₂>NCH₂,
-CH-CH)10 4.16 (2H, q, J=7Hz, -CO₂CH₂CH₃)

4.72 (1H, m, -NHCHCO-)

15 6.76 (1H, d, J=8Hz, aromatisches Proton)

7.05 (1H, d, J=8Hz, aromatisches Proton)

20 8.72 (1H, d, J=8Hz, -NHCHCO-)

[α]_D = -37.6° (c=0.99, H₂O)Elementaranalyse für C₂₈H₄₁N₃O₁₂:

ber.: C 54,98 H 6,76 N 6,87

25 gef.: C 54,80 H 6,87 N 6,89

Beispiel 10

Unter Rühren und unter Kühlen mit Eis wurden 35 ml einer Äthanolösung von 1,82 g Kaliumhydroxid zu 35 ml einer Äthanolösung von 6,09 g Diäthyl-(2S,3S)-epoxysuccinat zugetropft. Die Mischung wurde über Nacht gerührt und gekühlt. Der Niederschlag wurde durch Filtrieren gesammelt, mit kaltem Äthanol und Äther gewaschen und dann getrocknet, wobei man 4,55 g (Ausbeute 71%) Kaliumsalz von Monoäthyl-(2S,3S)epoxysuccinat erhielt, [α]_D²³ = +83.2° (c=1, H₂O).

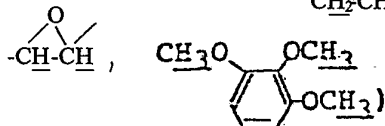
4,22 g des Kaliumsalzes von Monoäthyl-(2S,3S)-epoxysuccinat wurden unter Rühren und unter Kühlen mit Eis in 21 ml einer wässrigen gesättigten Natriumchloridlösung gelöst, dann wurden 2,14 ml konzentrierte Chlorwasserstoffsäure zugegeben. Die Mischung wurde mit 28 ml Äthylacetat extrahiert, mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, durch ein Glasfilter mit darauf aufgebrachtem Magnesiumsulfat filtriert und in ein Reaktionsgefäß gegeben, in das vorher bereits 2,45 g N-Hydroxysuccinimid eingeführt worden waren. Unter Kühlen mit Eis und unter Rühren wurden 17 ml einer Äthylacetatlösung von 4,39 g N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid bei einer Temperatur von höchstens 15°C zugetropft und 2 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurden 17 ml einer Äthylacetatlösung von 8,07 g 1-L-Leucyl-4-(2,3,4-trimethoxyphenylmethyl)piperazin zugetropft und die Mischung wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Die Reaktionslösung wurde erneut mit Eis gekühlt und der Niederschlag wurde durch Filtrieren entfernt. Das Filtrat wurde mit einer wässrigen Natriumbicarbonatlösung und einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und dann unter vermindertem Druck destilliert zur Entfernung des Lösungsmittels, wobei man eine gelbe ölige viskose Substanz erhielt. Diese Substanz wurde durch Silikagel-Säulenchromatographie (Entwicklungslösungsmittel: Chloroform : Äthanol = 50 : 1) gereinigt, wobei man 7,40 g (Ausbeute 67%) Äthyl-(2S,3S)-3-methyl-1-[4-(2,3,4-trimethoxyphenylmethyl)piperazin-1-yl-carbonyl]butylcarbamoyl]oxiran-2-carboxylat in Form einer farblosen öligen viskosen Substanz erhielt.

65 IR (KBR) cm⁻¹: 1755, 1685, 1630, 900NMR (DMSO-D₆) δ:0.90 [6H, m, (CH₃)₂CH-]

1.08 - 1.80 (6H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)

2.38 (4H, m, $-\text{CON}\langle \begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array} \rangle\text{N}-$)

3.20 - 4.00 (17H, m, $-\text{CON}\langle \begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array} \rangle\text{NCH}_2-$,



4.22 (2H, q, $J=7.5\text{Hz}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_2$)

4.84 (1H, m, $-\text{NHCHCO}-$)

6.78 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, aromatisches Proton)

7.03 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, aromatisches Proton)

8.72 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, $-\text{NHCO}-$)

$[\alpha]_D^{23} = +48.2^\circ$ ($c=1.0$, Äthanol)

6,13 ml 1 n Schwefelsäure wurden zu 11 ml einer Ätherlösung von 3,20 g des oben erhaltenen Äthyl-(2S,3S)-3-[(s)-3-methyl-1-[4-(2,3,4-trimethoxyphenylmethyl)piperazin-1-yl-carbonyl]butylcarbamoyl]oxiran-2-carboxylats zugegeben und die Mischung wurde gerührt. Danach wurde die wässrige Schicht durch Abtrennung gesammelt und unter vermindertem Druck destilliert, wobei man 3,32 g (Ausbeute 95%) des Hemisulfats von Äthyl-(2S,3S)-3-[(s)-3-methyl-1-[4-(2,3,4-trimethoxyphenylmethyl)piperazin-1-yl-carbonyl]butylcarbamoyl]oxiran-2-carboxylat in Form eines weissen Pulvers erhielt.

IR (KBR) cm^{-1} : 1745, 1645, 895

NMR (DSMO-D₆ + D₂O) δ

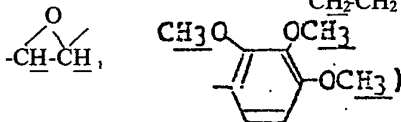
0.88 [6H, m, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$]

1.24 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)

1.3 - 1.75 (3H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)

2.6 - 3.0 (4H, m, $-\text{CON}\langle \begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array} \rangle\text{N}-$)

3.2 - 3.9 (17H, m, $-\text{CON}\langle \begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array} \rangle\text{NCH}_2-$,



4.24 (2H, q, $J=7\text{Hz}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_2$)

4.84 (1H, m, $-\text{NHCHCO}-$)

6.92 (1H, d, $J=9\text{Hz}$, aromatisches Proton)

7.22 (1H, d, $J=9\text{Hz}$, aromatisches Proton)

8.84 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, $-\text{NHCO}-$)

$[\alpha]_D = +47.3^\circ$ ($c=1.0$, H₂O)

Unter Kühlen mit Eis wurden 4,15 ml einer 0,47 n Natriumhydroxid/Äthanol-Lösung zu 7,5 ml einer Äthanol-Lösung von 1,04 g Äthyl-(2S,3S)-3-[(s)-3-methyl-1-[4-(2,3,4-trimethoxyphenylmethyl)piperazin-1-yl-carbonyl]butylcarbamoyl]oxiran-2-carboxylat zugegeben und die Mischung wurde 2,5 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Entfernung des

Äthanol durch Destillation unter vermindertem Druck wurde Wasser zugegeben und das unlösliche Material wurde durch Filtrieren entfernt. Das Filtrat wurde eingengt und getrocknet unter vermindertem Druck, wobei man 1,00 g (Ausbeute 97%) 5 Natrium-(2S,3S)-3-[(s)-3-methyl-1-[4-(2,3,4-trimethoxyphenylmethyl)piperazin-1-yl-carbonyl]butylcarbamoyl]oxiran-2-carboxylat in Form eines hellgelben Pulvers erhielt.

IR (KBR) cm^{-1} : 1625, 895

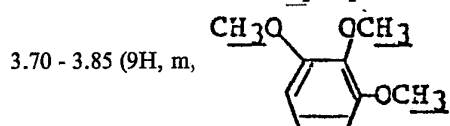
10 NMR (DSMO-D₆) δ :

0.86 [6H, m, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$]

1.20 - 1.70 (3H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)

15 2.34 (4H, m, $-\text{CON}\langle \begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array} \rangle\text{N}-$)

20 3.00 - 3.60 (8H, m, $-\text{CON}\langle \begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array} \rangle\text{NCH}_2-$, $-\text{CH}-\text{CH}$)



3.70 - 3.85 (9H, m,

25

4.75 (1H, m, $-\text{NHCHCO}-$)

6.72 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, aromatisches Proton)

30

6.96 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, aromatisches Proton)

8.12 (1H, d, $-\text{NHCO}-$)

$[\alpha]_D = +29.3^\circ$ ($c=0.99$, H₂O)

35

2 ml einer Acetonlösung von 0,25 g Oxalsäuredihydrat wurden zu 6 ml einer Acetonlösung von 1,04 g Äthyl-(2S,3S)-3-[(s)-3-methyl-1-[4-(2,3,4-trimethoxyphenylmethyl)piperazin-1-yl-carbonyl]butylcarbamoyl]oxiran-2-carboxylat zugegeben und die ausgefallenen Kristalle wurden durch Filtrieren gesammelt und getrocknet, wobei man 1,03 g (Ausbeute 84%) eines Oxalats von Äthyl-(2S,3S)-3-[(s)-3-methyl-1-[4-(2,3,4-trimethoxyphenylmethyl)piperazin-1-yl-carbonyl]butylcarbamoyl]oxiran-2-carboxylat in Form von farblosen Kristallen erhielt, F. 132,5°C (Zersetzung).

45

IR: 1755, 1640, 900

NMR (DSMO-d₆ + D₂O) δ :

0.88 [6H, m, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$]

50

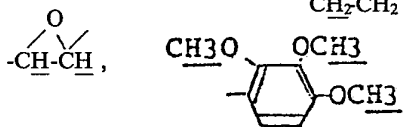
1.24 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)

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

55 2.50 - 2.90 (4H, m, $-\text{CON}\langle \begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array} \rangle\text{N}-$)

3.30 - 3.90 (17H, m, $-\text{CON}\langle \begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array} \rangle\text{NCH}_2-$,

60



4.20 (2H, q, $J=7\text{Hz}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)

65

4.80 (1H, m, $-\text{NHCHCO}-$)

- 6.81 (1H, d, J=8Hz, aromatisches Proton)
7.10 (1H, d, J=8Hz, aromatisches Proton)

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

$[\alpha]_D^{15} = +46,2^\circ$ (c=1,01, H₂O)

Elementaranalyse für C₂₈H₄₁N₃O₁₂:

ber.: C 54,98 H 6,76 N 6,87

gef.: C 54,87 H 6,69 N 6,76

Beispiel 11


6,5 g eines Monoisobutylesters von Epoxybernsteinsäure wurden in 40 ml Äthylacetat gelöst, dann wurden 4,0 g N-Hydroxysuccinimid zugegeben. Unter Rühren der Mischung unter Kühlen mit Eis wurden 25 ml einer Äthylacetatlösung von 7,5 g N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid bei einer Temperatur von höchstens 15°C zugetropft und es wurde 2 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurden 25 ml einer Äthylacetatlösung von 13,1 g 1-L-Leucyl-4-(2,3,4-trimethoxyphenylmethyl)piperazin zugetropft und bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Die Reaktionslösung wurde erneut mit Eis gekühlt und der Niederschlag wurde durch Filtrieren entfernt. Das Filtrat wurde mit einer wässrigen Natriumbicarbonatlösung und einer wässrigen gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck destilliert, um das Lösungsmittel zu entfernen, wobei man eine gelbe ölige viskose Substanz erhielt. Diese Substanz wurde durch Silikagel-Säulenchromatographie (Entwicklungslösungsmittel: Chloroform: Methanol = 50:1) gereinigt, wobei man 10,5 g (Ausbeute 55%) Isobutyl-trans-[(s)-3-methyl-1-{4-(2,3,4-trimethoxyphenylmethyl)piperazin-1-yl-carbonyl}butylcarbamoyl]oxiran-2-carboxylat in Form einer hellgelben öligen viskosen Substanz erhielt.

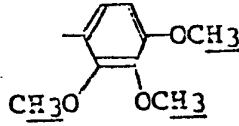
NMR (CDCl₃) δ:

0.84 - 1.04 (12H, m, -CH₃×4)

1.36 - 2.16 [4H, m, (CH₃)₂CH-CH₂, (CH₃)₂CH-CH₂-O]

2.40 - 2.64 (4H, m, -CON< $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-CH}_2 \\ \text{CH}_2\text{-CH}_2 \end{array}$ >N-)

3.40 - 3.80 (8H, m, -CON< $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-CH}_2 \\ \text{CH}_2\text{-CH}_2 \end{array}$ >N-CH₂, H )

3.88 - 4.12 (11H, m, , -CO₂CH₂)

5.04 (1H, m, -NH-CHCO-)

6.76 (1H, d, J=9Hz, aromatisches Proton)

6.96 (1H, m, -NHCO-)

7.12 (1H, d, J=9Hz, aromatisches Proton)

Auf die gleiche Weise wie in Beispiel 9 wurde das Produkt in ein Sulfat überführt, wobei man ein weißes Pulver erhielt.

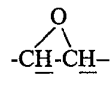
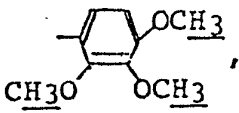
IR (KBR) cm⁻¹: 1750, 1645, 900

NMR (DMSO-d₆+D₂O) δ:

0.90 (12H, m, -CH₃ × 4)

1.32 - 2.10 (4H, m, >CHCH₂, >CHCH₂-O)

2.64 - 2.96 (4H, m, -CON< $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-CH}_2 \\ \text{CH}_2\text{-CH}_2 \end{array}$ >N-)

- 3.40 - 4.00 (19H, m, -CON< $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-CH}_2 \\ \text{CH}_2\text{-CH}_2 \end{array}$ >NCH₂, , , CO₂CH₂)
- 4.76 (1H, m, -NHCHCO-)
- 6.81 (1H, d, J=9Hz, aromatisches Proton)
- 7.12 (1H, d, J=9Hz, aromatisches Proton)
- 8,76 (1H, m, -CONH-)

Beispiel 22

Ähnlich wie in Beispiel 9 wurde aus Monoäthyl-(2R,3R)-epoxysuccinat und 1-L-Leucyl-4-(2-pyrimidinyl)piperazin Äthyl-(2R,3R)-3-[(s)-3-methyl-1-{4-(2-pyrimidinyl)piperazin-1-yl-carbonyl}butylcarbamoyl]oxiran-2-carboxylat hergestellt.


IR (KBR) cm⁻¹: 1745, 1630, 1583, 900, 800

NMR (CDCl₃) δ:

0.84 - 1.04 [6H, m, (CH₃)₂CH-]

1.28 (3H, m t, J=7HZ, -CO₂CH₂CH₃)

1.36 - 1.72 (3H, m, -CH₂CH-)

3.40 - 3.96 (10H, m, -N< $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-CH}_2 \\ \text{CH}_2\text{-CH}_2 \end{array}$ >N-, )

4.19 (2H, q, J=7Hz, -CO₂CH₂CH₃)

4.94 (1H, m, -NHCHCO-)

6.45 (1H, m, aromatisches Proton)

6.77 (1H, d, J=8HZ, -NHC O-)

8.20 (2H, m, aromatisches Proton)

$[\alpha]_D = -52^\circ$ (c=1.0, CHCl₃)

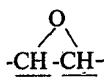
Ähnlich wie in Beispiel 9 wurde Äthyl-(2R,3R)-3-[(s)-3-methyl-1-{4-(2-pyrimidinyl)piperazin-1-yl-carbonyl}butylcarbamoyl]oxiran-2-carboxylat mit Natriumhydroxid hydrolysiert unter Bildung von Natrium-(2R,3R)-3-[(s)-3-methyl-1-{4-(2-pyrimidinyl)piperazin-1-yl-carbonyl}butylcarbamoyl]oxiran-2-carboxylat.

IR (KBR) cm⁻¹: 1680 - 1600, 1590, 900

NMR (DMSO-d₆):

0.90 [6H, m, (CH₃)₂CH-]

1.51 (3H, m, -CH₂CH-)

3.04 - 4.12 (10H, m, -CON< $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-CH}_2 \\ \text{CH}_2\text{-CH}_2 \end{array}$ >N-, )

4.83 (1H, m, -NHCHCO-)

6.67 (1H, m, aromatisches Proton)

8.40 (3H, m, aromatisches Proton-NHCO-)

$[\alpha]_D = -44^\circ$ (c=1.0, H₂O)

Beispiel 13

Ähnlich wie in Beispiel 9 wurde Äthyl-(2S,3S)-3-[(s)-3-methyl-1-[4-(2-pyrimidinyl)piperazin-1-yl-carbonyl]butylcarbamoyl]oxiran-2-carboxylat hergestellt aus Monoäthyl-(2S,3S)-epoxysuccinat und 1-L-Leucyl-4-(2-pyrimidinyl)piperazin.

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, m t, $J=7\text{Hz}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)

1.36 - 1.72 (3H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}$ -)

3.40 - 3.96 (10H, m, $-\text{N}\langle \begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ | \\ \text{O} \\ | \\ \text{CH}-\text{CH} \end{array} \rangle\text{N}$ -, $-\text{CH}-\text{CH}$ -)

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, aromatisches Proton)

6.95 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, $-\text{NHC O}$ -)

8.20 (2H, m, aromatisches Proton)

$[\alpha]_D = +78^\circ$ ($c=1.0$, CHCl_3)

Ähnlich wie in Beispiel 9 wurde Äthyl-(2S,3S)-3-[(s)-3-methyl-1-[4-(2-pyrimidinyl)piperazin-1-yl-carbonyl]butylcarbamoyl]oxiran-2-carboxylat mit Natriumhydroxid hydrolysiert unter Bildung von Natrium-(2S,3S)-3-[(s)-3-methyl-1-[4-(2-pyrimidinyl)piperazin-1-yl-carbonyl]butylcarbamoyl]oxiran-2-carboxylat.

IR (KBR) cm^{-1} : 1680 - 1600, 1580, 890

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

0.91 [6H, m, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ -]

1.51 (3H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}$ -)

3.05 - 4.06 (10H, m, $-\text{CON}\langle \begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ | \\ \text{O} \\ | \\ \text{CH}-\text{CH} \end{array} \rangle\text{N}$ -, $-\text{CH}-\text{CH}$ -)

4.86 (1H, m, $-\text{NHCHCO}$ -)

6.69 (1H, m, aromatisches Proton)

8.29 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, $-\text{NHCO}$ -)

8.41 (2H, m, aromatisches Proton)

$[\alpha]_D = +38^\circ$ ($c=1.0$, H_2O)

Beispiel 14

100 g N-(trans-2,3-Epoxy-3-äthoxycarbonylpropionyl)-L-leucin [IR (KBr) cm^{-1} : 1730, 1650, 900], NMR (CDCl_3): 0.98 [6H, m, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ -], 1.32 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ -), 1.68

(3H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}$ -), 3.42 - 3.83 (2H, m, $-\text{CHCH}$ -), 4.26 (2H, q,

$J=7\text{Hz}$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ -), 4.60 (1H, m, $-\text{NHCHCO}$ -), 6.74 (0.5H, d, $J=8\text{Hz}$, $-\text{NHCO}$ -), 6.91 (0.5H, d, $J=8\text{Hz}$, $-\text{NHCO}$ -), 9.76 (1H, s, CO_2H) würden in 15 ml Äthylacetat gelöst und 0,421 g N-Hydroxysuccinimid wurden zugegeben und ausreichend gerührt. Unter Kühlen der Lösung wurden 5 ml einer Äthylacetatlösung von 0,754 g $\text{N,N}'$ -Dicyclohexylcarbodiimid zugetropft. Die Mischung wurde 3 Stunden lang bei Raumtemperatur ge-

rührt und erneut gekühlt und es wurden 4,5 ml einer Äthylacetatlösung von 0,974 g Trimetazidin zugetropft. Die Mischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde erneut gekühlt und unlösliche Materialien wurden durch 5 Filtrieren entfernt. Das Filtrat wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumbicarbonatlösung und einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und dann destilliert zur Entfernung des Lösungsmittels, wobei man eine hellgelbe ölige Substanz erhielt. Die Substanz wurde 10 durch Silikagel-Säulenchromatographie (Entwicklungslösungsmittel : Chloroform : Methanol = 50 : 1) gereinigt, wobei man 1,70 g (Ausbeute 89%) Äthyl-trans-3-[(s)-3-methyl-1-[4-(2,3,4-trimethoxyphenylmethyl)piperazin-1-yl-carbonyl]butylcarbamoyl]oxiran-2-carboxylat in Form einer farblosen öligen viskosen Substanz erhielt.

Testbeispiel 1

Effekte gegenüber einem experimentellen Myokardinfarkt

Weisse männliche Kaninchen mit einem Gewicht von etwa 2 kg wurden mit Pentobarbitalnatrium (35 mg/kg, i.v.) anästhesiert. In den Brustkorb jedes Tieres wurde unter künstlicher Beatmung ein Einschnitt vorgenommen und die vordere absteigende Arterie wurde abgebunden (etwa 7 mm abwärts des Ausgangspunktes). 24 Stunden später wurde das Herz herausgenommen und das Myokardium zwischen dem Herzapex und dem abgebundenen Teil wurde zu einem Schnitt mit einer Dicke von 2 mm verarbeitet und angefärbt, um die vom Infarkt angegriffenen Teile durch eine Phosphorylasereaktion zu unterscheiden, wonach der Bereich des nekrotischen Teils durch Planimetrie errechnet wurde.

Die Arzneimittelsubstanzen wurden 5 Minuten vor dem Abbinden ($T/2$ mg/kg, i.v.) kontinuierlich unmittelbar nach dem 35 Abbinden bis zu 1 Stunde später ($T/4$ mg/kg/Stunde durch konstantes Eintropfen), 2 Stunden nach dem Abbinden ($T/8$ mg/kg, i.v.) und 3 Stunden nach dem Abbinden ($T/8$ mg/kg, i.v.) verabreicht. Jede Arzneimittelsubstanz wurde in Form einer physiologischen Natriumchloridlösung verabreicht. Wenn 40 die Substanz schwerlöslich war, wurde sie in Form eines Salzes verwendet. Einer Kontrollgruppe wurde nur eine physiologische Natriumchloridlösung verabreicht (T steht für die Gesamtmenge der Verabreichung). Die dabei erzielten Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle I angegeben.

Tabelle I

| Verbindungen | Verabreichte Mengen T (mg/kg, i.v.) | Anzahl der Fälle | Todesraten (Mittelwert \pm S.E. %) | Inhibitionsraten (%) |
|---|-------------------------------------|------------------|--------------------------------------|----------------------|
| 50 | — | 20 | 14.9 \pm 0.7 | — |
| 55 Kontrollgruppe, der keine Arzneimittelsubstanz verabreicht wurde | — | 20 | 14.9 \pm 0.7 | — |
| 1 | 80 | 8 | 11.2 \pm 0.5 | 24.8 |
| 2 | 200 | 8 | 11.9 \pm 0.6 | 20.1 |
| 3 | 200 | 8 | 11.9 \pm 0.8 | 20.1 |
| 4 | 200 | 8 | 10.5 \pm 0.9 | 29.5 |
| 5 | 200 | 8 | 11.8 \pm 0.9 | 20.8 |
| 6 | 100 | 8 | 11.1 \pm 0.6 | 25.5 |
| 7 | 200 | 8 | 11.6 \pm 0.7 | 22.1 |
| 8 | 200 | 8 | 11.1 \pm 0.8 | 25.5 |

Tabelle I (Fortsetzung)

| Verbindungen | Verabreichte Mengen T (mg/kg, i.v.) | Anzahl der Fälle | Todesraten (Mittelwert \pm S.E. %) (%) | Inhibitionsraten (%) |
|--|-------------------------------------|------------------|--|----------------------|
| Kontrollgruppe, der keine Arzneimittelsubstanz verabreicht wurde | — | 20 | 14.1 \pm 1.0 | — |
| 9 | 40 | 8 | 11.5 \pm 1.2 | 18.4 |
| 10 | 40 | 8 | 10.5 \pm 1.1 | 25.5 |
| 11 | 40 | 8 | 10.0 \pm 1.0 | 29.1 |
| 12 | 40 | 8 | 11.3 \pm 1.2 | 19.9 |
| 13 | 200 | 8 | 9.8 \pm 0.9 | 30.5 |
| 14 | 200 | 8 | 10.7 \pm 0.9 | 24.1 |
| 15 | 200 | 8 | 11.1 \pm 0.7 | 23.0 |
| 16 | 200 | 8 | 10.7 \pm 0.4 | 26.0 |
| Kontrollgruppe, der keine Arzneimittelsubstanz verabreicht wurde | — | 20 | 14.6 \pm 1.0 | — |
| Propranolol-Hydrochlorid (INDERAL INJEKTION-Warenzeichen) | 1 2 4 | 8 7 8 | 13.7 \pm 1.1 11.2 \pm 1.0 10.7 \pm 1.1 | 6.2 23.3 26.7 |
| Verapanilhydrochlorid (gelöst in einer physiologischen Natriumchloridlösung) | 2 | 10 | 11.0 \pm 1.3 | 24.7 |
| <i>Verbindungen:</i> | | | | |
| 1: Natrium-trans-3-[(s)-1-(4-diphenylmethylpiperazin-1-yl-carbonyl)-3-methylbutylcarbamoyl]oxiran-2-carboxylat | | | | |
| 2: Natrium-trans-3-[(s)-1-(4-benzylpiperazin-1-yl-carbonyl)-3-methylbutylcarbamoyl]oxiran-2-carboxylat | | | | |
| 3: Natrium-trans-3-[(s)-1-(4-(4-methoxyphenylmethyl)piperazin-1-yl-carbonyl)-3-methylbutylcarbamoyl]oxiran-2-carboxylat | | | | |
| 4: Natrium-trans-3-[(s)-1-(4-(2,3,4-trimethoxyphenylmethyl)piperazin-1-yl-carbonyl)butylcarbamoyl]oxiran-2-carboxylat | | | | |
| 5: Natrium-trans-3-[(s)-1-(4-äthylpiperazin-1-yl-carbonyl)-3-methylbutylcarbamoyl]oxiran-2-carboxylat | | | | |
| 6: Natrium-trans-3-[(s)-1-(4-cinnamylpiperazin-1-yl-carbonyl)-3-methylbutylcarbamoyl]oxiran-2-carboxylat | | | | |
| 7: Natrium-trans-3-[(s)-1-(4-(2-pyridyl)piperazin-1-yl-carbonyl)-3-methylbutylcarbamoyl]oxiran-2-carboxylat | | | | |
| 8: Natrium-trans-3-[(s)-3-methyl-1-(4-(2-pyrimidinyl)-piperazin-1-yl-carbonyl)butylcarbamoyl]oxiran-2-carboxylat | | | | |
| 9: Isobutyl-trans-3-[(s)-3-methyl-1-(4-(2,3,4-trimethoxyphenylmethyl)piperazin-1-yl-carbonyl)butylcarbamoyl]oxiran-2-carboxylat-1/2-sulfat | | | | |
| 10: Äthyl-trans-3-[(s)-3-methyl-1-(4-(2,3,4-trimethoxyphenylmethyl)piperazin-1-yl-carbonyl)butylcarbamoyl]oxiran-2-carboxylat-1/2-sulfat | | | | |
| 11: Äthyl-(2R,3R)-3-[(s)-3-methyl-1-(4-(2,3,4-trimethoxyphenylmethyl)piperazin-1-yl-carbonyl)butylcarbamoyl]oxiran-2-carboxylat-1/2-sulfat | | | | |
| 12: Äthyl-(2S,3S)-3-[(s)-3-methyl-1-(4-(2,3,4-trimethoxyphenylmethyl)piperazin-1-yl-carbonyl)butylcarbamoyl]oxiran-2-carboxylat-1/2-sulfat | | | | |

13: Natrium-(2R,3R)-3-[(s)-3-methyl-1-(4-(2,3,4-trimethoxyphenylmethyl)piperazin-1-yl-carbonyl)butylcarbamoyl]oxiran-2-carboxylat

14: Natrium-(2S,3S)-3-[(s)-3-methyl-1-(4-(2,3,4-trimethoxyphenylmethyl)piperazin-1-yl-carbonyl)butylcarbamoyl]oxiran-2-carboxylat

15: Natrium-(2R,3R)-3-[(s)-3-methyl-1-(4-(2-pyrimidinyl)piperazin-1-yl-carbonyl)butylcarbamoyl]oxiran-2-carboxylat

16: Natrium-(2S,3S)-3-[(s)-3-methyl-1-(4-(2-pyrimidinyl)piperazin-1-yl-carbonyl)butylcarbamoyl]oxiran-2-carboxylat.

Aus den vorstehenden Ergebnissen ist zu ersehen, dass die Kontrollgruppe, der keine Arzneimittelsubstanz verabreicht worden war, eine Todesrate von etwa 14,1 bis 14,9% aufwies, während die Gruppe, der die erfindungsgemässen Arzneimittelsubstanzen verabreicht worden waren, eine Todesrate von 9,8 bis 11,9% aufwies. Dies zeigt, dass mit den Arzneimittelsubstanzen die Todesrate in signifikanter Weise herabgesetzt werden konnte.

Testbeispiel 2

Akuter Toxizitätstest

Es wurden männliche Mäuse vom ddN-Typ mit einem Gewicht von 20 bis 28 g verwendet. Die Arzneimittelsubstanzen wurden intravenös in den Schwanz der Mäuse verabreicht. Die erzielten Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle II angegeben.

Tabelle II

| Verbindungen | LD50 Mäuse (mg/kg i.v.) |
|--|-------------------------|
| Kontrollgruppe, der keine Arzneimittelsubstanz verabreicht worden war | — |
| 1 | 174 |
| 2 | MLD > 1125 |
| 3 | MLD > 1125 |
| 4 | MLD > 1125 |
| 5 | MLD > 1125 |
| 6 | MLD = 1000-1125 |
| 7 | MLD > 1125 |
| 8 | MLD > 1125 |
| Kontrollgruppe, der keine Arzneimittelsubstanz verabreicht worden war | — |
| 9 | 440 |
| 10 | — |
| 11 | 374 |
| 12 | 345 |
| 13 | MLD > 1125 |
| 14 | MLD > 1125 |
| 15 | MLD > 1125 |
| 16 | MLD > 1125 |
| Kontrollgruppe, der keine Arzneimittelsubstanz verabreicht worden war | — |
| Propranololhydrochlorid (INDERAL INJEKTION-Warenzeichen) | 28 |
| Verapanilhydrochlorid (gelöst in einer physiologischen Natriumchloridlösung) | 15 |

Verbindungen

Die Verbindungen 1 bis 16 waren die gleichen wie in der Tabelle I angegeben.

Aus den vorstehenden Ergebnissen ist zu ersehen, dass selbst dann, wenn die erfindungsgemässen Arzneimittelsubstanzen in einer Menge innerhalb des Bereiches von bis zu 1 g/kg des Gewichtes des Tieres verabreicht wurden, in den meisten Fällen keine besonderen Veränderungen bei Versuchstieren festgestellt wurden. Dies zeigt, dass die erfindungsgemässen Substanzen einen hohen Grad der Sicherheit aufweisen.

*Beispiel 15**Arzneimittelformulierung (Tabletten)*

Es wurden mit einem Film überzogene Tabletten hergestellt, die pro Tablette (220 mg) die folgenden Zusammensetzungen hatten:

| | |
|--|--------|
| Natrium-trans-3-[(s)-3-methyl-1-[4-(2-pyrimidinyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]butylcarbamoyl]oxiran-2-carboxylat | 50 mg |
| Lactose | 100 mg |
| kristalline Cellulose | 50 mg |
| Magnesiumstearat | 1 mg |
| Hydroxypropylmethylcellulose | 15 mg |
| Hydroxypropylcellulose | 4 mg |

Andere erfindungsgemässe Verbindungen, die als aktiver Bestandteil (Wirkstoff) verwendet werden können, können unter Anwendung der gleichen Formulierung in Form von mit einem Film überzogenen Tabletten formuliert werden.

*Beispiel 16**Arzneimittelformulierung (Granulat)*

Es wurden Körnchen hergestellt, die pro g der Körnchen (Granulat) die folgenden Zusammensetzung hatten:

| | |
|--|--------|
| Natrium-trans-3-[(s)-1-(4-diphenylmethylpiperazin-1-ylcarbonyl)-3-methylbutylcarbamoyl]oxiran-2-carboxylat | 200 mg |
| Lactose | 500 mg |

Maisstärke 300 mg

Andere erfindungsgemässe Verbindungen, die als aktiver Bestandteil (Wirkstoff) verwendet werden können, können unter Anwendung der gleichen Formulierung in Form von Granulat formuliert werden.

*Beispiel 17**Arzneimittelformulierung (Injektionen)*

(a) Es wurden Ampullen hergestellt, die pro Ampulle die nachstehend angegebene Zusammensetzung hatten:

| | |
|--|--------|
| Natrium-trans-3-[(s)-3-methyl-1-[4-(2,3,4-trimethoxyphenylmethyl)piperazin-1-yl-carbonyl]-butylcarbamoyl]oxiran-2-carboxylat | 100 mg |
| Kalium-hydrogenphosphat-Pufferlösung (0,4M Lösung) | 1 ml |

Der obigen Zusammensetzung wurde sterilisiertes destilliertes Wasser zugesetzt, um die Gesamtmenge auf 10 ml zu bringen.

(b) Es wurden Ampullen hergestellt, welche pro Ampulle die nachstehend angegebene Zusammensetzung hatten:

| | |
|---|-------|
| Äthyl-(2R,3R)-3-[(s)-3-methyl-1-[4-(2,3,4-trimethoxyphenylmethyl)piperazin-1-yl-carbonyl]-butylcarbamoyl]oxiran-2-carboxylat-1/2-sulfat | 20 mg |
|---|-------|

Der obigen Zusammensetzung wurde sterilisiertes destilliertes Wasser zugesetzt, um die Gesamtmenge auf 10 ml zu bringen.

Andere erfindungsgemässe Verbindungen, die als aktiver Bestandteil (Wirkstoff) verwendet werden können, können unter Anwendung ähnlicher Formulierungen in Form von Injektionspräparaten formuliert werden.

Die Erfindung wurde zwar vorstehend unter Bezugnahme auf spezifische bevorzugte Ausführungsformen näher erläutert, es ist jedoch für den Fachmann selbstverständlich, dass sie darauf keineswegs beschränkt ist, sondern dass diese in vielfacher Hinsicht abgeändert und modifiziert werden können, ohne dass dadurch der Rahmen der vorliegenden Erfindung verlassen wird.