

3138/94

3138/94

Eljárás szidnoniminium-hidrogén-szulfátok előállítására

CASSELLA AG., Frankfurt am Main, Német Szövetségi Köztársaság

A bejelentés napja: 1994. 11. 01.

Elsőbbsége: 1993. 11. 02. (P 43 37 335.6) DE

72438

K I V O N A T KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű szidnoniminium-hidrogén-szulfátok előállítására. A képletben

R^1 jelentése hidrogénatom, halogénatom, alkil-, cikloalkil-, aril-alkil-, aril-oxi-alkil-, aril-tio-alkil-, alkoxi-alkil-, alkil-tio-alkil- vagy alkenil-tio-alkil-csoport,

R^2 jelentése (a) vagy (b) általános képletű aminocsoport, ahol X

A találmány szerint egy (II) általános képletű N-nitrozo-amino-acetonitril-származékot kénsavval reagáltatunk oldó- vagy

diszpergálószerrel jelenlétében.

A fenti vegyületek gyógyhatású szidnonimin származékok előnyös közbeeső termékei

A találmány tárgyához tartozik továbbá a (III) általános

képletű vegyületek előállítására szolgáló eljárás is. A

képletben R^{12} jelentése adott esetben helyettesített

arilcsoport, aril-alkenil-, alkenil-tio-alkil-, aril-oxi-,

alkoxi-karbonil-, piridil-, pirrolil-, imidazolil-, pirazolil-,

pirazinil-, pirimidinil-, piridazinil-csoport vagy OR^3

általános képletű csoport.

A találmány további tárgyát képezi a (IV) általános

képletű vegyületek előállítására szolgáló eljárás is, ahol a

képletben A^- gyógyászati szempontból elfogadható egy vagy

X a(b) általános képletben:

X jelentése $-NR^3$, $-SO_2R^9$, $-NCO_2$ -alkil-, $S(O)_n$, $C_1(CH_2)_m$ vagy közvetlen kötés

~~töbértékű szervetlen vagy szerves HA általános képletű savból
származó anion, oly módon, hogy egy (I) általános képletű
szidnoniminium-hidrogén-szulfát-származékot HA általános
képletű savval és/vagy ebből származó sóval reagáltatnak.~~

Buzácsi
+ 1 rajzoldal

Jellemző réplet: (I), (II) (a) (b)

3138/94

39476

KÉPVISELŐ:

DANUBIA SZABADALMI ÉS

VÉDJEGY IRODA KFT

BUDAPEST

A

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Eljárás szidnoniminium-hidrogén-szulfátok előállítására

CASSELLA AG., Frankfurt am Main, Német Szövetségi Köztársaság

Feltalálók:

Dr. KUJATH Eckard, Maintal,

Dr. SCHÖNAFINGER Karl, Alzenau,

Dr. BRENDEL Joachim, Bad Vilbel

Német Szövetségi Köztársaság

A bejelentés napja: 1994. 11. 01.

Elsőbbsége: 1993. 11. 02. (P 43 37 335.6) DE

79921-1554-SZÖ/KmO

A találmány tárgyát képezi eljárás szidnoniminium-hidrogén-szulfátok előállítására, valamint szidnonimin-származékok előállításánál közbenső termékként történő alkalmazása.

Ismert, hogy a 3-amino-szidnonimin-származékok értékes farmakológiai tulajdonságokkal rendelkeznek. Így például az N-(etoxi-karbonil)-3-morfolino-szidnonimin (molszidomin) és a 3-morfolino-szidnoniminium-klorid (linszidomin) szív és keringési rendszeri megbetegedéseknél alkalmazható vegyületek. További szidnonimin-származékokat ismertetnek például az EP-A 406 659, EP-A-406 661, US-A-5 120 732 és az US-A-5 221 680 irodalmi helyeken.

A szidnonimin-származékok szintézisének általában N-nitrozo-amino-acetonitrilekből indulnak ki, amelyeket savak jelenlétében szidnoniminekké ciklizálnak, ezek a reakcióban savaddíciós sóik formájában válnak ki. A szidnonimin savaddíciós sóját ezután adott esetben az exociklusos nitrogénatomon acilezett szidnoniminné vagy a ciklizálás során alkalmazott savtól eltérő, előreláthatólag kedvezőbb tulajdonságú sót képező másik sóvá alakítják. Az N-nitrozo-amino-acetonitrileknek szidnoniminekké történő ciklizálására megfelelő savak például az US-A-5 221 680 irodalmi helyen leírtak szerint a hidrogén-klorid, a kénsav, a salétromsav, a foszforsav, a trifluor-ecetsav és a szulfonsavak, előnyös a hidrogén-klorid, amelyet a konkrétan leírt ciklizálásban kizárólag alkalmaznak, és ennek felhasználásával szidnoniminium-kloridokat állítanak elő [például EP-A 406 659, EP-A-406 661, US-A-3 833 689, US-A-5 120 732, US-A-5 221 680, DE-A-1 670 127, Helvetica

Chimica Acta, 45. kötet, 2426. oldal (1962) vagy Journal of Heterocyclic Chemistry, 7. kötet, 123. oldal (1970)]; az hogy N-nitrozo-amino-acetonitrileket kénsavval alakítanak át, sehol nem kerül említésre.

Az N-nitrozo-amino-acetonitrileknek hidrogén-kloriddal történő ciklizálása számos hátrányt mutat fel, mivel különböző mellékreakciók lépnek fel, amelyeknek a mértéke például a molekulában lévő szubsztituensektől függ, emellett a hidrogén-kloriddal végzett ciklizálás során kiváló szidnoniminium-kloridok gyakran feldolgozástechnikai szempontból kedvezőtlen fizikai-tulajdonságúak. Az említett mellékreakciók lehetnek például a nitrozálás, amelynek során nitrozil-klorid szakad le [például Russian Chemical Review (Uspekhi Khimii), 49. kötet, 28. oldal (1980) vagy Journal of Organic Chemistry of the USSR (Zhurnal Organicheskoi Khimii), 3. kötet, 1470. oldal, (1967)], vagy ammónium-klorid képződése, amely az N-nitrozo-amino-acetonitril bomlását okozza. Ezek a mellékreakciók csökkentik a kívánt szidnonimin kitermelését, és olyan melléktermékek képződéséhez vezetnek, amelyek a kristályosodást megnehezítik, és gyakran a terméknek a tisztítását teszik szükségessé egy további lépésben történő felhasználás szempontjából.

A hidrogén-kloriddal végzett ciklizálás során kiváló szidnoniminium-kloridok oldhatósági tulajdonságainak következtében részben költséges feldolgozási eljárásokat, illetve speciális oldószereket kell alkalmazni, és így az ilyen eljárásoknak hosszadalmasságuk a szükséges berendezések és a fellépő biztonsági problémák következtében ipari méretekbe

történő átvitele nehézkes. Így például az US-A 5 221 680 3-
 -(cisz-2,6-dimetil-piperidino)-szidnoniminium-klorid
 előállítását írja le, ahol a kapott só nagy oldhatósága miatt a
 reakcióelegyet be kell párolni, és a visszamaradó anyagot
 dietil-éterrel kell elkeverni, ami viszont ipari méretekben
 költséges robbanásvédelmi intézkedések megtételét teszi szük-
 ségessé, és csak így tudják a kívánt terméket kristályosítani.
 Egy módosított eljárás szerint a kapott terméket 5 %-os
 ammónium-klorid-oldattal tisztítják. Az US-A 5 221 680 szerint
 tisztítás céljából a terméket acetonitrilből átkristályosítják.
 Az N-acil-szidnonimineket és más savakkal képzett szidnoniminium-
 -sók előállításánál kiindulási anyagként alkalmazható szidnon-
 iminium-kloridok kitermelése a bevitt 1-amino-cisz-2,6-dimetil-
 -piperidinre vonatkoztatva csak 33 %. A szidnonmin-származékok-
 nak szidnoniminium-kloridokon keresztül történő előállításának
 további hátránya a hidrogén-klorid alkalmazásánál fellépő
 korróziós probléma.

Találmányunk tárgyát képezi eljárás, amellyel lehetséges
 szidnonmin-származékokat az említett hátrányok, költséges
 feldolgozási módszerek nélkül lehetőség szerint a melléktermé-
 kek képződésének az elkerülésével előállítani.

Azt tapasztaltuk, hogy ez a feladat megoldható N-nitrozo-
 -amino-acetonitril-származékoknak kénsavval történő átalakí-
 tásával. Meglepő módon ebben a reakcióban kizárólagos
 reakciótermékként a szidnonminek hidrogén-szulfát sói kelet-
 keznek. Ennél a még nem ismert átalakításnál a keletkező
 szidnoniminium-hidrogén-szulfátok a reakcióelegyből közvetlenül

válnak ki nagy tisztaságban és nagy kitermeléssel. A vegyületek kívánt esetben alkalmazhatók gyógyászati hatóanyagként a megfelelő szidnoniminium-kloridokkal azonos módon, különösen azonban közbenső termékként használhatók az N-acil-szidnonimin-származékoknak vagy ezek savaddíciós sóinak az előállítására. A találmány tárgyát képezi eljárás az (I) általános képletű szidnoniminium-hidrogén-szulfátok - a képletben

- R^1 jelentése hidrogénatom, halogénatom, alkil-, cikloalkil-, aril-alkil-, aril-oxi-alkil-, aril-tio-alkil-, alkoxi-alkil-, alkil-tio-alkil- vagy alkenil-tio-alkil-csoport,
- R^2 jelentése (a) vagy (b) általános képletű aminocsoport - a képletekben
- R^3 jelentése alkil-, alkenil-, cikloalkil, bicikloalkil-, tricikloalkil-, alkoxi-alkil-, alkil-S(O) $_n$ -alkil-, aril-alkil-csoport, amely alkilcsoporttal vagy halogénatommal lehet helyettesítve, fenilcsoport, amely alkilcsoporttal vagy halogénatommal lehet helyettesítve, hidroxil-alkil-csoport, alkilénláncon keresztül kapcsolódó heterociklusos csoport, vagy (c) képletű csoport
- R^4 jelentése hidrogénatom vagy jelentése az R^3 -nál megadott szubsztituensek,
- R^5, R^6, R^7 és R^8 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport,
- X jelentése NR^3, NSO_2R^9, NCO_2 alkil-, $S(O)_n-$, O, $(CH_2)_m$ vagy közvetlen kötés, ahol
- n értéke 0, 1 vagy 2,

m értéke 1, 2 vagy 3, és

R⁹ jelentése alkil-, aril-, alkil-aril-, halogén-aril-
vagy dialkil-amino-csoport -,

előállítására, amely szerint egy (II) általános képletű N-nitroso-amino-acetonitril-származékot - a képletben R¹ és R² jelentése a megadott - kénsavval reagáltatunk oldó- vagy diszpergálószeres jelenlétében.

Az alkilcsoportok és alkenil-csoportok lehetnek egyenes vagy elágazó szénláncúak, és előnyösen 1 - 6 szénatomosak, különösen előnyösen 1 - 4 szénatomosak az alkilcsoportok esetén, illetve előnyösen 3 - 6 szénatomosak az alkenilcsoportok esetén. Ugyanez érvényes, ha az említett csoportok más csoportokkal kapcsolatban fordulnak elő, például alkoxics csoportok, aril-alkil-csoportok esetén.

Az alkilcsoportok példáiként felsoroljuk a következő csoportokat: metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, szek-butil-, terc-butil-csoport. Az alkenilcsoport lehet például allil- vagy 3,3-dimetil-allil-csoport.

A cikloalkilcsoport előnyösen 5-7 szénatomos, és különösen előnyösen ciklopentil- vagy ciklohexil-csoport.

A bicikloalkil-csoport előnyösen 7 -14 szénatomos. A tricikloalkil-csoport előnyösen 7 - 16 szénatomos. A halogénatom előnyösen fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom.

Az arilcsoport előnyösen 6 - 10 szénatomos és különösen előnyösen α - vagy β -naftil- vagy fenilcsoport. Az aril-alkil-csoport előnyösen benzil- vagy fenil-etil-csoport. Az aril-oxi-alkil-csoport előnyösen fenoxi-metil- vagy fenoxi-etil-

-csoport. Ugyanez érvényes az aril-tio-alkil-csoportokra.

Az arilcsoportok lehetnek egyszeresen, kétszeresen vagy háromszorosan helyettesítettek, a háromszoros helyettesítés esetén legfeljebb két nitrocsoport fordulhat elő. Ilyen csoportok például a 2-metil-4,6-dinitro-fenil- és a 2-klór-6-metil-4-nitro-fenil-csoport. Az arilcsoportok halogén szubsztituense lehet például a klór- és a brómatom. Arilcsoportként különösen megemlítjük a következőket: metil-fenil (tolil), nitro-fenil- és klór-fenil-csoport, különösen 4-nitro-fenil- és 4-klór-fenil-csoport.

R^1 jelentése előnyösen hidrogénatom.

R^5 , R^6 , R^7 és R^8 jelentése előnyösen egymástól függetlenül hidrogénatom vagy metilcsoport. Különösen előnyösen az említett négy szubsztituens közül kettő jelentése metilcsoport és a másik kettő jelentése hidrogénatom.

X jelentése előnyösen $S(O)_n$ általános képletű csoport, oxigénatom, metiléncsoport vagy közvetlen kötés, különösen előnyösen kénatom vagy metiléncsoport.

Az R^2 szubsztituens példáiként megemlítjük a következő csoportokat: piperidino-, pirrolidino-, dimetil-amino-, dietil-amino-, diizopropil-amino-, terc-butil-metil-amino-, terc-butil-etil-amino-, terc-butil-propil-amino-, terc-butil-butil-amino-, terc-butil-(2-hidroxi-etil)-amino-, dibenzil-amino-, diciklohexil-amino, morfolino-, N-metil-piperazino-, 2,2-dimetil-piperidino-, 3,3-dimetil-morfolino-, 3,3-dimetil-tiomorfolino-, 3,3-dimetil-1,1-dioxo-tiomorfolino-, 3,3-dimetil-1-oxo-tiomorfolino-, cisz-2,6-dimetil-piperidino-, 2,2,6,6-tet-

rametil-piperidino-, 2,2-dimetil-N-(metil-szulfonil)-piperazino-, 2,2-dimetil-N-tozil-piperazino-, 2,2-dimetil-pirrolidinó-, 2,5-dimetil-pirrolidinó-, 2,2-dimetil-N-(dimetil-amino-szulfonil)-piperazino-, etil-amino-, (2-hidroxi-etil)-amino- és ciklohexil-amino-csoport.

A találmányunk szerinti eljárásban előnyösen olyan (I) általános képletű szidnoniminium-hidrogén-szulfátokat állítunk elő, amelyeknek képletében R^1 jelentése hidrogénatom és R^2 jelentése (d) általános képletű aminocsoport, ahol

Y jelentése metiléncsoport, oxigénatom vagy $S(O)_n$ általános képletű csoport, vagy közvetlen kötés,

n értéke 0, 1 vagy 2, és az

R^{10} és R^{11} szubsztituensek közül az egyik jelentése metil-csoport és a másik jelentése hidrogénatom.

Különösen előnyösen a találmányunk szerinti eljárásban olyan (I) általános képletű szidnoniminium-hidrogén-szulfátot állítunk elő, amelynek képletében R^1 jelentése hidrogénatom és R^2 jelentése cisz-2,6-dimetil-piperidino-csoport, továbbá előnyösek azok a vegyületek, amelyeknek képletében R^1 jelentése hidrogénatom és R^2 jelentése 3,3-dimetil-tiomorfolino-csoport.

A találmány szerinti eljárást lefolytathatjuk úgy, hogy meghatározott időtartam alatt kénsavat hozzáadagolunk a (II) általános képletű N-nitrozo-amino-acetonitrilhez, vagy a (II) általános képletű vegyületet adjuk a kénsavhoz, vagy pedig a két reakciópartnert egyidejűleg adagoljuk be a reakcióedénybe, ekkor a beadagolt és előkészített reakciópartnereket egymástól függetlenül megfelelő hígítószerben oldjuk vagy diszper-

gálószerben diszpergáljuk. A (II) általános képletű N-nitrozo-amino-acetonitril-származékot tisztított formában, nyerstermékként vagy szárítva oldószer-nedvesen vihetjük a találmány szerinti átalakítási reakcióba, de egy előző, az N-nitrozo-amino-acetonitril előállítására szolgáló reakcióban kapott oldatként vagy szuszpenzióként is közvetlenül felhasználható az említett előző reakciólépésből származó oldószer vagy hígítószer jelenlétében, adott esetben további oldószer adagolásával.

A (II) általános képletű N-nitrozo-amino-acetonitril-származékok a már említett irodalmakból megismerhetők. Előállításuk általában úgy történik, hogy a megfelelő amino-acetonitrilt, például alkálifém-nitrittel nitrozáljuk sav jelenlétében; az amino-acetonitrilek pedig szerves hidrazinokból, R^1CHO általános képletű aldehidekkel és cianiddal, illetve hidrogén-cianiddal állíthatók elő (például US-A 5 221 680, US-A 5 120 732).

Az oldószerek, illetve diszpergálószer a mindenkori konkrét esettől függőek. Így például ha egy egymást követő reakciósorban a találmányunk szerint előállított szidnon-iminium-hidrogén-szulfát oldatára van szükség, célszerűen a megfelelő N-nitrozo-amino-acetonitrilt kénsavval olyan oldószerben reagáltatjuk, amelyben a kapott termék oldódik. Oldó- illetve diszpergáló- illetve hígítószerként alkalmazhatunk szénhidrogéneket, halogénezett szénhidrogéneket, ketonokat, étereket, észtereket, alkoholokat, szulfonokat, szulfoxidokat, karbonsavakat vagy vizet, vagy ezek közül kettőnek vagy többnek az elegyét. Példaként megemlítjük a következőket: hexán,

heptán, szénhidrogénelegyek, így benzinek, ciklohexán, metil-ciklohexán, tetralin, benzol, toluol, xilol, etil-benzol, metilén-klorid, kloroform, klór-benzol, diklór-benzol, acetón, metil-etil-ke-ton, dietil-ke-ton, diizobutil-ke-ton, dietil-éter, di-n- és diizopropil-éter, dibutil-éter, metil-terc-butil-éter, tetrahidrofurán, 1,4-dioxán, 1,2-dimetoxi-etán, dietilén-glikol-dimetil-éter, oligoetilén-glikol-dimetil-éter, hangyasav-metil-, -etil- és -butil-észter, ecetsav-metil-, -etil-, -n-propil-, -izopropil-, -n-butil-, -izobutil- és -amil-észter, propionsav-metil-, -etil-, és -butil-észter, metanol, etanol, n-propanol, izopropanol, butanolok, pentanolok, etilén-glikol- és dietilén-glikol-monometil-éter, tetrametilén-szulfon, dimetil-szulfoxid, hangyasav, ecetsav, propionsav. Oldó- vagy diszpergálószerként a kénsav feleslegét is használhatjuk.

A találmány szerinti átalakításnál előnyösen étereket vagy karbonsav-alkil-észtereket használunk oldó- vagy diszpergálószerekként. Különösen metil-terc-butil-étert, 1,2-dimetoxi-etánt, dietilén-glikol-dimetil-étert, tetrahidrofuránt, dioxánt, metil-acetátot, etil-acetátot, n-propil-acetátot, izopropil-acetátot, n-butil-acetátot vagy izobutil-acetátot vagy ezek elegyét használjuk, és az oldó- vagy hígítószerekben a vizet vagy szokásos segédkomponenseket is alkalmazhatunk. Különösen előnyösen etil-acetátban folytatjuk le a reakciót. Az etil-acetát tartalmazhat vizet és például metil-acetátot, metanolt, etanolt vagy ecetsavat is.

A találmány szerinti eljárásban a reakció hőmérséklete a (II) általános képletű N-nitroso-acetonitril reakcióképes-

ségétől, az oldószertől és az ipari méretekben történő előállítás során várható időtartamtól függ. Általában a hőmérséklet $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti. A reakciót előnyösen $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $50\text{ }^{\circ}\text{C}$, különösen előnyösen $15\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten folytatjuk le. A reakció során a hőmérsékletet célszerűen változtatjuk, így például az egyik reakciópartner beadagolása során alacsonyabb, majd a reakció meggyorsításához magasabb hőmérsékletet alkalmazunk.

1 mól (II) általános képletű ciklizálása kerülő vegyületre számítva általában 1 - 3 mól kénsavat alkalmazunk. A kénsav feleslegét használhatjuk oldó- vagy diszpergálószerként. Meghatározott esetekben célszerűen a kitermelési veszteség elkerülésére 1 mól (II) általános képletű vegyületre számítva 1 mólnál kevesebb mennyiségű kénsavat használunk, így a kénsav mennyisége lehet 0,8 és 1 mól közötti, vagy 0,9 és 1 mól közötti 1 mól (II) általános képletű vegyületre számítva, ha például az előállított szidnoniminium-hidrogén-szulfátot a reakcióelegyben közvetlenül használjuk fel egy következő lépésben, ahol a felesleges mennyiségű kénsav jelenléte zavart okozna. 1 mól N-nitrozo-amino-acetonitril-származékokra számítva előnyösen 1 - 2 mól kénsavat, különösen előnyösen 1,05 - 1,5 mól kénsavat, rendkívül előnyösen 1,1 - 1,4 mól kénsavat használunk.

Az alkalmazott kénsav általában > 90 tömeg%, előnyösen > 95 tömeg% H_2SO_4 -et tartalmaz. Különösen előnyösen olyan kénsavat használunk, amelynek H_2SO_4 -tartalma > 98 tömeg%, ilyen lehet például előnyösen a monohidrátként jelölt mintegy 100 %-os kénsav. A kénsav mellékkomponensekként tartalmazhat különösen

vizet vagy polikénsavakat, illetve kén-trioxidot.

A reakciópartnerek összeadagolása után a (II) általános képletű N-nitrozo-amino-acetonitrilnek a kénsavval történő átalakítását a kívánt hőmérsékleten - kívánt esetben keverés közben - folytatjuk le, míg az elérni kívánt átalakulási fokot elérjük. Az átalakítást általában úgy szabályozzuk, hogy gyorsan teljes átalakulást érjünk el, és nyerjük a szidnoniminium-hidrogén-szulfátot. A szidnoniminium-hidrogén-szulfátok oldhatósági tulajdonságai révén az elegy feldolgozása sokszor sokkal egyszerűbb, a reakcióelegyből kristályos formában kiváló (I) általános képletű só - adott esetben a reakcióelegy előzetes hűtésével - egyszerű szűréssel, leszivatással vagy centrifugálással nagy kitermeléssel izolálható. Így például a 3-(cisz-2,6-dimetil-piperidino)-szidnonimin kitermelése a hidrogén-szulfát só esetén 86 % (a bevitt 1-amino-cisz-2,6-dimetil-piperidinre számítva), (szemben az N-(cisz-2,6-dimetil-piperidino)-N-nitrozo-amino-acetonitrilnek hidrogén-kloriddal történő ciklizálása során kapott klorid-só 33 %-os kitermelésével). Ha a szidnoniminium-hidrogén-szulfátot izoláljuk, és a reakcióelegyet nem visszük közvetlenül egy következő eljárási lépésbe, a reakcióelegyet a kitermelés növelése céljából először ismert módon vákuumban vagy normál nyomáson bepároljuk, vagy kicsapást elősegítő szerrel, amelyben a reakció terméke rendkívül rosszul oldódik, elegyítjük vagy oltjuk be, vagy pedig kromatográfiás vagy extrakciós feldolgozási módszert alkalmazunk.

A találmány szerinti reakció sima lefutása révén, amelynél

mellékreakciók alig mennek végbe, az (I) általános képletű szidnoniminium-hidrogén-szulfátokat nagy tisztaságban, messze-
menőkig mellékterméktől, így például ammóniumsóktól mentesen
kapjuk. A kapott termék a hidrogén-kloriddal előállított
szidnonimin-kloridokhoz hasonlóan nem barnás színű, hanem
színtelen. A 3-(cisz-2,6-dimetil-piperidino)-szidnonimin esetén
a találmány szerint előállított hidrogén-szulfát-só HPLC
alapján 99 %-os tisztaságban válik ki, ammónium nem mutatható
ki. A szidnoniminium-hidrogén-szulfátokat általában további
tisztítás nélkül reagáltathatjuk tovább. Ha a vegyületet
közvetlenül gyógyászati hatóanyagként használjuk egy további
tisztításra van szükség, ezt ismert módon, például átkristályo-
sítással végezhetjük.

Az (I) általános képletű szidnoniminium-hidrogén-szulfátok
alkalmazhatók közvetlenül hatóanyagként a megfelelő más aninok-
kal képzett szidnoniminium-sókhoz hasonlóan a kardiovaszkuláris
megbetegedések, így az angina pectoris megelőzésére vagy keze-
lésére, különösen azonban értékes közbenső termékek más szid-
nonimin-származékok előállításánál vagy más szidnoniminium-sók
vagy N-acil- vagy N-szulfonil-szidnonimin-származékok előállí-
tásánál, amelyek még jobb farmakológiai hatásspektrumúak, és
kedvezőbb tulajdonságúak galenikus készítmények előállítása
szempontjából. Ilyen tulajdonságok a nagyobb stabilitás, kisebb
higroszkópikusság, előnyösebb pH-érték. A találmány szerint
előállított (I) általános képletű vegyületek nagy tisztasága
révén a következő lépésekben előállított termékek rendkívül
tisztá alakban válnak ki.

A találmányunk tárgyát képezik tehát az (I) általános képletű szidnoniminium-hidrogén-szulfátok, ahol a képletben R^1 és R^2 jelentése a megadott, azzal a megkötéssel, hogyha R^1 jelentése hidrogénatom, R^2 cisz-2,6-dimetil-piperidino-csoportot nem jelenthet. Előnyös (I) általános képletű szidnoniminium-hidrogén-szulfátok azok, amelyeknek képletében R^1 jelentése hidrogénatom és R^2 jelentése (d) általános képletű aminocsoport, ahol Y jelentése metiléncsoport, oxigénatom, $S(O)_n$ általános képletű csoport, vagy közvetlen kötés, és n értéke 0, 1 vagy 2, és az R^{10} és R^{11} szubsztituensek közül az egyik jelentése metilcsoport, a másik jelentése hidrogénatom, és ha Y metiléncsoportot jelent, R^{11} jelentése a többi metilcsoportéhoz képest cisz-helyzetű metilcsoporttól eltérő. Különösen előnyös a 3-(3,3-dimetil-tiomorfolino)-szidnoniminium-hidrogén-szulfát.

A találmány tárgyát képezi továbbá eljárás a (III) általános képletű N-acil-szidnonimin-származékok - a képletben R^1 és R^2 jelentése a megadott és R^{12} jelentése arilcsoport, 1-3-szorosan halogénatommal, és/vagy 1-3-szorosan alkilcsoporttal, és/vagy 1-3-szorosan alkoxicsoporthal és/vagy 1-2-szeresen nitrocsoporttal mono-, di- vagy triszubsztituált arilcsoport, aril-alkenil-, alkenil-tio-alkil-, aril-oxi-, alkoxi-karbonil-, piridil-, pirrolil-, imidazolil-, pirazolil-, pirazinil-, pirimidinil-, piridazinil-csoport vagy OR^3 általános képletű csoport, vagy jelentése R^3 előzőekben megadott jelentése lehet -, amelyre jellemző, hogy egy (I) általános képletű szidnoniminium-hidrogén-szulfát-származékot egy (V) általános képletű acilezőszerrel - a képletben R^{12} je-

lentése a megadott és Z jelentése nukleofil lehasítható csoport - reagáltatunk.

Az előzőekben az alkil-, alkenil- és arilcsoportokra megadottak és felsorolt példák érvényesek az R^{12} jelentésében lévő ilyen csoportokra is.

Z jelentése különösen halogénatom, előnyösen klór- vagy brómatom, hidroxilcsoport, -O-alkil-csoport, különösen 1 - 5 szénatomos ilyen csoport, -O-arilcsoport, ahol az arilcsoport különösen fenilcsoport, amely alkilcsoporttal, különösen metilcsoporttal és/vagy nitrocsoporttal 1-szeresen vagy többszörsően helyettesítve lehet, és jelentése lehet például tolil-, dinitro-fenil-, vagy nitro-fenil-csoport; -O-CO- R^{12} általános képletű csoport; -O-CO-alkil-csoport, különösen 1 - 5 szénatomos alkilcsoportot tartalmazó ilyen csoport, vagy legalább két nitrogénatomot tartalmazó azolnak vagy benzazolnak a nitrogénatomon keresztül kapcsolódó kvázi-aromás 5-tagú gyűrűje.

Az acilezőszer tehát abban az esetben, ha Z- = halogénatom, savhalogenid, illetve halogén-hangyasav-észter, előnyösek a savkloridok és a klór-hangyasav-észterek; ha Z- = -OH, karbonsavak; ha Z- = -O-alkil- vagy -O-aril-csoport, akkor észterek, előnyösek a tolil-, 2,4-dinitro- vagy 4-nitro-fenil-észterek; ha Z- = -O-CO- R^{12} általános képletű csoport, akkor anhidridek; ha Z- = -O-CO-O-alkil-csoport, vegyes karbonsav-szánsav-anhidridek; vagy heterociklusos amidok vagy azolidok, különösen diazol-származékok, így imidazol-származékok. Az acilezőszereket ismert módon állíthatjuk elő.

Ha acilezőszerként karbonsavat használunk, célszerűen

aktiválószerre is szükség van, amelynek az a feladata, hogy a karbonsav acilező potenciálját megnövelje, illetve aktiválja a karbonsavat, illetve a karbonsavat az (I) általános képletű vegyülettel történő reagáltatás előtt előnyösen röviddel in situ reakcióképes karbonsav-származékká alakítsa. Ilyen aktiválószerrek például az N,N-diszubsztituált karbodiimidek, így például a diciklohexil-karbodiimid; a szénsav-származékok, így például a foszgén vagy a klór-hangyasav-észterek, különösen, amelyek 1-5 szénatomos alkilcsoportot tartalmaznak; vagy az N,N-karbonil-diazolok, így például az N,N-karbonil-diimidazol. A karbonsavak aktiválószerrei lehetnek például az oxálsav-származékok is, így például az oxalil-klorid.

Előnyösen olyan (III) általános képletű N-acil-szidnonimin-származékokat állítunk elő, amelyeknek képletében R^1 jelentése hidrogénatom. Előnyös emellett olyan (III) általános képletű vegyületek előállítása, amelyeknek képletében R^2 jelentése (d) általános képletű aminocsoport, amely képletben Y jelentése $-CH_2$, O- vagy $S(O)_n$ általános képletű csoport, vagy közvetlen kötés, és n értéke 0, 1 vagy 2, és az R^{10} és R^{11} csoportok közül az egyik jelentése metilcsoport, másik jelentése hidrogénatom. Különösen előnyös, ha az N-acil-származékokat 3-(cisz-2,6-dimetil-piperidino)-szidnoniminium-hidrogén-szulfátból, valamint 3-(3,3-dimetil-tio-morfolino)-szidnoniminium-hidrogén-szulfátból állítjuk elő.

R^{12} jelentése előnyösen C_1-C_4 alkil-, C_5-C_7 cikloalkil-, C_1-C_4 alkoxi- C_1-C_4 alkil-, C_1-C_4 alkoxi-, fenil- vagy 1-3-szorosan halogénatommal és/vagy 1-3-szorosan C_1-C_4 alkilcsoporttal

és/vagy 1-3-szorosan C_1-C_4 alkoxicssoporttal mono-, di- vagy triszubsztituált fenilcsoport. R^{12} különösen előnyösen metil-, etil-, metoxi-, n-butoxi-, n-butoxi-metil-, fenil-, 4-klór-fenil-, 4-metoxi-fenil- vagy 3,4-dimetoxi-fenil-csoport, és ezek közül is előnyösen etoxi-, fenil- vagy különösen 4-metoxi-fenil-csoport.

Z jelentése előnyösen $-Cl$, $-O-CO-O-(C_1-C_4 \text{ alkil})$ -csoport, vagy $-O-CO-R^{12}$ általános képletű csoport, különösen előnyösen klóratom.

A találmány szerinti eljárásban rendkívül előnyösen olyan vegyületeket állítunk elő, ahol R^1 jelentése hidrogénatom, R^2 jelentése cisz-2,6-dimetil-piperidino-csoport, R^{12} jelentése 4-metoxi-fenil-csoport, és Z jelentése klóratom.

Az (I) általános képletű vegyületeknek a (III) általános képletű vegyületekké történő acilezését önmagában ismert módon folytathatjuk le, célszerűen inert oldószer, diszpergálószer vagy hígítószer jelenlétében, vagy pedig az acilezőszer jelenlétében, folyékony vagy folyékony diszpergált fázisban, különösen két folyékony fázisból álló rendszerben, célszerűen keverés közben. Megfelelő oldó- és diszpergálószeres példák azok, amelyeket a (II) általános képletű vegyületeknek kénsavval történő átalakításánál megadtunk, így például a piridin és az amidok, így a dimetil-formamid. Használhatunk oldószer-elegyeket is. Az átalakítást előnyösen vízben vagy etil-acetátban, különösen előnyösen víz és etil-acetát elegyében folytatjuk le.

Az acilezést lefolytathatjuk általában $-10^\circ C$ és az alkal-

mazott hígító- vagy diszpergálószer forráspontja közötti hőmérsékleten. Számos esetben az átalakítást 0 és 50 °C közötti, különösen 0 és 30 °C közötti hőmérsékleten folytatjuk le.

Az acilezés során az (I) általános képletű vegyületet és az acilezőszert elméletileg 1:1 mólarányban használjuk. Az acilezőszert célszerűen kis moláris feleslegben visszük be. Általában 30 mól%-ig terjedő felesleg elegendő, azaz az (I) általános képletű vegyület és az acilezőszer mólaránya 1:(1-1,3), előnyösen 1:(1-1,2).

A reakcióban általában savmegkötőszerként bázist vagy báziselegyet alkalmazunk. Ilyen bázisok az alkálifém-hidroxidok, így például a nátrium-, kálium- vagy lítium-hidroxid, a terciér szerves aminok, így például piridin vagy trietil-amin, az alkálifém-karbonátok vagy alkálifém-hidrogén-karbonátok, így például a nátrium-karbonát, kálium-karbonát, nátrium-hidrogén-karbonát, valamint gyenge szerves savak alkálifémsói, így például a nátrium-acetát. Előnyösen alkálifém-hidrogén-karbonátokat, különösen előnyösen nátrium-hidrogén-karbonátot használunk. Az acilezési reakcióban megfelelő katalizátorokat, így például 4-(dimetil-amino)-piridint is alkalmazunk.

A kapott (III) általános képletű N-acil-szidnonimin-származékot izolálás után ismert módon dolgozzuk fel, például szűréssel, centrifugálással, extrahálással vagy kromatográfián, vagy kicsapással, adott esetben előzetes lehűtés után, vagy pedig csapadékos oldatok bepárlásával. A kapott N-acil-szidnonimin-származékok rendkívül nagy tisztaságúak. Adott esetben ismert módon különösen átkristályosítással tovább tiszt-

títhatók.

Találmányunk tárgyát képezi a (IV) általános képletű szidnoniminium-sók - a képletben R^1 és R^2 jelentése a megadott, és A^- gyógyászati szempontból elfogadható egy vagy többértékű szervetlen vagy szerves HA általános képletű savból származó anion, és a sav kénsavtól eltérő, de ha R^1 jelentése hidrogén-atom és R^2 jelentése cisz-2,6-dimetil-piperidino-csoport, HA jelentése foszforsavtól és borkősavtól eltérő -, előállítására szolgáló eljárás is, amely szerint egy (I) általános képletű szidnoniminium-hidrogén-szulfát-származékot HA általános képletű savval és/vagy ebből származó sóval reagáltatunk.

Megfelelő HA általános képletű savak, amelyekkel az (I) általános képletű vegyületek a (IV) általános képletű vegyületekké alakíthatók, például a hidrogén-klorid, a hidrogén-bromid, a foszforsav, a salétromsav, az oxálsav, a tejsav, a borkősav, az ecetsav, a szalicilsav, a benzoésav, a hangyasav, a propionsav, a pivalinsav, a dietil-ecetsav, a malonsav, a borostyánkősav, a pimelinsav, a fumársav, a maleinsav, az almasav, a szulfaminsav, a fenil-propionsav, a glükonsav, az aszkorbinsav, az izonikotinsav, a metánszulfonsav, a p-toluolszulfonsav, a citromsav, az adipinsav és a naftalin-diszulfonsavak, például a naftalin-diszulfonsav(1,5). Előnyösen olyan savakat használunk, amelyekkel olyan (IV) általános képletű szidnoniminium-sókat kapunk, amelyek különösen előnyös fizikai-kémiai tulajdonságaik révén gyógyászati hatóanyagként alkalmazhatók, illetve előnyös tulajdonságokkal rendelkeznek galenikus készítmények előállítására, így például jó az

oldhatóságuk, nagy a stabilitásuk, alacsony a higroszkóposságuk, és előnyös pH-értéket mutatnak fel. A (IV) általános képletű só várható alkalmazásának és a szubsztituenseknek a figyelembevételével például különösen előnyös a foszforsav, az oxálsav, a tejsav, a borkősav, a fumársav, a maleinsav, a citromsav és a metánszulfonsav.

A (IV) általános képletű szidnoniminium-sóknak az (I) általános képletű hidrogénszulfátokból és a HA általános képletű savakból és/vagy ezek sóiból történő előállítását szokásos módon a komponenseknek megfelelő oldó- vagy diszpergálószerben történő egyesítésével képezzük. Megfelelő oldó- és diszpergálószer példákul a víz, az alkoholok, így a metanol, etanol, izopropanol, butanol, az acetone, az acetoneitril, az etil-acetát, a dimetil-szulfoxid, a dimetil-formamid vagy ezeknek az oldószereknek az elegye. Előnyös oldószerek a víz és az alkoholok így a metanol, etanol, izopropanol vagy ezeknek az alkoholoknak vízzel képzett elegye. Különösen előnyös a víz.

Az (I) általános képletű vegyületeknek a találmányunk szerinti eljárásban történő előállítása során bázist vagy báziselegyet is használunk. Megfelelő szervetlen vagy szerves bázisok például az alkálifém-hidroxidok, -karbonátok és -hidrogén-karbonátok, így a lítium-hidroxid, nátrium- és kálium-hidroxid, nátrium-karbonát, kálium-karbonát, nátrium-hidrogén-karbonát vagy kálium-hidrogén-karbonát, gyenge savak sói, így például nátrium-acetát, ammónia vagy aminok, így etil-amin, trimetil-amin, trietil-amin, etanol-amin vagy piridin. Előnyös

bázisok a nátrium-hidrogén-karbonát és a nátrium- vagy kálium-hidroxid. Bázisként különösen alkalmazhatjuk a HA általános képletű sav sóját is, amelyet például a felsorolt bázisokból a HA általános képletű savval állíthatunk elő.

A hidrogén-szulfát-anionnak a HA általános képletű sav anionjára történő cserélését általában -10 és 40 °C, előnyösen -5 és 30 °C, különösen előnyösen 0 és 25 °C közötti hőmérsékleten folytatjuk le.

Az (I) általános képletű vegyületet a HA általános képletű savat és/vagy ennek sóját és adott esetben a bázist keverés közben reagáltatjuk. A komponenseket alkalmazhatjuk önmagukban vagy oldataik formájában. A (IV) általános képletű végterméket ismert módon történő feldolgozással izoláljuk. A termék az alkalmazott oldószerből vagy diszpergálószerből általában kiválik, és egyszerű módon, például szűréssel vagy centrifugálással kinyerhető. Kívánt esetben a kapott termék ismert módon, különösen átkristályosítással tovább tisztítható.

1. példa

3-(cisz-2,6-Dimetil-piperidino)-szidnoniminium-hidrogén-szulfát

109 g 1-amino-cisz-2,6-dimetil-piperidinnek 70 ml vízben készített oldatához, amelynek pH-értékét 37 tömeg%-os kénsav-oldattal 6,5-re állítottuk be, 3 óra alatt 20 °C hőmérsékleten hozzácsepegtetjük 50 g nátrium-cianidnak 160 ml vízben készített oldatát és 78 g, 39 tömeg%-os formaldehidnek 90 ml vízben készített oldatát. A pH-értéket adott esetben kénsav-oldatnak, illetve nátrium-karbonát-oldatnak az adagolásával állandó

értéken tartjuk, a reakcióelegyet egy éjszakán át keverjük, pH-értékét 3,7 tömeg%-os kénsav-oldattal 3,5-re állítjuk be, és hozzáadunk 680 ml etil-acetátot. A kapott reakcióelegyhez hozzácsepegtetjük 64 g nátrium-nitritnek 90 ml vízben készített oldatát 20 °C hőmérsékleten, majd a reakcióelegyet 2 órán át 3,5 pH-érték mellett keverjük, majd a fázisokat elválasztjuk. A szerves fázishoz, amely az N-(cisz-2,6-dimetil-piperidino)-N-nitrozo-amino-acetonitrilt tartalmazza, 30 °C hőmérsékleten 30 perc alatt hozzácsepegtetünk 100 g monohidrátot, majd a reakcióelegyet egy éjszakán át keverjük, és a kiváló szilárd anyagot leszivatjuk. A kapott terméket etil-acetáttal mossuk, vákuumban szárítjuk, így 215 g (86 %) 3-(cisz-2,6-dimetil-piperidino)-szidnoniminium-hidrogén-szulfátot kapunk.

Olvadáspont: 157 - 158 °C (bomlás). Tisztaság (HPLC): 99 %, ammónium nem mutatható ki.

2. példa

3-(cisz-2,6-dimetil-piperidino)-szidnoniminium-hidrogén-szulfát

19,6 g N-(2,6-cisz-dimetil-piperidino)-N-nitrozo-amino-acetonitrilnek 80 ml 1,2-dimetoxi-etánban készített oldatához 25-30 °C hőmérsékleten hozzácsepegtetünk 11,85 g monohidrátot. A reakcióelegyet egy éjszakán át keverjük, majd lehűtjük 0 °C hőmérsékletre, a kiváló csapadékot leszivatjuk, majd vákuumban szárítjuk, így 27,1 g (92 %) terméket kapunk.

3. példa

3-(cisz-2,6-dimetil-piperidino)-szidnoniminium-hidrogén-szulfát

A 2. példában leírtak szerint 19,6 g N-(2,6-cisz-dimetil-piperidino)-N-(nitrozo-amino-acetonitrilből, 11,85 g monohidrátból és 280 ml ecetsav-n-butyl-észterből 27,8 g (95 %) terméket kapunk.

4. példa

3-(cisz-2,6-dimetil-piperidino)-szidnoniminium-hidrogén-szulfát

A 2. példában leírtak szerint 19,6 g N-(2,6-cisz-dimetil-piperidino)-N-nitrozo-amino-acetonitril, 11,85 g monohidrát és 80 ml tetrahidrofuran alkalmazásával kapunk 23,3 g (79 %) terméket.

5. példa

3-(cisz-2,6-dimetil-piperidino)-szidnoniminium-hidrogén-szulfát

A 2. példában leírtak szerint 19,6 g N-(2,6-cisz-dimetil-piperidino)-N-nitrozo-amino-acetonitril, 11,85 g monohidrát és 100 ml dietilén-glikol-dimetil-éter felhasználásával 26,4 g (90 %) terméket kapunk.

6. példa

3-(3,3-Dimetil-tiomorfolino)-szidnoniminium-hidrogén-szulfát

305 g 4-amino-3,3-dimetil-tio-morfolinnak 280 ml vízben készített oldatához, melynek pH-értékét 37 tömeg%-os kénsav-oldattal 6,2-re állítottuk be, 2,5 óra alatt 20 °C hőmérsékleten 6-6,5 pH-érték mellett hozzácsepegtetjük 134 g nátrium-cianidnak 440 ml vízben és 209 g, 39 tömeg%-os formaldehidnek 360 ml vízben készített oldatát. A reakcióelegyet egy éjszakán át ke-

verjük szobahőmérsékleten, 1970 ml etil-acetáttal elegyítjük, és 5-10 °C hőmérsékleten hozzácepegtetjük 163 g nátrium-nitritnek 260 ml vízben készített oldatát. A kapott reakcióelegy pH-értékét 37 tömeg%-os kénsav-oldattal 3,5-re állítjuk be, 3 órán át 10 °C hőmérsékleten keverjük, majd szobahőmérsékleten a fázisokat elválasztjuk. A szerves fázishoz, amely az N-(3,3-dimetil-tiomorfolino)-N-nitroso-amino-acetonitrilt tartalmazza, 20 °C hőmérsékleten hozzácepegtetünk 268 g monohidrátot, majd a reakcióelegyet egy éjszakán át keverjük, és 0 °C hőmérsékleten a kiváló szilárd anyagot leszivatjuk. Etil-acetáttal történő mosás, és vákuumban történő szárítás után 534 mg (82 %) 3-(3,3-dimetil-tiomorfolino)-szidnoniminium-hidrogén-szulfátot kapunk.

Olvadáspont: 144 °C (bomlás). Tisztaság (HPLC): 100 %.

1. összehasonlító példa

3-(3,3-Dimetil-tiomorfolino)-szidnoniminium-klorid

146 g 4-amino-3,3-dimetil-tiomorfolinnak 80 ml vízben készített oldatához, amelynek pH-értékét tömény sósav-oldat adagolásával 6,5-re állítottuk be, 2,5 óra alatt 20 °C hőmérsékleten hozzácepegtetjük 61 g nátrium-cianidnak 200 ml vízben és 96 g, 39 tömeg%-os formaldehidnek 165 ml vízben készített oldatát, és a pH-értéket tömény sósav-oldatnak adott esetben történő adagolásával 6 és 6,5 között tartjuk. A reakcióelegyet egy éjszakán át keverjük szobahőmérsékleten, 900 ml etil-acetáttal elegyítjük, és 5-10 °C hőmérsékleten hozzácepegtetjük 74,5 g nátrium-nitritnek 120 ml vízben készített oldatát. A kapott reakcióelegy pH-értékét tömény sósav-oldattal 3,5-re

állítjuk be, 2 órán át 10 °C hőmérsékleten keverjük, és szobahőmérsékleten a fázisokat elválasztjuk. A szerves fázist 300 ml etil-acetáttal hígítjuk, 0-5 °C hőmérsékleten bevezetünk 73 g hidrogén-kloridot, és a reakcióelegyet keverés közben hagyjuk egy éjszakán át szobahőmérsékletre felmelegedni. A kiváló szilárd anyagot leszivatjuk, etil-acetáttal mossuk, vákuumban szárítjuk, így kapunk 209 g (83 %) nyersterméket, amely ¹H-NMR spektrum alapján 5 % ammónium-kloridot és egyéb szennyeződést tartalmaz, amelyek közül az egyik a 3,3-dimetil-tiomorfolin. Izopropanolból történő átkristályosítás után 156 g (62 %) tiszta 3-(3,3-dimetil-tiomorfolino)-szidnoniminium-kloridot kapunk.

7. példa

3-(cisz-2,6-dimetil-piperidino)-N-(4-metoxi-benzoil)-szidnonimin

147 g nátrium-hidrogén-karbonátnak 750 ml etil-acetátban készített szuszpenziójához 8-10 °C hőmérsékleten hozzácepegtünk először 92,3 g áizssav-kloridot, majd 149 g 3-(cisz-2,6-dimetil-piperidino)-szidnoniminium-hidrogén-szulfátnak 500 ml vízben készített oldatát. A reakcióelegyet 3 órán át keverjük 10 °C hőmérsékleten, a vizes fázist elválasztjuk, a szerves fázist nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, majd a szerves fázist kezdődő kristályosodásig bepároljuk. A kapott elegyet 0 °C hőmérsékleten leszivatjuk, az így kapott terméket vákuumban szárítjuk, így 152 g (92 %) 3-(cisz-2,6-dimetil-piperidino)-N-(4-metoxi-benzoil)-szidnonimint kapunk.

Olvadáspont: 129 °C, tisztaság: 99 %.

8. példa**N-Benzoil-3-(cisz-2,6-dimetil-piperidino)-szidnonimin**

A 7. példában leírtak szerint 58,8 g nátrium-hidrogén-karbonátot, 300 ml etil-acetátot, 30,9 g benzoil-kloridot, 58,9 g 3-(cisz-2,6-dimetil-piperidino)-szidnoniminium-hidrogén-szulfátot és 200 ml vizet reagáltatunk 10 °C hőmérsékleten. A szerves fázis bepárlása után kapott nyersterméket etil-acetátból átkristályosítjuk. Így kapunk 45,5 g N-benzoil-3-(cisz-2,6-dimetil-piperidino)-szidnonimint.

Olvadáspont: 135 - 137 °C.

9. példa**3-(cisz-2,6-Dimetil-piperidino)-N-(etoxi-karbonil)-
-szidnonimin**

A 8. példában leírtak szerint kapunk 58,8 g nátrium-hidrogén-karbonát, 300 ml etil-acetát, 23,9 g klór-hangyasav-etil-észter, 58,9 g 3-(cisz-2,6-dimetil-piperidino)-szidnoniminium-hidrogén-szulfát és 200 ml víz felhasználásával 40,5 g (76 %) terméket.

10. példa**3-(3,3-Dimetil-tiomorfolino)-szidnoniminium-hidrogén-
-maleinát**

8,2 g maleinsavnak és 5,6 g nátrium-hidroxidnak 100 ml vízben készített oldatát 0-5 °C hőmérsékleten lassan hozzácsepegtetjük 20 g 3-(3,3-dimetil-tiomorfolino)-szidnoniminium-hidrogén-szulfátnak 60 ml vízben készített oldatához. A reakcióelegyet egy órán át keverjük, majd a kiváló szilárd anyagot leszivatjuk, 25 ml jeges vízzel mossuk és vákuumban szárítjuk. Kitermelés: 19,0 g (89 %), olvadáspont: 149 °C (bomlás).

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az (I) általános képletű szidnoniminium-hidrogén-szulfátok - a képletben

R^1 jelentése hidrogénatom, halogénatom, alkil-, cikloalkil-, aril-alkil-, aril-oxi-alkil-, aril-tio-alkil-, alkoxi-alkil-, alkil-tio-alkil- vagy alkenil-tio-alkil-csoport,

R^2 jelentése (a) vagy (b) általános képletű aminocsoport - a képletekben

R^3 jelentése alkil-, alkenil-, cikloalkil, bicikloalkil-, tricikloalkil-, alkoxi-alkil-, alkil-S(O) $_n$ -alkil-, aril-alkil-csoport, amely alkilcsoporttal vagy halogénatommal lehet helyettesítve, fenilcsoport, amely alkilcsoporttal vagy halogénatommal lehet helyettesítve, hidroxil-alkil-csoport, alkilénláncon keresztül kapcsolódó heterociklusos csoport, vagy (c) képletű csoport

R^4 jelentése hidrogénatom vagy jelentése az R^3 -nál megadott szubsztituensek,

R^5 , R^6 , R^7 és R^8 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport,

X jelentése NR^3 , NSO_2R^9 , NCO_2 alkil-, $S(O)_n$ -, O, $(CH_2)_m$ vagy közvetlen kötés, ahol

n értéke 0, 1 vagy 2,

m értéke 1, 2 vagy 3, és

R^9 jelentése alkil-, aril-, alkil-aril-, halogén-aril- vagy dialkil-amino-csoport -,

előállítására, azzal jellemezve, hogy egy (II) általános képletű N-nitroso-amino-acetonitril-származékot - a képletben R^1 és R^2 jelentése a megadott - kénsavval reagáltatunk oldó- vagy diszpergálószer jelenlétében.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyeknek képletében R^1 jelentése hidrogénatom és R^2 jelentése (d) általános képletű aminocsoport, ahol

Y jelentése metilénecsoport, oxigénatom vagy $S(O)_n$ általános képletű csoport, vagy közvetlen kötés,

n értéke 0, 1 vagy 2, és az

R^{10} és R^{11} szubsztituensek közül az egyik jelentése metil-

csoport és a másik jelentése hidrogénatom,

előállítására, azzal jellemezve, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

3. Az 1. és/vagy 2. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyeknek képletében R^1 jelentése hidrogénatom és R^2 jelentése cisz-2,6-dimetil-piperidino-csoport, azzal jellemezve, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

4. Az 1. és/vagy 2. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyeknek képletében R^1 jelentése hidrogénatom és R^2 jelentése 3,3-dimetil-tiomorfolino-csoport, azzal jellemezve, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az átalakításnál oldó- vagy diszpergálószer-

ként étert vagy karbonsav-alkil-észtert, előnyösen etil-acetátot használunk, és a reakciót 0 és 50 °C közötti, előnyösen 15 és 40 °C közötti hőmérsékleten folytatjuk le.

6. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy 1 mól (II) általános képletű N-nitrozo-amino-acetonitrilre számítva 1-2 mól kénsavat, előnyösen 1,1 - 1,4 mól kénsavat használunk, és az alkalmazott kénsav kénsavtartalma >95 tömeg%, előnyösen >98 tömeg%, különösen előnyösen monohidrátként alkalmazzuk.

7. Az (I) általános képletű szidnoniminium-hidrogén-szulfátok, amelyeknek képletében R^1 és R^2 jelentése az 1. igénypontban megadott, azzal a megkötéssel, hogy ha R^1 jelentése hidrogénatom, akkor R^2 jelentése cisz-2,6-dimetil-piperidino-csoporttól eltérő.

8. 3-(3,3-dimetil-tiomorfolino)-szidnoniminium-hidrogén-szulfát.

9. Eljárás a (III) általános képletű N-acil-szidnonimin-származékok - a képletben R^1 és R^2 jelentése az 1. igénypontban megadott és R^{12} jelentése adott esetben helyettesített arilcsoport, 1-3-szorosan halogénatommal, és/vagy 1-3-szorosan alkilcsoporttal, és/vagy 1-3-szorosan alkoxicssoporttal és/vagy 1-2-szeresen nitrocsoporttal mono-, di- vagy triszubsztituált arilcsoport, aril-alkenil-, alkenil-tio-alkil-, aril-oxi-, alkoxi-karbonil-, piridil-, pirrolil-, imidazolil-, pirazolil-, pirazinil-, pirimidinil-, piridazinil-csoport vagy OR^3 általános képletű csoport, vagy jelentése R^3 előzőekben megadott jelentése lehet -, azzal jellemezve, hogy egy (I)

általános képletű szidnoniminium-hidrogén-szulfát-származékot egy (V) általános képletű acilezőszerrel - a képletben R^{12} jelentése a megadott és Z jelentése nukleofil lehasítható csoport - reagáltatunk.

10. A 9. igénypont szerinti eljárás olyan (III) általános képletű vegyületek előállítására, amelyeknek képletében R^1 jelentése hidrogénatom, R^2 jelentése cisz-2,6-dimetil-piperidino-csoport, R^{12} jelentése 4-metoxi-fenil-csoport és Z jelentése klóratom, azzal jellemezve, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

11. Eljárás a (IV) általános képletű szidnoniminium-sók - a képletben R^1 és R^2 jelentése az 1. igénypontban megadott, és A^- gyógyászati szempontból elfogadható egy vagy többértékű szervetlen vagy szerves HA általános képletű savból származó anion, és a sav kénsavtól eltérő, de ha R^1 jelentése hidrogénatom és R^2 jelentése cisz-2,6-dimetil-piperidino-csoport, HA jelentése foszforsavtól és borkősavtól eltérő -, előállítására, azzal jellemezve, hogy egy (I) általános képletű szidnoniminium-hidrogén-szulfát-származékot HA általános képletű savval és/vagy ebből származó sóval reagáltatunk.

A meghatalmazott:

Buzásné
+ 1 rajzoldal


Szendrői Györgyné
szabadalmi ügyvivő

3138/94

39476

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

72438

1/1


