



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤① Int. Cl.³: A 61 K 31/395
C 07 D 203/08
C 07 D 401/06
C 07 D 409/04

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑪

645 540

⑳ Gesuchsnummer: 7070/79

㉔ Anmeldungsdatum: 31.07.1979

㉓ Priorität(en): 03.08.1978 DE 2833986

㉔ Patent erteilt: 15.10.1984

㉔ Patentschrift
veröffentlicht: 15.10.1984

㉓ Inhaber:
Boehringer Mannheim GmbH,
Mannheim-Waldhof (DE)

㉓ Erfinder:
Dr. rer. nat. Elmar Bosies, Weinheim (DE)
Dr. phil. Herbert Berger, Mannheim 41 (DE)
Dr. rer. nat. Wolfgang Kampe, Heddesheim (DE)
Dr. rer. nat. Uwe Bicker, Mannheim I (DE)
Dr. phil. nat. Alfred Grafe, Mörlenbach (DE)

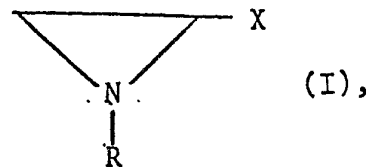
㉓ Vertreter:
A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG,
Patentanwälte, Basel

⑤④ **Arzneimittel mit immunstimulierender Wirkung, darin enthaltene N-substituierte Aziridin-2-carbonsäurederivate und Verfahren zu ihrer Herstellung.**

⑤⑦ Die Arzneimittel mit immunstimulierender Wirkung enthalten als Wirkstoff eine Verbindung der Formel I und pharmakologisch verträgliche Trägerstoffe. Vorteilhaft enthalten die Arzneimittel zusätzlich ein weiteres Chemotherapeutikum.

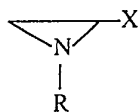
Die Substituenten in der Formel I haben die im Patentanspruch 1 angegebenen Bedeutungen.

Von den Verbindungen der Formel I sind die im Anspruch 6 angegebenen Verbindungen neu. Diese neuen Verbindungen können nach an sich bekannten Verfahren hergestellt werden.



PATENTANSPRÜCHE

1. Arzneimittel mit immunstimulierender Wirkung, dadurch gekennzeichnet, dass es einen Wirkstoff der Formel I



(I),

in der

X eine Carboxyl-, eine Cyano-, eine Alkoxy-carbonyl- oder eine Carbamoylgruppe, und

R I) einen geradkettigen oder verzweigten, gesättigten, oder ein- oder mehrfach ungesättigten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch

a) Halogen, Alkoxy-, Hydroxy, Dialkylamino-, Cycloalkylamino-, Acylamino-, Acyl-, Nitro-, Alkylmercapto-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Cyano-, Carbalkoxy- oder Carbamoyl-,

b) einen Cycloalkyl- oder Cycloalkenyl-Rest, der gegebenenfalls überbrückt oder durch Alkyl-, Alkoxy- oder Carbalkoxy- substituiert ist,

c) einen gesättigten heterocyclischen Rest oder einen Heteroarylrest,

d) die Aryl-, Aryloxy-, Arylthio-, Acyloxy-, Alkoxy-carbonylamino- oder Ureidogruppe substituiert ist, oder

II) einen Cycloalkyl- oder Cycloalkenyl-Rest mit 3 bis 10 C-Atomen, der gegebenenfalls durch Heteroatome unterbrochen ist, und gegebenenfalls

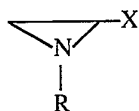
a) durch Alkyl-, Alkoxy-, Alkoxy-carbonyl- oder Oxo-gruppen, substituiert oder

b) mit 1 bis 3 C-Atomen überbrückt ist, oder

III) einen Aryl- oder Heteroaryl-Rest bedeuten, wobei die Aryl- bzw. Heteroarylgruppe gegebenenfalls durch Halogen, eine Alkoxy-, Alkyl-, Hydroxy-, Carboxy-, Carbalkoxy-, Carbamoyl-, Dialkylamino-, Cycloalkylamino-, Acylamino-, Nitro-, Cyano-, Acyl-, Alkylmercapto-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Sulfamoyl-, den Phenyl-, den Trifluor-methyl-, Aryloxy-, Acyloxy- oder Methylendioxy-Rest substituiert ist,

oder ein entsprechendes pharmakologisch verträgliches Salz und pharmakologisch verträgliche Trägerstoffe enthält.

2. Arzneimittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es als Wirkstoff eine Verbindung der Formel I



(I),

in der

X eine Carboxyl-, eine Cyano-, eine Alkoxy-carbonyl- oder eine Carbamoylgruppe, und

R I) einen geradkettigen oder verzweigten, gesättigten, oder ein- oder mehrfach ungesättigten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch

a) Halogen, Alkoxy-, Hydroxy-, Dialkylamino-, Cycloalkylamino-, Acylamino-, Acyl-, Nitro-, Alkylmercapto-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Cyano-, Carbalkoxy- oder Carbamoyl-,

b) einen Cycloalkyl- oder Cycloalkenyl-Rest, der gegebe-

nenfalls überbrückt oder durch Alkyl-, Alkoxy oder Carbalkoxy- substituiert ist,

c) einen gesättigten heterocyclischen Rest oder einen Heteroarylrest,

d) die Aryl-, Aryloxy-, Arylthio-, Acyloxy-, Alkoxy-carbonylamino- oder Ureidogruppe substituiert ist, oder

II) einen Cycloalkyl- oder Cycloalkenyl-Rest mit 3 bis 10 C-Atomen, der gegebenenfalls durch Heteroatome unterbrochen ist, und gegebenenfalls

a) durch Alkyl-, Alkoxy-, Alkoxy-carbonyl- oder Oxo-gruppen, substituiert oder

b) mit 1 bis 3 C-Atomen überbrückt ist, oder

III) einen Aryl- oder Heteroaryl-Rest bedeuten, wobei die Aryl- bzw. Heteroarylgruppe gegebenenfalls durch Halogen, eine Alkoxy-, Alkyl-, Hydroxy-, Carbalkoxy-, Carbamoyl-, Dialkylamino-, Cycloalkylamino-, Acylamino-, Nitro-, Cyano-, Acyl-, Alkylmercapto-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Sulfamoyl-, den Phenyl-, den Trifluormethyl-, Aryloxy-, Acyloxy- oder Methylendioxy-Rest substituiert ist, mit der Massgabe, dass

R nicht eine unsubstituierte oder durch Hydroxy, Alkoxy, Dialkylamino, Phenyl, 4-Chlorphenyl oder 4-Methoxyphenyl substituierte Alkylgruppe, eine durch Phenyl oder Methyl substituierte Vinylgruppe, eine Cycloalkyl-, Phenyl-, 4-Chlorphenyl-, 4-Methoxyphenyl-, s-Triazinyl- oder Pyridinylgruppe sein darf,

wenn X eine Cyano- oder Alkoxy-carbonylgruppe darstellen, und

R nicht eine unsubstituierte Cyclohexyl-, Alkyl- oder Benzylgruppe sein darf,

wenn X eine Carbamoylgruppe darstellt, oder ein entsprechendes pharmakologisch verträgliches Salz enthält.

3. Arzneimittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es einen Wirkstoff der Formel I, in der

X eine Cyanogruppe und

R I) Tetrahydropyranyl, Adamantyl, Norbornyl, 2-Carboethoxy-cyclohex-1-enyl,

II a) 2-Chlorethyl, 2,2-Dichlorethyl, 3-Methylmercapto-propyl, 2-Methylsulfonylethyl, 2-Carboethoxy-ethyl, Carboethoxy-methyl, 2-Carbomethoxy-ethyl, 2-Phenoxy-ethyl,

b) Cyclohex-1-enyl-methyl, Tetrahydrofurfuryl,

c) 4-Hydroxybenzyl, 2-Methylthiobenzyl, 3,4-Dimethoxybenzyl, 4-Methylbenzyl, 2-Methyl-3-carboethoxy-benzyl, 3-Trifluormethylbenzyl, 2-Chlorbenzyl, 5-Methyl-2-nitrobenzyl,

d) 2-Thenyl, 2-Furfuryl, 5-Carbomethoxy-thenyl-(2), 5-Carbomethoxy-furfuryl-(2), 5-Carboxy-thenyl-(2), 5-Carboxy-furfuryl-(2), (5-Methylpyrimidin-4-yl)-methyl, (2-Hydroxy-6-methylpyridin-3-yl)-methyl, (1,6-Dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-methyl, (2-Methoxy-6-methylpyridin-3-yl)-methyl, (2,5-Dimethyl-pyrimidin-4-yl)-methyl, 4-Methylthiazol-2-ylmethyl, Pyrimidin-2-ylmethyl,

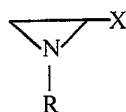
III) Allyl, 2-Methylallyl, 2-Formyl-ethenyl, 1,2-Dicarbomethoxy-ethenyl, Carboethoxy-ethenyl, 1-Phenyl-2-cyanethenyl, But-2-enyl, Prop-2-inyl, Cinnamyl oder But-3-inyl bedeuten, enthält.

4. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass es neben einem Wirkstoff der Formel I oder einem entsprechenden pharmakologisch verträglichen Salz und pharmakologisch verträglichen Trägerstoffen ein weiteres Chemotherapeutikum enthält.

5. Arzneimittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,

zeichnet, dass es als Wirkstoff 2-Cyan-1-[(2-methoxy-6-methylpyridin-3-yl)-methyl]-aziridin enthält.

6. N-substituierte Aziridin-2-carbonsäure-Derivate der Formel I



in der

X eine Carboxyl-, eine Cyano-, eine Alkoxy-carbonyl- oder eine Carbamoylgruppe, und
R I) einen geradkettigen oder verzweigten, gesättigten, oder ein- oder mehrfach ungesättigten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch

a) Halogen, Alkoxy-, Hydroxy-, Dialkylamino-, Cycloalkylamino-, Acylamino-, Acyl-, Nitro-, Alkylmercapto-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Cyano-, Carbalkoxy- oder Carbamoyl-,

b) einen Cycloalkyl- oder Cycloalkenyl-Rest, der gegebenenfalls überbrückt oder durch Alkyl-, Alkoxy- oder Carbalkoxy- substituiert ist,

c) einen gesättigten heterocyclischen Rest oder einen Heteroarylrest,

d) die Aryl-, Aryloxy-, Arylthio-, Acyloxy-, Alkoxy-carbonylamino- oder Ureidogruppe substituiert ist, oder

II) einen Cycloalkyl- oder Cycloalkenyl-Rest mit 3 bis 10 C-Atomen, der gegebenenfalls durch Heteroatome unterbrochen ist, und gegebenenfalls

a) durch Alkyl-, Alkoxy-, Alkoxy-carbonyl- oder Oxo-gruppen, substituiert oder

b) mit 1 bis 3 C-Atomen überbrückt ist, oder

III) einen Aryl- oder Heteroaryl-Rest bedeuten, wobei die Aryl- bzw. Heteroarylgruppe gegebenenfalls durch Halogen, eine Alkoxy-, Alkyl-, Hydroxy, Carbalkoxy-, Carbamoyl-, Dialkylamino-, Cycloalkylamino-, Acylamino-, Nitro-, Cyano-, Acyl-, Alkylmercapto-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Sulfamoyl-, den Phenyl-, den Trifluormethyl-, Aryloxy-, Acyloxy- oder Methylendioxy-Rest substituiert ist, mit der Massgabe, dass

R nicht eine unsubstituierte oder durch Hydroxy, Alkoxy, Dialkylamino, Phenyl, 4-Chlorphenyl oder 4-Methoxyphenyl substituierte Alkylgruppe, eine durch Phenyl oder Methyl substituierte Vinylgruppe, eine Cycloalkyl-, Phenyl-, 4-Chlorphenyl-, 4-Methoxyphenyl-, s-Triazinyl- oder Pyridinylgruppe sein darf, wenn X eine Cyano- oder Alkoxy-carbonylgruppe darstellt, und
R nicht eine unsubstituierte Cyclohexyl-, Alkyl- oder Benzylgruppe sein darf, wenn X eine Carbamoylgruppe darstellt, sowie deren pharmakologisch unbedenklichen Salze.

7. Verbindungen nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass in der Formel I

X eine Cyanogruppe und

R I) Tetrahydropyranyl, Adamantyl, Norbornyl, 2-Carboethoxy-cyclohex-1-enyl,

II a) 2-Chlorethyl, 2,2-Dichlorethyl, 3-Methylmercapto-propyl, 2-Methylsulfonylethyl, 2-Carboethoxy-ethyl, Carboethoxy-methyl, 2-Carbomethoxy-ethyl, 2-Phenoxy-ethyl,

b) Cyclohex-1-enyl-methyl, Tetrahydrofurfuryl,
c) 4-Hydroxybenzyl, 2-Methylthiobenzyl, 3,4-Dimethoxybenzyl, 4-Methylbenzyl, 2-Methyl-3-carboethoxy-benzyl, 3-Trifluormethylbenzyl, 2-Chlorbenzyl, 5-Methyl-2-nitro-benzyl,

d) 2-Thenyl, 2-Furfuryl, 5-Carbomethoxy-thenyl-(2), 5-Carbomethoxy-furfuryl-(2), 5-Carboxy-thenyl-(2), 5-Carboxy-furfuryl-(2), (5-Methylpyridimin-4-yl)-methyl, (2-Hydroxy-6-methylpyridin-3-yl)-methyl, (1,6-Dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-methyl, (2-Methoxy-6-methylpyridin-3-yl)-methyl, (2,5-Dimethyl-pyrimidin-4-yl)-methyl, 4-Methylthiazol-2-ylmethyl, Pyrimidin-2-ylmethyl,

III) Allyl, 2-Methylallyl, 2-Formyl-ethenyl, 1,2-Dicarbo-methoxy-ethenyl, Carboethoxy-ethenyl, 1-Phenyl-2-cyan-ethenyl, But-2-enyl, Prop-2-inyl, Cinnamyl oder But-3-inyl bedeuten.

8. 2-Cyan-1-[(2-methoxy-6-methylpyridin-3-yl)-methyl]-aziridin als Verbindung nach Anspruch 6.

9. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel II

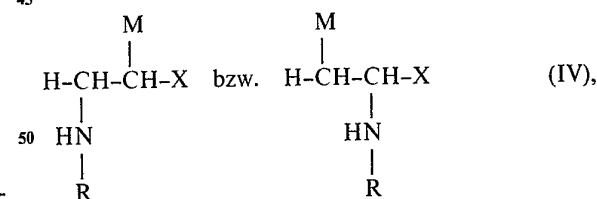


in der X die im Anspruch 6 angegebene Bedeutung hat, Hal₁ und Hal₂ unabhängig voneinander Chlor oder Brom sind und L Wasserstoff bedeutet, wobei Hal₁ und L zusammen auch ein Valenzstrich sein können, mit einem Amin der Formel III



in der R die im Anspruch 6 angegebene Bedeutung hat, umgesetzt und gegebenenfalls die erhaltene Verbindung der Formel I ein entsprechendes pharmakologisch verträgliches Salz überführt.

10. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel IV oder deren Salze



in der X und R die im Anspruch 6 angegebenen Bedeutungen haben und M Chlor, Brom oder die Gruppe A-Z bedeutet, wobei A Sauerstoff oder Schwefel und Z Wasserstoff oder eine zusammen mit Sauerstoff bzw. Schwefel eliminierbare Gruppierung darstellen, mit einem M-H-abspaltenden Reagenz behandelt und gegebenenfalls die erhaltene Verbindung der Formel I in ein entsprechendes pharmakologisch verträgliches Salz überführt.

11. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel V



in der X die im Anspruch 6 angegebene Bedeutung hat, mit einer Verbindung der Formel VI

R-Y

(VI),

in der R die im Anspruch 6 angegebene Bedeutung hat und Y Hal oder den Rest $-O-SO_2-OR$ darstellt, wobei Hal Chlor, Brom oder Jod bedeutet, umsetzt und gegebenenfalls die erhaltene Verbindung der Formel I in ein entsprechendes pharmakologisch verträgliches Salz überführt.

12. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Azid der Formel VII

R-N₃

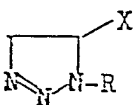
VII),

in der R die im Anspruch 6 angegebene Bedeutung hat, mit einer Verbindung der Formel VIII

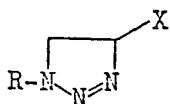
H-CH=CH-X

VIII),

in der X die im Anspruch 6 angegebene Bedeutung hat, zu einer Verbindung der Formel I umsetzt, wobei als Zwischenstufe ein Triazolin der Formel IX



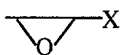
bzw.



(IX),

in der R und X die oben angegebenen Bedeutungen haben, entsteht, das durch Thermolyse oder Photolyse unter Stickstoffabspaltung in eine Verbindung der Formel I übergeführt wird, und gegebenenfalls die erhaltene Verbindung der Formel I in ein entsprechendes pharmakologisch verträgliches Salz überführt.

13. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Epoxid der Formel X



(X),

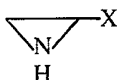
in der X die im Anspruch 6 angegebene Bedeutung hat, mit einem Amin der Formel III

R-NH₂

(III),

in der R die im Anspruch 6 angegebene Bedeutung hat, umsetzt und gegebenenfalls die erhaltene Verbindung der Formel I in ein entsprechendes pharmakologisch verträgliches Salz überführt.

14. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 6, in der R einen geradkettigen oder verzweigten ein- oder mehrfach ungesättigten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet, der ein- oder mehrfach durch Carbalkoxy oder durch eine Formylgruppe substituiert ist und X die im Anspruch 6 angegebene Bedeutung hat, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel V



(V),

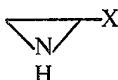
in der X die oben angegebene Bedeutung hat, mit einer Verbindung der Formel XI

T-C≡C-U

(XI),

in der T Wasserstoff, eine Alkyl- oder eine Carbonsäureester-Gruppe und U eine Aldehyd- oder Carbonsäureester-Gruppe darstellt, umsetzt und gegebenenfalls die erhaltene Verbindung der Formel I in ein entsprechendes pharmakologisch verträgliches Salz überführt.

15. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 6, in der R einen geradkettigen oder verzweigten, ein- oder mehrfach ungesättigten Kohlenwasserstoffrest bedeutet, der ein- oder mehrfach durch die im Anspruch 6 angegebenen Substituenten substituiert sein kann, oder einen Cycloalkenyl-Rest mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen, der gegebenenfalls durch Heteroatome unterbrochen ist und gegebenenfalls durch Alkyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl substituiert ist, darstellt, und X eine Carbamoylgruppe bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel V



(V),

in der X eine Cyanogruppe bedeutet, mit einer Verbindung der Formel XII

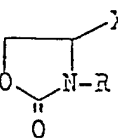


(XII),

in der B eine gegebenenfalls substituierte Alkyl- oder Phenylgruppe und D eine gegebenenfalls substituierte Alkylgruppe bedeuten, wobei B und D zusammen auch einen gegebenenfalls substituierten und durch Heteroatome unterbrochenen Ring darstellen können, umsetzt und gegebenenfalls die erhaltene Verbindung der Formel I in ein entsprechendes pharmakologisch verträgliches Salz überführt.

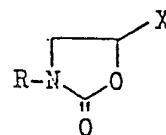
16. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Oxazolidinon der Formel XIII

40



(X),

bzw.

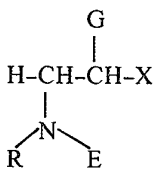


(XIII),

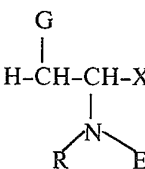
45

in der R und X die im Anspruch 6 angegebenen Bedeutungen haben, einer Thermolyse unterwirft und gegebenenfalls die erhaltene Verbindung der Formel I in ein entsprechendes pharmakologisch verträgliches Salz überführt.

17. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel XIV



bzw.



(XIV)

in der R und X die im Anspruch 6 angegebenen Bedeutungen haben und G Wasserstoff oder Hal und E Hal, eine Trialkylaminogruppe oder einen Arylsulfonsäureester-Rest bedeuten, wobei Hal Chlor oder Brom ist, mit einem E-G-abspaltenden Reagenz behandelt und gegebenenfalls die erhaltene Verbindung der Formel I in ein entsprechendes pharmakologisch verträgliches Salz überführt.

Es ist bekannt, dass Aziridine aufgrund ihrer Struktur und Eigenschaften zu den alkylierend wirkenden Verbindungen gehören, wie z.B. Cyclophosphamid und N-Lost-Verbindungen, die eine grosse Rolle in der Krebschemotherapie spielen. Leider tritt die Alkylierungsreaktion nicht selektiv mit den Bestandteilen der Krebszelle ein, so dass diese Verbindungen auf normale Zellen auch cancerogen wirken können. Eine Substitution mit einer CN-Gruppe in 2-Stellung des Aziridin-Rings zeigte nun, dass die Alkylierungsfähigkeit und damit auch die Toxizität verloren ging.

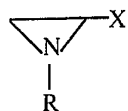
In dem DDR-Wirtschaftspatent 110 492 ist beschrieben, dass das 1-Carbamoyl-2-cyanaziridin bei intravenöser Applikation bei Ratten einen starken Anstieg der Leukozyten und Lymphozyten bewirkt, während die Zahl der Erythrozyten nahezu unverändert bleibt. Ferner wird eine erhebliche Vermehrung der Antikörper bildenden Milzzellen beobachtet. Dieses Produkt ist daher als immunstimulierendes Therapeutikum bei Bakterien- und Virusinfektionen verwendbar (DE-OS 25 28 460).

Die geringe Stabilität dieser Substanz in Lösung und die vollständige Unwirksamkeit bei oraler Applikation erweisen sich jedoch als schwere Nachteile dieses Mittels.

Es stellte sich daher die Aufgabe, ein immunstimulierendes Therapeutikum zu finden, das bei gleicher oder gesteigerter Wirksamkeit und geringer Toxizität keine nennenswerten Nebenwirkungen zeigt, stabiler ist und sich einfacher, bevorzugt oral, applizieren lässt.

Es wurde nunmehr gefunden, dass eine Klasse von am Ringstickstoffatom durch Alkyl- oder Arylgruppen substituierten Aziridin-2-carbonsäurederivaten diese Aufgabe lösen.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Arzneimittel mit immunstimulierender Wirkung, das als Wirkstoff ein am Ringstickstoffatom substituiertes Aziridin-2-carbonsäurederivat der Formel I



oder ein entsprechendes pharmakologisch verträgliches Salz enthält.

Die Substituenten X und R haben die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung.

Diese Immunstimulation wurde nachgewiesen durch:

1. Anstieg der Leukozyten und Lymphozyten nach oraler und intravenöser Applikation der obenerwähnten Substanzen,

2. durch Erhöhung der Lymphozytentransformation, gemessen mit Hilfe des Einbaus von radioaktiv markiertem Thymidin in Humanlymphozyten nach Inkubation mit den obenerwähnten Substanzen (K. Resch in «Praxis der Immunologie», Herausgeber: K.O. Vorlaender, Thieme-Verlag, Stuttgart 1976) und

3. mit Hilfe einer tierexperimentellen Infektion bei Mäusen, bei denen gezeigt werden konnte, dass die zusätzliche Applikation der obenerwähnten Substanzen zu einem bekannten bakteriostatisch wirkenden Chemotherapeutikum, z.B. Chloramphenicol, einen deutlicheren therapeutischen Effekt zeigt als die alleinige Applikation des bakteriostatischen Chemotherapeutikums, z.B. des Chloramphenicols.

Gegenstand der Erfindung sind ferner Arzneimittel, die zusätzlich zu einer Verbindung der Formel I oder einem entsprechenden pharmakologisch verträglichen Salz und geeigneten Trägerstoffen ein weiteres Chemotherapeutikum ent-

halten, wobei unter Chemotherapeutika in der Regel Substanzen mit antimikrobieller Wirkung, z.B. aus der Gruppe der Penicilline, Cephalosphorine zu verstehen sind, jedoch auch Verbindungen aus der Gruppe der Nitrofurane.

Der synergistische Effekt zeigt sich z.B. bei einer Arzneimittelkombination, die ein Immunstimulans aus der Gruppe der Verbindungen der Formel I oder deren pharmakologisch verträglichen Salze und das bakteriostatisch wirkende Chemotherapeutikum Chloramphenicol enthält.

Die obengenannten Verbindungen umfassen auch sämtliche stereoisomeren Verbindungen der Formel I, die z.B. aufgrund asymmetrischer Kohlenstoffatome oder cis-trans-Isomerie anfallen, wobei die Trennung der stereoisomeren Formen nach an sich bekannten Verfahren vorgenommen wird, sowie ihre Verwendung als Immunstimulantien.

Unter Alkyl ist, wenn nicht gesondert angegeben, für sich allein oder in Kombination, wie z.B. Alkoxy, Alkoxy-carbonyl, Dialkylamino, Alkylmercapto, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl, eine geradkettige oder verzweigte Kette mit vorzugsweise 1 bis 8 Kohlenstoffatomen zu verstehen. Insbesondere findet die Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl-, sec.-Butyl-, tert.-Butyl-, n-Pentyl-, neo-Pentyl- und n-Hexylgruppe Verwendung. Die Alkylketten können, sofern im Anspruch 1 angegeben, beispielsweise durch Halogene, wie z.B. Chlor, einen Hydroxy-, Nitro- oder Cyanorest substituiert sein. Als weitere Substituenten finden z.B. Dialkylaminoreste, vorzugsweise der Dimethylaminorest, Cycloalkylaminoreste, wie z.B. der 2-Cyan-aziridin-1-ylrest, Acylaminoreste, wie z.B. Formamido-, Acetamido- und Benzamidoreste, ein Carbamoyl-, Carbalkoxy- oder Alkoxyrest Verwendung.

Unter einem ein- oder mehrfach ungesättigten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest sind Reste mit vorzugsweise 3 bis 8, insbesondere 3 bis 5 Kohlenstoffatomen zu verstehen, wobei die Doppel- oder Dreifachbindungen an einer beliebigen Stelle der ungesättigten Kette stehen können, insbesondere der Vinyl-, Allyl-, Methylallyl-, Crotyl-, 2-Methylpropenyl-, Propargyl-, 2-Butinyl-, 3-Butinyl- und 3-Pentenylrest.

Als Cycloalkyl- bzw. Cycloalkenyl-Reste mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen sind insbesondere der Cyclopropyl-, Cyclopentyl-, der Cyclohexyl-, der Cyclohexenyl-, der Cycloheptenylrest oder der 3,6-Dioxo-1,4-cyclohexadienyl-Rest anzusehen; mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen überbrückte Cycloalkylgruppierungen sind z.B. der Norbornyl- und Adamantylrest. Die durch Heteroatome unterbrochenen Cycloalkyl- bzw. Cycloalkenylreste mit 3 bis 10 C-Atomen sind vorzugsweise der Tetrahydrofuryl-, Tetrahydropyran-, der gegebenenfalls substituierte Piperidinyl-, Morpholinyl- und Pyrrolidinyl-, der N-Methyl-3,4-dehydropiperidinyl- sowie der N-Methylpiperazinylrest.

Als Arylreste sind für sich allein oder in Kombination, wie z.B. Aryloxy, Arylthio, aromatische carbocyclische Reste, bevorzugt der Phenyl-, Naphthyl-, Anthracenyl-, Phenanthrenyl- und Fluorenylrest anzusehen.

Als Heteroarylreste sind im allgemeinen 5- bis 6-gliedrige aromatische Ringsysteme mit einem oder mehreren Heteroatomen, wie z.B. O, S, alkyliertes N, acyliertes N, die mit einem oder zwei Benzolringen oder einem weiteren aromatischen Heterocyclus kondensiert sein können, anzusehen. Bevorzugt sind der Pyridyl-, Chinoyl-, Furyl-, Thienyl-, Benzofuryl-, Imidazolyl-, Pyrazolyl-, Thiazolyl-, Pyrimidinyl-, Pyridazinyl-, s-Triazolyl-, s-Triazinyl- und der Purinylrest.

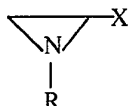
Halogen bedeutet in der Regel Fluor, Chlor oder Brom. Unter Acyl sind für sich allein oder in Kombination, wie z.B. Acyloxy, Säurereste von organischen Carbonsäuren und Sulfonsäuren anzusehen, bevorzugt sind der Formyl-, Acetyl-, Benzoyl-, Furoyl-, sowie der Tosyl- und Methylsulfonylrest.

Die Aryl- bzw. Heteroarylgruppen können in allen Fällen

durch die im Anspruch 1 aufgeführten Substituenten ein- oder mehrfach substituiert sein.

Einige Verbindungen der Formel I sind literaturbekannte Verbindungen. So sind beispielsweise die niederen N-Alkyl-2-cyanaziridine, deren Alkyl-Gruppe unsubstituiert ist, das 1-Benzyl-2-cyan-aziridin etc. in Chem. Ber. 105, S. 312 bis 315 (Gundermann et al.) beschrieben. Andere Verbindungen sind in der DE-OS 25 30 960 aufgeführt. Alle bekannten Verbindungen sind als Zwischenprodukte publiziert, jedoch ohne Angabe einer pharmakologischen Wirksamkeit, so dass es überraschend war, dass diese Verbindungen auch immunstimulierend wirken.

Gegenstand der Erfindung sind nun auch die neuen Verbindungen der Formel I sowie deren pharmakologisch verträglichen Salze



Die Substituenten X und R haben die im Anspruch 6 angegebenen Bedeutungen. Die durch den Disclaimer ausgeschlossenen Verbindungen sind an sich bekannt, deren pharmakologische Wirksamkeit jedoch nicht.

Erfindungsgemässe neue Verbindungen der Formel I sind insbesondere:

2-Cyan-1-(2-methylsulfinylethyl)-aziridin
 2-Cyan-1-(2-cyanethyl)-aziridin
 1-(3-Chlorpropyl)-2-cyanaziridin
 1-(2-Acetamidoethyl)-2-cyanaziridin
 1-(2-Benzamidoethyl)-2-cyanaziridin
 2-Cyan-1-(2-carbamoylethyl)-aziridin
 2-Cyan-1-(but-2-ynyl)-aziridin
 2-Cyan-1-(4-hydroxy-3-methoxybenzyl)-aziridin
 2-Cyan-1-(cyclohept-2-enylmethyl)-aziridin
 2-Cyan-1-(cyclohept-3-enyl)-aziridin
 1-(1-Acetylpiperidin-4-yl)-2-cyanaziridin
 2-Cyan-1-(2,2,2-trichlorethyl)-aziridin
 2-Cyan-1-(3,4-methylenedioxybenzyl)-aziridin
 2-Cyan-1-(2,2,2-trifluorethyl)-aziridin
 2-Cyan-1-(2-nitroethyl)-aziridin
 2-Cyan-1-(1-naphthylmethyl)-aziridin
 1-Benzyl-aziridin-2-carbonsäure
 2-Cyan-1-(pent-3-enyl)-aziridin
 2-Cyan-1-(4-cyanbenzyl)-aziridin
 2-Cyan-1-(2-methylcyclohexyl)-aziridin
 2-Cyan-1-(4-methoxycyclohexyl)-aziridin
 2-Cyan-1-(pyrimidin-2-yl)-aziridin
 2-Cyan-1-(4-phenylbenzyl)-aziridin
 2-Cyan-1-(2-methylsulfinyl-benzyl)-aziridin
 2-Cyan-1-(2-methylsulfonyl-benzyl)-aziridin
 2-Cyan-1-(4-sulfamoylbenzyl)-aziridin
 2-Cyan-1-(3-carbamoylbenzyl)-aziridin
 1-(4-Acetylbenzyl)-2-cyanaziridin
 1-(2-Acetamido-5-methylbenzyl)-2-cyanaziridin
 2-Cyan-1-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-aziridin
 2-Cyan-1-(naphth-1-yl)-aziridin
 2-Cyan-1-(thiazol-2-yl)-aziridin
 (2-Cyan-1-aziridinyl)-propionsäuremethylester
 1-Allyl-2-cyanaziridin
 2-Cyan-1-(3-morpholinopropyl)-aziridin
 2-Cyan-1-(2-pyrrolidinoethyl)-aziridin
 2-Cyan-1-[3-(2-methylpiperidino)-propyl]-aziridin
 2-Cyan-1-(2- α -furoylaminoethyl)-aziridin
 2-Cyan-1-(4-methylsulfonamidobenzyl)-aziridin
 2-Cyan-1-(4-phenoxybenzyl)-aziridin

(I).

3-(2-Cyanaziridin-1-yl)-propionsäureethylester
 2-Cyan-1-(4-hydroxybenzyl)-aziridin
 2-Cyan-1-(cyclohex-1-enylmethyl)-aziridin
 2-Cyan-1-(2-thenyl)-aziridin
 5 2-Cyan-1-(2-furylmethyl)-aziridin
 2-Cyan-1-(2-methylallyl)-aziridin
 1-(1-Adamantyl)-2-cyanaziridin
 (2-Cyan-1-aziridinyl)-essigsäureethylester
 3-(2-Cyan-aziridin-1-yl)-acrolein
 10 3-(2-Cyanaziridin-1-yl)-furmarsäuredimethylester
 3-(2-Cyanaziridin-1-yl)-acrylsäureethylester
 1-Phenyl-1-(2-cyanaziridin-1-yl)-2-cyanethylen
 1-(2-Carbamoylaziridin-1-yl)-1-(p-methoxycarbonyl-phenyl)-ethylen
 15 1-Phenyl-1-(2-carbamoylaziridin-1-yl)-ethylen
 1-Phenyl-1-(2-carbamoylaziridin-1-yl)-2-cyanethylen
 1-(2-Carbamoyl-aziridin-1-yl)-2-carbethoxy-cyclohex-1-en
 4-(2-Carbamoylaziridin-1-yl)-1-methyl-3,4-dehydropiperidin
 20 1-Allylaziridin-2-carbonsäureethylester
 2-Cyan-1-(2-methylmercaptobenzyl)-aziridin
 2-Cyan-1-(3,4-dimethoxybenzyl)-aziridin
 2-Cyan-1-(4-methylbenzyl)-aziridin
 1-(2-Cyan-aziridin-1-yl)-2-carbethoxy-cyclohex-1-en,
 25 deren pharmakologisch verträglichen Salze sowie sämtliche stereoisomeren Formen dieser Verbindungen.

Bevorzugte neue Verbindungen sind weiterhin im Anspruch 7 angegeben. Die im Anspruch 7 durch den Disclaimer ausgeschlossenen Verbindungen sind an sich aus der DE-OS 25 30 960 und aus den Chem. Let. 1976, Band 9, S. 901 (vgl. auch Chemical Abstracts 86, 5231 m [1976]) bekannt. Deren pharmakologische Wirkung ist daraus nicht bekannt.

Die neuen Verbindungen der Formel I und deren pharmakologisch verträglichen Salze lassen sich nach an sich bekannten Verfahren darstellen. Erfindungsgemäss stellt man sie her, indem man:

a) eine Verbindung der Formel II

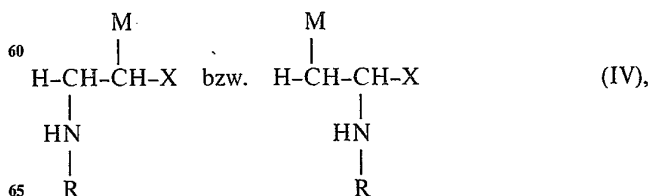


in der X die oben angegebene Bedeutung hat, Hal₁ und Hal₂ unabhängig voneinander Chlor oder Brom sind, L Wasserstoff bedeutet, wobei Hal₁ und L zusammen auch ein Valenzstrich sein können, mit einem Amin der Formel III



in der R die oben angegebene Bedeutung hat, umgesetzt oder

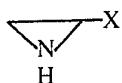
b) eine Verbindung der Formel IV oder deren Salze



in der X und R die oben angegebenen Bedeutungen haben und M Chlor, Brom oder die Gruppe A-Z bedeutet, wobei A

Sauerstoff oder Schwefel und Z Wasserstoff oder eine zusammen mit Sauerstoff bzw. Schwefel leicht eliminierbare Gruppierung darstellt, mit einem M-H-abspaltenden Reagenz behandelt oder

c) eine Verbindung der Formel V



(V),

in der X die oben angegebene Bedeutung hat, mit einer Verbindung der Formel VI

R-Y

(VI), 15

in der R die oben angegebene Bedeutung hat und Y Hal oder den Rest -O-SO₂-OR darstellt, wobei Hal Chlor, Brom oder Jod bedeutet, umgesetzt oder

d) ein Azid der Formel VII

R-N₃

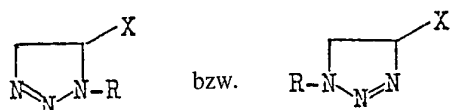
(VII),

in der R die oben angegebene Bedeutung hat, mit einer Verbindung der Formel VIII

H-CH=CH-X

(VIII),

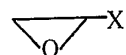
in der X die oben angegebene Bedeutung hat, zu einer Verbindung der Formel I umgesetzt, wobei als Zwischenstufe ein Triazolin der Formel IX



(IX),

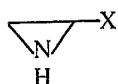
in der R und X die oben angegebenen Bedeutungen haben, entsteht, das durch Thermolyse oder Photolyse unter Stickstoffabspaltung in eine Verbindung der Formel I übergeführt wird oder

e) ein Epoxid der Formel X



in der X die oben angegebene Bedeutung hat, mit einem Amin der oben genannten Formel III umgesetzt oder

f) zur Herstellung solcher Verbindungen der Formel I, in der R einen geradkettigen oder verzweigten ein- oder mehrfach ungesättigten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet, der ein- oder mehrfach durch Carbalkoxy oder Formyl substituiert ist, eine Verbindung der Formel V



(V),

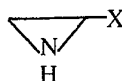
in der X die oben angegebene Bedeutung hat, mit einer Verbindung der Formel XI

T-C≡C-U

(XI),

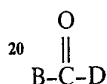
in der T Wasserstoff, eine Alkyl- oder eine Carbonsäureester-Gruppe und U eine Aldehyd- oder Carbonsäureester-Gruppierung darstellt, umgesetzt oder

g) zur Herstellung solcher Verbindungen der Formel I, in der R einen geradkettigen oder verzweigten, ein- oder mehrfach ungesättigten Kohlenwasserstoffrest bedeutet, der ein- oder mehrfach durch die im Anspruch 6 angegebenen Substituenten substituiert sein kann, oder einen Cycloalkenyl-Rest mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen, der gegebenenfalls durch Heteroatome unterbrochen ist und gegebenenfalls durch Alkyl, Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl substituiert ist, darstellt, und X eine Carbamoylgruppe bedeutet, eine Verbindung der Formel V



(V),

in der X die oben angegebene Bedeutung hat, mit einer Verbindung der Formel XII

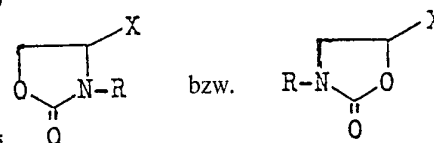


(XII),

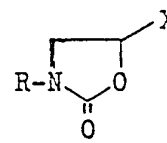
in der B eine gegebenenfalls substituierte Alkyl- oder Phenylgruppe und D eine gegebenenfalls substituierte Alkylgruppe bedeuten, wobei B und D zusammen auch einen gegebenenfalls substituierten und durch Heteroatome unterbrochenen Ring darstellen können, umgesetzt oder

h) ein Oxazolidinon der Formel XIII

30



bzw.

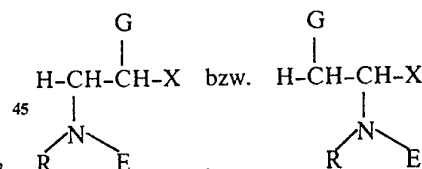


(XIII),

35

in der R und X die oben angegebenen Bedeutungen haben, einer Thermolyse unterwirft oder

40 i) eine Verbindung der Formel XIV



(X),

(XIV)

in der R und X die oben angegebenen Bedeutungen haben und G Wasserstoff oder Hal und E Hal, eine Trialkylamino-Gruppe oder einen Arylsulfonsäureester-Rest bedeuten, wobei Hal Chlor oder Brom ist, mit einem E-G-abspaltenden Reagenz behandelt, und man gegebenenfalls die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre pharmakologisch verträglichen Salze überführt.

Das Verfahren a) zur Herstellung der Aziridinderivate der Formel I ist literaturbekannt (s. z.B. Gundermann et al., Chem Ber. 105, 312 [1972] und Wagner-Jauregg, Helv. Chim. Acta 44, 1237 [1961]). Bevorzugt werden hierbei inerte Lösungsmittel eingesetzt, wie z.B. Ether, Dioxan, Benzol, Toluol u.a., man kann jedoch auch niedere Alkohole wie Methanol, Ethanol u.a. verwenden. Die Reaktionstemperaturen liegen in der Regel zwischen 0° und 80°C, vorzugsweise wird bei Zimmertemperatur gearbeitet. Die Reaktionszeit schwankt im allgemeinen zwischen 3 h und 10 Tagen.

Bei Verfahren b) setzt man als M-H-abspaltendes Reagenz im allgemeinen Basen ein, vor allem tert. Amine wie Triethyl-

amin, Triethanolamin, Dicyclohexylethylamin u.a.. Hierbei kann man inerte Lösungsmittel wie Ether, Dioxan, Benzol oder Toluol aber auch sehr gut Alkohole wie Methanol oder Ethanol verwenden. Darüberhinaus finden in einigen Fällen vor allem Alkoholate wie Natriummethylat oder Natriumethylat in dem entsprechenden Alkohol Anwendung.

Bewährt hat sich, vor allem, wenn die Gruppe A–Z die OH-Gruppe bedeutet, als wasserabspaltendes Mittel Triphenylphosphin in Gegenwart von Tetrachlorkohlenstoff und Triethylamin, wobei dann in der Regel Methylenchlorid oder Chloroform als Lösungsmittel eingesetzt wird. Diese Wasserabspaltung gelingt jedoch auch mit Schwefelsäure. Die Reaktionszeiten liegen bei Verfahren b) in der Regel zwischen 3 und 24 h.

Die Alkylierungsreaktion bei Verfahren c) wird bevorzugt in Wasser, Alkoholen wie Methanol und Ethanol oder in Alkohol/Wasser-Gemischen in Gegenwart einer Base durchgeführt. Neben organischen Basen kann man sehr gut auch anorganische Basen, wie z.B. Alkalicarbonat oder Alkalibicarbonat als Säureacceptoren einsetzen. Die Umsetzungen werden in der Regel bei Temperaturen von 20–60°C durchgeführt. Zur Beschleunigung der Reaktion kann man gegebenenfalls Phasentransferkatalysatoren, wie z.B. Triethylbenzylammoniumchlorid, zusetzen.

Die Thermolyse der Triazoline der Formel IX bei Verfahren d) wird in der Regel bei 80 bis 150°C, vorzugsweise bei 100 bis 120°C durchgeführt. Man kann ohne Lösungsmittel arbeiten und die entstandenen Aziridinderivate durch Destillation oder Umkristallisation reinigen. Ebenso gut kann man jedoch auch ein Lösungsmittel verwenden, wobei sich inerte Lösungsmittel, wie z.B. Benzol, Toluol und Xylol besonders bewährt haben. Photolysen werden in der Regel bei Zimmertemperatur in Lösung vorgenommen, wobei hier vor allem Benzol, Toluol oder auch Acetonitril verwendet werden. Die Photolysen können mit oder ohne Sensibilisatoren, wie z.B. Benzochinon oder Acetophenon durchgeführt werden.

Bei Verfahren e) lässt man erfindungsgemäss ein Epoxid der Formel X mit Aminen der Formel III reagieren und dehydratisiert den dabei entstehenden Aminoalkohol wie z.B. bei Verfahren b) beschrieben zu einem Aziridinderivat der Formel I. Man kann jedoch zur Umwandlung des Epoxids in ein Aziridin auch sehr gut Verbindungen wie $R-N-P(O)(OAlk)_2$ oder $Ph_3P=N-R$ einsetzen, wobei R die oben angegebene Bedeutung hat, Ph Phenyl und Alk niederes Alkyl wie Methyl oder Ethyl sein soll.

Bei Verfahren f) und g) werden die Reaktionspartner in der Regel ohne Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen 0° und 60°C zur Reaktion gebracht. Die Reaktionsprodukte müssen gegebenenfalls durch Säulenchromatographie gereinigt werden.

Oxazolidinone der Formel XIII werden in der Regel ohne Lösungsmittel in Gegenwart von Basen, wie z.B. Triethanolamin oder Dicyclohexylethylamin thermolysiert, wobei das Reaktionsprodukt während der Thermolyse bevorzugt destillativ entfernt wird. Die Thermolysetemperaturen liegen im allgemeinen zwischen 170°C bis 250°C.

Bei Verfahren i) werden als E-G-abspaltende Reagenzien im Falle, dass G gleich Wasserstoff ist, bevorzugt Alkoholate wie Alkalimethylat oder Alkaliethylat in den entsprechenden Alkoholen eingesetzt. Man kann jedoch auch tert. Amine wie Triethylamin, Triethanolamin oder Dicyclohexylethylamin in Lösungsmitteln wie Methanol, Ethanol, Benzol, Toluol, Ether oder Dioxan verwenden. Für den Fall, dass G und E gleich Hal sind, kann man zur Abspaltung gängige Enthalo-

genierungsmittel, vorzugsweise Zink oder Natrium, verwenden.

einseits durch Umwandlung des Substituenten X geschehen. Hierbei können z.B. Verbindungen mit X-Alkoxy-carbonyl durch Umsetzung mit Ammoniak in Verbindungen mit X = Carbamoyl überführt werden, wobei diese wiederum mit Dehydratisierungsmitteln in Verbindungen mit X = Nitril überführt werden können.

Verbindungen der Formel I, in der X = Alkoxy-carbonyl oder Carbamoyl bedeuten, können daher auch als Zwischenprodukte zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in der X = Nitrol bedeutet, verwendet werden.

Die Umwandlung der Ester- in die Amid-Gruppierung lässt sich z.B. mit gasförmigem Ammoniak in einem organischen Lösungsmittel, vorzugsweise in Methanol oder Ethanol, oder beispielsweise mit wässrigem Ammoniak bei 0° bis +25°C durchführen. Das gewünschte Amid fällt aus oder wird aus dem Reaktionsgemisch z.B. durch Säulenchromatographie isoliert.

Zur Umwandlung der Carbamoyl- in die Nitrilgruppe können literaturbekannte Dehydratisierungsmittel eingesetzt werden, wobei vor allem das Gemisch aus Triphenylphosphin, Tetrachlorkohlenstoff und Triethylamin angewendet wird. Als Lösungsmittel verwendet man üblicherweise halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie z.B. Methylenchlorid bzw. Chloroform oder aber auch Acetonitril. Das gewünschte Nitril wird in der Regel durch Destillation aus dem Reaktionsgemisch isoliert.

Die Umwandlung der 2-Alkoxy-carbonyl-, 2-Carbamoyl- und 2-Cyanaziridin-Derivate in 2-Carboxylaziridine erfolgt in der Regel durch Verseifung nach in der Literatur beschriebenen Verfahren.

Zur Herstellung pharmazeutischer Mittel mit immunstimulierender Wirkung können die Verbindungen der Formel I in an sich bekannter Weise mit geeigneten pharmazeutischen Trägersubstanzen gemischt, gegebenenfalls granuliert und beispielsweise zu Tabletten oder Drageekernen verpresst werden. Ebenso ist eine Abfüllung der Mischung in Steckkapseln möglich. Unter Zugabe entsprechender Hilfsstoffe kann auch eine Lösung oder Suspension in Wasser, Öl (z.B. Olivenöl) oder hochmolekularen Polymeren (z.B. Polyethylenglykol) hergestellt und zu Injektionslösungen, Weichgelenkapseln, Saft oder Tropfen verarbeitet werden.

Da der Wirkstoff säurelabil ist, werden die Zubereitungen bevorzugt entweder mit einem erst im alkalischen Dünn-darmmilieu löslichen Überzug versehen oder Hilfsstoffe (Antacida, z.B. Magnesiumoxid), welche in der Lage sind, die Magensäure auf pH-Wert oberhalb 6 abzustumpfen, in die Rezepturen eingearbeitet.

Als feste Trägerstoffe können z.B. Stärken bzw. Stärkederivate, Zucker, Zuckeralkohole, Cellulosen bzw. Cellulosederivate, Tenside, Talkum, hochdisperse Kieselsäuren, hochmolekulare Fettsäuren oder deren Salze, Gelatine, Agar-Agar, Kalziumphosphat, tierische und pflanzliche Fette oder Wachse und feste hochmolekulare Polymere (wie Polyethylenglykole oder Polyvinylpyrrolidone) Verwendung finden. Sollen flüssige Wirkstoffe zu Tabletten oder Steckkapseln verarbeitet werden, können neben hochdisperser Kieselsäure auch Träger wie Phosphate, Carbonate und Oxide Verwendung finden. Für orale Applikation geeignete Zubereitungen können gewünschtenfalls Geschmacks- und Süsstoffe enthalten.

Für Arzneimittelkombinationen, in denen die Verbindungen der Formel I zusammen mit einem Chemotherapeutikum vorliegen, kommen im allgemeinen die gleichen galenischen Zubereitungsformen in Betracht wie für die oben aufgeführten Einzelsubstanzen. Die beiden Wirkstoffe, ein Immunstimulans sowie das Chemotherapeutikum, liegen in der Regel in der Zubereitungsform im Verhältnis 10:1 bis 1:10

vor, wobei sich als vorteilhaft ein äquimolares Verhältnis der beiden Komponenten erwiesen hat.

Eine geeignete Zubereitung besteht beispielsweise aus 100 mg Chloramphenicol als Chemotherapeutikum und 33,3 mg 1-Allyl-2-cyanaziridin sowie geeigneten Trägerstoffen wie Stärke und wird bevorzugt in Form von 250-mg-Tabletten hergestellt, die in der Regel zweimal pro Tag oral eingenommen werden.

Zum Nachweis der immunstimulierenden Wirkung wird – wie bereits aufgeführt – einmal die Beeinflussung einer akuten Infektion mit *Escherichia Coli* (108) bei Mäusen durch ein Immunstimulans aus der Reihe der Verbindungen der Formel I (z.B. 1-Allyl-2-cyanaziridin[B]) bei gleichzeitiger Gabe subtherapeutischer Dosen von Chloramphenicol (A) herangezogen.

Versuchsordnung

Je 20 weibliche erwachsene NMRI-Mäuse (25–30 g) wurden am Tage 0 mit $1,0 \times 10^7$ Keime/Tier (*Escherichia Coli*, 108) intraperitoneal infiziert. Es wurde wie folgt behandelt:

1. Gruppe 40 mg/kg A, oral, gelöst in 0,5%iger Tylose
2. Gruppe 13,4 mg/kg B, oral, gelöst in 0,5%iger Tylose
3. Gruppe 40 mg/kg A + 13,4 mg/kg B, oral, gelöst in 0,5%iger Tylose
4. Gruppe 10 mg/kg A, oral, gelöst in 0,5%iger Tylose
5. Gruppe 3,3 mg/kg B, oral, gelöst in 0,5%iger Tylose
6. Gruppe 10 mg/kg A + 3,3 mg/kg B, oral gelöst in 0,5%iger Tylose
7. Gruppe Kontrolle: Tylose

Ergebnis

% Überlebende		1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag	5. Tag	6. Tag
A	B	nach Infektion					
40	–	70	70	70	65	65	65
–	13,4	0	0	0	0	0	0
40	+13,4	100	100	100	100	100	100
10	–	15	15	15	15	15	15
–	3,3	10	10	10	10	10	10
10	+ 3,3	65	55	50	50	50	50
Kontrolle		0	0	0	0	0	0

Zum anderen wurden im Leukozytose-Screening der Anstieg der Leukozyten nach oraler Zugabe von Verbindungen der Formel I ermittelt.

Versuchsprotokoll

Je 10 weibliche erwachsene Sprague-Dawley-Ratten wurde nach Nüchternsetzung aus dem retroorbitalen Venenplexus Blut entnommen und die Leukozyten mit Hilfe eines Coulter Counters gezählt. Im Anschluss daran wurden die zu untersuchenden Verbindungen in einer Dosierung von 200 mg/kg oral, in 0,5%iger Tylose gelöst oder suspendiert, appliziert. 4 Tage später wurde, wiederum nach Nüchternsetzung über Nacht, aus dem retroorbitalen Venenplexus Blut entnommen und die Leukozyten in bekannter Weise im Coulter Counter gezählt und die Mittelwerte mit Standardabweichung vom Mittelwert errechnet.

Ergebnis

Substanz	0. Tag	4. Tag	Beispiel
5 B	8,5	17,1	1
C	8,93	12,84	1 a)
D	8,0	13,5	1 b)
E	8,0	14,3	1 f)
F	6,7	16,2	5
10 G	7,55	10,4	5 b)
H	7,37	8,5	7 b)
I	6,5	11,2	1 c)
J	6,5	9,6	1 n)
K	8,9	12,0	1 p)
15 L	7,1	11,3	11 f)
M	7,1	12,3	13 o)
N	7,4	11,3	16 a)
O	7,0	13,7	13 a)
P	6,6	10,6	13 c)
20 Q	6,3	11,9	13 d)
R	7,9	12,3	13 x)
S	7,5	13,5	13 v)
T	7,0	13,2	13 e)
U	8,0	11,9	6 b)
25 V	7,8	11,9	6 c)
W	6,9	10,6	6 d)
X	5,8	11,9	13 w)
Z	6,7	9,8	13 i)

- 30 A = Chloramphenicol
 B = 1-Allyl-2-cyanaziridin
 C = 2-Cyan-1-methylaziridin
 D = 2-Cyan-1-n-propylaziridin
 35 E = 1-Benzyl-2-cyanaziridin
 F = 3-(2-Cyanaziridin-1-yl)acrolein
 G = 3-(2-Cyanaziridin-1-yl)-acrylsäureethylester
 H = 1-Phenyl-1-(2-carbamoylaziridin-1-yl)-2-cyanethylen
 I = 2-Cyan-1-isopropylaziridin
 40 J = 2-Cyan-1-(2-thenyl)-aziridin
 K = 2-Cyan-1-(2-methylallyl)-aziridin
 L = 1-(2-Chlorethyl)-2-cyan-aziridin
 M = 2-Cyan-1-(3-trifluormethylbenzyl)-aziridin
 N = 2-Cyan-1-(5-carboxy-2-furfuryl)-aziridin
 45 O = 2-Cyan-1-(5-methoxycarbonyl-2-thenyl)-aziridin
 P = 2-Cyan-1-(2,2-dichlorethyl)-aziridin
 Q = 1-(But-2-enyl)-2-cyanaziridin
 R = 2-Cyan-1-(5-methyl-2-nitrobenzyl)-aziridin
 S = 1-(2-Chlorbenzyl)-2-cyanaziridin
 50 T = 2-Cyan-1-(5-methylpyrimidin-4-ylmethyl)-aziridin
 U = L-(–)-2-Cyan-1-(L-(–)-phenylethyl)-aziridin
 V = D-(+)-2-Cyan-1-(L-(–)-phenylethyl)-aziridin
 W = L-(–)-2-Cyan-1-(D-(+)-phenylethyl)-aziridin
 X = 2-Cyan-1-(pyrimidin-1-ylmethyl)-aziridin
 55 Z = 2-Cyan-1-[(2-methoxy-6-methylpyridin-3-yl)-methyl]-aziridin

Des weiteren besitzen die am Stickstoff durch Alkylgruppen substituierten 2-Cyanaziridine nur geringe Nebenwirkungen. So zeigen die erfindungsgemässen Verbindungen im Gegensatz zu bekannten Aziridin-Derivaten im Ames-Test keine oder nur geringe mutagene Eigenschaften.

Bevorzugt im Sinne der vorliegenden Anmeldung können ausser den in den Beispielen genannten Verbindungen noch die folgenden Verbindungen in den erfindungsgemässen Arzneimitteln mit immunstimulierender Wirkung enthalten sein:

2-Cyan-1-(2-dimethylaminoethyl)-aziridin

2-Cyan-1-(2-methylsulfinylethyl)-aziridin
 2-Cyan-1-(2-cyanethyl)-aziridin
 1-(3-Chlorpropyl)-2-cyanaziridin
 1-(2-Acetamidoethyl)-2-cyanaziridin
 1-(2-Benzamidoethyl)-2-cyanaziridin
 2-Cyan-1-(2-carbamoylethyl)-aziridin
 2-Cyan-1-(prop-1-enyl)-aziridin
 2-Cyan-1-(but-2-ynyl)-aziridin
 2-Cyan-1-(4-hydroxy-3-methoxybenzyl)-aziridin
 2-Cyan-1-(cyclohept-2-enylmethyl)-aziridin
 2-Cyan-1-(cyclohept-3-enyl)-aziridin
 2-Cyan-1-(2,2,2-trichlorethyl)-aziridin
 2-Cyan-1-(3,4-methylenedioxybenzyl)-aziridin
 2-Cyan-1-(2,2,2-trifluoroethyl)-aziridin
 2-Cyan-1-(2-nitroethyl)-aziridin
 2-Cyan-1-(1-naphthylmethyl)-aziridin
 1-Benzyl-aziridin-2-carbonsäure
 2-Cyan-1-(pent-3-enyl)-aziridin
 2-Cyan-1-(4-cyanbenzyl)-aziridin
 2-Cyan-1-(2-methylcyclohexyl)-aziridin
 2-Cyan-1-(4-methoxycyclohexyl)-aziridin
 2-Cyan-1-(pyrimidin-2-yl)-aziridin
 2-Cyan-1-(4-phenylbenzyl)-aziridin
 2-Cyan-1-(2-methylsulfinyl-benzyl)-aziridin
 2-Cyan-1-(2-methylsulfonyl-benzyl)-aziridin
 2-Cyan-1-(4-sulfamoylbenzyl)-aziridin
 2-Cyan-1-(3-carbamoylbenzyl)-aziridin
 1-(4-Acetylbenzyl)-2-cyanaziridin
 1-(2-Acteamido-5-methylbenzyl)-2-cyanaziridin
 2-Cyan-1-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-aziridin
 2-Cyan-1-(naphth-1-yl)-aziridin
 2-Cyan-1-(thiazol-2-yl)-aziridin
 S-2-[(+)-2-Cyan-1-aziridin]-propionsäuremethylester
 R-2-[(+)-2-Cyan-1-aziridin]-propionsäuremethylester
 (+)-1-Allyl-2-cyanaziridin
 (-)-1-Allyl-2-cyanaziridin
 2-Cyan-1-(3-morpholinopropyl)-aziridin
 2-Cyan-1-(2-pyrrolidinoethyl)-aziridin
 2-Cyan-1-[3-(2-methylpiperidino)-propyl]-aziridin
 2-Cyan-1-(2- α -furoylaminoethyl)-aziridin
 2-Cyan-1-(4-methylsulfonamidobenzyl)-aziridin
 2-Cyan-1-(4-phenoxybenzyl)-aziridin

Die nachfolgenden Beispiele zeigen einige der zahlreichen Verfahrensvarianten, die zur Synthese der erfindungsge-
 massen Verbindungen verwendet werden können. Sie sollen
 jedoch keine Einschränkungen des Erfindungsgegenstandes
 darstellen.

Die Struktur aller in den nachfolgenden Beispielen
 beschriebenen Substanzen sind durch Mikroverbrennungs-
 analyse, NMR- und Massenspektrum gesichert.

Beispiel 1

1-Allyl-2-cyanaziridin

Zu 66 g 2-Bromacrylnitril in 250 ml Toluol tropft man
 unter Rühren bei 0°C eine Lösung von 28.5 g Allylamin und
 51 g Triethylamin in 250 ml Toluol zu. Anschliessend lässt
 man 3 Tage bei Zimmertemperatur rühren, saugt ab, engt das
 Filtrat ein, nimmt den Rückstand in Ether auf, extrahiert
 einmal mit eiskalter, verdünnter Salzsäure, wäscht mit Eis-
 wasser neutral und gibt diese Lösung über 400 g desakti-
 viertes Aluminiumoxid. Nach dem Einengen wird dann
 zweimal destilliert.
 Ausbeute: 28.6 g Δ 53%; Kp_{0.2}: 53–55°C

In analoger Weise erhält man durch Umsetzung von 2-
 Bromacrylnitril mit den entsprechenden Aminen die fol-
 genden literaturbekannten Verbindungen:

- a) 2-Cyan-1-methylaziridin (Kp₁₁: 53–54°C)
- b) 2-Cyan-1-n-propylaziridin (Kp₁₅: 80–82°C)
- c) 2-Cyan-1-isopropylaziridin (Kp₁₅: 53–55°C)
- d) 2-Cyan-1-n-pentylaziridin (Kp_{0.3}: 50–52°C)
- 5 e) 1,6-Bis-(2-cyanaziridin-1-yl)-hexan (Fp.: 64–66°C)
- f) 1-Benzyl-2-cyanaziridin (Kp_{0.05}: 103–105°C)
- g) 2-Cyan-1-cyclohexylaziridin (Kp_{0.1}: 93–94°C)

Die Verbindungen a–f sind bei Gundermann et al., Chem.
 10 Ber. 105, 312 (1972) und g ist bei Wagner-Jauregg Helv.
 Chim. Acta 44, 1237 (1961) beschrieben.

In analoger Weise erhält man durch Umsetzung von 2-
 Bromacrylnitril mit den entsprechenden Aminen und
 anschliessender Reinigung über eine Kieselgel- und/oder
 15 desaktivierte Aluminiumoxidsäule die folgenden Verbin-
 dungen:

- h) 2-Cyan-1-(2-hydroxyethyl)-aziridin
 öliges Produkt; Ausbeute: 31.1%
- 20 i) 3-(2-Cyanaziridin-1-yl)-propionsäureethylester
 Kp_{0.15}: 105°C; Ausbeute: 33%
 (hierbei wurde Dioxan als Lösungsmittel verwendet)
- k) 2-Cyan-1-(4-hydroxybenzyl)-aziridin
 Fp.: 112–114°C; Ausbeute: 37%
- 25 (hierbei wurde Ethanol als Lösungsmittel verwendet)
- l) S-2-[(+)-2-Cyan-1-aziridin]-propionsäuremethylester
 Fp. 88–91°C aus Diisopropylether; $[\alpha]_D^{20}$: +99.4° = 1 [Me-
 thanol]
- m) 2-Cyan-1-(cyclohex-1-enylmethyl)-aziridin
 30 Kp_{0.01}: 103–105°C; Ausbeute: 42.9%
- n) 2-Cyan-1-(2-thenyl)-aziridin
 Kp_{0.1}: 90–92°C; Ausbeute: 20%
 (Reaktionsdauer: 10 Tage)
- o) 2-Cyan-1-(2-furylmethyl)-aziridin
 35 Kp_{0.1}: 100–101°C; Ausbeute: 8.1%
 (Reaktionsdauer: 10 Tage)
- p) 2-Cyan-1-(2-methylallyl)-aziridin
 Kp_{0.1}: 36–38°C; Ausbeute: 16.4%
- q) 1-(1-Adamantyl)-2-cyanaziridin
 40 Fp. 62–64°C; Ausbeute: 51.8%
 (hierbei wurde Dioxan als Lösungsmittel verwendet)

Beispiel 2

1-Tert.-butyl-2-cyanaziridin

- 45 6.0 g 2-Brom-3-tert.-butylamino-propionitril-hydrobromid
 (hergestellt durch Umsetzung von 2,3-Dibrompropionitril
 mit tert.-Butylamin; Fp. 188–190°C) werden in 50 ml Me-
 thanol gelöst und mit 25 ml Triethanolamin 4 h unter Rück-
 fluss erhitzt. Die Lösung wird dann eingengt, mit 2 N
 50 Schwefelsäure neutralisiert, mit Ether extrahiert, die gesam-
 melten Etherfraktionen getrocknet und eingengt. Anschlies-
 send wird destilliert.
 Ausbeute: 1.2 g Δ 39.5%; Kp_{0.2}: 52–54°C, Fp.: 53–54°C

55 In analoger Weise erhält man durch Umsetzung von

- a) 2-Brom-3-n-pentylamino-propionitril-hydrochlorid
 (hergestellt durch Umsetzung von 2,3-Dibrompropionitril
 mit n-Pentylamin; Fp. 133–135°C) mit Triethanolamin das
 60 2-Cyan-1-n-pentylaziridin.
 Kp_{0.3}: 50–52°C; Ausbeute: 43%
- b) 2-Brom-3-(carbethoxymethylamino)-propionitril-
 hydrochlorid (hergestellt durch Umsetzung von 2,3-Dibrom-
 propionitril mit Glycinethylester; Fp. 70–75°C) mit
 65 Triethanolamin den (2-Cyan-1-aziridinyl)-essigsäureethyle-
 ster.
 Kp_{0.1}: 88–90°C; Ausbeute: 34%
- c) 2-Brom-3-[(1-carbomethoxyethyl)-amino]-propionitril

(hergestellt durch Umsetzung von 2,3-Dibrompropionitril mit L-Alaninmethylester; ölige Substanz) mit Triethylamin den S-2-[(+)-2-Cyan-1-aziridin]-propionsäuremethylester. Fp. 88–91°C aus Diisopropylether; $[\alpha]_D^{20} = +99.4^\circ$ c = 1 [Methanol]

Beispiel 3

1-Allyl-2-cyanaziridin

Man löst 4.2 g Natriumbicarbonat in 30 ml Ethanol/15 ml Wasser, gibt 3.4 g 2-Cyanaziridin und tropfenweise 8.4 g frisch destilliertes Allyliodid zu und lässt 72 h bei Zimmertemperatur rühren. Die Lösung wird dann am Rotationsverdampfer eingengt, der Rückstand in Wasser aufgenommen und mehrmals mit Ether extrahiert. Nach dem Trocknen wird der Ether abgezogen und der Rückstand über eine Kieselgelsäule getrennt (Fließmittel: Ether/Ligroin = 2/1). Das rohe 1-Allyl-2-cyanaziridin wird anschliessend noch destilliert. Ausbeute: 1.24 g = 23%; Kp_{0.2}: 53–55°C

Beispiel 4

2-Cyan-1-phenylaziridin

Eine Mischung aus 11.65 g Phenylazid und 18 g Acrylnitril lässt man 9 Tage bei Zimmertemperatur im Dunkeln stehen. Überschüssiges Acrylnitril wird dann im Vakuum abgezogen und das als Zwischenprodukt anfallende 4-Cyan-1-phenyl-triazolin(2) (eine Probe wurde mit Cyclohexan zur Kristallisation gebracht; Fp. 87–91°C) in 80 ml Toluol gelöst und 40 min auf 100°C erhitzt (Stickstoffentwicklung). Das Toluol wird im Vakuum abgezogen und der Rückstand destilliert. Ausbeute: 5.9 g = 42%; Kp_{0.1}: 109–111°C

Beispiel 5

3-(2-Cyanaziridin-1-yl)-acrolein

Zu 4.6 g Propargylaldehyd gibt man unter Kühlung tropfenweise 5.78 g 2-Cyanaziridin. Man lässt dann über Nacht bei 20°C rühren, nimmt das dunkle Öl in 500 ml Ethanol auf, behandelt die Lösung mit Aktivkohle, filtriert und engt bis auf 50 ml ein. Beim Kühlen mit Eis fällt das gewünschte Produkt aus und wird mit Ethanol/Ether gewaschen. Ausbeute: 4.2 g = 41%; Fp.: 57–58°C

In analoger Weise erhält man durch Umsetzung von 2-Cyanaziridin mit

a) Acetylendicarbonsäuredimethylester den 3-(2-Cyanaziridin-1-yl)-fumarsäuredimethylester. Fp.: 127–128°C aus Ethanol; Ausbeute: 11%

b) Propiolsäureethylester den 3-(2-Cyanaziridin-1-yl)-acrylsäureethylester. Ölige Substanz über Kieselgelsäule gereinigt; Ausbeute: 24%

Beispiel 6

1-Phenyl-1-(2-cyanaziridin-1-yl)-2-cyanethylen

Man löst 2.7 g 1-Phenyl-1-(2-carbamoylaziridin-1-yl)-2-cyanethylen und 5.0 g Triphenylphosphin in einer Mischung aus 400 ml abs. Methylenchlorid, 1.76 g Triethylamin und 1.2 ml abs. Tetrachlorkohlenstoff und lässt unter Rückfluss rühren. Die Entwässerungsreaktion wird dünnschichtchromatographisch verfolgt. Nach Einengen reinigt man den Rückstand an einer Kieselgelsäule mit einem Elutionsgemisch Chloroform/Aceton/Cyclohexan 5:5:1. Die gewünschte Fraktion wird mit Ligroin kristallin. Ausbeute: 0.7 g = 23.5%; Fp.: 95°C (aus Ether)

In analoger Weise erhält man aus

a) 1-(2-Carbamoylaziridin-1-yl)-2-carbethoxy-cyclohex-1-en das

1-(2-Cyanaziridin-1-yl)-2-carbethoxy-cyclohex-1-en Fp. 101–104°C; Ausbeute: 54.5%

b) L-(–)-1-(L-(–)-Phenylethyl)-aziridin-2-carboxamid (s. Beispiel 14) das

5 L-(–)-2-Cyan-1-(L-(–)-phenylethyl)-aziridin Fp.: 44–48°C; Ausbeute: 45%

$[\alpha]_D^{20}$: –129.4° (c = 1 in Methanol)

c) D-(+)-1-(L-(–)-Phenylethyl)-aziridin-2-carboxamid (s. Beispiel 14a) das

10 D-(+)-2-Cyan-1-(L-(–)-phenylethyl)-aziridin ölige Substanz; Ausbeute: 51%

$[\alpha]_D^{20}$: +58.8° (c = 1 in Methanol)

d) L-(–)-1-(D-(+)-Phenylethyl)-aziridin-2-carboxamid (s. Beispiel 14 b) das

15 L-(–)-2-Cyan-1-(D-(+)-phenylethyl)-aziridin ölige Substanz; Ausbeute: 74%

$[\alpha]_D^{20}$: –53.5° (c = 1 in Methanol)

e) D-(+)-1-(D-(+)-Phenylethyl)-aziridin-2-carboxamid (s. Beispiel 14 c) das

20 D-(+)-2-Cyan-1-(D-(+)-phenylethyl)-aziridin Fp.: 45–48°C; Ausbeute: 62%

$[\alpha]_D^{20}$: +128.1° (c = 1 in Methanol)

Beispiel 7

25 1-(2-Carbamoylaziridin-1-yl)-1-(p-methoxycarbonyl-phenyl)-ethylen

2.7 g p-Methoxycarbonyl-acetophenon und 1.03 g 2-Cyanaziridin werden vermischt und nach Zugabe von 1.05 ml Triethylamin 3 h bei 60°C gerührt. Nach Abkühlen rührt man

30 mit Ether aus. Der Rückstand wird mit einem Gemisch aus Chloroform-Methanol 9:1 kristallin.

Ausbeute: 0.9 g = 24%; Fp. 140–141°C Z.

In analoger Weise erhält man durch Umsetzung von

35 2-Cyanaziridin mit

a) Acetophenon das 1-Phenyl-1-(2-carbamoylaziridin-1-yl)-ethylen

Fp.: 93–96°C; Ausbeute: 16%

40 b) ω-Cyanacetophenon das 1-Phenyl-1-(2-carbamoylaziridin-1-yl)-2-cyanethylen

Fp.: 164–167°C (aus Essigester); Ausbeute: 84.5%

c) Cyclohexanon-2-carbonsäureethylester das 1-(2-Carbamoyl-aziridin-1-yl)-2-carbethoxy-cyclohex-1-en

45 Fp. 168–170°C; Ausbeute: 17%

(Reaktionszeit 70 h; wird durch Verreiben mit Essigsäureethylester kristallin.)

d) 1-Methylpiperidon (4) das 4-(2-Carbamoylaziridin-1-yl)-1-methyl-3,4-dehydropiperidin

50 Fp.: 149–150°C; Ausbeute: 12%

(Reaktionszeit 24 h; wird durch Verreiben mit Isopropanol kristallin.)

Beispiel 8

55 1-Benzylaziridin-2-carbonsäureethylester

Zu 52 g 2,3-Dibrompropionsäureethylester in 250 ml Toluol gibt man unter Rühren bei 0°C 55.3 ml Triethylamin und nach 2 h eine Lösung von 21.4 g Benzylamin in 250 ml Toluol. Anschliessend lässt man 3 Tage bei Zimmertemperatur weiterführen, schüttelt die Suspension mehrmals mit Wasser aus, trocknet die organische Phase, engt ein, nimmt den Rückstand in Ether auf und gibt die Lösung über 400 g desaktiviertes Aluminiumoxid. Dann wird eingengt und fraktioniert.

65 Ausbeute: 30.7 g Δ 75% Kp_{0.03}: 98–101°C.

In analoger Weise erhält man durch Umsetzung von 2,3-Dibrompropionsäureethylester mit

a) Methylamin den 1-Methylaziridin-2-carbonsäureethyl-ester

Kp₁₈: 70 bis 72°C; Ausbeute: 40%

b) Allylamin den 1-Allylaziridin-2-carbonsäureethylester
Kp₁₂: 91 bis 92°C; Ausbeute: 24%.

Beispiel 9

2-Cyan-1-methylaziridin

5,0 g 1-(2-Cyanethyl)-1-methyl-2,2,2-trimethylhydrazini-umiodid (Fp.: 125–130°C) erhitzt man 12 h in einer Lösung von 0,2 g Natriummethylat in 30 ml Methanol auf 40°C. Während der Reaktion wird Trimethylamin frei. Anschlies-send engt man ein, gibt den Rückstand über eine Kiesegel-säule (Fließmittel: Aceton/Toluol = 1:1) und destilliert das Rohprodukt zweimal.

Ausbeute: 0,35 g Δ 23% Kp₁₁: 53–54°C

Beispiel 10

Analog Beispiel 1 erhält man durch Umsetzung von 2-Bromacrylnitril mit

a) 2-Methylmercaptobenzylamin das 2-Cyan-1-(2-me-thylmercaptobenzyl)-aziridin

öliges Produkt; Ausbeute: 54%

b) 3,4-Dimethoxybenzylamin das 2-Cyan-1-(3,4-dimetho-xybenzyl)-aziridin

öliges Produkt; Ausbeute: 25%

c) 4-Methylbenzylamin das 2-Cyan-1-(4-methylbenzyl)-aziridin

Kp_{0,05}: 113–115°C; Ausbeute: 23%

d) Cyclopropylamin das 2-Cyan-1-cyclopropyl-aziridin
Kp_{1,5}: 70°C; Ausbeute: 22%

e) 2-Methyl-3-carbethoxy-benzylamin das 2-Cyan-1-(2-methyl-3-carbethoxy-benzyl)-aziridin

Kp_{0,01} = 168–170°C; Fp. 40–43°C; Ausbeute: 20% d.Th.

f) 2-Chlorethylamin-hydrochlorid das 1-(2-Chlorethyl)-2-cyan-aziridin

(Hierbei wurde Dioxan als Lösungsmittel verwendet) Kp_{0,1} = 74°C; Ausbeute: 5,1%

g) 4-Amino-tetrahydropyran das 1-(4-Tetrahydropyranyl)-2-cyan-aziridin

(Hierbei wurde Dioxan als Lösungsmittel verwendet) Fp. 74–76°C; Ausbeute: 13,2%

h) 2-Methoxyethylamin das 2-Cyan-1-(2-methoxy-ethyl)-aziridin

Kp_{0,2} = 80°C; Ausbeute 17,5%

i) 2-Phenoxyethylamin das 2-Cyan-1-(2-phenoxy-ethyl)-aziridin

Kp_{0,05} = 115°C; Ausbeute: 38,8%

Beispiel 11

1-Benzylaziridin-2-carboxamid

0,7 g 1-Benzylaziridin-2-carbonsäureethylester rührt man 16 h bei Zimmertemperatur in 10 ml konz. Ammoniak. Die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt und mit wenig Wasser gewaschen.

Ausbeute: 0,45 g Δ 75%; Fp. 114–116°C

Beispiel 12

Analog Beispiel 1 erhält man durch Umsetzung von 2-Bromacrylnitril mit

a) 5-Methoxycarbonyl-2-thenylamin das 2-Cyan-1-(5-methoxycarbonyl-2-thenyl)-aziridin

Fp.: 51–54°C; Ausbeute: 49%

b) 5-Methoxycarbonyl-2-furfurylamin das 2-Cyan-1-(5-methoxycarbonyl-2-furfuryl)-aziridin

Fp.: 86–89°C; Ausbeute: 46%

c) 2,2-Dichlorethylamin das 2-Cyan-1-(2,2-dichlorethyl)-aziridin

Kp_{0,1}: 94–95°C; Ausbeute: 16%

d) But-2-enylamin das 1-(But-2-enyl)-2-cyanaziridin

5 Kp_{0,1}: 60–61°C; Ausbeute: 70%

e) 5-Methylpyrimidin-4-ylmethylamin das 2-Cyan-1-(5-methylpyrimidin-4-ylmethyl)-aziridin

Fp.: 88–92°C (aus Isopropanol); Ausbeute: 56%

10 f) 2-Hydroxy-6-methylpyridin-3-ylmethylamin das 2-Cyan-1-[(2-hydroxy-6-methylpyridin-3-yl)-methyl]-azi-ridin

Fp.: 187–190°C (aus Wasser); Ausbeute: 47%

g) Aminoacetaldehyddimethylacetal das 2-Cyan-1-(2,2-dimethoxy-1-ethyl)-aziridin

15 Kp_{0,1}: 90–92°C; Ausbeute: 70%

h) 1,6-Dimethyl-2-oxo-pyridin-3-ylmethylamin das 2-Cyan-1-[(1,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydro-pyridin-3-yl)-methyl]-aziridin

Fp.: 82–84°C; Ausbeute: 78%

20 i) 2-Methoxy-6-methylpyridin-3-ylmethylamin das 2-Cyan-1-[(2-methoxy-6-methylpyridin-3-yl)-methyl]-azi-ridin

Fp.: 70–73°C (aus Isopropanol); Ausbeute: 69%

k) 2,5-Dimethyl-pyrimidin-4-ylmethylamin das 2-Cyan-1-[2,5-dimethyl-pyrimidin-4-yl)-methyl]-aziridin

25 Fp.: 88–92°C (aus Isopropanol); Ausbeute: 82%

l) 4-Methylthiazol-2-ylmethylamin das 2-Cyan-1-(4-me-thylthiazol-2-ylmethyl)-aziridin

Fp.: 73–75°C; Ausbeute: 21%

30 m) Prop-2-ynylamin das 2-Cyan-1-(prop-2-ynyl)-aziridin
Kp_{0,1}: 48°C; Ausbeute: 28%

n) Tetrahydrofurfurylamin das 2-Cyan-1-tetrahydrofur-furyl-aziridin

Kp_{0,1}: 95°C; Ausbeute: 20%

35 o) 3-Trifluormethyl-benzylamin das 2-Cyan-1-(3-trifluor-methylbenzyl)-aziridin

Kp_{0,15}: 92°C; Ausbeute: 31%

p) 3-Methylmercaptopropylamin das 2-Cyan-1-(3-me-thylmercaptopropyl)-aziridin

40 Kp_{0,05}: 110°C, Ausbeute: 18%

q) 2-Methylsulfonylethylamin das 2-Cyan-1-(2-methylsul-fonylethyl)-aziridin

ölige Substanz; Ausbeute: 47%

r) Phenethylamin das 2-Cyan-1-phenethyl-aziridin

45 Kp_{0,05}: 122–124°C; Ausbeute: 18%

s) Cinnamylamin das 1-Cinnamyl-2-cyanaziridin

Kp_{0,05}: 138–140°C; Ausbeute: 13%

t) But-3-ynylamin das 1-(But-3-ynyl)-2-cyanaziridin

Kp_{0,1}: 70–71°C; Ausbeute: 68%

50 u) 2-Norbornylamin das 2-Cyan-1-(2-norbornyl)-aziridin
Kp_{0,05}: 84–85°C; Ausbeute: 20%

v) 2-Chlorbenzylamin das 1-(2-Chlorbenzyl)-2-cyanazi-ridin

Fp.: 55–57°C (aus Isopropanol); Ausbeute: 36%

55 w) Pyrimidin-2-ylmethylamin das 2-Cyan-1-(pyrimidin-2-ylmethyl)-aziridin

Fp.: 72–76°C (aus Isopropanol); Ausbeute: 33%

x) 5-Methyl-2-nitrobenzylamin das 2-Cyan-1-(5-methyl-2-nitrobenzyl)-aziridin

60 Fp.: 95–96°C (aus Isopropanol); Ausbeute: 41%

y) R-(–)-Alaninmethylester den R-(–)-2-[L-(–)-2-Cyan-1-aziridin]-propionsäuremethylester

Fp.: 90–91°C (aus Diisopropylether) Ausbeute: 12%

[α]_D²⁰: –99,1° (c = 1 in Methanol)

65

Beispiel 13

L-(–)-1-(L-(–)-Phenylethyl)-aziridin-2-carboxamid

5,6 g L-(–)-1-(L-(–)-Phenylethyl)-aziridin-2-carbonsäure-

ethylester (s. Beispiel 15) löst man in 55 ml konzentriertem Ammoniak/55 ml Ethanol und lässt 72 h bei Zimmertemperatur stehen. Die Lösung wird eingeeengt und der Rückstand mit Ether verrieben. Den weissen Niederschlag saugt man ab und wäscht mit Ether nach.

Ausbeute: 3.7 g Δ 79%; Fp.: 108–111°C
 $[\alpha]_D^{20}$: –116.5° (c = 1 in Methanol)

In analoger Weise erhält man aus

a) D-(+)-1-(L-(–)-Phenylethyl)-aziridin-2-carbonsäureethylester (s. Beispiel 15) das D-(+)-1-(L-(–)-Phenylethyl)-aziridin-2-carboxamid

Fp.: 95–98°C; Ausbeute: 70%

$[\alpha]_D^{20}$: +40.5° (c = 1 in Methanol)

b) L-(–)-1-(D-(+)-Phenylethyl)-aziridin-2-carbonsäureethylester (s. Beispiel 15 a) das L-(–)-1-(D-(+)-Phenylethyl)-aziridin-2-carboxamid

Fp.: 94–97°C; Ausbeute: 76%

$[\alpha]_D^{20}$: –38.8° (c = 1 in Methanol)

c) D-(+)-1-(D-(+)-Phenylethyl)-aziridin-2-carbonsäureethylester (s. Beispiel 15 b) das D-(+)-1-(D-(+)-Phenylethyl)-aziridin-2-carboxamid

Fp.: 102–104°C; Ausbeute: 77%

$[\alpha]_D^{20}$: +115° (c = 1 in Methanol)

Beispiel 14

L-(–)-1-(L-(–)-Phenylethyl)-aziridin-2-carbonsäureethylester und

D-(+)-1-(L-(–)-Phenylethyl)-aziridin-2-carbonsäureethylester

Zu 26 g 2,3-Dibrompropionsäureethylester in 60 ml Ethanol gibt man unter Rühren 15 g Triethanolamin in 20 ml Ethanol und nach 1 h gleichzeitig eine Lösung von 12.1 g L-(–)-Phenylethylamin in 20 ml Ethanol und eine Lösung von 15 g Triethanolamin in 20 ml Ethanol. Die Suspension wird 12 h bei Zimmertemperatur gerührt, abgesaugt, das Filtrat eingeeengt und der Rückstand über eine Kieselgelsäule in die Diastereomeren getrennt (Elutionsmittel: Ether/Ligroin i.V. 2/1).

Ausbeute an L,L-Isomeren: 39%

ölige Substanz $[\alpha]_D^{20}$: –90° (c = 1 in Ethanol)

Ausbeute an D,L-Isomeren: 47%

ölige Substanz $[\alpha]_D^{20}$: +53.2° (c = 1 in Ethanol)

In analoger Weise erhält man durch Umsetzung von 2,3-Dibrompropionsäureethylester mit D-(+)-Phenylethylamin den

a) L-(–)-1-(D-(+)-Phenylethyl)-aziridin-2-carbonsäureethylester

ölige Substanz; Ausbeute: 39%

$[\alpha]_D^{20}$: –57.9° (c = 1 in Ethanol)

und den

b) D-(+)-1-(D-(+)-Phenylethyl)-aziridin-2-carbonsäureethylester

ölige Substanz; Ausbeute: 39%

$[\alpha]_D^{20}$: +89.7° (c = 1 in Ethanol)

Beispiel 15

2-Cyan-1-(5-carboxy-2-thenyl)-aziridin

Zu 2.1 g 2-Cyan-1-(5-methoxycarbonyl-2-thenyl)-aziridin (s. Beispiel 13 a) in 21 ml Aceton gibt man bei Zimmertemperatur unter Rühren tropfenweise 95 ml 0.1 N Natronlauge. Wenn dünnschichtchromatographisch kein Ester mehr nachweisbar ist, engt man im Vakuum ein, säuert mit verdünnter Salzsäure an und extrahiert mit Essigester. Der Eindampfrückstand wird mit Ether kristallin.

Ausbeute: 1.2 g Δ 61%, Fp.: 108–111°C, Fp. (Na-Salz): 238–243°C Z

In analoger Weise erhält man aus

5

a) 2-Cyan-1-(5-methoxycarbonyl-2-furfuryl)-aziridin (s. Beispiel 13 b) das

2-Cyan-1-(5-carboxy-2-furfuryl)-aziridin

Fp.: 108–111°C; Ausbeute: 44%

10

Beispiel 16

1-Benzyl-2-cyanaziridin

2.74 g 3-Benzyl-4-cyan-2-oxazolidinon (Fp: 81–83°C, hergestellt durch Umsetzung von 4-Cyan-2-oxazolidinon (Fp: 95–96°C) mit Benzylbromid in Gegenwart von Natriumhydrid) werden in 20 ml o-Dichlorbenzol unter Zusatz von 1.5 g Triethanolamin 3 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit eiskalter 1 N Salzsäure extrahiert, mit Wasser neutral gewaschen, getrocknet und die organische

20 Phase fraktioniert.

Ausbeute: 0.47 g Δ 31%; Kp_{0.05}: 103–105°C

Beispiel 17

Die nachstehenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen, die Verbindungen der Formel I oder deren Salze enthalten.

Beispiel A

(Tabletten)	X = bis 40,0 mg
Wirkstoff	X mg
Lactose	ad 60,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	2,0 mg
mikrokrist. Cellulose	8,0 mg
Natriumcarboxymethylamylopektin	4,0 mg
35 Kieselsäure, hochdispers	0,5 mg
Talkum	5,0 mg
Magnesiumstearat	0,5 mg
Endgewicht	80,0 mg

40 Für flüssige Wirkstoffe Dosierungen bis ca. 40 mg:

	X = bis 40,0 mg
Wirkstoff	X mg
Kieselsäure, hochdispers	ad 100,0 mg
45 Lactose	135,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	10,0 mg
mikrokrist. Cellulose	25,0 mg
Natriumcarboxymethylamylopektin	10,0 mg
Kieselsäure, hochdispers	2,0 mg
50 Talkum	15,0 mg
Magnesiumstearat	3,0 mg
Endgewicht	300,0 mg

Wirkstoffe und Hilfsstoffe werden gemischt, gegebenenfalls granuliert und auf üblichen Maschinen zu Drageekernen verpresst. Die Drageekerne werden in üblicher Weise mit einem magensaftresistenten, darmsaftlöslichen Film (z.B. einem anionischen Polymerisat aus Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester) überzogen.

60

	X = bis 40,0 mg
Wirkstoff	X mg
Lactose	ad 60,0 mg
Magnesiumoxid	100,0 mg
65 Polyvinylpyrrolidon	2,0 mg
mikrokrist. Cellulose	8,0 mg
Natriumcarboxymethylamylopektin	4,0 mg
Kieselsäure, hochdispers	0,5 mg

Talkum	5,0 mg	Ethylenglykolmonoethylether	2 g	1 g	
Magnesiumstearat	0,5 mg	Miglyol 812-Neutralöl			3 g
Endgewicht	180,0 mg	Ethanol	1 g		

Wirkstoff und Hilfsstoffe werden gemischt, ggf. granuliert und zu Tabletten verpresst.

Beispiel B

(Injektionslösung)

Als Präparationen für die Injektionsform, die 1-Allyl-2-cyan-aziridin enthält, können wässrige Lösungen von Polyethylenglykol 400, Ethylenglykolmonoethylether, Ethanol sowie eine Lösung des Wirkstoffes in Miglyol 812-Neutralöl angegeben werden, wobei der letztere Hilfsstoff nur für intramuskuläre Applikation verwendet werden soll. Diese Zubereitungen wurden so konzipiert, dass pH-Wert, Pufferkapazität, Titrationsbasizität nicht stark von den physiologischen Werten abweichen.

Diese Injektionszubereitungen überstehen eine Sterilisation im Autoklaven 20 Minuten bei 121°C ohne chemische Veränderungen.

Beispiele für Injektionslösung

1-Allyl-2-cyanaziridin	40 mg	40 mg	40 mg	40 mg
Polyethylenglykol 400	1 g			
Wasser	3 g	3 g	4 g	

Die Lösungsmittel werden zusammen mit dem Wirkstoff in einem Kessel gemischt. Die so erhaltene Lösung wird über Filterschichten Fibrafix AF steril filtriert. Die ersten 15 l sind Vorlauf und werden dem Ansatz zurückgeführt. Die Membranfiltration wird direkt an der Abfüllmaschine über Sartorius-Membranfilter, Porenweite 0,2 µm durchgeführt. Anschliessend erfolgt die Abfüllung der Lösung in 5 ml-Ampullen. Die Lösung wird bei 121°C 20 Minuten im Autoklaven sterilisiert.

Beispiel C

(Weichgelatine kapseln)

Der Wirkstoff ist in organischen Verbindungen, wie Miglyol 812 (Triglycerid gesättigter Fettsäuren mit einer Kettenlänge C = 30), Gemischen von Ethanol in Wasser, Polyethylenglykol 400 in Wasser oder Ethylenglykolmonoethylether in Wasser löslich und kann in solchen Lösungen zu Weichgelatine kapseln verarbeitet werden. Auch lässt sich der Wirkstoff in Mischungen mit Wachs, Sojabohnenöl, Lecithin und hydrierten Fetten zu einer klassischen Weichgelatine-rezeptur verarbeiten.

Beispiele für Kapselfüllungen

1-Allyl-2-cyanaziridin	40 mg	40 mg	40 mg	40 mg	40 mg
Bienenwachs	20 mg				
hydriertes Sojabohnenöl	140 mg				
Sojalecithin	70 mg				
Polyethylenglykol 400		210 mg			180 mg
Miglyol 812		100 mg	100 mg	200 mg	35 mg
Ethylenglykolmonoethylether			210 mg	50 mg	
Essigsäureethylester				43 mg	85 mg

Der Wirkstoff wird mit den entsprechenden Mengen der obengenannten Hilfsstoffe gemischt und auf einer Spezial-

maschine zu Weichgelatine kapseln verschiedener Grössen und Dosierungen verarbeitet.

Beispiel D (Tropfen und Saft)

1-Allyl-2-cyanaziridin	2,5 ml	2,5 ml	2,5 ml	2,5 ml	2,5 ml	2,5 ml
Polyethylenglykol 400	-	9,5 ml	10,5 ml	7,5 ml	-	7,5 ml
Essigsäureethylester	-	8,0 ml	5,0 ml	-	2,5 ml	-
Ethylenglykolmonoethylether	12,0 ml	-	-	9,0 ml	3,0 ml	3,0 ml
Miglyol 812	5,5 ml	-	2,0 ml	1,0 ml	12,0 ml	
Wasser						7,0 ml
1-Allyl-2-cyanaziridin	2,5 ml	2,5 ml	2,5 ml	2,5 ml		
Polyethylenglykol 400	-	-	-	12,0 ml	-	
Ethylenglykolmonoethylether	2,0 ml	-	-	-	52,0 ml	
Essigsäureethylester	-	-	-	-	43,0 ml	
Miglyol 812	-	154,0 ml	-	-	80,0 ml	
Wasser	134,0 ml			143,0 ml		

Der Wirkstoff wird mit den entsprechenden Mengen der obengenannten Hilfsstoffe gemischt. Die Mischung wird über Filterschichten Fibrafix AF steril sowie über Membran-

filter mit einer Porenweite 0,2 µm filtriert. Es erfolgt Abfüllung in 20 ml-Tropfenflaschen bzw. 200 ml-Saftflaschen.