

2

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

67 944

Patent dodatkowy
do patentu _____

Kl. 12p,9

Zgłoszono: 28.VII.1967 (P. 121 946)

Pierwszeństwo: 09.VIII.1966 Niemiecka
Republika
Federalna

MKP C07d 85/50

Opublikowano: 20.VIII.1973

UKD

Współtwórcy wynalazku: Manfred Götz, Karl Zeile, Kurt Freter

Właściciel patentu: C. H. Boehringer Sohn, Ingelheim n/Renem (Niemiecka Republika Federalna)

Sposób wytwarzania nowych podstawionych 3-amino-sydnonimin

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych podstawionych 3-amino-sydnonimin o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 i R_2 są takie same lub różne i oznaczają grupy: alkilową, alkenylową, alkinyłową, cykloalkilową, aryłową lub aralkilową, przy czym grupy te mogą być podstawione przez atom chlorowca, rodnik CN-, CF_3 -, alkilowy, dwualkiloaminowy, dwualkiloaminoalkilowy, hydroksylowy, alkoksyłowy, acyloksyłowy, acylowy, hydroksyalkilowy, rodnik oksydumetyłowy lub metylenodwuhydroksylowy, lub pierścień heterocykliczny związany poprzez łańcuch alkilenowy z atomem azotu grupy aminowej w położeniu 3, lub R_1 i R_2 wraz z atomem azotu oznaczają heterocykliczny układ pierścieniowy, który może zawierać dalsze heteroatomy i może być podstawiony przez jedną lub kilka niższych grup alkilowych, hydroksylowych, alkoksyłowych, acylowych, acyloksyłowych, hydroksyalkilowych, alkoksyalkilowych, chlorowcowych lub chlorowcoalkilowych, lub rodnik aryłowy lub aralkilowy, R_3 oznacza wodór, grupę alkilową lub aralkilową, R_4 oznacza wodór lub grupę o wzorze COR_5 , w którym R_5 oznacza rodnik alkilowy, alkoksyłowy, podstawiony rodnik aryłowy aralkilowy lub heterocykliczny, a X oznacza rodnik odpowiedniego kwasu, np. chlorowcowodorowego, siarkowego lub azotowego.

Nowe związki wytwarza się przez traktowanie związku o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 , R_2

2

i R_3 mają wyżej podane znaczenie, znanymi środkami cyklizującymi, przy czym otrzymuje się sydnoniminy nie podstawione przy atomie azotu w pozycji 6, które następnie acyluje się w znany sposób.

Zamknięcie pierścienia związku o ogólnym wzorze 2 następuje przy zastosowaniu zwykłych środków kondensujących, jak silne kwasy organiczne lub nieorganiczne, np. kwas chlorowcowodorowy, bezwodniki kwasowe, kwasy Lewis'a, np. chlorek cynkowy i ester kwasu cyjanowego.

Reakcję można prowadzić w obecności lub nieobecności rozpuszczalnika. Jako odpowiednie rozpuszczalniki okazały się przede wszystkim metanol, etanol, aceton, chloroform, czterowodorofuran lub woda. Reakcja może być prowadzona w temperaturze umiarkowanej podwyższonej, w temperaturze pokojowej, jak również przy chłodzeniu do temperatury od -5 do $+20^\circ\text{C}$.

W celu wytworzenia produktów, końcowych, acylowanych przy atomie azotu w pozycji 6, otrzymane w uprzednio opisany sposób związki o ogólnym wzorze 1, w którym R_4 oznacza wodór, a pozostałe symbole mają wyżej podane znaczenie, acyluje się w znany sposób przy azocie iminowym przez traktowanie halogenkami kwasowymi lub bezwodnikami kwasowymi, jak bezwodnik kwasu octowego, chlorek benzoilu lub chlorek nikotynoilu albo przez reakcję z odpowiednimi estrami kwasu

chlorowcomrówkowego, np. z estrem metylowym lub etylowym kwasu chlorowrówkowego. Reakcję przeważnie prowadzi się w obecności akceptora kwasu, np. zasady organicznej lub nieorganicznej, jak pirydyna albo węglan lub octan metalu alkalicznego, ewentualnie w obecności rozpuszczalnika.

Z powodu nietrwałości wolnych sydnonimin produktów końcowe najkorzystniej wydziela się w postaci ich soli fizjologicznie dopuszczalnych. Do wytworzenia soli stosuje się odpowiednie kwasy nieorganiczne, jak chlorowcowodorowy, siarkowy, azotowy, fosforowy lub nadchlorowy. Odpowiednie są również kwasy organiczne, jak mrówkowy, octowy, propionowy, szczawiowy, bursztynowy, winowy, cytrynowy, maleinowy, askorbinowy, salicylowy, metanosulfonowy lub toluenosulfonowy.

Według powyżej opisanego sposobu możliwe są do otrzymania np. następujące produkty końcowe w postaci ich soli z odpowiednimi kwasami:

3-dwumetyloamino-sydnonimina, 3-metylo-propargiloamino-sydnonimina, 3-metylo-p-hydroksybenzyloamino-sydnonimina, 3-metylo-o-metoksybenzyloamino-sydnonimina, 3-metylo-benzyloamino-sydnonimina, 3-metylo-β-dwumetyloaminoetyloamino-sydnonimina, 3-metylo-3,4-dwuoksymetylenobenzyloamino-sydnonimina, 3-dwualliloamino-sydnonimina, 3-dwualliloamino-4-metylo-sydnonimina, 3-dwualliloamino-4-fenyletylo-sydnonimina, 3-dwuetyloamino-sydnonimina, 3-dwu-β-chloroetylo-amino-sydnonimina, 3-etylo-o-trójkfluorometylobenzyloamino-sydnonimina, 3-etylo-etoksymetyloamino-sydnonimina, 3-allilo-hydroksyetyloamino-sydnonimina, 3-n-propylo-p-chlorobenzylo-amino-sydnonimina, 3-metylo-α-metylobenzyloamino-sydnonimina, 3-metylo-fenyletyloamino-sydnonimina, 3-metylo-cykloheksyloamino-sydnonimina, 3-dwubenzylamino-sydnonimina, 3-piperydino-sydnonimina, 3-piperydino-4-metylo-sydnonimina, 3-2-fenyletylo-piperydino-sydnonimina, 3-metylo-2-piperydynylometylo-amino-sydnonimina, 3-2-benzylpiperydino-sydnonimina, 3-izochinolino-sydnonimina, 3-4-metylopiperazyno-sydnonimina, 3-sześciometylenoimino-sydnonimina, 3-morfolino-sydnonimina, 3-pirolidino-sydnonimina, lub na przykład następujące acylowane produkty końcowe:

3-dwumetylo-amino-N⁶-etoksykarbonylo-sydnonimina, 3-dwumetylo-amino-N⁶-fenyle-propionilo-sydnonimina, 3-dwumetylo-N⁶-5-nitrofuroilo-sydnonimina, 3-dwumetyloamino-N⁶-acetylo-sydnonimina, 3-dwumetyloamino-N⁶-III-rzęd. butyloacetylo-sydnonimina, 3-dwumetyloamino-N⁶-benzoilo-sydnonimina, 3-dwumetyloamino-N⁶-o-chlorobenzoilo-sydnonimina, 3-dwumetyloamino-N⁶-p-chlorobenzoilo-sydnonimina, 3-dwumetyloamino-N⁶-o-metylobenzoilo-sydnonimina, 3-dwumetyloamino-N⁶-cykloheksylokarbonylo-sydnonimina, 3-dwumetyloamino-N⁶-cyklopropylokarbonylo-sydnonimina, 3-dwumetyloamino-N⁶-nikotynoilo-sydnonimina, 3-dwualliloamino-N⁶-acetylo-sydnonimina, 3-dwualliloamino-N⁶-benzoilo-sydnonimina, 3-dwualliloamino-4-etylo-N⁶-etoksy, karbonylo-sydnonimina, 3-izobutylo-p-dwumetyloaminobenzyloamino-N⁶-etyloksykarbonylo-sydnonimina, 3-metylo-α-metylobenzyloamino-N⁶-nikotynoilo-sydnonimina, 3-sześciometyleno-

imino-N⁶-benzoilo-sydnonimina, 3-piperydino-N⁶-acetylo-sydnonimina, 3-piperydino-N⁶-etoksykarbonylo-sydnonimina, 3-piperydino-N⁶-nikotynoilo-sydnonimina, 3-izocholino-N⁶-acetylo-sydnonimina, 3-/-1-acetylo-homopiperazyno/-N⁶-acetylo-sydnonimina.

Stosowane jako substancje wyjściowe, związki o ogólnym wzorze 2 otrzymuje się znanymi sposobami, np. dwupodstawioną sól hydrazyny poddaje się reakcji z cyjankiem metalu alkalicznego i z odpowiednio podstawionym aldehydem lub ze związkiem aldehydu i kwaśnego siarczynu, a następnie nitrozuje. Do takiego samego wyniku dochodzi się przez reakcję dwupodstawionej soli hydrazyny z cyjanowodorem i aldehydem i następne nitrozowanie. Ponadto związek o wzorze 2 można otrzymać przez bezpośrednią reakcję dwupodstawionej soli hydrazyny z cyjanohydryną i następne traktowanie azotynem.

Jako substancje wyjściowe można stosować np. następujące związki: N-nitrozo-/dwumetyloamino/-amino-acetonitryl, N-nitrozo-/morfolino/-amino-acetonitryl, N-nitrozo-/metylo-fenyletyloamino/-amino-acetonitryl, N-nitrozo-/metylo-2-piperydynylometylo-amino/-amino-acetonitryl, N-nitrozo-/metylo-α-metylobenzyloamino/-amino-acetonitryl, N-nitrozo-/2-fenylpiperydino/-amino-acetonitryl, N-nitrozo-/dwubenzylamino/-amino-acetonitryl, N-nitrozo-/metylo-propargiloamino/-amino-acetonitryl, N-nitrozo-/metylo-benzyloamino/-amino-acetonitryl, N-nitrozo-/dwualliloamino/-amino-acetonitryl, N-nitrozo-/sześciometylenoimino/-amino-acetonitryl, N-nitrozo-/4-metylopiperazyno/-amino-acetonitryl, N-nitrozo-/1,2,3,4-czterowodorozochinolinylo/-amino-acetonitryl, N-nitrozo-/piperydino/-amino-acetonitryl, N-nitrozo-/dwualliloamino/-α-fenyletylo-amino-acetonitryl, N-nitrozo-/dwualliloamino/-α-metylo-amino-acetonitryl, N-nitrozo-/dwualliloamino/-α-etylo-amino-acetonitryl, N-nitrozo-/pirolidino/-amino-acetonitryl.

Podstawione 3-amino-sydnoniminy wytwarzane sposobem według wynalazku, wykazują ciekawe działanie farmakologiczne. Związki te w małych dawkach obniżają ciśnienie krwi w ciągu niezwykle długiego okresu czasu i wykazują skuteczność działania na centralny układ nerwowy.

W celu zastosowania w terapii, odpowiednie sole addacyjne kwasów tych nowych związków miesza się ze zwykłymi wypełniaczami lub nośnikami, z środkiem nadającym ciągliwość, ze środkiem rozkruszającym, wiążącym lub nadającym poślizg, z zagęszczalnikami i rozcieńczalnikami, z rozpuszczalnikami lub z środkami ułatwiającymi rozpuszczanie lub z substancjami powodującymi przedłużane działanie preparatu, które to środki pozwalają na stosowanie dojelitowe i pozajelitowe. Jako postaci farmaceutyczne, w grę wchodzi np. tabletki, drażetki, pigułki, kapsułki, roztwory, zawiesiny lub emulsje, przy czym oprócz nowych substancji biologicznie czynnych mogą być wprowadzane środki konserwujące lub stabilizujące, emulgatory, substancje buforowe jak również inne środki lecznicze.

Postać farmaceutyczna powinna na ogół zawie-

rać w dawce jednostkowej 10–100 mg, zwłaszcza 20–50 mg substancji czynnej.

Następujące przykłady bliżej wyjaśniają wynalazek.

Przykład I. Do mieszaniny 95 g (0,95 mola) N-amino-piperydiny i 100 ml wody w temperaturze 10°C powoli, mieszając, doprowadza się 80 ml stężonego kwasu solnego, tak by uzyskać wartość pH około 7. Mieszaninę schładza się do 5°C w kąpieli z lodem i w ciągu 30 min. dodaje się 61,5 g (0,95 mola) cyjanku potasowego w 130 ml wody. Temperaturę utrzymuje się na poziomie 10°C i w ciągu dalszych 30 minut dodaje się 71,5 ml 40% roztworu formaldehydu (0,95 mola). Mieszaninę miesza się przez godzinę, doprowadza do temperatury pokojowej, następnie miesza jeszcze przez godzinę. Potem mieszaninę znów schładza się do temperatury 5°C i powoli dodaje 40 ml stężonego kwasu solnego dla uzyskania kwaśnego środowiska i na koniec 69 g (1 mol) azotynu sodowego w 140 ml wody.

Otrzymaną w ten sposób pochodną nitrozową ekstrahuje się chloroformem. Wydajność surowego produktu wynosi 100 g. Surowy produkt powoli dodaje się do metanolowego kwasu solnego przy jednoczesnym chłodzeniu i mieszaniu. Otrzymany roztwór odparowuje się pod próżnią w temperaturze 30°C i pozostałość poddaje się chromatografii na krzemionce. Następnie wymywa się chloroformem zawierającym 20% metanolu i wyodrębnia 106,2 g (53% wydajności teoretycznej) chlorowodoru 3-piperydino-sydnoniminy. Związek po przekrystalizowaniu z mieszaniny metanolu z eterem topnieje w temperaturze 162–163°C (z rozkładem).

Przykład II. 9,2 g (0,05 mola) chlorowodoru N-amino-1,2,3,4-czterowodorozochinokiny i 75 ml wody schładza się do 5°C za pomocą lodu w przeciągu 15 minut, po czym dodaje roztwór 3,5 g (0,05 mola) cyjanku potasowego w 7,0 ml wody. Podczas dalszych 15 minut, w czasie mieszania, dodaje się 3,8 ml 40% roztworu formaldehydu (0,05 mola), mieszaninę miesza się przez godzinę, doprowadza do temperatury pokojowej i miesza przez dalszą godzinę. Mieszaninę ponownie schładza się do temperatury 5°C i dodaje 4n kwas solny, do uzyskania pH=2. Następnie dodaje się 3,83 g (0,05 mola) azotynu sodowego w 7 ml wody oraz około 20 ml 2n kwasu solnego, aby utrzymać niskie pH roztworu.

Powstałą w ten sposób pochodną nitrozową ekstrahuje się chloroformem, przy czym otrzymuje się 11 g surowego produktu. Surowy produkt, podczas mieszania i chłodzenia, powoli dodaje się do 120 ml metanolowego kwasu solnego, otrzymany roztwór odparowuje się pod próżnią w temperaturze 30°C i pozostałość chromatografuje na krzemionce. Wymywanie przeprowadza się za pomocą chloroformu zawierającego 10% metanolu. Wydajność chlorowodoru 1,2,3,4-czterowodorozochinolinylu-sydnoniminy wynosi 6,55 g (52% teorii) o temperaturze topnienia 155°C (z rozkładem), po krystalizacji z mieszaniny metanolu i eteru.

Przykład III. Do ochłodzonej do temperatury 5°C mieszaniny składającej się z 10 g (0,066

mola) chlorowodoru 1-amino-4-metylopiperazyny i 30 ml wody dodaje się podczas mieszania roztwór 4,4 g cyjanku potasowego (0,066 mola) w 25 ml wody. W przeciągu 30 minut, w tej samej temperaturze, wprowadza się 5 ml 40% roztworu formaldehydu (0,066 mola), mieszaninę miesza się przez godzinę, doprowadza do temperatury pokojowej i po tym miesza przez dalszą godzinę. Następnie mieszaninę znów schładza się do temperatury 5°C i powoli wkrapla 3,5 ml stężonego kwasu solnego i na koniec — 4,6 g (0,066 mola) azotynu sodowego w 75 ml wody.

Związek nitrozowy ekstrahuje się chloroformem i otrzymane 13,8 g surowego produktu podczas chłodzenia dodaje do 70 ml metanolowego kwasu solnego. Otrzymany w ten sposób chlorowodorek 3-N-metylo-piperazyno-sydnoniminy samorzutnie wykryształizowuje z roztworu. Roztwór zawierający kryształy odparowuje się do sucha i przekrystalizowuje z etanolu. Otrzymuje się 9,9 g (59% wydajności teoretycznej) o temperaturze topnienia 187, 188°C (z rozkładem).

Przykład IV. Do 114 g (1 mol) N-aminosześcimetylenoiminy i 120 g wody w temperaturze 10°C, wprowadza się przy ciągłym mieszaniu 90 ml stężonego kwasu solnego. Mieszaninę chłodzi się lodem do temperatury 5°C i w ciągu 30 minut dodaje roztwór 66 g (1 mol) cyjanku potasowego w 150 ml wody. W ciągu dalszych 30 minut wprowadza się 75 ml 40% roztworu formaldehydu (1 mol), mieszaninę miesza przez 1 godzinę i w ciągu dalszej godziny doprowadza do temperatury pokojowej. Po ponownym oziębieniu do temperatury 5°C dodaje się 45 ml stężonego kwasu solnego i na koniec 69 g (1 mol) azotynu sodowego w 140 ml wody.

Pochodną nitrozową ekstrahuje się chloroformem i otrzymane 172 g surowego produktu stopniowo, podczas mieszania i chłodzenia, dodaje się do 1 litra metanolowego kwasu solnego. Uzyskany roztwór zatęża się pod próżnią w temperaturze 30°C i chromatografuje się na krzemionce. Po wymyciu chloroformem, zawierającym 10% metanolu otrzymuje się chlorowodorek 3-sześcimetylenoimino-sydnoniminy z wydajnością 113,8 (52% wydajności teoretycznej); po przekrystalizowaniu z mieszaniny metanol-eter, temperatura topnienia substancji wynosi 153–154°C (przy rozkładzie).

Przykład V. Do 72 g (0,64 mola) 1,1-dwualilohydrazyny zawieszonej w 150 ml wody, w temperaturze 10°C przy ciągłym mieszaniu powoli doprowadza się 45 ml stężonego kwasu solnego. Mieszaninę schładza się do temperatury 5°C i w ciągu 30 minut zadaje się roztworem 3 g (0,64 mola) cyjanku potasowego w 90 ml wody. Mieszaninę utrzymuje się w temperaturze 5°C i w ciągu jednej godziny dodaje się 50 ml 40% roztworu formaldehydu (0,65 mola), miesza się przez godzinę podczas chłodzenia, doprowadza do temperatury pokojowej i miesza przez następną godzinę. Po tym mieszaninę ponownie schładza się do temperatury 5°C i w ciągu 30 minut zadaje się 50 ml 4n kwasu solnego. Na koniec dodaje się 48 g azotynu sodowego (0,07 mola) w 100 ml wody i wartość pH utrzymuje się niską przez stopniowe dodawa-

nie 150 ml kwasu solnego. Mieszaninę w temperaturze 5–10°C miesza się przez godzinę, doprowadza do temperatury pokojowej i trzykrotnie ekstrahuje chloroformem. Wyciągi chloroformowe suszy się siarczanem sodowym, filtruje i pod próżnią odparowuje się do sucha. Otrzymuje się 122 g surowego produktu, który rozpuszcza się w 180 ml metanolu i powoli wprowadza do 2 litrów metanolowego kwasu solnego. Otrzymany roztwór zatęża się pod próżnią w temperaturze 30°C i chromatografuje na krzemionce. Po wymyciu chloroformem zawierającym 10% metanolu otrzymuje się 78 g (56% wydajności teoretycznej) chlorowodoru 3-dwualliloamino-sydnoniminy, który po przekryształizowaniu z mieszaniny metanol/eter topnieje w temperaturze 94–96°C (z rozkładem).

Przykład VI. Podczas mieszania i chłodzenia do mieszaniny 87 g (0,64 mola) 1-benzyl-1-metylohydrazyny, zawieszonej w 200 ml wody, dodaje się powoli 60 ml stężonego kwasu solnego. Mieszaninę schładza się do temperatury 5°C i w ciągu 30 minut dodaje roztwór 42 g (0,64 mola) cyjanku potasowego w 90 ml wody. W ciągu dalszych 40 minut, w tej samej temperaturze, dodaje się 50 ml (0,64 mola) 40% roztworu formaldehydu, mieszaninę miesza się przez godzinę, doprowadza do temperatury pokojowej i miesza przez następną godzinę. Po tym mieszaninę ponownie schładza się do temperatury 5°C i powoli wkrapla 70 ml stężonego kwasu solnego, a następnie w ciągu godziny (1 mol) azotynu sodowego w 140 ml wody.

Pochodną nitrozową ekstrahuje się chloroformem i otrzymany surowy produkt w ilości 119 g w czasie studzenia i mieszania dodaje się do 1 litra metanolowego kwasu solnego. Otrzymany roztwór zatęża się pod próżnią w temperaturze 30°C i chromatografuje na krzemionce. Po wymyciu chloroformem zawierającym 10% metanolu, otrzymuje się 63 g (41% wydajności teoretycznej) chlorowodoru 3-metylo-benzylamino-sydnoniminy o temperaturze topnienia 160°C (z rozkładem). Krystalizowano z mieszaniny metanolu i eteru.

Według wyżej opisanych sposobów otrzymano dalsze sydnoniminy:

Przykład nr	Otrzymany związek	Wydajność w stosunku do wydajności teoretycznej	Temperatura topnienia
1	2	3	4
VII	chlorowodorek 3-metylo-propargiloamino-sydnoniminy	49%	144–145°C (rozkład)
VIII	chlorowodorek 3-dwubenzylamino-sydnoniminy	52%	158–159°C (rozkład)

1	2	3	4
IX	chlorowodorek 3-/2-fenilo-pi-perydino-/sy-dnoniminy	41%	173–174°C (rozkład)
X	chlorowodorek 3-metylo- α -metylobenzyl-ami-no-sydnoniminy	62%	171°C (rozkład)
XI	chlorowodorek 3-metylo-/2-pi-perydynylometylo/-amino-sy-dnoniminy	38%	155°C (rozkład)
XII	chlorowodorek 3-metylo-fenyl-etylo-amino-sydnoniminy	32%	138–140°C (rozkład)
XIII	chlorowodorek 3-morfolino-sy-dnoniminy	67%	180°C (rozkład)
XIV	chlorowodorek 3-dwumetylo-amino-sydnoniminy	51%	173–174°C (rozkład)
XV	chlorowodorek 3-pirolidynylo-sydnoniminy	35%	182°C (rozkład)
XVI	chlorowodorek 3-n-propylo-/p-chloro-benzyl-/amino-sy-dnoniminy	52%	154°C (rozkład)
XVII	chlorowodorek 3-dwuetylo-amino-sydnoniminy	64%	135–135,5°C (rozkład)

Przykład XVIII. Do 56,3 g (0,05 mola) dwuallilohydrazyny w czasie chłodzenia doprowadza się 150 ml wody i 20 ml stężonego kwasu solnego. Mieszaninę chłodzi się do temperatury 5°C w kąpeli z lodem i w ciągu 30 minut dodaje roztwór 32,5 g (0,5 mola) cyjanku potasowego w 100 ml wody, w ciągu następnej godziny dodaje się 67,1 g (0,5 mola) aldehydu fenyletylowego. Mieszaninę miesza się przez 1 godzinę, doprowadza do temperatury pokojowej i miesza przez dalszą godzinę. Następnie ponownie schładza się do temperatury 5°C, dodaje 24 ml stężonego kwasu solnego i na koniec 34,5 g (0,5 mola) azotynu sodowego w 100 ml wody. Przez dodatek stężonego kwasu solnego utrzymuje się niską wartość pH roztworu.

Wytworzoną w ten sposób pochodną nitrozową

ekstrahuje się chloroformem. Otrzymuje się 136 g surowego produktu, który podczas mieszania i chłodzenia wkrapla się od 1,5 litra metanolowego kwasu solnego. Otrzymany roztwór zateża się pod próżnią w temperaturze 30°C i pozostałość chromatografuje się na krzemionce. Otrzymuje się 115 g (74% teorii) chlorowodoru 3-dwualliloamino-fenyletylo-sydnoniminy, który po przekrystalizowaniu z mieszaniny izopropanolu i eteru topnieje w temperaturze 113–114°C (rozkład). Według sposobu pracy opisanego w przykładzie XVIII otrzymano następujące związki:

Przykład nr	Otrzymany związek	Wydajność w stosunku do wydajności teoretycznej	Temperatura topnienia
XIX	chlorowodorek 3-dwualliloamino-4-metylo-sydnoniminy	71%	110–112°C /rozkład/
XX	chlorowodorek 3-dwualliloamino-4-etylo-sydnoniminy	72%	94–96°C /rozkład/

Przykład XXI. Do roztworu 25 ml bezwodnika kwasu octowego w 5 ml pirydyny wprowadza się 2,5 g (0,0125 mola) chlorowodoru 3-piperydino-sydnoniminy. W celu całkowitego rozpuszczenia mieszaninę ogrzewa się do temperatury 30°C, pozostawia w spokoju 3 godziny w temperaturze pokojowej i dwa dni w temperaturze 5°C. Po upływie tego czasu odsąca się wydzielone kryształy. Ług macierzysty zagęszcza się do sucha i pozostałość w postaci żywicy przekrystalizowuje się z mieszaniny metanolu i eteru. Obie krystaliczne frakcje łączy się i otrzymuje 1,96 g produktu, co stanowi 33% w stosunku do użytego chlorowodoru hydrazyny. Uzyskana 3-piperydino-N⁶-acetylo-sydnonimina topnieje w temperaturze 175°C (rozkład).

Przykład XXII. Do mieszaniny składającej się z 16,5 g (0,1 mola) chlorowodoru 3-dwumetyloamino-sydnoniminy i 200 ml pirydyny schłodzonej do temperatury –10°C wkrapla się 16,5 g (0,1 mola) estru etylowego kwasu chloromrówkowego, po czym po ogrzaniu się mieszaniny reakcyjnej do temperatury pokojowej miesza się przez 3 godziny. Następnie dodaje się 500 ml wody i roztwór ekstrahuje chloroformem. Wyciągi chloroformowe suszy się siarczanem sodowym i zagęszcza pod próżnią do sucha. Sucha pozostałość rozpuszcza się w mieszaninie izopropanolu i eteru, roztwór pozostawia w spokoju w temperaturze –10°C, po czym odsąca się wydzielone kryształy. Otrzymuje się 16 g (34%) chlorowodoru 3-dwuetylo-

amino-N⁶-etoksykarbonylo-sydnoniminy o temperaturze topnienia 155°C (rozkład).

Przykład XXIII. Do 150 ml piperydyny dodaje się 12 g (0,07 mola) chlorowodoru 3-dwumetyloamino-sydnoniminy i 17,5 g (0,1 mola) chlorku 5-nitrofuroilu. Mieszaninę pozostawia się na 3 1/2 godziny w temperaturze pokojowej, a następnie na całą noc w temperaturze około 0°C, po czym nadmiar chlorku kwasowego rozkłada się przez dodanie 25 ml wody. Następnie dodaje się do roztworu 100 ml wody i 200 ml chloroformu. Utworzone warstwy oddziela się i warstwę wodną ekstrahuje się czterokrotnie 200 ml porcjami chloroformu. Połączone roztwory chloroformowe suszy się i rozpuszczalnik odpędza pod próżnią. Pozostałość w postaci żywicy przekrystalizowuje się z mieszaniny acetonitrylu i eteru. Otrzymuje się 3-dwumetyloamino-N⁶-5-nitrofuroilo-sydnoniminę z wydajnością 12,2 g (43% wydajności teoretycznej) o temperaturze topnienia 218, 219°C (z rozkładem).

Według powyżej opisanych sposobów otrzymano dalsze związki:

Przykład nr	Otrzymany związek	Wydajność w stosunku do wydajności teoretycznej	Temperatura topnienia
1	2	3	4
XXIV	chlorowodorek 3-dwualliloamino-N ⁶ -acetylo-sydnoniminy	36%	108–109°C (rozkład)
XXV	chlorowodorek 3-sześciometylenoimino-N ⁶ -benzoilo-sydnoniminy	32%	149–150°C (rozkład)
XXVI	chlorowodorek 3-metylo-α-metylobenzylamino-N ⁶ -nikotynoilo-sydnoniminy	45%	176°C (rozkład)
XXVII	chlorowodorek 3-dwumetyloamino-N ⁶ -fenylopropionylo-sydnoniminy	35%	155–154°C (rozkład)
XXVIII	chlorowodorek 3-piperydino-N ⁶ -etoksykarbonylo-sydnoniminy	32%	159–141°C (rozkład)

1	2	3	4
XXIX	chlorowodorek 3-dwuallilo-amino-4-etylo-N ⁶ -etoksykarbonylo-sydnoniminy	47%	95—96°C (rozkład)
XXX	chlorowodorek 3-dwumetylo-amino-N ⁶ -acetylo-sydnoniminy	54%	174°C (rozkład)
XXXI	metylojodek 3-piperydyno-N ⁶ -acetylo-sydnoniminy	31%	96—97°C (rozkład)
XXXII	chlorowodorek 3-/1-acetylo-homopiperazy-no/-N ⁶ -acetylo-sydnoniminy	31%	179°C (rozkład)
XXXIII	chlorowodorek 3-dwumetylo-amino-N ⁶ -benzoilo-sydnoniminy	60%	178°C (rozkład)
XXXIV	chlorowodorek 3-dwumetylo-amino-N ⁶ -o-chlorobenzoilo-sydnoniminy	67%	167—168°C (rozkład)
XXXV	chlorowodorek 3-dwumetylo-amino-N ⁶ -p-chlorobenzoilo-sydnoniminy	62%	184—185°C (rozkład)
XXXVI	chlorowodorek 3-dwumetylo-amino-N ⁶ -o-metylo-benzoilo-sydnoniminy	63%	160—162°C (rozkład)
XXXVII	chlorowodorek 3-dwumetylo-amino-N ⁶ -cykloheksylokarbonylo-sydnoniminy	59%	187°C (rozkład)
XXXVIII	chlorowodorek 3-dwumetylo-amino-N ⁶ -cyklopropylokarbonylo-sydnoniminy	48%	181—184°C (rozkład)

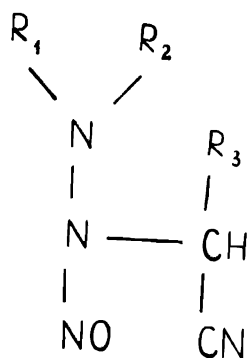
1	2	3	4
5	XXXIX	chlorowodorek 3-dwumetylo-amino-N ⁶ -nikotynoilo-sydnoniminy	57% 198—199°C (rozkład)
10	XL	chlorowodorek 3-dwumetylo-amino-N ⁶ -III rzęd. butylo-acetylo-sydnoniminy	49% 168°C (rozkład)
15	XLI	chlorowodorek 3-morfolino-N ⁶ -cykloheksylokarbonylo-sydnoniminy	61% 187°C (rozkład)
20			

Zastrzeżenia patentowe

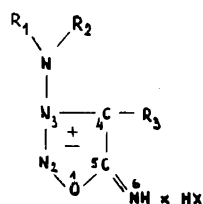
1. Sposób wytwarzania nowych podstawionych 3-amino-sydnonimin o wzorze 1, w którym R₁ i R₂ są takie same lub różne i oznaczają grupę alkilową, alkenylową, alkinyłową, cykloalkilową, aryłową lub aralkilową która może być dalej podstawiona przez atom chlorowca, CN-, CF₃-, rodnik alkilowy, dwualkiloaminowy, dwualkiloaminoalkilowy, hydroksylowy, alkoksylowy, acyloksylowy, acylowy, lub hydroksyalkilowy lub przez rodnik oksydwymetylenowy lub metylenodwuhydroksylowy lub pierścień heterocykliczny związany poprzez łańcuch alkilenowy z atomem azotu grupy aminowej w pozycji 3, lub R₁ i R₂ mogą tworzyć wraz z atomem azotu heterocykliczny układ pierścieniowy, który może zawierać dalsze heteroatomy i może być podstawiony przez jeden lub kilka atomów chlorowca, grupę hydroksylową lub niższe rodniki alkilowe, alkoksylowe, acylowe, acyloksylowe, hydroksyalkilowe, alkoksyalkilowe lub chlorowcoalkilowe lub grupę aryłową lub aralkilową, R₃ oznacza wodór, grupę alkilową lub aralkilową, R₄ oznacza wodór lub grupę o wzorze COR₅, w którym R₅ oznacza rodnik alkilowy lub alkoksylowy lub podstawiony rodnik aryłowy, aralkilowy lub heterocykliczny; X oznacza rodnik mocnego kwasu, znamienny tym, że podstawiony N-nitrozo-amino-acetonitryl o ogólnym wzorze 2, w którym R₁, R₂ i R₃ mają wyżej podane znaczenie, traktuje się środkiem cyklizującym, a otrzymaną sydnoniminę przeprowadza się w znany sposób w sól addycyjną z kwasem i ewentualnie acyluje przy atomie azotu w pozycji 6 lub sydnoniminę ewentualnie acyluje się przed przeprowadzeniem jej w sól.

2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że jako środek cyklizujący stosuje się kwas chlorowcowodorowy lub bezwodnik kwasowy.

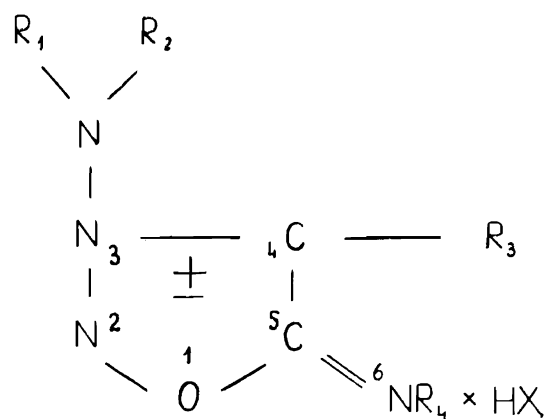
3. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że jako środek acylujący stosuje się halogenek kwasowy, bezwodnik kwasowy lub ester kwasu chlorowcoworówkowego.



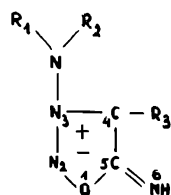
WZÓR 2



wzór 3



WZÓR 1



wzór 4