



(19) Országkód

HU**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG****MAGYAR
SZABADALMI
HIVATAL****SZABADALMI
LEÍRÁS**

(21) A bejelentés ügyszáma: 6786/89
 (22) A bejelentés napja: 1989. 12. 27.
 (23) Módosítási elsőbbség: 1994. 07. 01.
 (30) Elsőbbségi adatok:
 330 336/88 1988. 12. 27. JP
 309 898/89 1989. 11. 29. JP
 204 176/89 1989. 08. 07. JP
 298 950/89 1989. 11. 17. JP

(40) A közzététel napja: 1990. 09. 28.
 (45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
 Közlönyben: 2001. 03. 28.

(11) Lajstromszám:

219 337 B(51) Int. Cl.⁷**C 07 D 213/81**

C 07 D 409/12
 A 61 K 31/44
 C 07 D 307/68
 C 07 D 333/38
 A 61 P 9/00

(72) Feltalálók:

Izawa, Toshio, Maebashi-shi, Gunma-ken (JP)
 Kashiwabara, Tomoko, Maebashi-shi,
 Gunma-ken (JP)
 Nakajima, Shohachi, Maebashi-shi,
 Gunma-ken (JP)
 Ogawa, Nobuyuki, Maebashi-shi,
 Gunma-ken (JP)

(73) Szabadalmaz:

Kirin Beer Kabushiki Kaisha, Tokió (JP)

(74) Képvisező:

Molnár Imre, DANUBIA Szabadalmi és Védjegy
 Iroda Kft., Budapest

(54)

**Karboximid-amid-származékok,
 azokat tartalmazó gyógyszerkészítmények és eljárás előállításukra**

KIVONAT

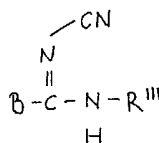
A találmány az új (A) általános képletű karboximid-amid-származékokra és ezeknek előállítására vonatkozik. Az (A) általános képletben

B jelentése (IX) általános képletű csoport (ebben a képletben X jelentése hidrogén- vagy klóratom), vagy (X), (XI), (XII), (XIII), (XIV), (XV) vagy (XVI) képletű csoport vagy H₃C-S- csoport, és ha B jelentése (IX) csoport, akkor R³ jelentése R''' vagy (XVII) általános képletű csoport, és ezekben

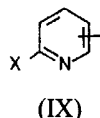
R¹ jelentése alkilcsoport, nitroxilcsoporttal szubsztituált alkilcsoport, (XIX) képletű csoport vagy (XVIII) általános képletű csoport, és az utóbbiban R⁴ jelentése alkil- vagy alkoxycsoport és b értéke 0 vagy 1, és

R² jelentése alkil-, fenil-, nitroxil-, fenil-alkoxi- vagy hidroxilcsoportok és hidrogénatom közül megválasztott egy vagy kettő tag,

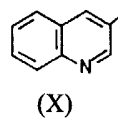
a értéke 1, 2 vagy 3, azzal a megkötéssel, hogy ha a értéke 2 vagy 3, akkor R² közül kettő vagy három azonos vagy eltérő lehet, és



(A)



(IX)



(X)



(XI)



(XII)



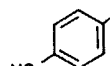
(XIII)



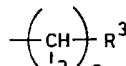
(XIV)



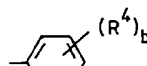
(XV)



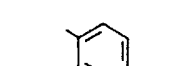
(XVI)



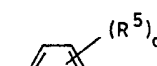
(XVII)



(XVIII)



(XIX)



(XX)

R³ jelentése (XI) vagy (XXI) képletű csoport vagy (XX) általános képletű csoport, és az utóbbiban R⁵ jelentése alkil-, alkoxi-, fenil-alkoxi-, nitro-, amino-, alkil-amino-, fenil-alkil-amino-, alkil-tio- vagy perfluor-alkil-csoportok, vagy halogénatom közül megválasztott egy vagy több tag, és c értéke 0, 1, 2, 3, 4 vagy 5, azzal a megkötéssel, hogy ha c értéke 2 vagy több, akkor az R⁵ helyettesítő

közül kettő vagy több jelentése azonos vagy eltérő tag lehet, és

ha B jelentése (X), (XI), (XII), (XIII), (XIV), (XV) vagy (XVI) képletű csoport vagy H₃C-S- csoport, akkor R''' jelentése (XXII) vagy (XXIII) képletű csoport.

A találmány további tárgya az (A) vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények.

A vegyületek káliumcsatorna-aktivátor hatásúak.

A találmány új karboximid-amid-származékokra, ilyen vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítményekre és ezek előállítására vonatkozik. A találmány szerinti eljárással előállítható N-ciano-N'-szubsztituált piridin-karboximid-amid-származékok és az N'-helyzetben alkil-csoporttal szubsztituált N-ciano-N'-szubsztituált karboximid-amid-származékok, valamint savaddíciós sóik elsősorban értágító hatásúak, és így felhasználhatók többek között mint a káliumcsatornát aktiváló ágensek, vérnyomást csökkentő anyagok, ischaemiás szívbetegedések kezelésére alkalmas anyagok, a perifériális és az agyi vérkeringést javító anyagok, trombózis elleni anyagok és asztma elleni anyagok. A felsorolt hatásokat elsősorban a találmány szerinti eljárással előállított N-ciano-N'-szubsztituált piridin-karboximid-amid-származékok és gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóik mutatják, míg a találmány szerinti eljárással előállítható, az N'-helyzetben alkilcsoporttal helyettesített N-ciano-N'-szubsztituált karboximid-amid-származékok és gyógyászatilag elfogadható sóik a magas vérnyomást csökkentik.

A találmány szerinti eljárással előállítható N-ciano-N'-szubsztituált piridin-karboximid-amid-származékokhoz szerkezetileg közel álló vegyületek közül jól ismert az N-ciano-3-piridin-karboximid-amid [lásd *Journal of Medicinal Chemistry*, 23, 690-692 (1980)], N-ciano-4-(2-etil-piridin)-karboximid-amid (lásd *Leprosy Review*, 23-30, 1983) és az N-ciano-4-piridin-karboximid-amid [lásd *Bulletin des Societes Chimiques Belges*, 78, 41-46 (1969)]. Mindezek az említett vegyületek azonban az N'-helyzetben helyettesítőt nem hordoznak, és az említett szakirodalmi publikációk szerint kizárólag mint köztitermékek hasznosíthatók diuretikumok előállításában, vagy pedig mint hatásos anyagok a Hansen-féle megbetegedés kezelésére. A publikációkban azonban nem esik szó más hasznosítási területről. A karboximid-amidok előállítását számos aspektusból vizsgálták, és különböző szintetikus módszereket ismertettek elsősorban a benzol-karboximid-amid-származékok és az alkil-karboximid-amid-származékok előállítására (lásd például: „The Chemistry of amidines and imidates” című könyvet, amely megjelent Patai, Saul szerkesztésében a John Wiley and Sons kiadó gondozásában 1975-ben). Így például egy N-ciano-N'-szubsztituált benzol-karboximid-amid-származék esetében olyan szintetikus módszer ismeretes, amelynek során ciano-benzolt először egy alkil-fenil-imidáttá alakítanak át, ezt a vegyüle-

15 tet tovább reagáltatják ciánamiddal (NH₂CN) 6,5 és 7,0 közötti pH-értéken, és az így kapott alkil-N-ciano-fenil-imidátot végül egy aminvegyülettel reagáltatják [lásd: *Synthesis*, 263 (1971); *ibid* 673-675 (1978); *Journal of Organic Chemistry*, 44, 1562-1563 (1979); *Synthesis*, 123-124 (1980); és *ibid*, 402-404 (1983)].

20 Ezeknek a hagyományos szintetikus módszereknek az esetében azonban különösen a fentiekben említett pH-tartományban egy alkil N-ciano-piridin-karboximidát nem képződik, és így nem állítható elő egy N-ciano-N'-szubsztituált piridin-karboximid-amid-származék.

25 Másrészt ami a magas vérnyomást csökkentő ágenseket illeti, a szakember számára nyilvánvaló, hogy igen sokféle hatóanyagot írtak le, illetve ajánlottak erre a célra, azonban – miként ezt a szakember ugyancsak tudja – egyikük sem kielégítő hatású a magas vérnyomás legkülönbözőbb válfajaiban, így például úgynevezett esszenciális magas vérnyomásban vagy szekunder, azaz másodlagos magas vérnyomásban szenvedő betegeknél, illetve ezek különböző tüneteinel. Ami továbbá az angina pectoris kezelését illeti, napjainkig különböző kalciumantagonistákat vagy béta-blokkolókat használtak, azonban az angina pectoris által okozott támadás ezeknek a hatóanyagoknak az alkalmazásával teljesen nem nyomható el. Ugyanakkor a szakirodalomból nem ismeretes olyan hatóanyag, amely kielégítő szívdelmi hatást nyújtana azt követően, hogy a koszorúedények újból perfúzió alá kerülnek akkor, amikor a patológia miokardiális infarktus irányába fejlődik. Ezért ilyen szempontból is folyamatosan fennáll az igény kardiovaszkuláris hatású hatóanyagok új típusaira.

45 Így például új funkciós mechanizmuson alapuló kardiovaszkuláris gyógyszer, éspedig a káliumcsatornát aktiváló hatású vegyület csak a legutóbbi időben vált ismertté.

A káliumcsatornát aktiváló hatás olyan hatás, amelynek kapcsán a sejtmembrán káliumcsatornája megnyílik, és a kálium permeabilitása megnő úgy, hogy hiperpolarizáció jön létre és ezáltal a simaizomzat vagy a miokardium összehúzódása elnyomódik. A káliumcsatornát aktiváló hatású vegyületeknek eddig például a nicorandil, pinacidil és chromakalim váltak ismertté [lásd: *Trends in Pharmacological Sciences*, 8, 283 (1987)]. Ezek a vegyületek értágító hatást, magas vérnyomás-csökkentő hatást, koszorúérvéráram-növelő hatást, agyi értágító hatást és bronchodilatatív hatást mutatnak állati kísérletekben [lásd: *European Journal of*

Pharmacology, 152, 331 (1988); The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 232, 369 (1985); Journal of Cardiovascular Pharmacology, 8, 798 (1986); Japan Heart Journal, 20, 881 (1979); European Journal of Pharmacology, 99, 219 (1984); British Journal of Pharmacology, 95, 763 (1988)]. Ráadásul ezek a vegyületek klinikai körülmények között magas vérnyomást csökkentőknek bizonyultak [lásd: Clinical Physiology, 1, 375 (1981); Journal of Hypertension, 4, 5166 (1986)] vagy antianginális hatást fejtettek ki [lásd RINSHO YAKURI, 13, 311 (1982)].

Az N-ciano-piridin-karboximid-amid-származékokon túlmenően a találmány szerinti eljárással előállítható vegyületekkel szerkezetileg analóg, jól ismert karboximid-amid-származékokra megemlíthetjük az N-ciano-5-nitro-2-furamidint (20453/68 számú japán közrebocsátási irat és 1 133 950 számú nagy-britanniai szabadalmi leírás); N-ciano-2-tiofén-karboximid-amidot és N-ciano-3-tiofén-karboximid-amidot [Journal of Medicinal Chemistry, 23, 690–692 (1980)]; és az N-(N-ciano-imidoil)-szulfoximideket [Chemische Berichte, 121, 383–386 (1988)]. Az említett publikációk szerint azonban ezeket a vegyületeket csak mint antibakteriális ágensek vagy diuretikumok köztitermékeket, továbbá tiatriazinszármazékok köztitermékeit írják le, nem említve semmiféle értágító vagy vérnyomáscsökkentő hatást. Nem vált továbbá ismertté olyan karboximid-amid-származék, amely az N'-helyzetben alkilcsoporttal lenne szubsztituálva.

Felismertük, hogy új N-ciano-N'-szubsztituált piridin-karboximid-amid-származékok és az N'-helyzetben alkilcsoporttal szubsztituált N-ciano-N'-szubsztituált karboximid-amid-származékok elsősorban értágító hatásúak, illetve közülük egyesek a káliumcsatornát aktiváló, vérnyomáscsökkentő, ischaemiás szívmegebetegedés kezelésére alkalmas, perifériális és agyi vérkeringés javítására alkalmas, trombózis kezelésére alkalmas és antiasztmatikus hatásúak.

A találmány szerinti vegyületek az (A) általános képlettel jellemezhetők, Ebben a képletben

B jelentése (IX) általános képletű csoport (ebben a képletben X jelentése hidrogén- vagy klóratom), vagy (X), (XI), (XII), (XIII), (XIV), (XV) vagy (XVI) képletű csoport vagy H_3C-S- csoport, és ha B jelentése (IX) csoport, akkor R''' jelentése R^1 vagy (XVII) általános képletű csoport, és ezeknél R^1 jelentése 5–8 szénatomos alkilcsoport, nitroxilcsoporttal szubsztituált 2–3 szénatomos alkilcsoport, (XIX) képletű csoport vagy (XVIII) általános képletű csoport, és az utóbbiban R^4 jelentése 1–3 szénatomos alkil- vagy 1–3 szénatomos alkoxycsoport és b értéke 0 vagy 1, és

R^2 jelentése 1–3 szénatomos alkil-, fenil-, nitroxil-, fenil-(1–3 szénatomos)alkoxi- vagy hidroxilcsoport vagy hidrogénatom,

a értéke 1, 2 vagy 3, mimellett ha a értéke 2 vagy 3, akkor R^2 közül kettő vagy három azonos vagy eltérő lehet, és

R^3 jelentése (XI) vagy (XXI) képletű csoport vagy (XX) általános képletű csoport, és az utóbbiban

R^5 jelentése 1–3 szénatomos alkil-, 1–3 szénatomos alkoxi-, fenil-(1–3 szénatomos)alkoxi-, nitro-, amino-, 1–3 szénatomos alkil-amino-, fenil-(1–3 szénatomos)alkil-amino-, 1–3 szénatomos alkil-tio- vagy perfluor-(1–3 szénatomos)alkil-csoport vagy halogénatom, és c értéke 0, 1 vagy 2, mimellett

ha c értéke 2, akkor az R^5 helyettesítő közül kettő vagy több jelentése azonos vagy eltérő lehet,

és azzal a megkötéssel, hogy ha R''' jelentése (XVII) általános képletű csoport, és

(1) ha R^3 jelentése (XX) általános képletű csoport és az utóbbiban R^5 jelentése 1–3 szénatomos alkil-, 1–3 szénatomos alkoxi-, fenil-(1–3 szénatomos)alkil-, amino-, 1–3 szénatomos alkil-amino-, fenil-(1–3 szénatomos)alkil-amino-, 1–3 szénatomos alkil-tio- vagy perfluor-(1–3 szénatomos)alkil-csoport vagy halogénatom, továbbá a és c értéke 1 vagy 2, akkor R^2 jelentése hidrogénatom (mimellett két R^5 azonos jelentésű, ha c értéke 2),

(2) ha R^3 jelentése (XX) általános képletű csoport és R^5 jelentése nitrocsoport, továbbá a és c értéke 1 vagy 2, akkor R^2 jelentése 1–3 szénatomos alkil- vagy nitroxilcsoport vagy hidrogénatom (mimellett R^2 hidrogénatomot jelent, ha a értéke 1; és két R^2 1–3 szénatomos alkil- és nitroxilcsoport, vagy nitroxilcsoport és hidrogénatom, ha a értéke 2), továbbá az (A) általános képlet $-N(H)-$ csoportjával szomszédos szénatomhoz nitroxilcsoport közvetlenül nem kapcsolódhat,

(3) ha R^3 jelentése (XX) általános képletű csoport és c értéke 0, azaz R^3 jelentése fenilcsoport, továbbá a értéke 1, 2 vagy 3, akkor

(i) ha a értéke 1, R^2 jelentése fenilcsoport vagy hidrogénatom;

(ii) ha a értéke 2, és két R^2 egymástól eltérő, akkor ezek jelentései 1–3 szénatomos alkil- és hidroxilcsoport vagy fenilcsoport, és hidrogénatom vagy fenil-(1–3 szénatomos)alkoxi-csoport és hidrogénatom, továbbá az (A) általános képlet $-N(H)-$ csoportjával szomszédos szénatomhoz hidroxil- és fenil-alkoxi-csoport közvetlenül nem kapcsolódhat, és ha a értéke 1 és két R^2 jelentése azonos, akkor ezek hidrogénatomok, és (iii) ha a értéke 3 és három R^2 közül kettő azonos, akkor ezek egy fenilcsoport és két hidrogénatom, és ha a értéke 3 és három R^2 azonos, akkor ezek hidrogénatomok, és

(4) ha R^3 jelentése (XXI) vagy (XI) képletű csoport és a értéke 1 vagy 2, akkor R^2 jelentése hidrogénatom,

és

ha B jelentése (X), (XI), (XII), (XIII), (XIV), (XV) vagy (XVI) képletű csoport, vagy H_3C-S- csoport, akkor R''' jelentése (XXII) vagy (XXIII) képletű csoport.

A találmány oltalmi körébe tartozóknak tekintjük az (A) képletű vegyületek gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóit is.

A találmány oltalmi körébe tartozóknak tekintjük egyaránt azokat az (A) általános képletű vegyületeket, amelyek B-helyettesítőként piridint tartalmaznak vagy piridint nem tartalmaznak.

A B helyettesítőként piridint tartalmazó vegyületek az (I) általános képletű piridin-karboximid-amid-származékok. Ebben a képletben

X jelentése hidrogén- vagy klóratom,

R jelentése R¹ vagy (XVII) általános képletű csoport, és ezekben a képletekben

R¹ jelentése 5–8 szénatomos alkilcsoport, nitroxilcsoporttal szubsztituált 2–3 szénatomos alkilcsoport, (XIX) képletű csoport vagy (XVIII) általános képletű csoport, és az utóbbiban R⁴ jelentése alkil- vagy 1–3 szénatomos alkoxicsop

R² jelentése 1–3 szénatomos alkil-, fenil-, nitroxil-, fenil-(1–3 szénatomos)alkoxi- vagy hidroxilcsoport vagy hidrogénatom,

a értéke 1, 2 vagy 3, azzal a megkötéssel, hogy ha a értéke 2 vagy 3, akkor R² közül kettő vagy három azonos vagy eltérő lehet, és

R³ jelentése (XI) vagy (XXI) képletű csoport vagy (XX) általános képletű csoport, és az utóbbiban R⁵ jelentése 1–3 szénatomos alkil-, 1–3 szénatomos alkoxi-, fenil-(1–3 szénatomos)alkoxi-, nitro-, amino-, 1–3 szénatomos alkil-amino-, fenil-(1–3 szénatomos)alkil-amino-, 1–3 szénatomos alkil-tio- vagy perfluor-(1–3 szénatomos)alkilcsoportok

vagy halogénatom, és c értéke 0, 1 vagy 2, azzal a megkötéssel, hogy ha c értéke 2, akkor az R⁵ helyettesítő közül kettő vagy több jelentése azonos vagy eltérő lehet,

és azzal a további a megkötéssel, hogy ha R jelentése (XVII) általános képletű csoport, és

(1) ha R³ jelentése (XX) általános képletű csoport és az utóbbiban R⁵ jelentése 1–3 szénatomos alkil-, 1–3 szénatomos alkoxi-, fenil-(1–3 szénatomos)alkil-, amino-, 1–3 szénatomos alkil-amino-, fenil-(1–3 szénatomos)alkil-amino-, 1–3 szénatomos alkil-tio- vagy perfluor-(1–3 szénatomos)alkil-csoport vagy halogénatom, továbbá a és c értéke 1 vagy 2, akkor R² jelentése hidrogénatom (mimellett két R⁵ azonos jelentésű, ha c értéke 2),

(2) ha R³ jelentése (XX) általános képletű csoport és R⁵ jelentése nitrocsop

(3) ha R³ jelentése (XX) általános képletű csoport és c értéke 0, azaz R³ jelentése fenilcsoport, továbbá a értéke 1, 2 vagy 3, akkor

(i) ha a értéke 1, R² jelentése fenilcsoport vagy hidrogénatom;

(ii) ha a értéke 2, és két R² egymástól eltérő, akkor ezek kombinációja 1–3 szénatomos alkil- és hidroxilcsoport, fenilcsoport és hidrogénatom, vagy fenil-(1–3 szénatomos)alkoxi-csoport és hidrogénatom, továbbá az (A) általános képlet –N(H)– csoportjával szomszédos szénatomhoz hidroxil- és fenil-alkoxi-csoport közvetlenül nem kapcsolódhat, és ha a értéke 1 és két R² jelentése azonos, akkor ezek hidrogénatomok, és (iii) ha a értéke 3 és három R² a fenti csoportba tartozó tagok közül kettő vagy több kombinációja, akkor ez a kombináció egy fenilcsoport és két hidrogénatom, és ha a értéke 3 és három R² azonos, akkor ezek hidrogénatomok, és

(4) ha R³ jelentése (XXI) vagy (XI) képletű csoport és a értéke 1 vagy 2, akkor R² jelentése hidrogénatom,

és

ha B jelentése (X), (XI), (XII), (XIII), (XIV), (XV) vagy (XVI) képletű csoport vagy H₃C–S– csoport, akkor

R''' jelentése (XXII) vagy (XXIII) képletű csoport.

Természetesen az (I) általános képletű vegyületekhez soroljuk savaddíciós sóikat is.

A B szubsztituensként nem piridint tartalmazó találmány szerinti vegyületek az (I') általános képletű karboximid-amid-származékok. Ebben a képletben

X'' jelentése (X), (XI), (XII), (XIII), (XIV), (XV) vagy (XVI) képletű csoport vagy H₃C–S– képletű csoport,

és

R'' jelentése (XXII) vagy (XXIII) képletű csoport.

Az (I) általános képletű vegyületek előállítására a későbbiek során ismertetendő eljárásban köztiterméként használt (II) általános képletű N-ciano-piridin-karboximidát-származékok új vegyületek. A (II) általános képletben X jelentése hidrogén- vagy klóratom, és R' 1–5 szénatomos alkilcsoport.

Az (I) általános képletű vegyületeket tehát a találmány értelmében úgy állítjuk elő, hogy valamely (III) általános képletű ciano-piridin-származékot egy R'–OH általános képletű alkohollal – a képletben R' jelentése 1–5 szénatomos alkilcsoport – és nátrium-hidriddel vagy egy R'''–ONa általános képletű nátrium-alkohollal – a képletben R''' jelentése R' jelentésével nem feltétlenül azonos 1–5 szénatomos alkilcsoport – reagáltatunk, amikor egy (IV) általános képletű vegyületet kapunk, amelyet azután cianamiddal reagáltatunk pufferoldatban 5,0 és 6,0 közötti pH-értéken, majd egy így kapott (II) általános képletű N-ciano-piridin-karboximidát-származékot valamely NH₂–R általános képletű aminvegyülettel reagáltatunk. Az említett képletekben X jelentése hidrogén- vagy klóratom, R' jelentése 1–5 szénatomos alkilcsoport és R jelentése a korábban megadott.

Miként említettük, a találmány szerinti eljárással előállítható (A) általános képletű karboximid-amid-

származékok felhasználhatók többek között mint a káliumcsatornát aktiváló ágensek, vérnyomáscsökkentők, ischaemiás szívbetegedések kezelésére alkalmas ágensek, perifériális keringési rendellenességek és agyi keringési rendellenességek kezelésére alkalmas ágensek, trombózis kezelésére alkalmas ágensek és anti-asztmatikumok. Ezek a hatások elsősorban az (I) általános képletű piridin-karboximid-amid-származékokra és gyógyászati lag elfogadható savaddíciós sókra jellemzők. Az N'-helyzetben alkilcsoporttal szubsztituált N-ciano-N'-szubsztituált karboximid-amid-származékok és savaddíciós sóik elsősorban vérnyomáscsökkentők.

Közelebbről a találmány szerinti eljárással előállított karboximid-amid-származékoknak értágító és vérnyomáscsökkentő hatásuk van, míg a piridin-szubsztituenst is tartalmazó találmány szerinti karboximid-amid-származékoknak továbbá káliumcsatornát aktiváló hatásuk is van.

Az elmondottakon túlmenően jelentkezik a találmány szerinti eljárással előállított vegyületek alkalmazása esetén a koszorúér-tágító hatás, kardioprotektív hatás, a perifériális véredények ellenállását csökkentő hatás, agyi értágító hatás, a vérlemezék aggregálódását gátló hatás és bronchodilatatív, azaz hörgőtágító hatás.

A szakember számára meglepőnek kell tekintünk, hogy a találmány szerinti eljárással előállított karboximid-amid-származékoknak ilyen jelentős, ráadásul szerteágazó gyógyhatásuk van.

A következőkben a találmány szerinti eljárással előállítható (A) általános képletű vegyületek közül az (I) általános képletű N-ciano-N'-szubsztituált piridin-karboximid-amid-származékok előállítását ismertetjük. Visszatérve az (I) általános képlet helyettesítőire, R¹ jelentésében az 5-8 szénatomos alkilcsoport egyenes vagy elágazó láncú, előnyösen elágazó láncú lehet. A nitroxilcsoporttal szubsztituált alkilcsoport R¹ jelentésében előnyösen tehát 2 vagy 3 szénatomot tartalmaz. Ilyen esetben egy vagy több, előnyösen 1 vagy 2 nitroxilcsoportot tartalmazhat. A nitroxilcsoport kapcsolódhat tetszőlegesen primer, szekunder vagy terciér szénatomhoz, előnyösen azonban a nitroxilcsoport primer szénatomhoz kötődik.

R² jelentésében a fenil-alkoxi-csoport előnyösen fenetil-oxi-, 3-fenil-propoxi- vagy benzil-oxi-csoport, különösen előnyösen benzil-oxi-csoport lehet.

Ha R² helyettesítők közül 2 vagy több egyidejűleg jelenik meg a molekulában, akkor ezek a helyettesítők azonosak vagy különbözőek lehetnek a fent említett csoportok közül. R⁵ is jelenthet az említett csoportok közül egy vagy több tagot. Ha egyidejűleg a molekulában 2 vagy több R⁵ helyettesítő van jelen, akkor ezek azonosak vagy eltérők lehetnek. Ha R⁵ jelentése fenil-alkoxi-csoport, akkor ez a csoport előnyösen fenetil-oxi-, 3-fenil-propoxi- vagy benzil-oxi-csoport, különösen előnyösen benzil-oxi-csoport. A fenil-alkil-amino-csoport előnyösen egy fenetil-amino-, 3-fenil-propil-amino- vagy benzil-amino-csoport, különösen előnyösen benzil-amino-csoport lehet. A halogénatom bármely halogénatom lehet, így például előnyösen fluor-, klór- vagy brómatom.

Az (I) általános képletű N-ciano-N'-szubsztituált piridin-karboximid-amid-származékok bázikus nitrogénatomot tartalmaznak és ezért savaddíciós sókat képezhetnek. Az ilyen savaddíciós sók képzésére alkalmas savakra említhetünk szerves savakat, így például hidrogén-kloridot, kénsavat, salétomsavat vagy foszforsavat, valamint szerves savakat, így például ecetsavat, propionsavat, maleinsavat, oleinsavat, palmitinsavat, citromsavat, borostyánkősavat, borkősavat, fumar-savat, glutaminsavat, pantoténsavat vagy lauril-szulfonsavat. Szakember számára fölösleges megemlíteni, hogy ha savaddíciós só használunk gyógyászati hatóanyagként, akkor az alkalmazott savnak gyógyászati lag elfogadhatónak kell lennie.

A találmány szerinti eljárással előállítható (I) általános képletű N-ciano-N'-szubsztituált piridin-karboximid-amid-származékokra példaképpen a következőkben felsorolt (1)-(53) számú vegyületeket említhetjük meg.

- (1) N-ciano-N'-(2-nitroxi-etil)-2-piridin-karboximid-amid
- (2) N-ciano-N'-(2,2-dimetil-propil)-2-piridin-karboximid-amid
- (3) N-ciano-N'-(1,2,2-trimetil-propil)-2-piridin-karboximid-amid
- (4) N-ciano-N'-fenil-2-piridin-karboximid-amid
- (5) N-ciano-N'-(4-metoxi-fenil)-2-piridin-karboximid-amid
- (6) N-ciano-N'-(4-metil-benzil)-2-piridin-karboximid-amid
- (7) N-ciano-N'-(4-klór-benzil)-2-piridin-karboximid-amid
- (8) N-ciano-N'-/4-(trifluor-metil)-benzil/-2-piridin-karboximid-amid
- (9) N-ciano-N'-/2-(4-metil-fenil)-etil/-2-piridin-karboximid-amid
- (10) N-ciano-N'-/2-(4-klór-fenil)-etil/-2-piridin-karboximid-amid
- (11) N-ciano-N'-(2-hidroxi-1-metil-2-fenil-etil)-2-piridin-karboximid-amid
- (12) N-ciano-N'-(2-tienil-metil)-2-piridin-karboximid-amid
- (13) N-ciano-N'-(2-nitroxi-etil)-3-piridin-karboximid-amid
- (14) N-ciano-N'-(3-nitroxi-propil)-3-piridin-karboximid-amid
- (15) N-ciano-N'-(3,3-dimetil-butil)-3-piridin-karboximid-amid
- (16) N-ciano-N'-(4-metil-fenil)-3-piridin-karboximid-amid
- (17) N-ciano-N'-benzil-3-piridin-karboximid-amid
- (18) N-ciano-N'-(4-metil-benzil)-3-piridin-karboximid-amid
- (19) N-ciano-N'-(4-metoxi-benzil)-3-piridin-karboximid-amid
- (20) N-ciano-N'-/4-(dimetil-amino)-benzil/-3-piridin-karboximid-amid
- (21) N-ciano-N'-/4-(trifluor-metil)-benzil/-3-piridin-karboximid-amid
- (22) N-ciano-N'-(4-klór-benzil)-3-piridin-karboximid-amid

- (23) N-ciano-N'-(4-nitro-benzil)-3-piridin-karboximid-amid
- (24) N-ciano-N'-(3,4-diklór-benzil)-3-piridin-karboximid-amid
- (25) N-ciano-N'-/3,5-bisz(trifluor-metil)-benzil/-3-piridin-karboximid-amid 5
- (26) N-ciano-N'-/3-(benzil-oxi)-benzil/-3-piridin-karboximid-amid
- (27) N-ciano-N'-(2-fenil-etil)-3-piridin-karboximid-amid 10
- (28) N-ciano-N'-/2-(2-metoxi-fenil)-etil/-3-piridin-karboximid-amid
- (29) N-ciano-N'-/2-(2-klór-fenil)-etil/-3-piridin-karboximid-amid
- (30) N-ciano-N'-/2-(4-klór-fenil)-etil/-3-piridin-karboximid-amid 15
- (31) N-ciano-N'-/2-(4-(benzil-amino)-fenil)-etil/-3-piridin-karboximid-amid
- (32) N-ciano-N'-/2-(4-nitro-fenil)-2-piridin-karboximid-amid 20
- (33) N-ciano-N'-(3-fenil-propil)-3-piridin-karboximid-amid
- (34) N-ciano-N'-(difenil-metil)-3-piridin-karboximid-amid
- (35) N-ciano-N'-(1,2-difenil-etil)-3-piridin-karboximid-amid 25
- (36) N-ciano-N'-(2,2-difenil-etil)-3-piridin-karboximid-amid
- (37) N-ciano-N'-(3,3-difenil-propil)-3-piridin-karboximid-amid 30
- (38) N-ciano-N'-/2-(benzil-oxi)-2-fenil-etil/-3-piridin-karboximid-amid
- (39) N-ciano-N'-/2-(3,4-(dibenzil-oxi)-fenil)-etil/-3-piridin-karboximid-amid
- (40) N-ciano-N'-/3-(2,6-dimetoxi-piridin)-3-piridin-karboximid-amid 35
- (41) N-ciano-N'-(2-nitroxi-etil)-4-piridin-karboximid-amid
- (42) N-ciano-N'-(3-nitroxi-propil)-4-piridin-karboximid-amid 40
- (43) N-ciano-N'-fenil-4-piridin-karboximid-amid
- (44) N-ciano-N'-(3,4-diklór-benzil)-4-piridin-karboximid-amid
- (45) N-ciano-N'-/4-(metil-tio)-benzil/-4-piridin-karboximid-amid 45
- (46) N-ciano-N'-/3-(benzil-oxi)-benzil/-4-piridin-karboximid-amid
- (47) N-ciano-N'-/2-(4-klór-fenil)-etil/-4-piridin-karboximid-amid
- (48) N-ciano-N'-/2-(2-metoxi-fenil)-etil/-4-piridin-karboximid-amid 50
- (49) N-ciano-N'-/2-(fenil-tio)-etil/-4-piridin-karboximid-amid
- (50) N-ciano-N'-/2-(4-nitro-fenil)-2-nitroxi-etil/-4-piridin-karboximid-amid 55
- (51) N-ciano-N'-/1-metil-2-(4-nitro-fenil)-2-nitroxi-etil/-4-piridin-karboximid-amid
- (52) N-ciano-N'-(2-nitroxi-etil)-3-(6-klór-piridin)-karboximid-amid
- (53) N-ciano-N'-(2-fenil-etil)-3-(6-klór-piridin)-karboximid-amid.
- A fentiekben felsorolt, az (Ia) általános képlet alá eső vegyületek R szubsztituensei a következőképpen azonosíthatók.

(Ia) általános képletű vegyületek

A vegyület száma	A képlet száma
(1)	(XXIII)
(2)	(XXIV)
(3)	(XXV)
(4)	(XXVI)
(5)	(XXVII)
(6)	(XXVIII)
(7)	(XXIX)
(8)	(XXX)
(9)	(XXXI)
(10)	(XXXII)
(11)	(XXXIII)
(13)	(XXIII)
(14)	(XXXV)
(15)	(XXXVI)
(16)	(XXXVII)
(17)	(XXXVIII)
(18)	(XXVIII)
(19)	(XXXIX)
(20)	(XL)
(21)	(XXX)
(22)	(XXIX)
(23)	(XLI)
(24)	(XLII)
(25)	(XLIII)
(26)	(XLIV)
(27)	(XLV)
(28)	(XLVI)
(29)	(XLVII)
(30)	(XXXII)
(31)	(XLVIII)
(32)	(XLIX)
(33)	(L)
(34)	(LI)
(35)	(LII)
(36)	(LIII)
(37)	(LIV)
(38)	(LV)
(39)	(LVI)
(40)	(LVII)

Táblázat (folytatás)

A vegyület száma	A képlet száma
(41)	(XXIII)
(42)	(XXXV)
(43)	(XXVI)
(44)	(XLII)
(45)	(LVIII)
(46)	(XLIV)
(47)	(XXXII)
(48)	(XLVI)
(49)	(LIX)
(50)	(LX)
(51)	(LXI)
(52)	(XXIII)
(53)	(XLV)

Miként említettük, a (II) általános képletű alkil-N-ciano-piridin-karboximidát-származékok új vegyületek és felhasználhatók köztitermékeként a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek vagy savaddíciós sóik előállításában.

A (II) általános képletben R' jelentésében az alkilcsoport egyenes vagy elágazó láncú lehet. Különösen előnyös az izopropilcsoport.

A (II) általános képletű köztitermékekre példaképpen a következőkben felsorolásra kerülő (54)–(58) számú vegyületeket említhetjük.

A vegyület száma	A vegyület neve
(54)	metil-N-ciano-2-piridin-karboximidát
(55)	izopropil-N-ciano-2-piridin-karboximidát
(56)	izopropil-N-ciano-3-piridin-karboximidát
(57)	izopropil-N-ciano-4-piridin-karboximidát
(58)	izopropil-N-ciano-3-(6-klór-piridin)-karboximidát

Ezeket a vegyületeket a következő szerkezeti képletekkel jellemezzük.

A vegyület száma	Szerkezeti képlet száma
(54)	(LXII)
(55)	(LXIII)
(56)	(LXIV)
(57)	(LXV)
(58)	(LXVI)

Visszatérve az (I) általános képletű N-ciano-N'-szubsztituált piridin-karboximid-amid-származékok előállítására, ezek a találmány értelmében a következő két tipikus, az (i) és (ii) reakcióvázlatokban bemutatott módszerrel állíthatók elő.

Az (i) reakcióvázlat értelmében úgy járunk el, hogy valamely (III) általános képletű ciano-piridin-származékot a bemutatott módon valamely (II) általános képletű N-ciano-piridin-karboximidát-származékká alakítunk át, amelyet azután egy megfelelő aminvegyülettel reagáltatunk. Az (ii) reakcióvázlat értelmében valamely (V) általános képletű amidvegyületet ismert módon egy (VI) általános képletű tioamidszármazékká alakítunk, és az utóbbit ezt követően cianamiddal (NH₂CN) reagáltatjuk foszfor-oxid-triklorid és egy tercier amin jelenlétében. Az R helyén nitroxilcsoportot tartalmazó vegyületek azonban nem állíthatók elő az (ii) reakcióvázlatban bemutatott módon. Ezekben a reakcióvázlatokban egyébként R, R' és X jelentése a korábban megadott. Az egyszerűség kedvéért a következőkben az (i) és (ii) reakcióvázlatokban bemutatott módszereket (i), illetve (ii) eljárásoknak nevezzük.

A következőkben először az (i) eljárást ismertetjük. (a) (IV) általános képletű vegyületek előállítása (III) általános képletű vegyületekből

Valamely (III) általános képletű ciano-piridin-vegyületet nátrium-hidriddel vagy az alkalmazott, R'OH általános képletű alkoholnak megfelelő, R'ONa általános képletű nátrium-alkoholáttal reagáltatunk R'OH általános képletű alkoholban, amikor egy (IV) általános képletű imidátvegyületet kapunk. Ennél a reagáltatásnál a nátrium-hidrid vagy a nátrium-alkoholát mennyisége katalitikus, és általában a reagáltatást végrehajthatjuk úgy, hogy nátrium-hidridből vagy nátrium-alkoholáttól előnyösen 0,01–0,5 mólt, különösen előnyösen 0,02–0,2 mólt használunk 1 mol ciano-piridin kiindulási anyagra vonatkoztatva.

A reagáltatáshoz használható R'OH általános képletű alkoholok lehetnek egyenes, elágazó láncú vagy gyűrűs alkoholok, így például használhatjuk a metanolt, etanolt, n-propanolt, izopropanolt, n-butanolt, izobutanolt, terc-butanolt, ciklopentanolt, ciklohexanolt vagy az n-oktanolt.

Az alkohol egyidejűleg a reagáltatáshoz oldószerként is szolgálhat, vagy pedig csak mint reagenst használjuk más oldószerek jelenlétében. Ha az alkohol a reakcióhoz oldószerként is szolgál, akkor általában 1 mol ciano-piridin kiindulási anyagra vonatkoztatva 10–50 mol mennyiségben használjuk. Ha viszont az alkoholt más oldószerek jelenlétében használjuk, akkor előnyösen 1–5 mólt használunk 1 mol ciano-piridin kiindulási anyagra vonatkoztatva. A reagáltatáshoz oldószerként célszerűen aprotikus oldószereket, így például hexánt, benzolt, toluolt, dietil-étert, petrolétert, tetrahidrofuránt vagy N,N-dimetil-formamidot használunk. A reakció-hőmérséklet előnyösen 0 °C és 50 °C közötti, különösen előnyösen szobahőmérséklet körüli lehet.

Az említett reakciókörülmények között a reakció-idő rendszerint 3–24 óra.

Az ekkor képződött (IV) általános képletű imidátvegyületeket azonnal felhasználhatjuk a következő reakciólépésben elkülönítés és tisztítás nélkül.

(b) (IV) általános képletű vegyületek (II) általános képletű vegyületekké alakítása

Ennél a reagáltatásnál valamely (IV) általános képletű imidátvegyületet ciánamiddal reagáltatunk pufferoldatban, előnyösen foszfátpufferoldatban, hogy egy (II) általános képletű N-ciano-piridin-karboximidát-származékot állítsunk elő.

A ciánamidot előnyösen 1 mol (IV) általános képletű imidátvegyületre vonatkoztatva legalább moláris mennyiségben, különösen előnyösen 2–3 mólnyi mennyiségben használjuk. A reagáltatást pufferoldatban, előnyösen egy foszfátpufferoldatban hajtjuk végre, így a pH-érték előnyösen 5,0 és 6,0, különösen előnyösen 5,2 és 5,6 közötti. A pufferoldat koncentrációja előnyösen 0,5–4 mol. Ha foszfátpufferoldatot használunk, akkor a pufferoldat komponenseinek mindegyikét, azaz a nátrium-hidrogén-foszfátot és a nátrium-dihidrogén-foszfátot előnyösen 1 mol (IV) általános képletű vegyületre vonatkoztatva legalább 1 mólnyi mennyiségben hasznosítjuk abból a célból, hogy kielégítő pufferkapacitás legyen biztosítva. A reakció-hőmérséklet előnyösen 0 °C és 50 °C közötti, különösen előnyösen szobahőmérséklet körüli.

Ilyen körülmények között a (IV) általános képletű imidátszármazékok általában 2–12 órán belül átalakulnak a kívánt (II) általános képletű N-ciano-piridin-karboximidát-származékokká.

Ami az így kapott (II) általános képletű N-ciano-piridin-karboximidát-származékok elkülönítését és tisztítását illeti, e célra a szintetikus szerves kémiából jól ismert módszereket, így például kristályosítást, desztillálást vagy szilikagélen mint hordozón végzett oszlopkromatográfiás tisztítást alkalmazhatjuk.

(c) A (II) általános képletű vegyületek (I) általános képletű vegyületekké alakítása

Az (I) általános képletű N-ciano-N'-szubsztituált piridin-karboximid-amid-származékok előállíthatók valamely (II) általános képletű N-ciano-piridin-karboximidát-származék és egy megfelelő aminvegyület reagáltatása útján.

1 mol (II) általános képletű N-ciano-piridin-karboximidát-származékra vonatkoztatva az aminvegyületet legalább 1 mólnyi mennyiségben, különösen előnyösen 1–2 mólnyi mennyiségben hasznosítjuk. A reagáltatást rendszerint oldószerben hajtjuk végre. Oldószerként e célra használhatunk például metanolt, etanolt, diklór-metánt, kloroformot, szén-tetrakloridot, dioxánt, tetrahydrofuránt vagy vizet, különösen előnyösen metanolt. A reakció-hőmérséklet 0 °C és az alkalmazott oldószer forráspontja közötti lehet, különösen előnyösen szobahőmérséklet körüli.

Az említett reakciókörülmények között a reakcióidő 5 perc és 24 óra közötti időn belül teljes. Az (I) általános képletű célvegyületek elkülönítését és tisztítását ugyanúgy végezhetjük, mint a (II) általános képletű N-ciano-piridin-karboximidát-származékokét.

Az (I) általános képletű vegyületek szokásos módon alakíthatók át savaddíciós sókká. Az e célra használatos savak ugyanazok, mint amelyeket a korábbiakban már említettünk.

A következőkben a (ii) eljárást ismertetjük.

(a) Az (V) általános képletű vegyületek (VI) általános képletű vegyületekké alakítása

A szakirodalomból jól ismert módszerekkel előállítható (V) általános képletű amidvegyületeket a (VI) általános képletű tioamidszármazékokká a szakirodalomból jól ismert tiokarbonilező reagenszeket, például foszfor-pentaszulfidot vagy Lawesson-reagenst használva ugyancsak jól ismert módon [lásd: Tetrahedron, 35, 2433 (1979)] alakíthatjuk át.

(b) A (VI) általános képletű vegyületek (I) általános képletű vegyületekké alakítása

A (VI) általános képletű tioamidszármazékokat ciánamiddal (NH_2CN) reagáltatjuk foszfor-oxid-triklorid és egy tercier amin jelenlétében az (I) általános képletű N-ciano-N'-szubsztituált piridin-karboximid-amid-származékok előállítására. A reagáltatáshoz 1 mol (VI) általános képletű tioamidszármazékra vonatkoztatva a ciánamidot legalább 1 mol vagy több, előnyösen 3 mol vagy több, különösen előnyösen 5–15 mol mennyiségben használjuk.

Bár a reagáltatást – miként említettük – foszfor-oxid-triklorid jelenlétében hajtjuk végre, dolgozhatunk azonban nemcsak ennek a reagensnek, hanem például foszfor-pentoxidnak, foszfor-pentakloridnak, tionil-kloridnak vagy szulfuril-kloridnak a jelenlétében is. Egy ilyen reagenst 1 mol (VI) általános képletű tioamidszármazékra vonatkoztatva célszerűen legalább 1 mólnyi mennyiségben, előnyösen 1–2 mólnyi mennyiségben hasznosítunk. A reagáltatást végrehajthatjuk egy tercier amin jelenlétében is. Tercier aminként használhatunk például trietil-amint vagy diizopropil-etil-amint. 1 mol (VI) általános képletű tioamidszármazékra vonatkoztatva előnyösen 1–2 mol tercier amint használunk.

A reagáltatást rendszerint oldószerben hajtjuk végre. E célra oldószerként használhatunk például acetonnitrilt, benzolt, hexánt, toluolt, diklór-metánt, kloroformot, szén-tetrakloridot, dioxánt, tetrahydrofuránt vagy N,N-dimetil-formamidot. Különösen előnyösen acetonnitrilt hasznosítunk.

A reakció-hőmérséklet előnyösen szobahőmérséklet és az alkalmazott oldószer forráspontjának megfelelő hőmérséklet közötti, különösen előnyösen 80 °C és 110 °C közötti lehet.

Az említett reakciókörülmények között a reakció rendszerint 6–24 órán belül teljes.

A célvegyületként kapott N-ciano-N'-szubsztituált piridin-karboximid-amid-származékokat ugyanúgy különíthetjük el és tisztíthatjuk, illetve ugyanúgy alakíthatjuk át savaddíciós sókká, mint ahogy azt az (i) eljárásnál ismertettük.

A következőkben az (I) általános képletű piridin-karboximid-amid-származékok gyógyászati hasznosítását ismertetjük.

(1) Káliumcsatornát aktiváló ágens

Miként a későbbiekben ismertetésre kerülő 1)–2. referenciapélda eredményeiből kitűnik, az (I) általános képletű vegyületek a káliumcsatornát aktiváló hatásúak, és így felhasználhatók ilyen ágensekként.

(2) Vérnyomáscsökkentő ágens

Miként a következőkben ismertetésre kerülő 1)–3. és 1)–4. referenciapéldák eredményeiből kitűnik, az (I) általános képletű vegyületek erős vérnyomáscsökkentő hatást fejtenek ki spontán magas vérnyomásban szenvedő patkányoknál intravénás vagy orális beadás esetén. Ráadásul ezek a vegyületek csökkentik még igen alacsony dózisokban is kutyáknál a vérnyomást, miként ez kitűnik az 1)–5. referenciapéldából. Így tehát az (I) általános képletű vegyületek vérnyomáscsökkentő ágensekként használhatóak.

(3) Ischaemiás szív megbetegedés kezelésére alkalmazható terápiás ágens

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek szignifikánsan csökkentik a koszorúéri véráramot patkányból izolált szívben a nicorandil referenciavegyülethez képest, miként ez kitűnik az 1)–6. referenciapéldából. Miként az 1)–7. referenciapéldában megadott eredményekből látszik, a találmány szerinti vegyületek vérnyomáscsökkentő hatásúak, és ugyanakkor folyamatosan növelik a koszorúérben a véráramot, ráadásul mindezek a hatásai erősebbek, mint a nicorandil megfelelő hatásai. Ugyanakkor ezek a hatások folyamatosan megfigyelhetők intraduodenális beadás esetén is, miként ez kitűnik az 1)–8. példából.

A találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületek erős gátlóhatást fejtenek ki 3,4-DAP elnevezésű vegyülettel kiváltott ritmikus összehúzódnás esetén (így modellezhető az angina pectoris), miként ez kitűnik az 1)–9. referenciapéldából, ráadásul jóval hatásosabbak, mint a nicorandil patkányokon modellezett angina pectoris esetében, miként ez látható az 1)–10. referenciapéldából. Ráadásul – miként ez az 1)–11. referenciapélda eredményeiből látható – az (I) általános képletű vegyületek ischaemiát követő úgynevezett reperfüzió, azaz vérrel való újraátömlesztés esetén kardioprotektív hatást is mutatnak.

Miként a fentiekben ismertetett eredményekből nyilvánvaló, a találmány szerinti eljárással előállítható (I) általános képletű vegyületek felhasználhatók ischaemiás szív megbetegedések, így például angina pectoris vagy miokardiális infarktus kezelésére.

(4) A perifériális vérkeringést javító terápiás ágens

Intraduodenális beadással a találmány szerinti eljárással előállítható (I) általános képletű vegyületek csökkentik a totális perifériális ellenállást, miként ez látható az 1)–8. referenciapéldából. Miként az eredményekből kitűnik, ezek a vegyületek tehát felhasználhatók a perifériális vérkeringést javító ágensekként.

(5) Az agyi vérkeringést javító terápiás ágensek

Az (I) általános képletű vegyületek agyi értágító hatást fejtenek ki, miként ez látható az 1)–12. referenciapéldából, illetve hypoxia esetén növelik a túlélési időt, miként ez látható az 1)–13. referenciapéldából. Ezek az eredmények egyértelműen azt mutatják, hogy az (I) általános képletű vegyületek felhasználhatók az agyi keringés javítására.

(6) Trombózis elleni terápiás ágens

A találmány szerinti eljárással előállítható (I) általános képletű vegyületek gátolják a vérlemezkék aggregálódását, illetve elősegítik azok szétválását, miként ez

látható az 1)–14. referenciapéldából. Ezek az eredmények nyilvánvalóvá teszik, hogy az (I) általános képletű vegyületek felhasználhatók trombózis kezelésére.

(7) Antiasztmatikum

Az (I) általános képletű vegyületek nemcsak a véreredények simaizomzatait lazítják, hanem a tüdő simaizomzatait, miként ez látható az 1)–15. referenciapéldából. Ezeknek az eredményeknek az alapján tehát nyilvánvaló, hogy az (I) általános képletű vegyületek felhasználhatók antiasztmatikumokként.

Ha az (I) általános képletű vegyületeket vérnyomás csökkentésére, ischaemiás szív megbetegedések kezelésére, a perifériális vagy az agyi keringés javítására, trombózis ellen vagy antiasztmatikumokként hasznosítjuk, akkor beadhatók például orálisan, parenterálisan (intramuszkulárisan, intravénásan, szubkután vagy perkután), vagy pedig szublingvális tabletták vagy kúpok formájában.

Szakember számára nyilvánvaló, hogy az (I) általános képletű vegyületek dózisa és beadásának módja számos tényezőtől, így például a kezelendő beteg állapotától, testtömegétől és érzékenységtől, továbbá a beadás időpontjától, az egyidejűleg alkalmazott egyéb hatóanyagoktól és a megbetegedés jellegétől és súlyosságától függően változhat. Adott körülmények között a legmegfelelőbb dózis, illetve a legkedvezőbb beadási időpont meghatározható az orvosok számára jól ismert módon. A dózis általában felnőtt esetén naponta 0,1–200 mg, előnyösen 0,1–100 mg, különösen előnyösen 0,5–30 mg.

Ha az (I) általános képletű vegyületeket orálisan adjuk be, akkor alkalmazhatjuk például tabletták, granulák, porok vagy kapszulák formájában ezeket a vegyületeket. Ha parenterális beadásra kerül sor, akkor injekciókat vagy szuszpenziókat hasznosítunk. Ezeknek a gyógyászati készítményeknek az előállítása során szokásos segédanyagokat, így például kötőanyagokat, szétesést elősegítő anyagokat, csúsztatókat vagy stabilizátorokat hasznosíthatunk. Kívánt esetben a gyógyászati készítményekhez egyéb hatóanyagokat is keverhetünk.

A legjellegzetesebb gyógyászati segédanyagokra példaképpen megemlíthetjük a laktózt, keményítőt, kristályos cellulózt, mannitot, maltózt, kalcium-hidrogén-foszfátot, könnyű vízmentes kovasavat vagy a kalcium-karbonátot, a kötőanyagokra például a keményítőt, poli(vinil-pirrolidon)-t, hidroxipropil-cellulózt, etil-cellulózt, karboxi-metil-cellulózt vagy a gumiarábikumot, a szétesést elősegítő szerekre például a keményítőt vagy a kalcium-karboxi-metil-cellulózt, a csúsztatószerre például a magnézium-sztearátot, a talkumot vagy a keményített olajokat, illetve a stabilizálószerre például a laktózt, mannitot, maltózt, poliszorbátokat, Macrogolokat, valamint a polietoxilezett keményített török vöröslaját.

Ezek a gyógyászati készítmények előállíthatók például tabletták, granulák, kapszulák vagy injekciók formájában az említett komponensek felhasználásával.

Az (A) általános képletre hivatkozva a B helyettesítőként piridint nem tartalmazó találmány szerinti vegyületek, azaz az N-ciano-N'-szubsztituált karboximidamid-származékok az (I') általános képlettel jellemez-

hetők. Ebben a képletben X'' és R'' jelentése a korábban megadott.

Ha X'' jelentése (X) vagy (XV) képletű csoport, akkor az (I') általános képletű vegyületek előállíthatók savaddíciós sóik formájában is. Az e célra alkalmazható savak ugyanazok, mint amelyeket az N-ciano-N'-szubsztituált piridin-karboximid-amid-származékok esetében használunk. Ilyen vonatkozásban szakember számára nyilvánvaló, hogy ha hatóanyagként egy savaddíciós só kívánunk alkalmazni, akkor előállításához gyógyszerilag elfogadható savat kell alkalmaznunk.

Az (I') általános képletű N-ciano-N'-szubsztituált karboximid-amid-származékokra reprezentatív példaként az (59)–(70) számú vegyületeket soroljuk fel.

A vegyület száma	A vegyület neve
(59)	N-ciano-N'-(2-nitroxi-etil)-3-kinolin-karboximid-amid
(60)	N-ciano-N'-(2-fenil-etil)-3-kinolin-karboximid-amid
(61)	N-ciano-N'-(2-nitroxi-etil)-pirazin-karboximid-amid
(62)	N-ciano-N'-(2-nitroxi-etil)-2-furán-karboximid-amid
(63)	N-ciano-N'-(2-fenil-etil)-2-furán-karboximid-amid
(64)	N-ciano-N'-(2-nitroxi-etil)-3-furán-karboximid-amid
(65)	N-ciano-N'-(2-fenil-etil)-3-furán-karboximid-amid
(66)	N-ciano-N'-(2-nitroxi-etil)-2-tiofén-karboximid-amid
(67)	N-ciano-N'-(2-fenil-etil)-2-tiofén-karboximid-amid
(68)	N-ciano-N'-(2-fenil-etil)-3-tiofén-karboximid-amid
(69)	N-ciano-N'-(2-fenil-etil)-4-ciano-fenil-karboximid-amid
(70)	3-ciano-2-metil-1-(2-nitroxi-etil)-izotioikarbamid

Ezek a vegyületek a következőkben felsorolt szerkezeti képletekkel azonosíthatók.

A vegyület száma	A képlet száma
(59)	(LXVII)
(60)	(LXVIII)
(61)	(LXIX)
(62)	(LXX)
(63)	(LXXI)
(64)	(LXXII)
(65)	(LXXIII)
(66)	(LXXIV)

A vegyület száma	A képlet száma
(67)	(LXXV)
(68)	(LXXVI)
(69)	(LXXVII)
(70)	(LXXVIII)

Az (I') általános képletű N-ciano-N'-szubsztituált karboximid-amid-származékok a következőkben (i') és (ii') jelöléssel jelölt eljárásokkal állíthatók elő.

(i') eljárás

Az X'' helyén H₃C–S– képletű csoporttól eltérő csoportot tartalmazó (I') általános képletű vegyületek előállíthatók az (i') reakcióvázlatban bemutatott módon úgy, hogy valamely (II') általános képletű nitril először egy (IV') általános képletű ciano-imidát-vegyületé alakítunk át, majd az utóbbit egy aminvegyülettel reagáltatjuk. Az (i') reakcióvázlatban R⁴ alkilcsoportot jelent, míg X'' és R'' jelentése a korábban megadott. Az ezzel a módszerrel elő nem állítható vegyületekre példaképpen a 3-ciano-2-metil-1-(2-nitroxi-etil)-izotioikarbamidot említhetjük.

A következőkben az (i') reakcióvázlat szerinti reagáltatássorozatot részletesebben ismertetjük.

(a) A (II') általános képletű vegyületek (III') általános képletű vegyületekké alakítása

A (II') általános képletű nitrilvegyületeket nátrium-hidriddel vagy az alkalmazott, R'''OH általános képletű alkoholnak megfelelő nátrium-alkohollal reagáltatjuk az említett alkoholban, amikor egy (III') általános képletű imidátvegyületet kapunk. Az ehhez a reagáltatáshoz alkalmazott nátrium-hidrid vagy nátrium-alkoholát mennyisége katalitikus mennyiségű, azaz 1 mol nitrilre vonatkoztatva általában ezekből a reagensek közül 0,01–0,5 mólt, előnyösen 0,02–0,2 mólt használunk.

A reagáltatáshoz R'''OH általános képletű alkoholként használhatunk egyenes láncú vagy elágazó láncú vagy gyűrűs alkoholokat, így például metanolt, etanolt, n-propanolt, izopropanolt, n-butanolt, izobutanolt, terc-butanolt, ciklopentanolt, ciklohexanolt vagy n-oktanolt. Az alkohol egyidejűleg szolgálhat oldószerként is, vagy pedig csak mint reagenst használjuk egy másik oldószer jelenlétében. Ha az alkohol oldószerként is szolgál, akkor általában 1 mol nitrilre vonatkoztatva 10–50 mólnyi mennyiségben használjuk. Ha az alkoholt egy másik oldószerrel kombinációban használjuk, akkor mennyisége előnyösen 1–5 mol 1 mol nitrilre vonatkoztatva. Az ehhez a reagáltatáshoz alkalmazható oldószernek célszerűen aprotikus oldószernek, így például hexán, benzol, toluol, dietil-éter, petroléter vagy tetrahidrofuran. A reakció-hőmérséklet előnyösen 0 °C és 50 °C közötti, különösen előnyösen szobahőmérséklet körüli.

A fentiekben említett reakciókörülmények között a reakció általában 0,5 és 28 óra közötti időn belül teljes.

A (III') általános képletű imidátvegyületeket a reakció befejeződése után közvetlenül felhasználhatjuk a következő reakciólépésben, előzetes elkülönítés és tisztítás nélkül.

(b) (III') általános képletű vegyületek (IV') általános képletű vegyületekké alakítása

Valamely (III') általános képletű imidátvegyületet cianamiddal reagáltatunk pufferoldatban, előnyösen egy foszfátpufferoldatban, hogy egy (IV') általános képletű cianoimidátvegyületet kapjunk.

A cianamidot 1 mol imidátvegyületre vonatkoztatva előnyösen legalább 1 mólnyi mennyiségben, különösen előnyösen 2-3 mólnyi mennyiségben használjuk. A reagáltatást pufferoldatban, előnyösen egy foszfátpufferoldatban hajtjuk végre, így a pH előnyösen 5,0 és 6,5 közötti, különösen előnyösen 5,2 és 6,2 közötti. A pufferoldat koncentrációja előnyösen 0,5–4 mol, különösen előnyösen 1–3 mol. Ha foszfátpufferoldatot használunk, akkor ennek mindegyik komponense, így például a nátrium-hidrogén-foszfát és a nátrium-dihidrogén-foszfát előnyösen 1 mol imidátvegyületre vonatkoztatva legalább 1 mólnyi mennyiségben kerül felhasználásra kielégítő pufferkapacitás biztosítása céljából. A reakció-hőmérséklet előnyösen 0 °C és 50 °C közötti, különösen előnyösen szobahőmérséklet körüli.

Az említett reakciókörülmények között a (III') általános képletű imidátvegyületek általában 2 óra és 75 óra közötti időn belül alakíthatók át (IV') általános képletű cianoimidátvegyületekké.

Ami a terméként képződött (IV') általános képletű cianoimidátvegyületek elkülönítését és tisztítását illeti, e célra a szintetikus szerves kémiából jól ismert módszereket, így például kristályosítást, desztillálást vagy szilikagélen mint hordozón végrehajtott oszlopkromatografálást alkalmazhatunk.

(c) (IV') általános képletű vegyületek (I') általános képletű vegyületekké alakítása

Az (I') általános képletű N-ciano-N'-szubsztituált karboximid-amid-származékok úgy állíthatók elő, hogy valamely megfelelő (IV') általános képletű cianoimidátvegyületet egy megfelelő aminvegyülettel reagáltatunk.

1 mol (IV') általános képletű cianoimidátszármazékra vonatkoztatva az aminvegyületet előnyösen legalább 1 mólnyi, különösen előnyösen 1-2 mólnyi mennyiségben használjuk. A reagáltatást rendszerint oldószerben hajtjuk végre. E célra oldószerként használhatunk például metanolt, etanolt, diklór-metánt, kloroformot, szén-tetrakloridot, dioxánt vagy tetrahidrofuránt, különösen előnyösen metanolt. A reakció-hőmérséklet 0 °C és az alkalmazott oldószer forráspontjának megfelelő hőmérséklet közötti, előnyösen szobahőmérséklet körüli lehet.

Az említett reakciókörülmények között a reakció rendszerint 5 perc és 50 óra közötti időn belül teljes.

Az (I') általános képletű vegyületek elkülönítését és tisztítását a korábbiakban a (IV') általános képletű cianoimidátszármazékok elkülönítésével és tisztításával kapcsolatosan ismertetett módszerekkel hajthatjuk végre.

A (ii') eljárást a (ii') reakcióvázatban mutatjuk be. Ez az eljárás tulajdonképpen a találmány szerinti vegyületek közül a 3-ciano-2-metil-1-(2-nitroxi-etil)-izotio-karbamid előállítására szolgál, és lényege, hogy a dime-til-N-ciano-ditio-imino-karbonátot – amely az (V')

képlettel azonosítható – 2-nitroxi-etil-aminnal reagáltatjuk.

1 mol (V') képletű dimetil N-ciano-ditio-imino-karbonátra vonatkoztatva előnyösen legalább 1 mol 2-nitroxi-etil-amint, különösen előnyösen 1-2 mol 2-nitroxi-etil-amint használunk. A reagáltatást rendszerint oldószerben hajtjuk végre. E célra oldószerként előnyösen alkoholokat (így például metanolt, etanolt vagy izopropanolt) és aprotikus oldószereket, így például kloroformot, diklór-metánt, tetrahidrofuránt, benzolt vagy toluolt használhatunk. A reakció-hőmérséklet előnyösen az alkalmazott oldószer megszilárdulási pontja és 50 °C közötti, különösen előnyösen szobahőmérséklet körüli lehet. Ilyen reakciókörülmények között a reakcióidő 1–30 óra.

A reakcióelegyből a terméként képződött 3-ciano-2-metil-1-(2-nitroxi-etil)-izotio-karbamidot ugyanúgy különíthetjük el és tisztíthatjuk, mint ahogy a (IV') általános képletű cianoimidát-vegyületeket. Tisztítási módszerekként a szintetikus szerves kémiából olyan jól ismert módszereket említhetünk, mint a kristályosítás, desztillálás vagy szilikagél mint hordozót felhasználó kromatográfiás tisztítás.

Az (I') általános képletű vegyületek közül a bázikus nitrogénatomot tartalmazó vegyületek savaddíciós sóká alakíthatók jól ismert módon. A savaddíciós sók előállításához alkalmazható savakat a korábbiakban már felsoroltuk.

Miként a későbbiekben ismertetésre kerülő 2)–1. és 2)–2. referenciapéldákból kitűnik, az (I') általános képletű vegyületek értágító és vérnyomáscsökkentő hatásúak, így felhasználhatók értágítóként és vérnyomáscsökkentő ágensekként.

Ha valamely (I') általános képletű vegyületet értágítás vagy vérnyomás csökkentése céljából alkalmazzuk, akkor beadható orálisan, parenterálisan (intramuszkulárisan, intravénásan, szubkután vagy perkután), vagy szublingvális tablettá vagy kúp formájában.

Szakember számára érthető, hogy az (I') általános képletű vegyületek dózisa és beadásának módja számos tényezőtől függ, így például a kezelendő beteg testtölegétől, nemétől és érzékenységétől, továbbá a beadás időpontjától, az egyidejűleg adagolt egyéb gyógyszerektől, illetve természetesen a kezelendő tünet súlyosságától. A konkrét esetben alkalmazott dózist és beadási rendet a szakorvos a konkrét körülmények alapján határozza meg. A dózis általában felnőtt esetén napi mintegy 0,1–200 mg, előnyösen 0,5–100 mg.

Ha valamely (I') általános képletű vegyületet orálisan adagoljuk, akkor e célra használhatunk például tablettákat, granulákat, porokat vagy kapszulákat. Ha a beadás parenterálisan történik, akkor e célra injekciókat vagy szuszpenziókat alkalmazunk. Ezeknek a gyógyászati készítményeknek az előállításához lényegében ugyanazokat a segédanyagokat, kötőanyagokat, szétesést elősegítő anyagokat, csúsztatókat és stabilizátorokat használhatjuk, mint amelyeket az (I') általános képletű vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállításánál már felsoroltunk. Kívánt esetben a gyógyászati készítményekhez további hatóanyagokat is adagolhatunk.

A következőkben olyan referenciapéldákat ismertetünk, amelyek a találmány szerinti eljárással előállítható vegyületek gyógyászati hatékonyságát igazolják. Először az (I) általános képletű vegyületek hatékonyságát igazoló példák kerülnek ismertetésre.

1)–1. referenciapélda

Izolált patkány-aortákra kifejtett vazorelaxáns hatás

A kísérlet során vizsgáljuk a találmány szerinti eljárással előállított vegyületek fiziológiai aktivitását úgy, hogy izometrikusan mérjük izolált patkány-aorták feszültségét.

250–350 g tömegű, hím Wistar-patkányokból eltávolított mellkasi aortákat gyűrűs, mintegy 3 mm hosszú szegmensekre vágjuk, majd ezeket a gyűrűs szegmenseket olyan fürdőben helyezzük el, amely 10 ml Krebs–Ringer-oldatot tartalmaz, 37 °C-ra van termosztálva, illetve 95 térfogat% oxigéngázból és 5 térfogat% szén-dioxid-gázból álló eleggyel van kezelve. A fürdőben lévő készítményt hagyjuk ekvibrálódni mindaddig, míg a visszamaradó feszültség 1 g. A kiegyenlítődési időszakot követően a fürdőben lévő oldatot olyan izotóniás oldattal helyettesítjük, amely 40 mmol kálium-kloridot tartalmaz. Ez az oldat idézi elő a készítmény összehúzódását.

Miután a kálium-kloriddal kiváltott összehúzódás állandósul, a koncentrációhatást viszont a kísérleti vegyületek vonatkozásában meghatározzuk kumulatív adagolással.

A kísérleti vegyületek relaxációs hatását a kálium-kloriddal kiváltott összehúzódás százalékos gátlásaként adjuk meg. Az IC_{50} -értéket – amely a kálium-klorid által kiváltott összehúzódás 50%-os gátlásához szükséges koncentráció – a koncentrációhatás-görbéből az úgynevezett Probit-módszerrel számítjuk ki.

A kísérleti vegyületek és a kontrollvegyületek IC_{50} -értékét a következő táblázatban adjuk meg.

A kísérleti vegyület száma	IC_{50} -érték (mol)
(1)	$4,6 \times 10^{-6}$
(2)	$6,0 \times 10^{-5}$
(3)	$4,9 \times 10^{-5}$
(4)	$3,1 \times 10^{-5}$
(5)	$6,5 \times 10^{-5}$
(6)	$5,1 \times 10^{-5}$
(7)	$2,3 \times 10^{-5}$
(8)	$5,7 \times 10^{-5}$
(9)	$7,2 \times 10^{-5}$
(10)	$4,0 \times 10^{-5}$
(11)	$1,2 \times 10^{-5}$
(12)	$2,4 \times 10^{-5}$
(13)	$5,1 \times 10^{-5}$
(14)	$2,0 \times 10^{-5}$
(15)	$9,5 \times 10^{-5}$
(16)	$1,7 \times 10^{-5}$

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

A kísérleti vegyület száma	IC_{50} -érték (mol)
(17)	$6,6 \times 10^{-5}$
(18)	$2,2 \times 10^{-5}$
(19)	$3,7 \times 10^{-5}$
(20)	$7,8 \times 10^{-5}$
(21)	$7,0 \times 10^{-5}$
(22)	$2,2 \times 10^{-5}$
(23)	$9,8 \times 10^{-5}$
(24)	$2,1 \times 10^{-5}$
(25)	$2,4 \times 10^{-5}$
(26)	$2,3 \times 10^{-5}$
(27)	$4,0 \times 10^{-5}$
(28)	$7,0 \times 10^{-5}$
(29)	$3,8 \times 10^{-5}$
(30)	$4,3 \times 10^{-5}$
(31)	$1,6 \times 10^{-5}$
(32)	$7,8 \times 10^{-5}$
(33)	$9,5 \times 10^{-5}$
(34)	$3,8 \times 10^{-5}$
(35)	$1,8 \times 10^{-5}$
(36)	$1,6 \times 10^{-5}$
(37)	$2,8 \times 10^{-5}$
(38)	$6,8 \times 10^{-5}$
(39)	$4,8 \times 10^{-5}$
(40)	$4,0 \times 10^{-5}$
(41)	$1,2 \times 10^{-5}$
(42)	$2,0 \times 10^{-5}$
(43)	$5,2 \times 10^{-5}$
(44)	$1,9 \times 10^{-5}$
(45)	$4,9 \times 10^{-5}$
(46)	$3,0 \times 10^{-5}$
(47)	$4,0 \times 10^{-5}$
(48)	$7,3 \times 10^{-5}$
(49)	$6,2 \times 10^{-5}$
(50)	$1,4 \times 10^{-5}$
(51)	$1,3 \times 10^{-5}$
(52)	$1,1 \times 10^{-5}$
(53)	$7,7 \times 10^{-5}$
Kontrollvegyület	IC_{50} -érték (mol)
1. N-ciano-3-piridin-karboximid-amid	$4,0 \times 10^{-2}$
2. N-ciano-4-piridin-karboximid-amid	$1,8 \times 10^{-4}$

1)-2. referenciapéllda

Káliumcsatornát aktiváló hatás

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek közül az N-ciano-N'-(2-nitroxi-etil)-3-piridin-karboximid-amidot (13. vegyület), N-ciano-N'-benzil-3-piridin-karboximid-amidot (17. vegyület), N-ciano-N'-(2-fenil-etil)-3-piridin-karboximid-amidot (27. vegyület) és az N-ciano-N'-(2-nitroxi-etil)-4-piridin-karboximid-amidot (41. vegyület) vizsgáljuk a káliumcsatornát aktiváló hatásukra ⁸⁶Rubídiumizotópot (a továbbiakban ezt az izotópot a ⁸⁶Rb jelöléssel azonosítjuk) használva, mely izotóp a kálium jelzésére alkalmas radioizotóp [lásd: Journal of Physiology, 316, 33 (1981)].

250–350 g tömegű, him Wistar-patkányokat elpusztulásukig vértelenítünk, majd a mellkasi aortákat gyorsan izoláljuk. Az aortát hossztengele mentén felvágjuk és így lapos réteget készítünk. A réteget ezután ⁸⁶Rb-izotóppal telítjük úgy, hogy olyan Krebs–Ringer-oldatba helyezzük, amely 10 µCi/ml koncentrációban ⁸⁶Rb-izotópot tartalmaz. Az így kapott készítményt ezután 37 °C-on tartjuk 2 órán át, miközben 95 térfogat% oxigéngázból és 5 térfogat% szén-dioxid-gázból álló eleggyel kezeljük. Ezt követően a készítményt olyan Krebs–Ringer-oldatba helyezzük át, amely nem tartalmaz ⁸⁶Rb-izotópot, majd a fölös radioaktivitás eltávolítása céljából 18 percen át mosást végzünk úgy, hogy a mosóoldatot 2 percenként felfrissítjük. Végül a készítményt olyan Krebs–Ringer-oldatba helyezzük, amely az egyes kísérleti vegyületeket 10⁻⁴ mol koncentrációban tartalmazza, és ezután 8 percen át a készítményt ebben az oldatban állni hagyjuk.

A ⁸⁶Rb-eltávozás mértékét a készítményből minden egyes időszak után gamma-számlálóval meghatározzuk.

A kísérleti vegyület alkalmazása következtében az eltávolítási sebességben bekövetkező növekményt a kísérleti vegyület alkalmazását megelőzően bekövetkező eltávozáshoz képest százalékosan fejezzük ki.

A kísérleti vegyületek alkalmazása során a ⁸⁶Rb-eltávozási arányban bekövetkezett százalékos növekedést az alábbi táblázatban adjuk meg.

A vegyület száma	Az eltávozás százalékos növekedése
(13)	213,53
(17)	135,41
(27)	206,61
(41)	126,88

1)-3. referenciapéllda

Spontán magas vérnyomásban szenvedő patkányoknál intravénás beadáskor jelentkező, magas vérnyomást csökkentő hatás

A találmány szerinti eljárással előállítható vegyületek közül az N-ciano-N'-(2-nitroxi-etil)-2-piridin-karboximid-amid (1. vegyület), N-ciano-N'-(2-nitroxi-etil)-3-piridin-karboximid-amid (13. vegyület), N-ciano-N'-benzil-3-piridin-karboximid-amid (17. vegyület), N-ciano-N'-(2-fenil-etil)-3-piridin-karboximid-amid (27. vegyület), N-ciano-N'-2-(2-klór-fenil)-etil-

3-piridin-karboximid-amid (29. vegyület) és N-ciano-N'-(2-nitroxi-etil)-4-piridin-karboximid-amid (41. vegyület) magas vérnyomást csökkentő hatását spontán magas vérnyomásban szenvedő him patkányoknál vizsgáljuk.

A patkányokat 1 g/kg, illetve 25 mg/kg dózisban intraperitoneálisan beadott uretán–alfa-kloralóz eleggyel érzéstelenítjük, majd az átlagos vérnyomást mérjük a karotid artériába behelyezett kanülön keresztül nyomásérzékelővel. A kísérleti vegyületet kumulatív adjuk be 30 percenként a juguláris vénába beillesztett kanülön át.

A vérnyomásban történő változást a kísérleti vegyület beadását megelőzően mérhető vérnyomás százalékában fejezzük ki. A dózis-hatás görbéből kiszámítjuk az ED₂₀-értéket, vagyis azt a dózist, amelyre szükség van a vérnyomás 20%-os csökkentésére.

A kísérleti vegyületek ED₂₀-értékét a következő táblázatban adjuk meg.

A vegyület száma	ED ₂₀ (mg/kg, iv.)
(1)	0,037
(13)	0,010
(17)	0,250
(27)	0,074
(29)	0,013
(41)	0,130

1)-4. referenciapéllda

Spontán magas vérnyomásban szenvedő patkányoknál orális beadás esetén mérhető vérnyomáscsökkentő hatás

A találmány szerinti eljárással előállítható vegyületek közül az N-ciano-N'-(2-nitroxi-etil)-3-piridin-karboximid-amid (13. vegyület) orális beadás esetén mutatott vérnyomáscsökkentő hatását vizsgáljuk spontán magas vérnyomásban szenvedő him patkányoknál.

A 24 órán át éheztetett patkányok szisztolés vérnyomását mérjük az úgynevezett „tail cuff” módszerrel a kísérleti vegyület beadását megelőzően és a beadás után 2 órával. A kísérleti vegyületet polietilén-glikol (molekulatömege=200) és fiziológiás konyhasóoldat 1:1 térfogatarányú elegyében oldjuk. A kontrollcsoport csak az oldószert kapja. A vérnyomásban bekövetkezett változást az egyes csoportoknál a kísérleti vegyület beadását megelőzően mérhető vérnyomás százalékában fejezzük ki.

A vérnyomás százalékos csökkenését a következő táblázatban adjuk meg.

Dózis (mg/kg, p.o.)	A vérnyomás %-os csökkenése
13. vegyület 0,3	6,76±1,53
0,5	9,12±2,41
1,0	27,31±2,32
3,0	49,99±2,48
Kontrollcsoport	-2,11±3,21

(átlag±standard hiba)

1)–5. referenciapélda

Vadászkopóknál intravénás beadással mérhető vérnyomáscsökkentő hatás

A találmány szerinti eljárással előállítható vegyületek közül az N-ciano-N'-(2-nitroxi-etil)-3-piridin-karboximid-amid (13. vegyület) vérnyomáscsökkentő hatását vizsgáljuk mindkét nembe tartozó vadászkopókon, amelyeket előzetesen nátrium-pentobarbitál 35 mg/kg dózisban intravénás injekció útján érzéstelenítünk.

Az átlagos vérnyomást nyomásérzékelővel mérjük a femorális artériába beiktatott kanülön át. A kísérleti vegyületet a femorális vénába beillesztett kanülön át adagoljuk. A vérnyomás változását a kezelést megelőző értékek százalékában fejezzük ki.

A vérnyomás százalékos csökkenését a kísérleti vegyület vonatkozásában az 1. ábrán adjuk meg. Az 1. ábra tehát bemutatja, hogy a találmány szerinti 13. vegyület intravénás beadásakor vadászkopó esetében a vérnyomás hogyan változik.

1)–6. referenciapélda

Izolált patkányszíven kifejtett hatás

A találmány szerinti eljárással előállítható vegyületek közül az N-ciano-N'-(2-nitroxi-etil)-3-piridin-karboximid-amid (13. vegyület) hatását patkányszívre tanulmányozzuk az úgynevezett Langendorff-módszerrel. En-

nek során úgy járunk el, hogy 250–350 g tömegű, hím patkányok szívét kimetsszük, majd Langendorff-módon perfúzióhoz 11 mmol glükózt tartalmazó Krebs–Hensaleit-féle hidrogén-karbonát-oldatot (pH=7,4, 37 °C) használunk, és ezt az oldatot 95 térfogat% oxigén-gáz és 5 térfogat% szén-dioxid-gáz elegyével kezeljük. A bal oldali ventrikuláris nyomást rögzítjük úgy, hogy a bal oldali szívkamrába latexballont vezetünk be, és a szív működés sebességét meghatározzuk ennek pulzálásából. A koszorúéri perfúziós áramlást elektromágneses áramlásmérővel mérjük. A kísérleteket egy kezdeti 30 perces ártartó ekvilibrálási szakasz után a 13. vegyületet tartalmazó perfúzió 10 perces ártartó átvezetésével hajtjuk végre. Kontrollvegyületként nicorandilt használunk, amely egyrészt szerkezetében hasonló a kísérleti vegyülethez, másrészt a káliumcsatornát nyitó hatása ismeretes. A koszorúérben a perfúzió áramlási sebességének és a szívfunkciónak (szívverési sebesség és a bal oldali szívkamra nyomása) változásait százalékos változásokként rögzítjük ahhoz az állapothoz képest, amely a 13. vegyület vagy a nicorandil beadása előtt mérhető.

A kísérleti vegyületnek, illetve a kontrollvegyületnek a koszorúéri áramlási sebesség és a szívfunkciók vonatkozásában kifejtett hatását a következő táblázatban adjuk meg.

	Koncentráció (mol/perc)	A kísérletek száma	A koszorúéri átfolyási sebesség %-os változása	Szívfunkció
Nicorandil	1×10^{-8}	3	$3,3 \pm 5,6$	$3,7 \pm 6,7$
13. vegyület	1×10^{-8}	3	$51,3 \pm 3,2^{**}$	$13,3 \pm 6,5$

(átlag ± standard deviáció)

** $p < 0,01$ a nicorandilhoz képest (Student-féle t-teszt)

1)–7. referenciapélda

A találmány szerinti vegyület vadászkopókon intravénásan történt beadás mellett kifejtett hemodinamikus profilja

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek közül az N-ciano-N'-(2-nitroxi-etil)-3-piridin-karboximid-amidot (13. vegyület) vizsgáljuk 30 mg/kg dózisban intravénásan beadott pentobarbitállal érzéstelenített vadászkopókon a hemodinamikus profil megállapítása céljából. Mesterséges lélegeztetés alatt felnyitjuk a mellkast, majd 500 egység/kg mennyiségben heparint adagolunk, és a jobb oldali szívpitvaron át a koszorúéri sinusba Moravitz-kanült vezetünk be. A koszorúéri sinusból távozó véráramot visszavezetjük a jobb oldali külső juguláris vénába. A koszorúéri sinusból távozó véráramot a Nihon Kohden japán cég által MFU-2100 márkanév alatt szállított elektromágneses áramlásmérővel mérjük,

amelyet a Moravitz-kanülhöz kapcsolunk. Egy másik kanült a kulcscsont alatti artérián keresztül bevezetünk az aortaívbe, hogy mérjük az aortában a vérnyomást. Ezt a vérnyomást a Nihon Kohden cég TP-200T márkanévű nyomásközvetítőjével mérjük. A szív működési sebességét az elektrokardiogram R-hullámai segítségével szívfrekvencia-számlálóval rögzítjük. Az összes paramétert a Nihon Kohden cég által WT-685G márkanéven szállított termoszenzitív rögzítőberendezéssel rögzítjük.

A kísérleti vegyületet a jobb oldali femorális vénába bevezetett kanülön át adjuk be. Kontrollvegyületként nicorandilt használunk. A csúcsváltozásokat rögzítjük, és a kezelést megelőző értékek százalékos változásaként adjuk meg.

A 3. vegyülettel és a nicorandillal kapott eredményeket a következő táblázatban foglaljuk össze.

	Dózis ($\mu\text{g/kg}$)	Átlagos aortás vérnyomás	Szívfrekvencia	Koszorúéri véráram
13. vegyület	3,0	$-15,3 \pm 2,5$	$1,3 \pm 1,4$	$16,4 \pm 1,8$
	10,0	$-38,5 \pm 3,1$	$-5,9 \pm 2,8$	$96,0 \pm 17,6$
	30,0	$-50,7 \pm 2,1$	$-16,2 \pm 3,3$	$134,1 \pm 9,2$
Nicorandil	100,0	$-21,3 \pm 1,9$	$0,2 \pm 2,1$	$20,3 \pm 5,1$
	300,0	$-43,1 \pm 1,9$	$-20,7 \pm 1,9$	$84,9 \pm 10,8$

(átlag ± standard mérési hiba) (n=5)

1)–8. referenciapélda

A találmány szerinti vegyület hemodinamikus profilja intraduodenális beadás esetén vadászkopókon

Az 1)–7. referenciapéldában ismertetett módon meghatározzuk pentobarbitállal érzéstelenített vadászkopókon az aortás vérnyomást, a szívfrekvenciát és a koszorúéri véráramot, és az aortás véráramot is mérjük a Nihon Kohden cég által MFV–3100 márkanéven szállított elektromágneses áramlásmérő segítségével úgy, hogy az aorta kezdetéhez a kísérleti vegyületből, azaz az N-ciano-N'-(2-nitroxi-etil)-3-piridin-karboximid-

amidből (13. vegyület) próbát rögzítünk. Rövid alhasi bemetszés útján a nyombélbe Nelaton-csövet illesztünk, és ezen át 100 µg/kg dózisban beadjuk a 13. vegyületet. A kezelés eredményeképpen a megfelelő mért értékeknél bekövetkezett változásokat a kezelést megelőző értékek százalékos változásaként adjuk meg. A totális perifériális ellenállást úgy számítjuk ki, hogy az átlagos aortás vérnyomást osztjuk a koszorúéri véráram és az aortás véráram összegével.

A kapott eredményeket a következő táblázatban adjuk meg.

	Beadás utáni idő (perc)								
	1	2	3	5	7,5	10	20	30	60
Átlagos aortás vérnyomás (3)	-9,8± 1,0	-14,3± 1,0	-21,2± 1,2	-35,0± 2,0	-37,0± 2,9	-42,0± 2,9	-49,4± 3,1	-49,0± 3,7	-36,5± 7,3
Szívfrekvencia (3)	0	1,6± 1,6	0	-12,1± 5,1	-17,5± 4,1	-21,1± 4,4	-26,1± 5,5	-26,5± 4,6	-10,0± 1,4
Koszorúéri véráram (3)	1,8± 1,8	14,4± 2,1	38,4± 9,1	121,5± 22,0	142,3± 6,5	112,8± 10,6	64,2± 15,4	60,1± 15,1	28,0± 11,6
Aortás véráram (2)	10,0	12,2	15,1	27,0	25,5	15,0	10,7	8,3	0,5
Totális perifériális ellenállás (2)	-17,8	-24,1	-33,7	-49,5	-50,3	-51,1	-55,3	-55,8	-44,3

Átlag±standard mérési hiba, a zárójelben megadott számok mintaszámokat jelölnek.

1)–9. referenciapélda

3,4-Diamino-piridinnel kiváltott ritmusos összehúzódásokra kifejtett hatás kutya koszorúereiben

Ismeretes, hogy a pseudoangina pectoris által okozott támadás gyakran megjelenik, és e támadás alatt a koszorúerek görcse lép fel. Ismeretes az is, hogy ha 3,4-diamino-piridint (a továbbiakban rövidítve: 3,4-DAP) adagolunk a koszorúérbe in vitro, akkor ritmusos összehúzódások lépnek fel, és az összehúzódásoknak ez az időszaka jól modellezi a pseudoangina pectoris okozta támadást [lásd: MYAKKAN-GAKU (Angiology), 24, 133 (1984)]. A találmány szerinti eljárással előállítható vegyületek közül az N-ciano-N'-(2-nitroxi-etil)-3-piridin-karboximid-amid (13. vegyület) hatását a 3,4-DAP által okozott ritmusos összehúzódásokra vadászkopókból izolált koszorúereken tanulmányozzuk.

Pentobarbitállal vadászkopókat érzéstelenítünk, majd a szívüket kimetsszük. A miokardiumtól leválasztjuk a koszorúereket, majd 3 mm hosszú gyűrűket vágunk oxigénnel telített Krebs–Ringer-oldatban. A gyűrűt felfüggesztjük olyan szervfűrdőben, amely az említett Krebs–Ringer-oldattal van töltve, 37 °C-ra van termosztálva, továbbá 95 térfogat% oxigéngáz és 5 térfogat% szén-dioxid-gáz elegyével van kezelve. Az izometrikus összehúzódásokat a TOA Denpa cég által FPR–252A márkanéven forgalomba hozott, ceruzával író szerkezettel rögzítjük a Nihon Kohden cég által TB–611T márkanéven forgalomba hozott felvevőn és ugyanezen cég által AP–621G márkanéven forgalomba hozott erősítőn át. Ekvilibrálási időszak után 1 g ma-

radék feszültség alakul ki, ezt követően a szervfűrdőbe 10⁻² mol mennyiségben 3,4-DAP-t adagolunk. Amikor az oszcilláció frekvenciája és amplitúdója konstanssá válik, akkor a szervfűrdőhöz kumulatív módon hozzáadjuk a kísérleti vegyületet.

A 13. vegyület gátlóhatását a 3,4-DAP által kiváltott ritmusos összehúzódásokra a 2. ábrán ábrázoljuk.

1)–10. referenciapélda

Vasopressin által patkányokon kiváltott angina pectoris elleni hatás

Ismeretes, hogy patkányoknak intravénásan vasopressint beadva miokardiális ischaemia váltható ki, amelyet az elektrokardiogram S–T-szegmensében depresszió kísér. Ez a jelenség nagyon hasonló a klinikailag megfigyelt pseudoangina pectoris által okozott támadáshoz [lásd: Japanese Journal of Pharmacology, 20, 313 (1970); OYO-YAKURI (Applied Pharmacology), 19, 311 (1980)].

A találmány szerinti eljárással előállítható vegyületek közül az N-ciano-N'-(2-nitroxi-etil)-3-piridin-karboximid-amid (13. vegyület) hatását a pseudoangina pectoris ezen modelljén a következőkben ismertetett módon tanulmányozhatjuk.

200–500 g tömegű, hím Donryu-patkányokat érzéstelenítünk intraperitoneálisan uretán-alfa-kloralóz 1 g/kg–25 mg/kg dózisával, majd a kísérleti vegyületet 100 µg/kg mennyiségben beadjuk, és ezt követően 2 perc elteltével 1,0 nemzetközi egység/kg dózisban vasopressint adagolunk. A vasopressint és a kísérleti ve-

gyületet intravénásan adjuk be a femorális vénán keresztül. A „Lead II” típusú elektrokardiogram ST-segmensének változását a vasopressin adagolását követően figyeljük meg. Kontrollvegyületként nicorandilt használunk.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyület hatását ebben a kísérleti modellben a 3. ábrán mutatjuk be. A 3. ábra tehát azt ábrázolja, hogy vasopressinnel kiváltott angina pectoris esetén a találmány szerinti eljárással előállított 13. vegyület és a kontrollvegyületként használt nicorandil milyen hatást fejt ki.

1)–11. referenciapéllda

A találmány szerinti vegyület hatása ischaemia után reperfüzióval létrehozott miokardiális károsodásra

A találmány szerinti eljárással előállítható vegyületek közül az N-ciano-N'-(2-nitroxi-etil)-3-piridin-karboximid-amid (13. vegyület) hatását vizsgáljuk patkányokból izolált szíven a szívizomra kifejtett védőhatás vonatkozásában. Erre a célra az 1)–6. referenciapéldában ismertetett Langendorff-módszert alkalmazzuk.

5 Az izolált szívet 30 percen át perfúciónak vetjük alá, majd ezt követően 10 percen át a kísérleti vegyületet tartalmazó perfúziót vezetünk át a szíven, és a perfúziót akkor állítjuk le, amikor a szív az úgynevezett ischaemiás állapotba kerül. Az ischaemia állapotában elvezetést hajtunk végre. 25 perc elteltével a perfúziót megkezdjük ismét az eredeti folyadékkal, amely nem tartalmaz kísérleti vegyületet. A szívfunkciónak a reperfüzió megkezdése után mérhető paramétereit 30 percen át rögzítjük. A szív gyakran megáll. A szívizomban az ATP mennyiségét perklorásvval kiextraháljuk és HPLC segítségével meghatározzuk. Kontrollvegyületként nicorandilt használunk.

15 A reperfüziót követően a szívfunkciók (szívfrekvencia és bal oldali ventrikuláris nyomás) visszaállításának sebességét, a (13) vegyület és a nicorandil segítségével végzett perfúziót megelőző szívfunkciókat 100%-nak véve, százalékosan adjuk meg. Meghatározzuk a szívizomban az ATP mennyiségét is.

20 Az említett paramétereket a következő táblázatban adjuk meg.

	Koncentráció (mol/perc)	Szívfunkció helyreállítódási sebessége (%)	A szívizomban az ATP mennyisége (μ mol/száraztömeg g)
Fiziológiás konyhasóoldat		0,5 $\pm$ 0,5 (11)	5,76 $\pm$ 0,83 (5)
Nicorandil	1 $\times$ 10 ⁻⁶	12,7 $\pm$ 8,2 (4)	5,93 $\pm$ 0,49 (4)
13. vegyület	1 $\times$ 10 ⁻⁷	67,5 $\pm$ 6,0 (3)**	11,12 $\pm$ 1,12 (6)

(átlag $\pm$ standard deviáció);

a zárójelekben megadott számok a minták számára utalnak

** p<0,01 (a fiziológiás konyhasóoldattal kezelt csoporthoz képest összehasonlítás) (Student-féle t-teszt)

1)–12. referenciapéllda

Vadászkapóból izolált basilaris artériára kifejtett hatás

Vadászkapót pentobarbitállal érzéstelenítünk, majd a nagy karotid artérián keresztül elvértetjük elpusztulásig. A basilaris artériát gyorsan izoláljuk, majd az artériáról gondosan eltávolítjuk a zsír- és kötőszöveteket, ezután 3,5 mm hosszú, gyűrű alakú szegmensekre vágjuk oxigén gáz alatt Krebs–Ringer-oldatban. Az így kapott készítményt ezután Krebs–Ringer-oldattal töltött szervfűrdőben szuszpendáljuk, a fűrdőt 37 °C-on tartjuk, illetve 95 térfogat% oxigén és 5 térfogat% széndioxid elegyével kezeljük. A szervfűrdőben a készítményt ekvilibrálni hagyjuk 0,5 g visszamaradó nyomásig. Az ekvilibrálni időszakot követően a készítmény összehúzódásának előidézésére céljából a szervfűrdőhöz U–46619 jelzésű anyagot (tromboxán-A₂-származék) adunk 10⁻⁷ mol mennyiségben. Miután az így kiváltott kontrakció maximumot ér el, kumulatív módon beadagoljuk a szervfűrdőbe a készítmény elemzésének kiváltása céljából a találmány szerinti eljárással előállítható vegyületek közül az N-ciano-N'-(2-nitroxi-etil)-3-piridin-karboximid-amidot (13. vegyület).

A relaxációs választ az U–46619 anyag által kiváltott összehúzódás gátlásának százalékában adjuk meg.

35 A koncentráció-hatásgörbét a (13) vegyület elerőnyező hatásának vonatkozásában a 4. ábrán ábrázoljuk.

1)–13. referenciapéllda

A találmány szerinti vegyület hatása hypoxia (csökkent oxigéntartalom) esetén

40 A találmány szerinti eljárással előállítható vegyületek közül az N-ciano-N'-(2-nitroxi-etil)-3-piridin-karboximid-amid (13. vegyület) hatását hypoxia esetében 4 hetes hím ddY egereken vizsgáljuk. Az egereket 96 térfogat% nitrogénből és 4 térfogat% oxigénből álló gázkeverék hatásának tesszük ki úgy, hogy a gázáram 5 liter/perc sebességű.

50 A gázbevezetés megkezdésétől számítva a légzés leállásáig eltelt időt [túlélési idő (másodperc)] mérjük.

A kísérleti vegyületet orálisan adagoljuk 2 tömeg%-os, gumiarábikummal készült szuszpenzió formájában a gázbevezetés megkezdését megelőzően 30 perccel. A kontrollcsoport csak a gumiarábikum szuszpenziót kapja.

55 A kontrollcsoport és a kísérleti vegyülettel kezelt csoport esetében a túlélési időket a következő táblázatban adjuk meg.

	Dózis (mg/kg)	Egerek száma	Túlélési idő (másodperc) átlag ± standard mérési hiba
Kontrollcsoport		15	129,47 ± 8,51
13. vegyület	0,3	15	130,27 ± 9,32
	1,0	14	201,00 ± 13,40***
	3,0	13	523,15 ± 48,57***

*** $p < 0,001$ (Student-féle t-teszt)

1)–14. referenciapélda

A találmány szerinti vegyület gátlóhatása a vérlemez-
kék aggregálódására

Vadászokópából vett vér vérlemezskéin mérjük a találmány szerinti eljárással előállítható vegyületek közül az N-ciano-N'-(2-nitroxi-etil)-3-piridin-karboximid-amid (13. vegyület) gátlóhatását úgy, hogy a vérnek 3,8%-os citromsavoldathoz viszonyított aránya 9:1 értékű legyen, majd ezután 1050 fordulat/perccel 10 percen át centrifugálást végzünk. A felülúszót elválasztjuk mint vérlemezékben dús vérplazmát. Vérlemezékben szegény vérplazma a maradék 3000 fordulat/perc sebességgel 15 percen át tartó további centrifugálásával kapható. A vérlemezék számát 3×10^8 lemezke/ml értékre állítjuk be úgy, hogy a vérlemezékben dús plazmát vérlemezékben szegény plazmával hígítjuk.

Aggregálószerként adenosin-difoszfátot (ADP) használunk. A 13. kísérleti vegyülettel 2 percen át 37 °C-on végrehajtott preinkubációs periódus után (a kontroll esetében nem adagoljuk a kísérleti vegyületet), a vérlemezékben dús vérplazmát összekeverjük az ADP-vel. A vérlemezék aggregálódását fotometriásan mérjük 750 µl, vérlemezékben dús vérplazmában a japán Spectroscopic cég által CAF-100 márkanéven forgalomba hozott aggregométer segítségével.

A 13. vegyületnek a vérlemezék aggregálódására kifejtett inhibítorhatását az 5. ábrán mutatjuk be. Ezen az ábrán diagramatikusan ábrázoljuk a vertikális vibrációs állapotokat.

1)–15. referenciapélda

A találmány szerinti vegyület elernyesztőhatása izolált tengerimalac-légcsőre

A találmány szerinti eljárással előállítható vegyületek közül az N-ciano-N'-(2-nitroxi-etil)-3-piridin-karboximid-amid (13. vegyület) elernyesztőhatását vizsgáljuk tengerimalacból izolált légcső simaizomzatára. 250 g tömegű him Hartley-tengerimalacot elvéreztetünk, majd a légcsövet izoláljuk, és Krebs–Ringer-oldatban spirális csíkokra vágjuk. A készítményt Krebs–Ringer-oldattal töltött szervfürdőbe helyezzük, a szervfürdőt 37 °C-on tartjuk, illetve 95 térfogat% oxigén és 5 térfogat% szén-dioxid elegyével kezeljük. A szervfürdőben a készítményt 0,5 g visszamaradó feszültségig ekvibrálódni hagyjuk. Az ekvibrálódási időszak elteltével a szervfürdőben lévő oldatot 40 mmol kálium-kloridot tartalmazó izotóniás oldattal helyettesítjük a légcső-készítmény összehúzódásának előidézése céljából.

Miután a kálium-kloriddal kiváltott összehúzódás maximumot ér el, a szervfürdőhöz kumulatív módon

hozzáadjuk a 13. vegyületet a készítmény elernyesztése céljából.

Az elernyesztési hatást a kálium-kloriddal kiváltott összehúzódás gátlásának százalékában adjuk meg.

A 13. vegyület esetében a koncentráció-hatásgörbét a 6. ábrán ábrázoljuk.

1)–16. referenciapélda

Akut toxicitás

4 hetes him ddY egereket használva a találmány szerinti eljárással előállítható vegyületek közül az N-ciano-N'-(2-nitroxi-etil)-3-piridin-karboximid-amid (13. vegyület) orális beadással mérhető akut toxicitása, azaz LD₅₀-értéke 400 mg/kg.

1)–1. példa

N-Ciano-N'-(2-nitroxi-etil)-2-piridin-karboximid-amid
(i) eljárás

a) 10,0 g (96,1 mmol) 2-ciano-piridin 50 ml metanolal készült oldatához hozzáadunk 0,26 g (4,8 mmol) nátrium-metilátot, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 6 órán át állni hagyjuk. Miután a reakció befejeződött, semlegesítés céljából a reakcióelegyhez 0,32 g (5,3 mmol) ecetsavat adunk, majd csökkentett nyomáson bepárlást végzünk. A maradékhoz 50 ml dietil-étert adunk, majd az ebben az oldószerben oldhatatlan termékeket szűrővel eltávolítjuk. A szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk, amikor nyersterméként 7,5 g mennyiségben halványsárga olaj formájában metil-2-piridin-karboximidátot kapunk.

Ezután az olajhoz 4,64 g (110 mmol) ciánamidot, továbbá 7,81 g (55 mmol) dinátrium-hidrogén-foszfátból és 34,3 g (220 mmol) nátrium-dihidrogén-foszfát-dihidrátból készült, 70 ml térfogatú és 5,4 pH-értékű foszfátpufferoldatot adunk. Az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten intenzíven keverjük 4 órán át, majd a reakció befejeződése után 100–100 ml diklór-metánnal háromszor extrahálást végzünk. Az egyesített extraktumot vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, majd csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot 40 g szilikagélből (WAKO GEL C-200 márkanévű) készült oszlopon kromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként hexán és dietil-éter 1:2 térfogatarányú elegyét használva. A kapott terméket diklór-metán és dietil-éter elegyből átkristályosítjuk, amikor 8,81 g (54,7 mmol, 57%) mennyiségben 81,0–81,5 °C olvadáspontú, szintelen tűkristályok alakjában metil N-ciano-2-piridin-karboximidátot kapunk.

IR-spektrum: (cm⁻¹, Kbr)

2220, 1640, 1570, 1340.

NMR-spektrum: (100 MHz, CDCl_3 – CD_3OD) δ ppm.:
8,83 (1H, ddd, $J=2,4, 3,4, 9,4$ Hz), 7,98 (1H, dd, $J=2,4, 7,3$ Hz), 7,94 (1H, d=3,4 Hz), 7,63 (1H, dd, $J=7,3, 9,4$ Hz), 4,16 (3H, s).

b) 0,50 g (3,1 mmol) metil N-ciano-2-piridin-karboximidát 5 ml metanollal készült oldatához hozzáadunk 0,57 g (3,4 mmol) 2-nitroxi-etil-amin-nitrátot, majd kis adagokban 0,18 g (3,4 mmol) nátrium-metilátot. Az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 10 percen át keverjük. Miután a reakció teljes, a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, majd a maradékot 50–50 ml diklór-metánnal háromszor extraháljuk. Az egyesített extraktumot vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, majd csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot diklór-metán és dietil-éter elegyből átkristályosítjuk, amikor 0,44 g (0,20 mmol, 63%) mennyiségben 53,5–54,0 °C olvadáspontú, színtelen tűkristályok alakjában a cím szerinti vegyületet kapjuk.

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

3280, 2180, 1640, 1630, 1600, 1580, 1560, 1290.

NMR-spektrum: (100 MHz, CD_3OD) δ ppm.:

8,73 (1H, széles d, $J=3,4$ Hz), 8,3–7,9 (2H, m), 7,64 (1H, m), 4,77 (2H, t, $J=5,5$ Hz), 3,92 (2H, t, $J=5,5$ Hz).

Elemzési eredmények a $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_5\text{O}_3$ képlet alapján:

számított: C%=45,96 H%=3,86 N%=29,78

talált: C%=45,68 H%=3,76 N%=30,12

1)–2. példa

N-Ciano- N' -(2,2-dimetil-propil)-2-piridin-karboximidamid

(i) eljárás

0,50 g (3,1 mmol) metil N-ciano-2-piridin-karboximidát 10 ml metanollal készült oldatához hozzáadunk 0,30 g (3,4 mmol) 2,2-dimetil-propil-amint, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 30 percen át keverjük. Miután a reakció befejeződött, a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, majd a maradékot diklór-metán és dietil-éter elegyből kristályosítjuk. Így 0,63 g (2,9 mmol, 94%) mennyiségben 109–109,8 °C olvadáspontú, színtelen tűkristályok alakjában a cím szerinti vegyületet kapjuk.

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

3260, 2970, 2190, 1600, 1580, 1560.

NMR-spektrum (100 MHz, CDCl_3) δ ppm.:

8,7–8,5 (3H, m), 8,00–7,80 (1H, m), 7,6–7,4 (1H, m), 3,58 (2H, d, $J=6,9$ Hz), 1,05 (9H, s),

Elemzési eredmények a $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_4$ képlet alapján:

számított: C%=66,64, H%=7,46, N%=25,90,

talált: C%=66,41, H%=7,58, N%=25,72.

1)–3. példa

N-Ciano- N' -(1,2,2-trimetil-propil)-2-piridin-karboximidamid

(i) eljárás

0,50 g (3,1 mmol) metil N-ciano-2-piridin-karboximidát 10 ml metanollal készült oldatához hozzáadunk 0,34 g (3,4 mmol) 1,2,2-trimetil-propil-amint, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 30 per-

cen át keverjük. Miután a reakció teljes, a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, majd a maradékot diklór-metán és dietil-éter elegyből kristályosítjuk. Így 0,67 g (2,9 mmol, 92%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk 96,5–97,0 °C olvadáspontú, színtelen tűkristályok alakjában.

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

3230, 3100, 2960, 2180, 1590, 1580, 1560.

NMR-spektrum: (100 MHz, C_3OD) δ ppm.:

8,60 (2H, m), 7,92 (1H, m), 7,50 (1H, m), 4,48 (1H, q, $J=7,2$ Hz), 1,28 (3H, d, $J=7,2$ Hz), 1,03 (9H, s),

Elemzési eredmények a $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_4$ képlet alapján:

számított: C%=67,80, H%=7,88, N%=24,33,

talált: C%=67,51, H%=7,97, N%=24,25.

1)–4. példa

N-Ciano- N' -fenil-2-piridin-karboximidamid előállítása
(i) eljárás

0,50 g (3,1 mmol) metil N-ciano-2-piridin-karboximidát 10 ml metanollal készült oldatához hozzáadunk 0,32 g (3,4 mmol) anilint, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 40 percen át keverjük. A reakció befejeződése után a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, majd a maradékot diklór-metán és dietil-éter elegyből kristályosítjuk. Így 0,63 g (2,8 mmol, 91%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk 103,0–104,0 °C olvadáspontú, színtelen tűkristályok alakjában.

IR-spektrum (cm^{-1} , KBr)

2180, 1620, 1610, 1580, 1560.

NMR-spektrum: (100 MHz, CD_3OD) δ ppm.:

8,80 (1H, széles s), 8,4–8,0 (2H, m), 7,9–7,2 (6H, m).

Elemzési eredmények a $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_4$ képlet alapján:

számított: C%=70,26, H%=4,54, N%=25,21,

talált: C%=70,09, H%=4,57, N%=25,14.

1)–5. példa

N-Ciano- N' -(4-metoxi-fenil)-2-piridin-karboximidamid előállítása

(i) eljárás

0,50 g (3,1 mmol) metil N-ciano-2-piridin-karboximidát 10 ml metanollal készült oldatához hozzáadunk 0,36 g (3,4 mmol) 4-metoxi-anilint, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 30 percen át keverjük. A reakció befejeződése után a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, majd a maradékot diklór-metán és dietil-éter elegyből kristályosítjuk. Így 0,74 g (2,9 mmol, 94%) mennyiségben 116,5–117,2 °C olvadáspontú, színtelen tűkristályok alakjában a cím szerinti vegyületet kapjuk.

IR-spektrum (cm^{-1} , KBr)

3080, 2190, 1590, 1550, 1520, 1250.

NMR-spektrum: (100 MHz, CD_3OD) δ ppm.:

8,77 (1H, széles d, $J=5,8$ Hz), 8,25 (1H, d, $J=7,2$ Hz), 8,06 (1H, t, $J=7,2$ Hz), 7,8–6,9 (3H, m), 6,98 (2H, széles d, $J=10,3$ Hz), 3,83 (3H, s).

Elemzési eredmények a $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}$ képlet alapján:

számított: C%=66,66, H%=4,79, N%=22,21,

talált: C%=66,41, H%=4,83, N%=22,12.

1)-6. példa

N-Ciano-N'-(4-metil-benzil)-2-piridin-karboximidamid előállítás

(i) eljárás

0,30 g (1,9 mmol) metil N-ciano-2-piridin-karboximidát 10 ml metanollal készült oldatához hozzáadunk 0,25 g (2,1 mmol) 4-metil-benzil-amint, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük. A reakció befejeződése után a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, majd a maradékot dietil-éterből kristályosítjuk. Így 0,41 g (1,6 mmol, 91%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk 104,2–104,8 °C olvadáspontú, színtelen kristályok alakjában.

IR-spektrum (cm⁻¹, KBr):

2180, 1600, 1570.

IR-spektrum: (100 MHz, CDCl₃) δ p.p.m.:

8,8–8,5 (2H), 7,91 (1H, dt, J=2,7, 7,5 Hz), 7,49 (1H, dd, J=4,8, 7,5 Hz), 7,35–7,15 (4H), 4,84 (2H, d, J=7,3 Hz), 2,37 (3H, s).

Elemzési eredmények a C₁₅N₄N₄ képlet alapján:

számított: C%=71,98, H%=5,64, N%=22,38, talált: C%=71,87, H%=5,59, N%=22,11.

1)-7. példa

N-Ciano-N'-(4-klór-benzil)-2-piridin-karboximidamid előállítás

(i) eljárás

0,50 g (3,1 mmol) metil N-ciano-2-piridin-karboximidát 10 ml metanollal készült oldatához hozzáadunk 0,48 g (3,4 mmol) 4-klór-benzil-amint, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 5 órán át keverjük. Miután a reakció befejeződött, a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, majd az így kapott maradékot dietil-éterből kristályosítjuk. Így 0,13 g (0,5 mmol, 16%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk 93,5–94,0 °C olvadáspontú, színtelen kristályok alakjában.

IR-spektrum (cm⁻¹, KBr):

2180, 1610, 1560.

NMR-spektrum: (100 MHz, CDCl₃) δ ppm.:

8,75–8,55 (2H), 7,92 (1H, dt, J=2,4, 7,5 Hz), 7,50 (1H, dd, J=5,1, 7,5 Hz), 7,36 (4H, s), 4,85 (2H, d, J=6,8 Hz).

Elemzési eredmények a C₁₄H₁₁N₄Cl képlet alapján:

számított: C%=62,11, H%=4,10, N%=20,70, talált: C%=62,08, H%=4,00, N%=20,43.

1)-8. példa

N-Ciano-N'-(4-(trifluor-metil)-benzil)-2-piridin-karboximidamid előállítás

(i) eljárás

0,30 g (1,9 mmol) metil N-ciano-2-piridin-karboximidát 10 ml metanollal készült oldatához hozzáadunk 0,36 g (2,1 mmol) 4-(trifluor-metil)-benzil-amint, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 30 percen át keverjük. Miután a reakció befejeződött, a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, majd a kapott maradékot dietil-éterből kristályosítjuk. Így 0,47 g (1,5 mmol, 84%) mennyiségben a cím szerinti

vegyületet kapjuk 127,0–127,2 °C olvadáspontú, színtelen kristályok alakjában.

IR-spektrum (cm⁻¹, KBr):

2180, 1570, 1330.

5 NMR-spektrum: (100 MHz, CDCl₃) δ ppm.:

8,80–8,55 (2H), 7,95 (1H, dt, J=2,7, 7,2 Hz), 7,70–7,40 (5H), 4,92 (2H, d, J=6,1 Hz).

Elemzési eredmények a C₁₅H₁₁N₄F₃ képlet alapján:

10 számított: C%=59,21, H%=3,64, N%=18,41, talált: C%=59,15, H%=3,63, N%=18,25.

1)-9. példa

N-Ciano-N'-(2-(4-metil-fenil)-etil)-2-piridin-karboximidamid előállítás

15 (i) eljárás

0,50 g (3,1 mmol) metil N-ciano-2-piridin-karboximidát 10 ml metanollal készült oldatához hozzáadunk 0,47 g (3,5 mmol) 2-(p-tolil)-etil-amint, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük. Miután a reakció befejeződött, a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, majd az így kapott maradékot metanol és dietil-éter elegyből átkristályosítjuk. Így 0,77 g (2,9 mmol, 93%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kaptuk 91,0–91,5 °C olvadáspontú, színtelen kristályok alakjában.

IR-spektrum (cm⁻¹, KBr):

2180, 1600, 1580, 1560.

NMR-spektrum: (100 MHz, CDCl₃) δ ppm.:

30 8,62–8,55 (2H), 8,41 (1H, széles s), 7,89 (1H, dt, J=1,8, 7,8 Hz), 7,48 (1H, dd, J=5,2, 7,8 Hz), 7,15 (4H, dd, J=7,6, 14,0 Hz), 3,97 (2H, széles s), 2,99 (2H, t, J=7,6 Hz).

Elemzési eredmények a C₁₆H₁₆N₄ képlet alapján:

35 számított: C%=72,70, H%=6,10, N%=21,20, talált: C%=72,44, H%=5,98, N%=21,01.

1)-10. példa

N-Ciano-N'-(2-(4-klór-fenil)-etil)-2-piridin-karboximidamid előállítás

40 (i) eljárás

0,50 g (3,1 mmol) metil N-ciano-2-piridin-karboximidát 10 ml metanollal készült oldatához hozzáadunk 0,53 g (3,4 mmol) 4-klór-fenil-amint, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 30 percen át keverjük. Miután a reakció befejeződött, a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, majd az így kapott maradékot diklór-metán és dietil-éter elegyből kristályosítjuk. Így 0,43 g (1,5 mmol, 49%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk 112,7–113,0 °C olvadáspontú, színtelen tűkristályok alakjában.

IR-spektrum (cm⁻¹, KBr):

3280, 2170, 1620, 1550, 1440.

NMR-spektrum: (100 MHz, CDCl₃) δ ppm.:

55 8,7–8,3 (3H), 7,90 (1H, m), 7,84 (1H, m), 7,3–7,1 (4H), 3,95 (2H, q, J=6,8 Hz), 3,00 (2H, t, J=6,8 Hz).

Elemzési eredmények a C₁₅H₁₃N₄Cl képlet alapján:

60 számított: C%=63,27, H%=4,60, N%=19,68, talált: C%=63,17, H%=4,71, N%=19,70.

1)-11. példa

N-Ciano-N'-(2-hidroxi-1-metil-2-fenetil)-2-piridin-karboximid-amid előállítása

(i) eljárás

0,24 g (1,5 mmol) metil N-ciano-2-piridin-karboximidát 5 ml metanollal készült oldatához hozzáadunk 0,31 g (1,7 mmol) a Tokyo Chemical Industry Co., Ltd. japán cég által szállított D,L-fenil-propanol-amin-hidrokloridot és 0,17 g (1,7 mmol) trietil-amint, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 5 órán át keverjük. Miután a reakció befejeződött, a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, majd az így kapott maradékot 30-30 ml etil-acetáttal háromszor extraháljuk. Az egyesített extraktumot 100 ml vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A kapott maradékot dietil-éterből kristályosítjuk. Így 0,23 g (0,8 mmol, 54%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk 135,2–135,5 °C olvadáspontú, szintelen kristályok alakjában.

IR-spektrum (cm⁻¹, KBr):

2180, 1580, 1560.

NMR-spektrum: (500 MHz, CDCl₃-CD₃OD) δ ppm.:

8,68 (1H, d, J=4,8 Hz), 8,42 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,97 (1H, dt, J=2,0, 8,0 Hz), 8,57 (1H, dd, J=5,6, 8,0 Hz), 7,46 (2H, d, J=7,8 Hz), 7,38 (2H, t, J=7,8 Hz), 7,29 (1H, t, J=7,8 Hz), 5,05 (1H, d, J=3,6 Hz), 4,70 (1H, széles s), 1,17 (3H, d, J=7,6 Hz).

Elemzési eredmények a C₁₆H₁₆N₄O képlet alapján:

számított: C%=59,49, H%=4,16, N%=23,12,

talált: C%=59,76, H%=4,14, N%=23,21.

1)-12. példa

N-Ciano-N'-(2-tienil-metil)-2-piridin-karboximid-amid előállítása

(i) eljárás

0,50 g (3,1 mmol) metil N-ciano-2-piridin-karboximidát 10 ml metanollal készült oldatához hozzáadunk 0,38 g (3,4 mmol) 2-tiofén-metil-amint, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 40 percen át keverjük. Miután a reakció befejeződött, a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, majd az így kapott maradékot diklór-metán és dietil-éter elegyéből kristályosítjuk. Így 0,40 g (1,4 mmol, 54%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk 87,0–88,0 °C olvadáspontú, szintelen tűkristályok alakjában.

IR-spektrum (cm⁻¹, KBr):

3220, 2160, 1600, 1580, 1560.

NMR-spektrum: (500 MHz, CDCl₃) δ ppm.:

8,72 (1H, széles s), 8,60 (1H, d, J=4,0 Hz), 8,51 (1H, széles s), 7,93 (1H, t, J=8,6 Hz), 7,52 (1H, dd, J=5,1, 8,6 Hz), 7,31 (1H, d, J=4,9 Hz), 7,14 (1H, d, J=3,4 Hz), 7,02 (1H, dd, J=3,7, 5,4 Hz), 5,05 (2H, s).

Elemzési eredmények a C₁₂H₁₀N₄S képlet alapján:

számított: C%=59,49, H%=4,16, N%=23,12,

talált: C%=59,76, H%=4,14, N%=23,21.

1)-13-1. példa

N-Ciano-N'-(2-nitroxi-etil)-3-piridin-karboximid-amid előállítása

(i) eljárás

a) 10,0 g (96,1 mmol) 3-ciano-piridint feloldunk 50 ml izopropanolban. Az oldathoz hozzáadunk 0,23 g (9,6 mmol) nátrium-hidridet, amelyet előzetesen dietil-éterrel végzett mosás útján megtisztítottunk a diszpergálásához használt olajtól. Az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 3 órán át keverjük. Miután a reakció befejeződött, a reakcióelegyhez 0,64 g (10,7 mmol) ecetsavat adunk semlegesítése céljából. Ezt követően csökkentett nyomáson bepárlást végzünk, majd a maradékhoz 80 ml dietil-étert adunk. Az oldhatatlan részt szűrővel eltávolítjuk, majd a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékhoz 80 ml hexánt adunk, majd a kiváló, reakcióba nem lépett 3-ciano-piridint szűrővel eltávolítjuk. A hexános oldatot ezután csökkentett nyomáson bepároljuk, amikor nyerstelemként izopropil 3-piridin-karboximidátot kapunk 5,68 g mennyiségben halványsárga olaj formájában.

Ezután ehhez a halványsárga olajhoz hozzáadunk 2,91 g (69,2 mmol) cianamidot, majd 4,91 g (34,6 mmol) dinátrium-hidrogén-foszfátból és 21,59 g (138,4 mmol) nátrium-dihidrogén-foszfát-dihidrátból előállított, 30 ml térfogatú, 5,4 pH-értékű foszfátpufferoldatot. Az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 6 órán át keverjük. Miután a reakció befejeződött, a reakcióelegyet 100-100 ml diklór-metánnal háromszor extraháljuk, majd az egyesített extraktumot vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. Az így kapott maradékot 250 g szilikagélből (WAKO GEL C-200) álló oszlopon kromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálásként hexán és dietil-éter 1:2 térfogatarányú elegyét használva. Az eluálódott frakciók bepárlásakor 4,84 g (25,6 mmol, 26%) mennyiségben halványsárga olaj formájában izopropil N-ciano-3-piridin-karboximidátot kapunk.

IR-spektrum (cm⁻¹, önmagában):

3240, 2250, 2180, 1610, 1380, 1310, 1100.

NMR-spektrum: (100 MHz, CDCl₃) δ ppm.:

9,15 (1H, d, J=2,6 Hz), 8,83 (1H, dd, J=1,7, 4,9 Hz), 8,48 (1H, ddd, J=1,7, 2,6, 8,1 Hz), 7,50 (1H, dd, J=4,9, 8,1 Hz), 5,42 (1H, m, J=7,2 Hz), 1,48 (6H, d, J=7,2 Hz).

b) 0,50 g (2,6 mmol) izopropil N-ciano-3-piridin-karboximidát 10 ml metanollal készült oldatához hozzáadunk 0,49 g (2,9 mmol) nitroxi-etil-amin-nitrátot és 0,16 g (2,9 mmol) nátrium-metilátot. Az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 10 percen át keverjük. Miután a reakció befejeződött, a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot 50-50 ml diklór-metánnal háromszor extraháljuk, majd az egyesített extraktumot vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot diklór-metán és dietil-éter elegyéből kristályosítjuk. Így 0,48 g (2,1 mmol, 79%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk 99,5–100,2 °C olvadáspontú, szintelen tűkristályok alakjában.

IR-spektrum (cm⁻¹, KBr):

2180, 1640, 1590, 1280.

NMR-spektrum: (100 MHz, CDCl₃) δ ppm.:

8,73 (1H, d, J=4,9 Hz), 8,71 (1H, s), 8,16 (1H, d,

$J=7,9$ Hz), 4,72 (2H, t, $J=4,9$ Hz), 3,84 (2H, t, $J=4,9$ Hz).

Elemzési eredmények a $C_9H_9N_3O_3$ képlet alapján:

számított: C%=45,96, H%=3,78, N%=29,78,

talált: C%=45,77, H%=3,78, N%=30,01.

1)-13-2. példa

*N-Ciano-*N'*-(2-nitroxi-etil)-3-piridin-karboximid-amid előállítása*

(i) eljárás

a) 10,0 g (96,1 mmol) 3-ciano-piridint feloldunk 120 ml *n*-propanolban, majd a kapott oldathoz 0,16 g (2,9 mmol) nátrium-metilátot adunk. Az így kapott reakcióelegyet ezután szobahőmérsékleten 3 órán át keverjük. A reakció befejeződése után a reakcióelegyhez semlegesítése céljából 0,19 g (3,2 mmol) ecetsavat adunk, majd csökkentett nyomáson bepárlást végzünk. A maradékhoz 100 ml hexánt adunk, majd az oldhatatlan anyagokat és a lerakódott reagálatlan 3-ciano-piridint szűrővel eltávolítjuk. A hexános oldatot csökkentett nyomáson bepárolva nyertermékként 11,3 g mennyiségben propil 3-piridin-karboximidátot kapunk halványsárga olaj formájában.

Ehhez az olajhoz 5,89 g (140 mmol) ciánamidot, majd 9,93 g (70 mmol) dinátrium-hidrogén-foszfátból és 43,7 g (280 mmol) nátrium-dihidrogén-foszfát-dihidrátból előállított, 75 ml térfogatú, 5,4 pH-értékű foszfátpufferoldatot adunk. Az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 7 órán át keverjük. A reakció befejeződése után 150-150 ml diklór-metánnal háromszor extrahálást végzünk, majd az egyesített extraktumot vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A kapott maradékot 200 g szilikagélből (WAKO GEL C-200) álló oszlopon kromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként hexán és dietil-éter 1:2 térfogatarányú elegyét használva. Az eluálódott frakciók csökkentett nyomáson végzett bepárlásakor 10,9 g (57,6 mmol, 60%) mennyiségben propil *N*-ciano-3-piridin-karboximidátot kapunk halványsárga olajként.

IR-spektrum (cm^{-1} , önmagában):

2960, 2180, 1610, 1320

NMR-spektrum (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm.:

9,19 (1H, d, $J=1,8$ Hz), 8,48 (1H, dd, $J=1,8$, 4,9 Hz), 8,52 (1H, dt, $J=1,8$, 7,9 Hz), 7,49 (1H, dd, $J=4,9$, 7,9 Hz), 4,44 (2H, t, $J=6,3$ Hz), 1,89 (2H, m), 1,07 (3H, t, $J=7,6$ Hz).

b) 30 ml vízben feloldunk 8,3 g (58,2 mmol) 2-nitroxi-etil-amin-hidrokloridot, majd a kapott oldathoz hozzáadjuk 2,4 g (60,0 mmol) nátrium-hidroxid 20 ml vízzel készült oldatát és ezután 10,0 g (52,8 mmol) propil *N*-ciano-3-piridin-karboximidátot. Az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük. A reakció befejeződése után a kivált kristályokat szűrővel elkülönítjük, majd vízzel mossuk. Így 8,5 g (36,1 mmol, 68 g) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk szintelen tűkristályok alakjában. Az így kapott kristályok IR- és NMR-spektruma megegyezik az 1)-13-1. példa szerinti termékével.

1)-14. példa

*N-Ciano-*N'*-(2-nitroxi-propil)-3-piridin-karboximidamid előállítása*

(i) eljárás

5 0,50 g (2,6 mmol) izopropil-*N*-ciano-3-piridin-karboximidát 10 ml metanollal készült oldatához hozzáadunk 0,53 g (2,9 mmol) 3-nitroxi-propil-amin-nitrátot és 0,16 g (2,9 mmol) nátrium-metilátot, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 10 18 órán át keverjük. Miután a reakció befejeződött, a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, majd a maradékot 30-30 ml kloroformmal háromszor extraháljuk. Az egyesített extraktumot 100 ml vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A kapott maradékot 30 g szilikagélből (WAKO GEL C-200) álló oszlopon kromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként kloroform és metanol 60:1 térfogatarányú elegyét használva. Az eluálódott frakciókat csökkentett nyomáson bepároljuk, majd a maradékot metanol és dietil-éter elegyből kristályosítjuk. Így 0,26 g (1,0 mmol, 39%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk 124,9-125,8 °C olvadáspontú, szintelen kristályok alakjában.

25 IR-spektrum (cm^{-1} , KBr):

2180, 1620, 1600, 1560, 1280.

NMR-spektrum: (500 MHz, $CDCl_3$ - CD_3OD) δ ppm.:

8,75-8,70 (2H), 8,10 (1H, dt, $J=2,4$, 7,8 Hz), 7,54 (1H, dd, $J=5,2$, 7,8 Hz), 4,59 (2H, t, $J=6,0$ Hz), 3,61 (2H, t, $J=6,0$ Hz), 2,14 (2H, kvint, $J=6,0$ Hz).

Elemzési eredmények a $C_{10}H_{11}N_3O_3$ képlet alapján:

számított: C%=48,19, H%=4,45, N%=28,10,

talált: C%=48,16, H%=4,29, N%=27,93.

1)-15. példa

*N-Ciano-*N'*-(3,3-dimetil-butil)-3-piridin-karboximidamid előállítása*

(i) eljárás

40 0,60 g (3,2 mmol) izopropil *N*-ciano-3-piridin-karboximidát 10 ml metanollal készült oldatához hozzáadunk 0,36 g (3,6 mmol) 3,3-dimetil-butil-amin, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 20 percen át keverjük. Miután a reakció befejeződött, a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, majd az így kapott maradékot diklór-metán és dietil-éter elegyből kristályosítjuk. Így 0,46 g (2,0 mmol, 63%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk 168,0-168,2 °C olvadáspontú, szintelen tűkristályok alakjában.

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

3250, 2970, 2190, 1590, 1560, 720.

NMR-spektrum: (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm.:

8,70 (2H, m), 7,96 (1H, d, $J=8,6$ Hz), 7,42 (1H, dd, $J=5,5$, 8,6 Hz), 6,88 (1H, széles s), 3,50 (2H, m), 1,58 (2H, m), 1,00 (9H, s).

Elemzési eredmények a $C_{13}H_{18}N_4$ képlet alapján:

számított: C%=67,80, H%=7,88, N%=24,32,

talált: C%=67,69, H%=7,95, N%=24,36.

60

1)–16. példa

N-Ciano-N'-(4-metil-fenil)-3-piridin-karboximid-amid előállítása

(i) eljárás

0,50 g (2,6 mmol) izopropil N-ciano-3-piridin-karboximidát 10 ml metanollal készült oldatához hozzáadunk 0,31 g (2,9 mmol) 4-metil-anilint, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 30 percen át keverjük. Miután a reakció befejeződött, a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, majd az így kapott maradékot diklór-metán és dietil-éter elegyből kristályosítjuk. Így 0,56 g (2,4 mmol, 90%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk 202,5–203,0 °C olvadáspontú, színtelen tűkristályok alakjában.

IR-spektrum (cm⁻¹, KBr):

3200, 2180, 1580, 1550, 710.

NMR-spektrum: (100 MHz, CDCl₃–CD₃OD) δ ppm.:

8,86 (1H, s), 8,78 (1H, széles s), 8,18 (1H, széles s),

7,60 (3H, széles s), 7,22 (2H, m), 2,39 (3H, s).

Elemzési eredmények a C₁₄H₁₂N₄ képlet alapján:

számított: C%=71,17, H%=5,12, N%=23,71,

talált: C%=71,06, H%=5,15, N%=23,65.

1)–17. példa

N-Ciano-N'-benzil-3-piridin-karboximid-amid előállítása

(i) eljárás

0,50 g (2,6 mmol) izopropil N-ciano-3-piridin-karboximidát 10 ml metanollal készült oldatához hozzáadunk 0,31 g (2,9 mmol) benzil-amint, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 30 percen át keverjük. Miután a reakció befejeződött, a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, majd az így kapott maradékot metanol és dietil-éter elegyből kristályosítjuk. Így 0,44 g (1,8 mmol, 72%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk 104–104,5 °C olvadáspontú, színtelen kristályok alakjában.

IR-spektrum (cm⁻¹, KBr):

3230, 3100, 2170, 1580, 1550, 710.

NMR-spektrum: (100 MHz, CDCl₃–CD₃OD) δ ppm.:

8,70 (2H, széles s), 8,08 (1H, dt, J=2,9, 7,9 Hz),

7,50 (1H, dd, J=4,8, 7,9 Hz), 7,36 (5H, s),

4,62 (2H, t, J=3,4 Hz).

Elemzési eredmények a C₁₄H₁₂N₄ képlet alapján:

számított: C%=71,17, H%=5,12, N%=23,71,

talált: C%=71,00, H%=5,16, N%=23,62.

1)–18. példa

N-Ciano-N'-(4-metil-benzil)-3-piridin-karboximid-amid előállítása

(i) eljárás

0,50 g (2,6 mmol) izopropil N-ciano-3-piridin-karboximidát 5 ml metanollal készült oldatához hozzáadunk 0,35 g (2,9 mmol) 4-metil-benzil-amint, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 30 percen át keverjük. Miután a reakció befejeződött, a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, majd az így kapott maradékot dietil-éterből kristályosítjuk. Így 0,60 g (2,4 mmol, 91%) mennyiségben a cím szerinti

vegyületet kapjuk 150,0–150,5 °C olvadáspontú, színtelen por alakjában.

IR-spektrum (cm⁻¹, KBr):

3270, 2180, 1580, 1560.

5 NMR-spektrum: (100 MHz, CDCl₃–CD₃OD) δ ppm.: 8,72 (2H, m), 8,05 (1H, m), 7,57 (1H, dd, J=6,2, 7,5 Hz), 7,20 (4H, s), 4,59 (2H, s), 2,30 (3H, s).

Elemzési eredmények a C₁₅H₁₄N₄ képlet alapján:

számított: C%=71,98, H%=5,64, N%=22,38,

10 talált: C%=71,72, H%=5,78, N%=22,24.

1)–19. példa

N-Ciano-N'-(4-metoxi-benzil)-3-piridin-karboximid-amid előállítása

15 (i) eljárás

0,50 g (2,6 mmol) izopropil N-ciano-3-piridin-karboximidát 10 ml metanollal készült oldatához hozzáadunk 0,40 g (2,9 mmol) 4-metoxi-benzil-amint, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 20 40 percen át keverjük. Miután a reakció befejeződött, a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, és az így kapott maradékot metanol és dietil-éter elegyből kristályosítjuk. Így 0,50 g (2,1 mmol, 80%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk 160,5–162,5 °C olvadáspontú, színtelen por alakjában.

IR-spektrum (cm⁻¹, KBr):

3230, 1590, 1550, 1510, 1250.

NMR-spektrum: (100 MHz, CDCl₃–CD₃OD) δ ppm.:

8,73 (2H, m), 8,08 (1H, m), 7,58 (1H, m), 7,32 (2H, d, J=9,2 Hz), 6,91 (2H, d, J=9,2 Hz), 4,59 (2H, s), 3,78 (3H, s).

Elemzési eredmények a C₁₅H₁₄N₄O képlet alapján:

számított: C%=67,65, H%=5,30, N%=21,04,

talált: C%=67,83, H%=5,28, N%=21,04.

1)–20. példa

N-Ciano-N'-/4-(dimetil-amin)-benzil/-3-piridin-karboximid-amid előállítása

(i) eljárás

40 0,50 g (2,6 mmol) izopropil N-ciano-3-piridin-karboximidát 5 ml metanollal készült oldatához hozzáadunk 0,65 g (2,9 mmol) 4-(dimetil-amino)-benzil-amin-dihidroklorid és 0,64 g (6,4 mmol) trietil-amin 5 ml metanollal készült oldatát, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 6 órán át keverjük. Miután a reakció befejeződött, a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, és az így kapott maradékot 50-50 ml etil-acetáttal háromszor extraháljuk. Az egyesített extraktumot 50 ml vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A kapott maradékot 30 g szilikagélből (WAKO GEL C–200) álló oszlopon kromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként kloroform és metanol 100:1 térfogatarányú elegyét használva. Az eluálódott frakciókat csökkentett nyomáson bepároljuk, majd a maradékot metanol és dietil-éter elegyből kristályosítjuk. Így 0,63 g (2,3 mmol, 85%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk 148,8–152,0 °C olvadáspontú, színtelen por alakjában.

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

2180, 1580, 1550, 1530.

NMR-spektrum: (100 MHz, $\text{CDCl}_3\text{--CD}_3\text{OD}$) δ ppm.:

8,70 (2H, m), 8,06 (1H, m), 7,57 (1H, dd, $J=5,2$, 7,5 Hz), 7,25 (2H, d, $J=9,2$ Hz), 6,76 (2H, d, $J=9,2$ Hz), 4,53 (2H, s), 2,92 (6H, s).

Elemzési eredmények a $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_5$ képlet alapján:

számított: C%=68,80, H%=6,13, N%=25,07,

talált: C%=68,56, H%=6,09, N%=24,97.

1)–21. példa

N-Ciano- N' -(4-(trifluor-metil)-benzil)-3-piridin-karboximid-amid előállítása

(i) eljárás

0,50 g (2,6 mmol) izopropil N-ciano-3-piridin-karboximidát 10 ml metanollal készült oldatához hozzáadunk 0,51 g (2,9 mmol) 4-(trifluor-metil)-benzil-amint, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük. Miután a reakció befejeződött, a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, majd az így kapott maradékot dietil-éterből kristályosítjuk. Így 0,53 g (1,7 mmol, 66%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk 201,0–201,5 °C olvadáspontú, szintelen kristályok alakjában.

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

2170, 1590, 1580, 1550, 1330.

NMR-spektrum: (100 MHz, $\text{CDCl}_3\text{--CD}_3\text{OD}$) δ ppm.:

8,80–8,70 (2H), 8,11 (1H, d, $J=7,8$ Hz), 7,75–7,40 (5H), 4,70 (2H, s).

Elemzési eredmények a $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_4\text{F}_3$ képlet alapján:

számított: C%=59,21, H%=3,64, N%=18,41,

talált: C%=59,14, H%=3,62, N%=18,17.

1)–22. példa

N-Ciano- N' -(4-klór-benzil)-3-piridin-karboximid-amid előállítása

(i) eljárás

0,50 g (2,6 mmol) izopropil N-ciano-3-piridin-karboximidát 10 ml metanollal készült oldatához hozzáadunk 0,41 g (2,9 mmol) 4-klór-benzil-amint, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1,5 órán át keverjük. Miután a reakció befejeződött, a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, majd az így kapott maradékot metanol és dietil-éter elegyéből kristályosítjuk. Így 0,65 g (2,4 mmol, 91%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk 163,5–166,0 °C olvadáspontú, szintelen por alakjában.

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

3250, 2180, 1580, 1550.

NMR-spektrum: (100 MHz, $\text{CDCl}_3\text{--CD}_3\text{OD}$) δ ppm.:

8,75 (2H, m), 8,10 (1H, m), 7,59 (1H, dd, $J=5,5$, 7,9 Hz), 7,40 (4H, s), 4,54 (2H, s).

Elemzési eredmények a $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_4\text{Cl}$ képlet alapján:

számított: C%=62,11, H%=4,10, N%=20,70,

talált: C%=61,94, H%=4,11, N%=20,65.

1)–23. példa

N-Ciano- N' -(4-nitro-benzil)-3-piridin-karboximid-amid előállítása

(i) eljárás

0,50 g (2,6 mmol) izopropil N-ciano-3-piridin-karboximidát 5 ml metanollal készült oldatához hozzáadunk 0,55 g (2,9 mmol) 4-nitro-benzil-amin-hidroklorid és 0,32 g (3,2 mmol) trietil-amin 5 ml metanollal készült oldatát, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük. Miután a reakció befejeződött, a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, majd az így kapott maradékot metanol és dietil-éter elegyéből kristályosítjuk. Így 0,70 g (2,5 mmol, 95%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk 206,2–207,5 °C olvadáspontú, szintelen por alakjában.

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

2180, 1580, 1550, 1520, 1350, 1340.

NMR-spektrum: (100 MHz, $\text{CDCl}_3\text{--CD}_3\text{OD}$) δ ppm.:

8,83 (2H, m), 8,4–8,0 (3H), 7,8–7,5 (3H), 4,75 (2H, d, $J=6,2$ Hz).

Elemzési eredmények a $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_2$ képlet alapján:

számított: C%=59,78, H%=3,94, N%=24,90,

talált: C%=59,50, H%=4,06, N%=24,88.

1)–24. példa

N-Ciano- N' -(3,4-diklór-benzil)-3-piridin-karboximid-amid előállítása

(i) eljárás

0,50 g (2,6 mmol) izopropil N-ciano-3-piridin-karboximidát 10 ml metanollal készült oldatához hozzáadunk 0,51 g (2,9 mmol) 3,4-diklór-benzil-amint, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 3 órán át keverjük. Miután a reakció befejeződött, a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, majd az így kapott maradékot dietil-éterből kristályosítjuk. Így 0,42 g (1,4 mmol, 52%) mennyiségben 149,5–150,0 °C olvadáspontú, szintelen kristályok alakjában a cím szerinti vegyületet kapjuk.

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

2170, 1590, 1550.

NMR-spektrum: (500 MHz, $\text{CDCl}_3\text{--CD}_3\text{OD}$) δ ppm.:

8,75–8,72 (2H), 8,11 (1H, dt, $J=2,0$, 8,2 Hz), 7,54 (1H, dd, $J=5,2$, 8,2 Hz), 7,48 (1H, d, $J=2,0$ Hz), 7,46 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 7,25 (1H, dd, $J=2,0$, 8,4 Hz), 4,60 (2H, s).

Elemzési eredmények a $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{Cl}_2$ képlet alapján:

számított: C%=55,10, H%=3,30, N%=18,36,

talált: C%=54,99, H%=3,01, N%=18,09.

1)–25. példa

N-Ciano- N' -(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzil)-3-piridin-karboximid-amid előállítása

(i) eljárás

0,50 g (2,6 mmol) izopropil N-ciano-3-piridin-karboximidát 10 ml metanollal készült oldatához hozzáadunk 0,71 g (2,9 mmol) 3,5-bisz(trifluor-metil)-benzil-amint, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük. Miután a reakció befejeződött, a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, majd az így kapott maradékot dietil-éterből kristályosítjuk. Így 0,34 g (0,91 mmol, 35%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk 172,0–172,1 °C olvadáspontú, szintelen kristályok alakjában.

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

2180, 1580, 1280, 1180, 1120.

NMR-spektrum: (500 MHz, CDCl_3 - CD_3OD) δ ppm.:

8,76–8,72 (2H), 8,12 (1H, dt, $J=2,0$, 8,2 Hz),
7,90–7,83 (3H), 7,54 (1H, dd, $J=5,0$, 8,2 Hz),
4,77 (2H, s).

Elemzési eredmények a $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{F}_6$ képlet alapján:

számított: C%=51,64, H%=2,71, N%=15,05,

talált: C%=51,49, H%=2,56, N%=14,95.

1)–26. példa

N-Ciano- N' -3-(benzil-oxi)-benzil-3-piridin-karboximidamid előállítás

(i) eljárás

0,30 g (1,6 mmol) izopropil N-ciano-3-piridin-karboximidát 10 ml metanollal készült oldatához hozzáadunk 0,41 g (1,9 mmol) 3-(benzil-oxi)-benzil-amint, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük. Miután a reakció befejeződött, a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, majd az így kapott maradékot 30 g szilikagélből (WAKO GEL C–200) álló oszlopon kromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként kloroform és metanol 100:1 térfogatarányú elegyét használva. Az eluálódott frakciókat csökkentett nyomáson bepároljuk, majd a maradékot metanol és dietil-éter elegyéből kristályosítjuk. Így 0,48 g (1,4 mmol, 88%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk 122,0–122,2 °C olvadáspontú, színtelen kristályok alakjában.

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

2170, 1590.

NMR-spektrum: (500 MHz, CDCl_3) δ ppm.:

8,66–8,62 (2H), 7,98 (1H, dt, $J=2,0$, 7,9 Hz),
7,44–7,26 (6H), 6,96–6,86 (4H), 5,06 (2H, s),
4,61 (2H, d, $J=5,8$ Hz).

Elemzési eredmények a $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$ képlet alapján:

számított: C%=73,67, H%=5,30, N%=16,36,

talált: C%=73,54, H%=5,19, N%=16,11.

1)–27. példa

N-Ciano- N' -(2-fenil-etil)-3-piridin-karboximidamid előállítás

(i) eljárás

0,50 g (2,6 mmol) izopropil N-ciano-3-piridin-karboximidát 10 ml metanollal készült oldatához hozzáadunk 0,35 g (2,9 mmol) 2-fenil-etil-amint, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 40 percen át keverjük. Miután a reakció befejeződött, a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, majd az így kapott maradékot metanol és dietil-éter elegyéből kristályosítjuk. Így 0,45 g (1,8 mmol, 68%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk 149,5–150,0 °C olvadáspontú, színtelen tűkristályok alakjában.

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

3220, 31200, 2180, 1590, 1550, 710.

NMR-spektrum: (100 MHz, CDCl_3 - CD_3OD) δ ppm.:

8,70 (1H, dd, $J=2,0$, 5,1 Hz), 8,61 (1H, dd, $J=1,0$,
2,4 Hz), 8,00 (1H, ddd, $J=2,0$, 2,4, 8,2 Hz),
7,50 (1H, ddd, $J=1,0$, 5,1, 8,2 Hz), 7,26 (5H, széles s),
3,74 (2H, t, $J=7,8$ Hz), 2,98 (2H, t, $J=7,8$ Hz).

Elemzési eredmények a $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_4$ képlet alapján:

számított: C%=71,98, H%=5,64, N%=22,38,

talált: C%=71,70, H%=5,68, N%=22,30.

1)–28. példa

N-Ciano- N' -2-(2-metoxi-fenil)-etil-3-piridin-karboximidamid előállítás

(i) eljárás

0,50 g (2,6 mmol) izopropil N-ciano-3-piridin-karboximidát 10 ml metanollal készült oldatához hozzáadunk 0,44 g (2,9 mmol) 2-(2-metoxi-fenil)-etil-amint, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 6 órán át keverjük. Miután a reakció befejeződött, a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, majd a kapott maradékot 30 g szilikagélből (WAKO GEL C–200) álló oszlopon kromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként kloroform és metanol 100:1 térfogatarányú elegyét használva. Az eluálódott frakciókat csökkentett nyomáson bepároljuk, majd a kapott maradékot kloroform és hexán elegyéből kristályosítjuk. Így 0,50 g (1,8 mmol, 68%) mennyiségben 123,5 °C olvadáspontú, színtelen kristályok alakjában a cím szerinti vegyületet kapjuk.

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

2170, 1580, 1550.

NMR-spektrum: (500 MHz, CDCl_3) δ ppm.:

8,76 (1H, d, $J=4,4$ Hz), 8,63 (1H, s), 8,03 (1H, d, $J=9,6$ Hz),
7,44 (1H, dd, $J=4,4$, 9,6 Hz), 7,28 (1H, t, $J=8,7$ Hz),
7,19 (1H, d, $J=8,7$ Hz), 6,98 (1H, t, $J=8,7$ Hz),
6,92 (1H, d, $J=8,7$ Hz), 6,70 (1H, széles s), 3,82 (3H, s),
3,75 (2H, m), 3,03 (2H, t, $J=7,1$ Hz).

Elemzési eredmények a $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}$ képlet alapján:

számított: C%=68,55, H%=5,75, N%=19,99,

talált: C%=68,72, H%=5,71, N%=19,91.

1)–29. példa

N-Ciano- N' -2-(2-klór-fenil)-etil-3-piridin-karboximidamid előállítás

(i) eljárás

0,50 g (2,6 mmol) izopropil N-ciano-3-piridin-karboximidát 10 ml metanollal készült oldatához hozzáadunk 0,45 g (2,9 mmol) 2-(2-klór-fenil)-etil-amint, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 7 órán át keverjük. Miután a reakció befejeződött, a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, majd a kapott maradékot 30 g szilikagélből (WAKO GEL C–200) álló oszlopon kromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként kloroform és metanol 100:1 térfogatarányú elegyét használva. Az eluálódott frakciókat csökkentett nyomáson bepároljuk, majd a maradékot metanol és hexán elegyéből kristályosítjuk. Így 0,56 g (2,0 mmol, 75%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk 138,5–140,0 °C olvadáspontú, színtelen kristályok alakjában.

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

2180, 1590.

NMR-spektrum: (100 MHz, CDCl_3 - CD_3OD) δ ppm.:

8,77 (1H, dd, $J=1,7$, 4,8 Hz), 8,68 (1H, d, $J=2,0$ Hz),
8,12 (1H, m), 7,60–7,25 (5H), 3,76 (2H, t, $J=7,6$ Hz),
3,14 (1H, t, $J=7,6$ Hz).

Elemzési eredmények a $C_{15}H_{13}N_4Cl$ képlet alapján:
számított: C%=63,27, H%=4,60, N%=19,68,
talált: C%=63,17, H%=4,64, N%=19,45.

1)–30. példa

N-Ciano-N'-/2-(4-klór-fenil)-etil/-3-piridin-karboximid-amid előállítás

(i) eljárás

0,60 g (3,2 mmol) izopropil N-ciano-3-piridin-karboximidát 10 ml metanollal készült oldatához hozzáadunk 0,55 g (3,5 mmol) 2-(4-klór-fenil)-etil-amint, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 2,5 órán át keverjük. Miután a reakció befejeződött, a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, majd az így kapott maradékot 50 g szilikagélből (WAKO GEL C-200) álló oszlopon kromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként kloroform és metanol 100:1 térfogatarányú elegyét használva. Az eluálódott frakciókat csökkentett nyomáson bepároljuk, majd a kapott maradékot metanol és dietil-éter elegyéből kristályosítjuk. Így 0,71 g (2,5 mmol, 79%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk 121,8–122,0 °C olvadáspontú, szintelen por alakjában.

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

3240, 3100, 2180, 1590, 1550, 710.

NMR-spektrum: (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm.:

8,8–8,5 (2H), 7,97 (1H, d, $J=9,9$ Hz), 7,5–7,1 (5H), 6,70 (1H, széles s), 3,78 (2H, q, $J=6,8$ Hz), 2,99 (2H, t, $J=6,8$ Hz).

Elemzési eredmények a $C_{15}H_{13}N_4Cl$ képlet alapján:
számított: C%=63,27, H%=4,60, N%=19,68,
talált: C%=63,14, H%=4,68, N%=19,61.

1)–31. példa

N-Ciano-N'-/2-(4-benzil-amino-fenil)-etil/-3-piridin-karboximid-amid előállítás

(i) eljárás

a) 1,0 g (5,3 mmol) izopropil N-ciano-3-piridin-karboximidát 15 ml metanollal készült oldatához hozzáadunk 0,80 g (5,8 mmol) 2-(4-amino-fenil)-etil-amint, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük. Miután a reakció befejeződött, a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, majd az így kapott maradékot metanol és dietil-éter elegyéből kristályosítjuk. Így 0,88 g (3,3 mmol, 63%) mennyiségben N-ciano-N'-/2-(4-amino-fenil)-etil/-3-piridin-karboximid-amidot kapunk 154,5–155,2 °C olvadáspontú, szintelen túlkristályok alakjában.

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

2160, 1580, 1540.

NMR-spektrum: (500 MHz, $CDCl_3-CD_3OD$) δ ppm.:

8,70 (1H, dd, $J=1,8, 5,4$ Hz), 8,62 (1H, d, $J=1,8$ Hz), 8,01 (1H, dt, $J=1,8, 8,6$ Hz), 7,51 (1H, dd, $J=5,4, 8,6$ Hz), 7,03 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 6,70 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 3,67 (2H, t, $J=7,4$ Hz), 2,87 (2H, t, $J=7,4$ Hz).

Elemzési eredmények a $C_{15}H_{15}N_5$ képlet alapján:
számított: C%=67,91, H%=5,70, N%=26,40,
talált: C%=67,80, H%=5,66, N%=26,17.

b) 0,20 g (0,75 mmol) N-ciano-N'-/2-(4-amino-fenil)-etil/-3-piridin-karboximid-amid 15 ml metanollal készült oldatához hozzáadunk 0,12 g (1,13 mmol) benzaldehidet és 0,10 g (1,59 mmol) nátrium-ciano-bórhidridet, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük. Miután a reakció befejeződött, a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, majd az így kapott maradékot 50-50 ml kloroformmal háromszor extraháljuk. Az egyesített extraktumot 100 ml vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A kapott maradékot 50 g szilikagélből (WAKO GEL C-200) álló oszlopon kromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként kloroform és metanol 100:1 térfogatarányú elegyét használva. Az eluálódott frakciókat csökkentett nyomáson bepároljuk, majd a maradékot metanol és dietil-éter elegyéből kristályosítjuk. Így 0,12 g (0,34 mmol, 75%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk 131,5–132,0 °C olvadáspontú, szintelen túlkristályok alakjában.

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

2180, 1590, 1550.

NMR-spektrum: (500 MHz, $CDCl_3-CD_3OD$) δ ppm.:

8,70 (1H, dd, $J=2,0, 5,2$ Hz), 8,62 (1H, d, $J=2,0$ Hz), 8,00 (1H, dt, $J=2,0, 8,0$ Hz), 7,49 (1H, dd, $J=5,2, 8,0$ Hz), 7,38–7,25 (5H), 7,04 (2H, d, $J=8,2$ Hz), 6,63 (2H, d, $J=8,2$ Hz), 4,32 (2H, s), 3,66 (2H, t, $J=7,4$ Hz), 2,86 (2H, t, $J=7,4$ Hz).

Elemzési eredmények a $C_{22}H_{21}N_5$ képlet alapján:
számított: C%=74,34, H%=5,96, N%=19,70,
talált: C%=74,21, H%=6,11, N%=19,48.

1)–32. példa

N-Ciano-N'-/2-(4-nitro-fenil)-2-nitroxi-etil/-3-piridin-karboximid-amid előállítás

(i) eljárás

0,22 g (1,2 mmol) izopropil N-ciano-3-piridin-karboximidát 10 ml metanollal készült oldatához hozzáadunk 0,40 g (1,4 mmol) 2-(4-nitro-fenil)-2-nitroxi-etil-amin-nitrátot és 0,14 g (2,6 mmol) nátrium-metilátot, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 17 órán át keverjük. Miután a reakció befejeződött, a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, majd az így kapott maradékot 100-100 ml kloroformmal háromszor extraháljuk. Az egyesített extraktumot 150 ml vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A kapott maradékot 30 g szilikagélből (WAKO GEL C-200) álló oszlopon kromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként kloroform és metanol 50:1 térfogatarányú elegyét használva. Az eluálódott frakciókat csökkentett nyomáson bepároljuk, majd a maradékot metanol és dietil-éter elegyéből kristályosítjuk. Így 0,13 g (0,36 mmol, 31%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk 86,5–89,0 °C olvadáspontú, szintelen kristályok alakjában.

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

2180, 1640, 1590, 1520, 1380, 1350.

NMR-spektrum: (500 MHz, $CDCl_3-CD_3OD$) δ ppm.:

8,66 (2H), 8,51 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 8,33 (2H, d,

J=8,7 Hz), 8,14 (1H, dd, J=4,0, 8,7 Hz), 7,69 (2H, d, J=8,7 Hz), 6,32 (1H, d, J=3,5, 9,3 Hz), 3,76 (2H, m).

Elemzési eredmények a $C_{15}H_{12}N_6O_5$ képlet alapján:
számított: C%=50,57, H%=3,39, N%=23,59,
talált: C%=50,50, H%=3,49, N%=23,33.

1)–33. példa

N-Ciano-N'-(3-fenil-propil)-3-piridin-karboximidamid előállítása

(i) eljárás

0,60 g (3,2 mmol) izopropil N-ciano-3-piridin-karboximidát 10 ml metanollal készült oldatához hozzáadunk 0,47 g (3,5 mmol) 3-fenil-propil-amint, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 50 percen át keverjük. Miután a reakció befejeződött, a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, majd az így kapott maradékot 30 g szilikagélből (WAKO GEL C-200) álló oszlopon kromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként kloroform és metanol 100:1 térfogatarányú elegyét használva. Az eluálódott frakciókat csökkentett nyomáson bepároljuk, majd a maradékot metanol és dietil-éter elegyéből kristályosítjuk. Így 0,67 g (2,5 mmol, 80%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk 98,5–99,1 °C olvadáspontú, szintelen tűkristályok alakjában.

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

3240, 2180, 1590, 1550, 1440, 710.

NMR-spektrum: (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm.:

8,7–8,4 (2H), 7,80 (1H, m), 7,4–7,0 (7H), 3,49 (2H, q, J=7,4 Hz), 2,70 (2H, t, J=7,4 Hz), 1,98 (2H, kvintett, J=7,4 Hz).

Elemzési eredmények a $C_{16}H_{16}N_4$ képlet alapján:
számított: C%=72,70, H%=6,10, N%=21,20,
talált: C%=72,58, H%=6,21, N%=21,17.

1)–34. példa

N-Ciano-N'-(difenil-metil)-3-piridin-karboximidamid-hidroklorid előállítása

(i) eljárás

0,50 g (2,6 mmol) izopropil N-ciano-3-piridin-karboximidát 10 ml metanollal készült oldatához hozzáadunk 0,54 g (2,9 mmol) amino-difenil-metánt, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük. Miután a reakció befejeződött, a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, majd a kapott maradékot 40 g szilikagélből (WAKO GEL C-200) álló oszlopon kromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként kloroform és metanol 100:1 térfogatarányú elegyét használva. Az eluálódott frakciókat csökkentett nyomáson bepároljuk, amikor 0,48 g (1,5 mmol, 58%) mennyiségben N-ciano-N'-(difenil-metil)-3-piridin-karboximidamidot kapunk szintelen szirup alakjában. Ehhez a sziruphoz hozzáadunk 2 ml, metanollal készült 5 tömeg%-os hidrogén-klorid-oldatot, majd az így kapott oldatot kristályosításnak vetjük alá metanol és dietil-éter elegyéből. Így 164,0–165,2 °C olvadáspontú, szintelen por alakjában a cím szerinti vegyületet kapjuk.

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

3020, 2180, 1580, 700.

NMR-spektrum: (100 MHz, $CDCl_3$ – CD_3OD) δ ppm.:

8,95 (2H, m), 8,58 (1H, m), 8,00 (1H, m), 7,4–7,2 (12H), 6,50 (1H, s).

Elemzési eredmények a $C_{20}H_{16}N_4 \cdot HCl$ képlet alapján:
számított: C%=68,86, H%=4,91, N%=16,23,
talált: C%=68,61, H%=5,04, N%=16,15.

1)–35. példa

N-Ciano-N'-(1,2-difenil-etil)-3-piridin-karboximidamid-hidroklorid előállítása

(i) eljárás

0,60 g (3,2 mmol) izopropil N-ciano-3-piridin-karboximidát 10 ml metanollal készült oldatához hozzáadunk 0,69 g (3,5 mmol) 1,2-difenil-etil-amint, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 45 percen át keverjük. Miután a reakció befejeződött, a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, majd az így kapott maradékot 50 g szilikagélből (WAKO GEL C-200) álló oszlopon kromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként kloroform és metanol 100:1 térfogatarányú elegyét használva. Az eluálódott frakciókat csökkentett nyomáson bepároljuk, amikor 0,60 g (1,8 mmol, 58%) mennyiségben N-ciano-N'-(1,2-difenil-etil)-3-piridin-karboximidamidot kapunk szintelen szirup alakjában. Ehhez a sziruphoz hozzáadunk 2,5 ml, metanollal készült 5 tömeg%-os hidrogén-klorid-oldatot, majd az így kapott oldatot metanol és dietil-éter elegyéből kristályosítjuk. Így a cím szerinti vegyületet kapjuk 140,5–143,0 °C olvadáspontú, szintelen por alakjában.

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

2180, 1570, 700.

NMR-spektrum: (100 MHz, $CDCl_3$ – CD_3OD) δ ppm.:

8,90 (1H, d, J=5,8 Hz), 8,72 (1H, s), 8,48 (1H, d, J=9,6 Hz), 8,10 (1H, dd, J=5,8, 9,6 Hz), 7,6–7,2 (10H), 5,46 (1H, t, J=8,6 Hz), 3,29 (2H, d, J=8,6 Hz).

Elemzési eredmények a $C_{21}H_{18}N_4 \cdot HCl$ képlet alapján:
számított: C%=69,51, H%=5,28, N%=15,44,
talált: C%=69,32, H%=5,25, N%=15,43.

1)–36. példa

N-Ciano-N'-(2,2-difenil-etil)-3-piridin-karboximidamid-hidroklorid előállítása

(i) eljárás

0,50 g (2,6 mmol) izopropil N-ciano-3-piridin-karboximidát 10 ml metanollal készült oldatához hozzáadunk 0,58 g (2,9 mmol) 2,2-difenil-etil-amint, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük. Miután a reakció befejeződött, a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, majd az így kapott maradékot 30 g szilikagélből (WAKO GEL C-200) álló oszlopon kromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként kloroform és metanol 100:1 térfogatarányú elegyét használva. Az eluálódott frakciókat csökkentett nyomáson bepároljuk, amikor 0,61 g (1,9 mmol, 71%) mennyiségben N-ciano-N'-(2,2-difenil-etil)-3-piridin-karboximidamidot kapunk szintelen szirup alakjában. Ehhez a sziruphoz hozzáadunk 2,5 ml, metanollal készült 5 tömeg%-os hidrogén-

klorid-oldatot, majd az így kapott oldatot metanol és dietil-éter elegyéből kristályosítjuk. Így a cím szerinti vegyületet kapjuk 139,5–142,0 °C olvadáspontú, színtelen por alakjában.

IR-spektrum (cm⁻¹, KBr):

3040, 2170, 1610, 1580, 700.

NMR-spektrum: (100 MHz, CDCl₃–CD₃OD) δ ppm.: 8,94 (1H, d, J=6,2 Hz), 8,70 (1H, s), 8,41 (1H, d, J=8,6 Hz), 8,08 (1H, dd, J=6,2, 8,6 Hz), 7,35 (10H, s), 4,60 (1H, t, J=8,9 Hz), 4,19 (2H, d, J=8,9 Hz).

Elemzési eredmények a C₂₁H₁₈N₄.HCl képlet alapján:

számított: C%=69,51, H%=5,28, N%=15,44,

talált: C%=69,19, H%=5,46, N%=15,20.

1)–37. példa

N-Ciano-N'-(3,3-difenil-propil)-3-piridin-karboximidamid előállítás

(i) eljárás

0,60 g (3,2 mmol) izopropil N-ciano-3-piridin-karboximidát 10 ml metanollal készült oldatához hozzáadunk 0,74 g (3,5 mmol) 3,3-difenil-propil-amint, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük. Miután a reakció befejeződött, a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, majd az így kapott maradékot 50 g szilikagélből (WAKO GEL C–200) álló oszlopon kromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként kloroform és metanol 100:1 térfogatarányú elegyét használva. Az eluálódott frakciókat csökkentett nyomáson bepároljuk, majd a maradékot metanol és dietil-éter elegyéből kristályosítjuk. Így 0,68 g (2,0 mmol, 63%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk 150,9–151,3 °C olvadáspontú, színtelen por alakjában.

IR-spektrum (cm⁻¹, KBr):

2180, 1590, 1550, 700.

NMR-spektrum: (100 MHz, CDCl₃) δ ppm.:

8,68 (1H, m), 8,50 (1H, s), 7,82 (1H, d, J=7,5 Hz), 7,4–7,0 (11H), 6,54 (1H, széles s), 4,00 (1H, t, J=8,6 Hz), 3,51 (2H, q, J=8,6 Hz), 2,43 (2H, q, J=8,6 Hz).

Elemzési eredmények a C₂₂H₂₀N₄ képlet alapján:

számított: C%=77,62, H%=5,92, N%=16,46,

talált: C%=77,60, H%=5,92, N%=16,43.

1)–38. példa

N-Ciano-N'-(2-(benzil-oxi)-2-fenil-etil)-3-piridin-karboximidamid-hidroklorid előállítás

(i) eljárás

0,20 g (1,1 mmol) izopropil N-ciano-3-piridin-karboximidát 5 ml metanollal készült oldatához hozzáadunk 0,26 g (1,1 mmol) 2-(benzil-oxi)-2-fenil-etil-amint, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 3 órán át keverjük. Miután a reakció befejeződött, a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, majd az így kapott maradékot 20 g szilikagélből (WAKO GEL C–200) álló oszlopon kromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként kloroform és metanol 100:1 térfogatarányú elegyét használva. Az eluálódott frakciókat csökkentett nyomáson bepároljuk,

amikor 0,24 g (0,7 mmol, 64%) mennyiségben N-ciano-N'-(2-(benzil-oxi)-2-fenil-etil)-3-piridin-karboximidamidot kapunk színtelen szirup formájában. Ehhez a sziruphoz hozzáadunk 2 ml, metanollal készült 5 tömeg%-os hidrogén-klorid-oldatot, majd az így kapott oldatot metanol és dietil-éter elegyéből kristályosítjuk. Így a cím szerinti vegyületet kapjuk 163,0–165,5 °C olvadáspontú, színtelen por alakjában.

IR-spektrum (cm⁻¹, KBr):

2550, 2200, 1710, 1680.

NMR-spektrum: (100 MHz, CDCl₃) δ ppm.:

9,00 (2H), 8,60 (1H, d, J=8,3 Hz), 8,19 (1H, m), 7,60–7,20 (11H), 4,82 (1H, m), 4,42 (2H, m), 3,79 (2H, d, J=6,3 Hz).

15 Elemzési eredmények a C₂₂H₂₀N₄O.HCl képlet alapján:

számított: C%=67,26, H%=5,13, N%=14,26,

talált: C%=67,07, H%=4,99, N%=13,97.

1)–39. példa

N-Ciano-N'-(2-(3,4-di(benzil-oxi)-fenil)-etil)-3-piridin-karboximidamid-hidroklorid előállítás

(i) eljárás

0,25 g (1,3 mmol) izopropil N-ciano-3-piridin-karboximidát 10 ml metanollal készült oldatához hozzáadunk 0,54 g (1,5 mmol) 3,4-di(benzil-oxi)-fenetil-amin-hidrokloridot és 0,15 g (1,5 mmol) trietil-amint, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 45 percen át keverjük. Miután a reakció befejeződött, a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, majd a kapott maradékot 100–100 ml etil-acetáttal háromszor extraháljuk. Az egyesített extraktumot 100 ml vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A kapott maradékot 50 g szilikagélből (WAKO GEL C–200) álló oszlopon kromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként kloroform és metanol 100:1 térfogatarányú elegyét használva. Az eluálódott frakciókat csökkentett nyomáson bepároljuk, amikor 0,13 g (0,3 mmol, 21%) mennyiségben N-ciano-N'-(2-(3,4-di(benzil-oxi)-fenil)-etil)-3-piridin-karboximidamidot kapunk színtelen szirup alakjában. Ehhez a sziruphoz hozzáadunk 2 ml, metanollal készült 5 tömeg%-os hidrogén-klorid-oldatot, majd az így kapott oldatot metanol és dietil-éter elegyéből kristályosítjuk. Így a cím szerinti vegyületet kapjuk 84,8–85,5 °C olvadáspontú, színtelen por alakjában.

IR-spektrum (cm⁻¹, KBr):

3400, 2180, 1610, 1590, 1260, 700.

NMR-spektrum: (100 MHz, CDCl₃–CD₃OD) δ ppm.:

8,90 (2H), 8,60 (1H, m), 8,06 (1H, m), 7,5–7,3 (10H), 7,0–6,7 (3H), 5,16 (4H, m), 3,75 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,94 (2H, t, J=7,2 Hz).

Elemzési eredmények a C₂₉H₂₆N₄O₂.HCl képlet alapján:

55 számított: C%=69,80, H%=5,45, N%=11,23,

talált: C%=70,01, H%=5,48, N%=11,25.

1)–40. példa

N-Ciano-N'-(3-(2,6-dimetoxi-piridin)-3-piridin-karboximidamid előállítás

(i) eljárás

0,50 g (2,6 mmol) izopropil N-ciano-3-piridin-karboximidát 10 ml metanollal készült oldatához hozzáadunk 0,45 g (2,9 mmol) 3-amino-2,6-dimetoxi-piridint, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük. Miután a reakció befejeződött, a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, majd a kapott maradékot metanol és dietil-éter elegyből kristályosítjuk. Így 0,35 g (1,2 mmol, 47%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk 162,5–163,5 °C olvadáspontú, szintelen tűkristályok alakjában.

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

2180, 1580, 1550, 1490, 1470, 1390, 1330.

NMR-spektrum: (100 MHz, CDCl_3 – CD_3OD) δ ppm.:

9,0–8,7 (2H, m), 8,3–7,9 (2H, m), 7,57 (1H, dd, $J=4,8, 7,9$ Hz), 6,40 (1H, d, $J=8,9$ Hz), 4,02 (3H, s), 3,96 (3H, s).

Elemzési eredmények a $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_2$ képlet alapján:

számított: C%=59,36, H%=4,63, N%=24,72,

talált: C%=59,06, H%=4,68, N%=24,48.

1)–41. példa

N-Ciano-N'-(2-nitroxi-etil)-4-piridin-karboximid-amid előállítás

(i) eljárás

a) 10,0 g (96,1 mmol) 4-ciano-piridin 50 ml izopropanollal készült oldatához hozzáadunk 0,23 g (9,6 mmol) nátrium-hidridet, amelyet előzetesen megtisztítottunk a diszpergálásához használt olajos anyagtól dietil-éteres mosással. Az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 6 órán át keverjük. Miután a reakció befejeződött, a reakcióelegyhez 0,64 g (10,7 mmol) ecetsavat adunk semlegesítés céljából, majd csökkentett nyomáson bepárlást végzünk. A kapott maradékhoz 50 ml dietil-étert adunk, majd az oldhatatlan részt kiszűrjük és a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékhoz 80 ml hexánt adunk, majd a kivált reagálatlan 4-ciano-piridint szűréssel eltávolítjuk. A szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk, amikor 11,0 g mennyiségben nyers izopropil 4-piridin-karboximidátot kapunk halványsárga olaj formájában.

Ehhez az olajhoz hozzáadunk 5,63 g (133,9 mmol) cianamidot, ezután pedig 9,51 g (67,0 mmol) dinátrium-hidrogén-foszfátból és 41,8 g (267,9 mmol) nátrium-dihidrogén-foszfát-dihidrátból előállított, 60 ml térfogatú és 5,4 pH-értékű foszfátpufferoldatot. Az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 8 órán át keverjük. Miután a reakció befejeződött, a reakcióelegyet 100–100 ml diklór-metánnal háromszor extraháljuk, majd az egyesített extraktumot vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A kapott maradékot 200 g szilikagélén (WAKO GEL C–200) álló oszlopon kromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként hexán és dietil-éter 1:2 térfogatarányú elegyét használva. Így 11,2 g (59,2 mmol, 62%) mennyiségben izopropil N-ciano-4-piridin-karboximidátot kapunk halványsárga olaj formájában.

IR-spektrum (cm^{-1} , önmagában):

3250, 3000, 2250, 2200, 1620, 1590, 1380, 1310, 1100.

NMR-spektrum: (100 MHz, CD_3OD) δ ppm.:

8,9–8,7, 8,0–7,7 (4H), 5,42 (1H, m, $J=6,1$ Hz), 1,50 (6H, d, $J=6,1$ Hz).

b) 0,50 g (2,6 mmol) izopropil N-ciano-4-piridin-karboximidát 10 ml metanollal készült oldatához hozzáadunk 0,57 g (2,9 mmol) 2-nitroxi-etil-amin-nitrátot és 0,18 g (2,9 mmol) nátrium-metilátot, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 10 percen át keverjük. Miután a reakció befejeződött, a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk. A kapott maradékot 50–50 ml diklór-metánnal háromszor extraháljuk, majd az egyesített extraktumot vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A kapott maradékot diklór-metán és dietil-éter elegyből kristályosítjuk, amikor 0,37 g (1,6 mmol, 61%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk 102,5–103,0 °C olvadáspontú, szintelen tűkristályok alakjában.

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

2180, 1640, 1580, 1540, 1290, 1280.

NMR-spektrum: (100 MHz, CDCl_3) δ ppm.:

8,72 (2H, s), 7,48 (2H, s), 4,70 (2H, s), 3,80 (2H, s).

Elemzési eredmények a $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_5\text{O}_3$ képlet alapján:

számított: C%=45,96, H%=3,86, N%=29,78,

talált: C%=45,68, H%=3,64, N%=29,99.

1)–42. példa

N-Ciano-N'-(3-nitroxi-propil)-4-piridin-karboximid-amid előállítás

(i) eljárás

0,50 g (2,6 mmol) izopropil N-ciano-4-piridin-karboximidát 10 ml metanollal készült oldatához hozzáadunk 0,53 g (2,9 mmol) 3-nitroxi-propil-amin-nitrátot és 0,22 g (4,1 mmol) nátrium-metilátot, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 18 órán át keverjük. Miután a reakció befejeződött, a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, majd az így kapott maradékot 50–50 ml kloroformmal háromszor extraháljuk. Az egyesített extraktumot 100 ml vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A kapott maradékot 50 g szilikagélből (WAKO GEL C–200) álló oszlopon kromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként kloroform és metanol 60:1 térfogatarányú elegyét használva. Az eluálódott frakciókat csökkentett nyomáson bepároljuk, majd a maradékot metanol és dietil-éter elegyből kristályosítjuk. Így 0,27 g (1,08 mmol, 41%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk 112,5–112,8 °C olvadáspontú, szintelen kristályok alakjában.

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

2180, 1600, 1280.

NMR-spektrum: (100 MHz, CDCl_3 – CD_3OD) δ ppm.:

8,75 (2H, dd, $J=1,6, 4,4$ Hz), 7,54 (2H, dd, $J=1,6, 4,4$ Hz), 4,57 (2H, t, $J=6,0$ Hz), 3,59 (2H, t, $J=6,0$ Hz), 2,13 (2H, kvintett, $J=6,0$ Hz).

Elemzési eredmények a $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_3$ képlet alapján:

számított: C%=48,19, H%=4,45, N%=28,10,

talált: C%=48,01, H%=4,33, N%=27,91.

1)–43. példa

N-Ciano-N'-fenil-4-piridin-karboximid-amid előállítása
(i) eljárás

0,50 g (2,6 mmol) izopropil N-ciano-4-piridin-karboximidát 5 ml metanollal készült oldatához hozzáadjuk 0,27 g (2,9 mmol) anilin 5 ml metanollal készült oldatát, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 20 percen át keverjük. Miután a reakció befejeződött, a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, majd a kapott maradékot 40 g szilikagélből (WAKO GEL C-200) álló oszlopon kromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként kloroform és metanol 100:1 térfogatarányú elegyét használva. Végül a kapott terméket metanol és dietil-éter elegyéből kristályosítjuk. Így 0,32 g (1,4 mmol, 54%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk 220–222 °C olvadáspontú, szintelen tűkristályok alakjában.

IR-spektrum (cm⁻¹, KBr):

3060, 2180, 1610, 1580, 1530, 1450.

NMR-spektrum: (100 MHz, CDCl₃-CD₃OD) δ ppm.:

8,80 (2H, széles s), 7,8–7,5 (4H, m), 7,42 (2H, széles s), 7,27 (1H, széles s).

Elemzési eredmények a C₁₃H₁₀N₄ képlet alapján:

számított: C%=70,26, H%=4,54, N%=25,21,

talált: C%=70,50, H%=4,54, N%=25,14.

1)–44. példa

N-Ciano-N'-(3,4-diklór-benzil)-4-piridin-karboximid-amid előállítása

(i) eljárás

0,50 g (2,6 mmol) izopropil N-ciano-4-piridin-karboximidát 10 ml metanollal készült oldatához hozzáadjuk 0,52 g (3,0 mmol) 3,4-diklór-benzil-amint, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 3 órán át keverjük. Miután a reakció befejeződött, a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, majd a kapott maradékot metanol és dietil-éter elegyéből kristályosítjuk. Így 0,42 g (1,4 mmol, 52%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk 164,8–165,2 °C olvadáspontú, szintelen kristályok alakjában.

IR-spektrum (cm⁻¹, KBr):

2190, 1590.

NMR-spektrum: (500 MHz, CDCl₃-CD₃OD) δ ppm.:

8,74 (2H, dd, J=1,8, 5,8 Hz), 7,52 (2H, dd, J=1,8, 5,8 Hz), 7,46 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,45 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,23 (1H, dd, J=2,2, 8,2 Hz), 4,59 (2H, s).

Elemzési eredmények a C₁₄H₁₀N₄Cl₂ képlet alapján:

számított: C%=55,10, H%=3,30, N%=18,36,

talált: C%=55,02, H%=3,19, N%=18,23.

1)–45. példa

N-Ciano-N'-4-(metil-tio)-benzil-4-piridin-karboximid-amid előállítása

(i) eljárás

0,40 g (2,1 mmol) izopropil N-ciano-4-piridin-karboximidát 15 ml metanollal készült oldatához hozzáadjuk 0,60 g (3,2 mmol) 4-(metil-tio)-benzil-amin-hidrokloridot és 0,43 g (4,2 mmol) trietil-amint, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1 órán át ke-

verjük. Miután a reakció befejeződött, a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot 50-50 ml etil-acetáttal háromszor extraháljuk, majd az egyesített extraktumot 100 ml vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A kapott maradékot metanol és dietil-éter elegyéből kristályosítjuk. Így 0,29 g (1,0 mmol, 49%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk 165,5–166,8 °C olvadáspontú, szintelen kristályok alakjában.

10 IR-spektrum (cm⁻¹, KBr):

2180, 1580.

NMR-spektrum: (500 MHz, CDCl₃-CD₃OD) δ ppm.:

8,72 (2H, dd, J=2,0, 4,4 Hz), 7,52 (2H, dd, J=2,0, 4,4 Hz), 7,30 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,26 (2H, d, J=8,2 Hz), 4,59 (2H, s), 2,50 (3H, s).

Elemzési eredmények a C₁₅H₁₄N₄S képlet alapján:

számított: C%=63,81, H%=5,00, N%=19,84,

talált: C%=63,69, H%=5,19, N%=19,66.

1)–46. példa

N-Ciano-N'-3-(benzil-oxi)-benzil-4-piridin-karboximid-amid előállítása

(i) eljárás

0,30 g (1,6 mmol) izopropil N-ciano-4-piridin-karboximidát 10 ml metanollal készült oldatához hozzáadjuk 0,42 g (2,0 mmol) 3-(benzil-oxi)-benzil-amint, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük. Miután a reakció befejeződött, a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk. A kapott maradékot metanol és dietil-éter elegyéből kristályosítjuk. Így 0,26 g (0,8 mmol, 48%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk 123,8–124,0 °C olvadáspontú, szintelen kristályok alakjában.

IR-spektrum (cm⁻¹, KBr):

35 2190, 1580.

NMR-spektrum: (500 MHz, CDCl₃) δ ppm.:

8,69 (2H, dd, J=1,4, 5,0 Hz), 7,50–7,25 (8H), 7,00–6,90 (3H), 6,80 (1H, széles s), 5,09 (2H, s), 4,60 (2H, d, J=6,0 Hz).

40 Elemzési eredmények a C₂₁H₁₈N₄O képlet alapján:

számított: C%=73,67, H%=5,30, N%=16,36,

talált: C%=73,55, H%=5,40, N%=16,31.

1)–47. példa

45 *N-Ciano-N'-2-(4-klór-fenil)-etil-4-piridin-karboximid-amid előállítása*

(i) eljárás

0,50 g (2,6 mmol) izopropil N-ciano-4-piridin-karboximidát 5 ml metanollal készült oldatához hozzáadjuk 0,46 g (3,0 mmol) 2-(4-klór-fenil)-etil-amin 5 ml metanollal készült hígítását, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 40 percen át keverjük. Miután a reakció befejeződött, a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk. A kapott maradékot metanol és dietil-éter elegyéből kristályosítjuk, amikor 0,44 g (1,5 mmol, 58%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk 164,0–165,2 °C olvadáspontú, szintelen tűkristályok alakjában.

IR-spektrum (cm⁻¹, KBr):

60 2180, 1590, 1540, 1500.

NMR-spektrum: (100 MHz, CDCl_3) δ ppm.:

8,68 (2H, m), 7,4–7,1 (6H), 6,56 (1H, széles s),
3,74 (2H, q, $J=6,8$ Hz), 2,97 (2H, t, $J=6,8$ Hz).

Elemzési eredmények a $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{Cl}$ képlet alapján:

számított: C%=63,27, H%=4,60, N%=19,68,
talált: C%=63,02, H%=4,66, N%=19,56.

1)–48. példa

N-Ciano- N' -2-(2-metoxi-fenil)-etil/-4-piridin-karboximid-amid előállítása

(i) eljárás

0,50 g (2,6 mmol) izopropil N-ciano-4-piridin-karboximidát 10 ml metanollal készült oldatához hozzáadunk 0,44 g (2,9 mmol) 2-(2-metoxi-fenil)-etil-amint, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük. Miután a reakció befejeződött, a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, majd a kapott maradékot 40 g szilikagélből (WAKO GEL C-200) álló oszlopon kromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként kloroform és metanol 100:1 térfogatarányú elegyét használva. Az eluálódott frakciókat csökkentett nyomáson bepároljuk, majd a maradékot kloroform és dietil-éter elegyből kristályosítjuk. Így 0,45 g (1,6 mmol, 61%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk 141,2–141,5 °C olvadáspontú, színtelen kristályok alakjában.

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

2190, 1580.

NMR-spektrum: (500 MHz, CDCl_3) δ ppm.:

8,78 (2H, d, $J=5,4$ Hz), 7,39 (2H, d, $J=5,4$ Hz),
7,28 (1H, t, $J=7,1$ Hz), 7,18 (1H, d, $J=7,1$ Hz),
6,97 (1H, t, $J=7,1$ Hz), 6,91 (1H, d, $J=7,1$ Hz),
6,66 (1H, széles s), 3,80 (3H, s), 3,72 (2H, m),
3,01 (2H, t, $J=7,1$ Hz).

Elemzési eredmények a $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}$ képlet alapján:

számított: C%=68,55, H%=5,75, N%=19,99,
talált: C%=68,46, H%=5,49, N%=19,71.

1)–49. példa

N-Ciano- N' -2-(fenil-tio)-etil/-4-piridin-karboximid-amid előállítása

(i) eljárás

0,50 g (2,6 mmol) izopropil N-ciano-4-piridin-karboximidát 5 ml metanollal készült oldatához hozzáadunk 0,49 g (3,2 mmol) 2-(fenil-tio)-etil-amint, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük. Miután a reakció befejeződött, a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, majd a kapott maradékot 10 g szilikagélből (WAKO GEL C-200) álló oszlopon kromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként kloroform és metanol 50:1 térfogatarányú elegyét használva. Az eluálódott frakciókat csökkentett nyomáson bepároljuk, majd a kapott maradékot dietil-éterből kristályosítjuk. Így 0,49 g (1,7 mmol, 66%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk 114,0–114,3 °C olvadáspontú, színtelen kristályok alakjában.

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

2190, 1590.

NMR-spektrum: (500 MHz, CDCl_3) δ ppm.:

8,73 (2H, dd, $J=1,5, 4,6$ Hz), 7,42–7,23 (8H),
3,71 (2H, t, $J=6,2$ Hz), 3,23 (2H, t, $J=6,2$ Hz).

Elemzési eredmények a $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{S}$ képlet alapján:

számított: C%=63,81, H%=5,00, N%=19,84,
talált: C%=63,80, H%=4,89, N%=19,71.

1)–50. példa

N-Ciano- N' -2-(4-nitro-fenil)-2-nitroxi-etil/-4-piridin-karboximid-amid előállítása

10 (i) eljárás

0,22 g (1,2 mmol) izopropil N-ciano-4-piridin-karboximidát 10 ml metanollal készült oldatához hozzáadunk 0,40 g (1,4 mmol) 2-(4-nitro-fenil)-2-nitroxi-etil-amin-nitrátot és 0,14 g (2,6 mmol) nátrium-metilátot, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 16 órán át keverjük. Miután a reakció befejeződött, a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, majd a maradékot 50-50 ml kloroformmal háromszor extraháljuk. Az egyesített extraktumot 100 ml vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A kapott maradékot 30 g szilikagélből (WAKO GEL C-200) álló oszlopon kromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként kloroform és metanol 50:1 térfogatarányú elegyét használva. Az eluálódott frakciókat csökkentett nyomáson bepároljuk, majd a maradékot metanol és dietil-éter elegyből kristályosítjuk. Így 0,13 g (0,4 mmol, 31%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk 127,5–129,0 °C olvadáspontú, színtelen kristályok alakjában.

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

2190, 1640, 1590, 1530, 1350.

NMR-spektrum: (500 MHz, CDCl_3 - CD_3OD) δ ppm.:

8,78 (2H, d, $J=4,4$ Hz), 8,33 (2H, d, $J=8,4$ Hz),
7,68 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,52 (2H, d, $J=4,4$ Hz),
6,31 (1H, dd, $J=3,8, 9,4$ Hz), 3,80 (2H, m),

Elemzési eredmények a $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}_5$ képlet alapján:

számított: C%=50,57, H%=3,39, N%=23,59,
talált: C%=50,46, H%=3,58, N%=23,36.

1)–51. példa

N-Ciano- N' -1-metil-2-(4-nitro-fenil)-2-nitroxi-etil/-4-piridin-karboximid-amid előállítása

(i) eljárás

0,31 g (1,6 mmol) izopropil N-ciano-4-piridin-karboximidát 15 ml metanollal készült oldatához hozzáadunk 0,50 g (1,8 mmol) 1-metil-2-(4-nitro-fenil)-2-nitroxi-etil-amin-nitrátot és 0,09 g (1,7 mmol) nátrium-metilátot, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 16 órán át keverjük. Miután a reakció befejeződött, a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, majd az így kapott maradékot 50-50 ml kloroformmal háromszor extraháljuk. Az egyesített extraktumot 100 ml vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. Az ekkor kapott maradékot 30 g szilikagélből (WAKO GEL C-200) álló oszlopon kromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként kloroform és metanol 60:1 térfogatarányú elegyét használva. Az eluálódott frakciókat csökkentett nyomáson bepároljuk, majd a maradék-

ket dietil-éterből kristályosítjuk. Így 0,03 g (0,08 mmol, 5%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk 153,0–153,1 °C olvadáspontú, szintelen kristályok alakjában.

IR-spektrum: (cm⁻¹, KBr):

2200, 1650, 1500, 1530, 1350, 1290.

NMR-spektrum: (500 MHz, CDCl₃–CD₃OD) δ ppm.:

8,77 (2H, d, J=5,9 Hz), 8,35 (2H, d, J=8,9 Hz), 7,69 (2H, d, J=8,9 Hz), 7,49 (2H, d, J=5,9 Hz), 6,36 (1H, d, J=4,5 Hz), 4,62 (1H, m), 1,32 (3H, d, J=9,4 Hz).

Elemzési eredmények a C₁₆H₁₄N₆O₅ képlet alapján: számított: C%=51,89, H%=3,80, N%=22,69, talált: C%=51,62, H%=3,99, N%=22,57.

1)–52. példa

N-Ciano-N'-(2-nitroxi-etil)-3-(6-klór-piridin)-karboximid-amid előállítás

(i) eljárás

a) 3,63 g (26,2 mmol) 6-klór-3-ciano-piridin 40 ml izopropanollal készült szuszpenziójához hozzáadunk 0,1 g (4,2 mmol) nátrium-hidridet, amelyről előzetesen dietil-éteres mosással a diszpergálásához használt olajos anyagot eltávolítottuk. Az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 18 órán át keverjük. Miután a reakció befejeződött, a reakcióelegyhez semlegesítése céljából 0,27 g (4,5 mmol) ecetsavat adunk, majd csökkentett nyomáson bepárlást végzünk. A kapott maradékot 100 ml dietil-éterrel hígítjuk, majd az éterben oldhatatlan részt szűrővel eltávolítjuk. A szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk, majd a kapott maradékot 100 ml hexánnal hígítjuk. A kiváló reagálatlan 6-klór-3-ciano-piridint szűrővel eltávolítjuk, majd a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk. Ekkor 1,88 g mennyiségben nyersterméként izopropil 3-(6-klór-piridin)-karboximidátot kapunk szintelen olaj formájában. Ehhez az olajhoz először hozzáadunk 0,80 g (19,0 mmol) ciánamidot, majd ezután 1,34 g (9,4 mmol) dinátrium-hidrogén-foszfátból és 5,90 g (37,8 mmol) nátrium-dihidrogén-foszfát-dihidrátból előállított, 60 ml térfogatú, 5,4 pH-értékű foszfátpufferoldatot. Az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 24 órán át keverjük. Miután a reakció befejeződött, a reakcióelegyet 100–100 ml diklór-metánnal négyszer extraháljuk, majd az egyesített extraktumot vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A kapott maradékot 70 g szilikagélből (WAKO GEL C–200) álló oszlopon kromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként hexán, diklór-metán és metanol 50:50:1 térfogatarányú elegyét használva. Az eluálódott frakciókat csökkentett nyomáson bepároljuk, amikor szintelen szirup formájában 0,83 g (3,7 mmol, 14%) mennyiségben izopropil N-ciano-3-(6-klór-piridin)-karboximidátot kapunk.

IR-spektrum: (cm⁻¹, önmagában):

2200, 1610, 1580, 1310, 1110.

NMR-spektrum: (100 MHz, CDCl₃–CD₃OD) δ ppm.:

9,13 (1H, d, J=3,0 Hz), 8,61 (1H, dd, J=3,0, 8,6 Hz), 7,52 (1H, d, J=8,6 Hz), 5,43 (1H, m, J=6,1 Hz), 1,49 (6H, d, J=6,1 Hz),

b) 0,20 g (0,9 mmol) izopropil N-ciano-3-(6-klór-piridin)-karboximidát 8 ml metanollal készült oldatához hozzáadunk 0,23 g (1,4 mmol) 2-nitroxi-etil-amin-nitrátot és 0,1 g (1,9 mmol) nátrium-metilátot, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 5 órán át keverjük. Miután a reakció befejeződött, a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, majd az így kapott maradékot 50–50 ml kloroformmal háromszor extraháljuk. Az egyesített extraktumot 100 ml vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A kapott maradékot 25 g szilikagélből (WAKO GEL C–200) álló oszlopon kromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként kloroform és metanol 50:1 térfogatarányú elegyét használva. Az eluálódott frakciókat csökkentett nyomáson bepároljuk, majd a kapott maradékot dietil-éterből kristályosítjuk. Így 0,04 g (0,1 mmol, 17%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk 139,0–140,5 °C olvadáspontú, szintelen kristályok alakjában.

IR-spektrum: (cm⁻¹, KBr):

2180, 1630, 1580, 1280.

NMR-spektrum: (500 MHz, CD₃OD) δ ppm.:

8,62 (1H, d, J=3,0 Hz), 8,08 (1H, dd, J=3,0, 9,1 Hz), 7,65 (1H, d, J=9,1 Hz), 4,75 (2H, t, J=7,1 Hz), 3,86 (2H, t, J=7,1 Hz).

Elemzési eredmények a C₉H₈N₅O₃Cl képlet alapján: számított: C%=40,09, H%=2,99, N%=25,97, talált: C%=39,95, H%=2,88, N%=25,69.

1)–53. példa

N-Ciano-N'-(2-fenil-etil)-3-(6-klór-piridin)-karboximid-amid előállítás

(i) eljárás

0,30 g (1,3 mmol) izopropil N-ciano-3-(6-klór-piridin)-karboximidát 8 ml metanollal készült oldatához hozzáadunk 0,18 g (1,5 mmol) 2-fenil-etil-amin, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 30 percen át keverjük. Miután a reakció befejeződött, a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, majd a kapott maradékot dietil-éterből kristályosítjuk. Így 0,24 g (0,8 mmol, 63%) mennyiségben 168,8–169,0 °C olvadáspontú, szintelen kristályok alakjában a cím szerinti vegyületet kapjuk.

IR-spektrum: (cm⁻¹, KBr):

2180, 1590.

NMR-spektrum: (500 MHz, CD₃OD) δ ppm.:

8,47 (1H, d, J=3,0 Hz), 7,96 (1H, dd, J=3,0, 9,3 Hz), 7,61 (1H, d, J=9,3 Hz), 7,36–7,20 (5H), 3,72 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,99 (2H, t, J=7,2 Hz).

Elemzési eredmények a C₁₅H₁₃N₄Cl képlet alapján: számított: C%=63,27, H%=4,60, N%=19,68, talált: C%=63,25, H%=4,38, N%=19,37.

1)–54. példa

55 *N-Ciano-N'-benzil-3-piridin-karboximid-amid előállítás*

(ii) eljárás

a) 1,0 g (4,7 mmol) N-benzil-nikotinamid 90 ml toluollal készült oldatához hozzáadunk 2,3 g (5,7 mmol) Lawesson-reagenst, majd az így kapott reakcióelegyet

argongáz átáramoltatása mellett visszafolyatós hűtő alkalmazásával 3 órán át forraljuk. Miután a reakció befejeződött, a reakcióelegyet szobahőmérsékletre lehűtjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot 200-200 ml 2N vizes hidrogén-klorid-oldattal háromszor extraháljuk, majd az egyesített extraktumot 500 ml kloroformmal mossuk, nátrium-hidroxiddal semlegesítjük és 200-200 ml kloroformmal háromszor extraháljuk. Az egyesített kloroformos extraktumot vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, majd csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot kloroform és hexán elegyből kristályosítjuk, amikor 0,83 g (3,6 mmol, 77%) mennyiségben N-benzil-nikotin-tioamidot kapunk 136,0–136,5 °C olvadáspontú, halványsárga színű tűkristályok alakjában.

IR-spektrum: (cm⁻¹, KBr):

3170, 1540, 1420, 1390, 1340, 760, 700.

NMR-spektrum: (100 MHz, CDCl₃) δ ppm.:

8,81 (1H, széles s), 8,57 (1H, d, J=4,1 Hz), 8,14 (1H, dt, J=2,7, 10,0 Hz), 8,00 (1H, széles s), 7,40 (5H, s), 7,35 (1H, m), 5,00 (2H, d, J=6,2 Hz).

b) 0,5 g (2,2 mmol) N-benzil-nikotin-tioamid 20 ml acetonitrillel készült oldatához hozzáadunk 0,4 g (2,6 mmol) foszfor-oxid-trikloridot, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 9 órán át keverjük. Ezután a reakcióelegyhez hozzáadunk 0,92 g (21,9 mmol) ciánamidot és 0,27 g (2,6 mmol) trietilamint, majd argongáz átáramoltatása mellett visszafolyatós hűtő alkalmazásával 4 órán át forralást végzünk. Miután a reakció befejeződött, a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, majd a maradékhoz 50 ml kloroformot adunk, és az oldhatatlan részt kiszűrjük. A szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk, majd a kapott maradékot 30 g szilikagélből (WAKO GEL C-200) álló oszlopon kromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként kloroform és metanol 100:1 térfogatarányú elegyét használva. A kapott terméket végül metanol és dietil-éter elegyből kristályosítjuk. Így 0,085 g (0,3 mmol, 16%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk szintelen tűkristályok alakjában.

Ezeknek a tűkristályoknak az olvadáspontja, továbbá a termék IR-spektruma és NMR-spektruma azonos az 1)–17. példa szerinti termék megfelelő értékeivel.

1)–55. példa

Tablettát állítunk elő a következő komponensekből úgy, hogy ezeket összekeverjük és tablettákká sajtoljuk:

találmány szerinti vegyület	2 mg
laktóz	75,5 mg
kukoricakeményítő	18 mg
talkum	4 mg
magnézium-sztearát	0,5 mg
	100,0 mg

1)–56. példa

Kapszulákat állítunk elő úgy, hogy az alábbi komponenseket összekeverjük és kapszulákba töltjük:

találmány szerinti vegyület	5 mg
laktóz	94 mg
magnézium-sztearát	1 mg
	100 mg

1)–57. példa

Injektálható készítményt állítunk elő a következő komponensekből úgy, hogy a komponenseket összekeverjük, a keveréket szűrjük és a szűrés után fiolákba töltjük. A fiolákban lévő anyagokat szokásos módon liofilizáljuk, majd a fiolákat lezárjuk.

találmány szerinti vegyület	1 mg
maltóz	25 mg
injektálásra alkalmas	

15	desztillált víz	szükséges mennyiség
		2 mg

A következőkben a találmány szerinti eljárással előállítható (I') általános képletű vegyületek hatását vizsgáljuk, illetve előállításukat ismertetjük.

2)–1. referenciapélda

Izolált patkány aortára kifejtett vazorelaxáns hatás

Ebben a kísérletben vizsgáljuk az (I') általános képletű vegyületek fiziológiai aktivitását úgy, hogy mérjük izometrikusan izolált patkány aortán a feszültséget.

250–350 g tömegű hím Wistar-patkányokból elkülönített mellkasi aortákat 3 mm hosszú gyűrű alakú szegmensekre vágjuk, majd a gyűrű alakú készítményt olyan szervfürdőben helyezük el, amely 10 ml, 37 °C-on tartott, illetve 95 térfogat% oxigéngázból és 5 térfogat% szén-dioxid-gázból álló eleggyel kezelt Krebs–Ringer-oldattal van töltve.

A szervfürdőben a készítményt ekvilibrálódni hagyjuk, míg a maradék feszültség 1 g. Az ekvilibrálási időszakot követően a szervfürdőben lévő oldatot 40 mmol kálium-kloridot tartalmazó izotóniás oldattal helyettesítjük a készítmény összehúzódásának biztosítása céljából.

Mintán a kálium-kloriddal kiváltott összehúzódás maximumot ér el, a kísérleti vegyület koncentráció-hatás viszonyát megállapítjuk kumulatív adagolás útján.

A kísérleti vegyületek relaxációs hatását a kálium-kloriddal kiváltott összehúzódás százalékos gátlásaként fejezzük ki, és a koncentráció-hatás görbéből a Probit-módszerrel kiszámítjuk az IC₅₀-értéket, amely a kálium-kloriddal kiváltott összehúzódás gátlásának 50%-os csökkentéséhez szükséges koncentrációnak felel meg.

A kísérleti vegyületekkel kapott IC₅₀-értékeket a következő táblázatban adjuk meg.

Táblázat

Kísérleti vegyület száma	IC ₅₀ -érték (mol)
(59)	2,4 · 10 ⁻⁵
(60)	6,1 · 10 ⁻⁶
(61)	5,3 · 10 ⁻⁵
(62)	2,6 · 10 ⁻⁵
(63)	1,8 · 10 ⁻⁵
(64)	8,0 · 10 ⁻⁶

Táblázat

Kísérleti vegyület száma	IC ₅₀ -érték (mol)
(65)	9,4 · 10 ⁻⁵
(66)	9,6 · 10 ⁻⁶
(67)	1,9 · 10 ⁻⁵
(68)	9,2 · 10 ⁻⁵
(69)	4,0 · 10 ⁻⁵
(70)	4,3 · 10 ⁻⁶

2)-2. referenciapélda

Spontán magas vérnyomásban szenvedő patkányoknál intravénás beadással kifejtett vérnyomáscsökkentő hatás

A találmány szerinti eljárással előállítható (I') általános képletű vegyületek közül az N-ciano-N'-(2-nitroxi-etil)-2-furán-karboximid-amid (62. vegyület) és az N-ciano-N'-(2-nitroxi-etil)-2-tiofén-karboximid-amid (66. vegyület) magas vérnyomást csökkentő hatását spontán magas vérnyomásban szenvedő hím patkányokon tanulmányozzuk.

A patkányokat uretán-alfa-kloralózzal érzéstelenítjük intraperitoneális beadás útján, 1 g/kg és 25 mg/kg közötti dózist használva. Az átlagos vérnyomást a karotid artérián keresztül bevezetett kanülön át nyomásérzékelő segítségével rögzítjük. A kísérleti vegyületet kumulatív adjuk be 30 percenként a juguláris vénába beiktatott kanülön át. A vérnyomás változását a kísérleti vegyület beadását megelőző vérnyomásérték százalékában adjuk meg. A dózis-hatás görbe alapján kiszámítjuk az ED₂₀-értéket, azaz azt az értéket, amely a vérnyomás 20%-os csökkentéséhez szükséges dózist mutatja.

A kapott eredményeket a következő táblázatban adjuk meg.

A vegyület száma	ED ₂₀ (mg/kg, iv.)
(62)	0,025
(66)	0,115

2)-1. példa

N-Ciano-N'-(2-nitroxi-etil)-3-kinolin-karboximid-amid előállítása

a) 1,58 g (10,2 mmol) 3-ciano-kinolin 20 ml metanollal készült oldatához hozzáadunk 0,06 g (1,1 mmol) nátrium-metilátot, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 22 órán át állni hagyjuk. Miután a reakció befejeződött, a reakcióelegyhez semlegesítése céljából 0,07 g (1,1 mmol) ecetsavat adunk, majd ezt követően a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékhoz 60 ml dietil-étert adunk, majd az oldhatatlan részt szűrővel eltávolítjuk. A szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk, amikor nyerstermékként metil 3-kinolin-karboximidátot kapunk.

Ehhez a termékhez hozzáadunk először 0,84 g (20 mmol) ciánamidot, majd ezután 1,42 g (10 mmol) dinátrium-hidrogén-foszfátból és 6,24 g (40 mmol) nátrium-dihidrogén-foszfát-dihidrátból előállított, 10 ml

térfogatú és 5,4 pH-értékű foszfátpufferoldatot. Az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 6 órán át keverjük. Miután a reakció befejeződött, az oldhatatlan részt kiszűrjük és a szűrletet 50-50 ml diklór-metánnal háromszor extraháljuk. Az egyesített extraktumot telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A kapott maradékot 25 g szilikagélből (WAKO GEL C-200) álló oszlopon kromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként diklór-metán és hexán 3:2 térfogatarányú elegyét használva. Az eluálódott frakciókat csökkentett nyomáson bepároljuk, majd a maradékot dietil-éterből kristályosítjuk. Így 1,14 g (5,4 mmol, 53%) mennyiségben metil N-ciano-3-kinolin-karboximidátot kapunk 113,5–113,8 °C olvadáspontú, halványbarna kristályok alakjában.

IR-spektrum: (cm⁻¹, KBr)

2190, 1610, 1310.

NMR-spektrum(500 MHz, CDCl₃) δ ppm.:

20 9,35 (1H, d, J=2,6 Hz), 9,17 (1H, d, J=2,6 Hz), 8,17 (1H, d, J=8,0 Hz), 8,00 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,90 (1H, dt, J=1,8, 8,0 Hz), 7,68 (1H, t, J=8,0 Hz), 4,18 (3H, s).

Elemzési eredmények a C₁₂H₉N₃O képlet alapján:

25 számított: C%=68,24, H%=4,29, N%=19,89,

talált: C%=68,01, H%=4,23, N%=19,67.

b) 0,32 g (1,5 mmol) metil N-ciano-3-kinolin-karboximidát 3 ml metanollal készült oldatához hozzáadunk 0,42 g (2,5 mmol) 2-nitroxi-etil-amin-nitrátot és 0,12 g (2,2 mmol) nátrium-metilátot, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 18 órán át keverjük. Miután a reakció befejeződött, a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, majd az így kapott maradékot 30 g szilikagélből (WAKO GEL C-200) álló oszlopon kromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként diklór-metán és metanol 50:1 térfogatarányú elegyét használva. Az eluálódott frakciókat csökkentett nyomáson bepároljuk, majd a maradékot diklór-metán és dietil-éter elegyéből kristályosítjuk. Így 0,23 g (0,80 mmol, 54%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk 126,5–127,0 °C olvadáspontú, színtelen kristályok alakjában.

IR-spektrum: (cm⁻¹, KBr)

2190, 1620, 1580, 1560, 1280.

45 NMR-spektrum: (500 MHz, CD₃OD) δ ppm.:

9,05 (1H, s), 8,71 (1H, s), 8,13 (1H, d, J=8,0 Hz), 8,10 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,93 (1H, t, J=7,7 Hz), 7,74 (1H, t, J=7,7 Hz), 4,80 (2H, t, J=5,7 Hz), 3,92 (2H, t, J=5,7 Hz).

50 Elemzési eredmények a C₁₃H₁₁N₃O₃ képlet alapján:

számított: C%=54,74, H%=2,46, N%=24,55,

talált: C%=54,66, H%=2,34, N%=24,29.

2)-2. példa

55 N-Ciano-N'-(2-fenil-etil)-3-kinolin-karboximid-amid előállítása

0,32 g (1,5 mmol) metil N-ciano-3-kinolin-karboximidát 3 ml metanollal készült oldatához hozzáadunk 0,20 g (1,65 mmol) 2-fenil-etil-amint, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 30 percen át

keverjük. Miután a reakció befejeződött, a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, majd a maradékot dietil-éterből kristályosítjuk. Így 0,41 g (1,36 mmol, 91%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk 165,0–167,0 °C olvadáspontú, halványsárga színű kristályok alakjában.

IR-spektrum: (cm⁻¹, KBr)
2190, 1580, 1560.

NMR-spektrum: (500 MHz, CDCl₃) δ ppm.:

8,84 (1H, s), 8,47 (1H, s), 8,11 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,90 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,84 (1H, t, J=7,3 Hz), 7,65 (1H, t, J=8,0 Hz), 7,37 (2H, t, J=7,3 Hz), 7,32–7,25 (3H), 6,05 (1H, széles s), 3,87 (2H, dd, J=6,7, 12,8 Hz), 3,06 (2H, t, J=6,7 Hz).

Elemzési eredmények a C₁₉H₁₆N₄ képlet alapján:
számított: C%=75,98, H%=5,37, N%=18,65,
talált: C%=75,86, H%=5,32, N%=18,42.

2)–3. példa

N-Ciano-N'-(2-nitroxi-etil)-pirazin-karboximid-amid előállítás

a) 5,26 g (50 mmol) ciano-pirazin 40 ml metanollal készült oldatához hozzáadunk 0,27 g (5,0 mmol) nátrium-metilátot, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 45 percen át keverjük. Miután a reakció befejeződött, a reakcióelegyhez semlegesítése céljából 0,33 g (5,5 mmol) ecetsavat adunk. Ezt követően csökkentett nyomáson bepárlást végzünk, majd a maradékhoz 50 ml diklór-metánt és 50 ml dietil-étert adunk. Ezután az oldhatatlan részt kiszűrjük, majd a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk. Így 6,87 g mennyiségben szintelen por alakjában nyersterméként metil pirazin-karboximidátot kapunk.

Ehhez a termékhez először 3,15 g (75 mmol) ciánamidot, majd ezután 7,10 g (50 mmol) dinátrium-hidrogén-foszfátból és 31,22 g (200 mmol) nátrium-dihidrogén-foszfát-dihidrátból előállított, 40 ml térfogatú és 5,4 pH-értékű foszfátpufferoldatot adunk. Az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 48 órán át keverjük. Miután a reakció befejeződött, a reakcióelegyet 100–100 ml diklór-metánnal négyszer extraháljuk, majd az egyesített extraktumot 300 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A kapott maradékot dietil-éterből kristályosítjuk, amikor 4,53 g (27,9 mmol, 56%) mennyiségben metil N-ciano-pirazin-karboximidátot kapunk 47,5–49,0 °C olvadáspontú, szintelen kristályok alakjában.

IR-spektrum: (cm⁻¹, KBr)
2190, 1630, 1330.

NMR-spektrum: (500 MHz, CDCl₃) δ ppm.:

9,33 (1H, s), 8,78 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,74 (1H, széles s), 4,07 (3H, s).

Elemzési eredmények a C₇H₆N₄O képlet alapján:
számított: C%=51,85, H%=3,73, N%=34,55,
talált: C%=51,71, H%=3,69, N%=34,29.

b) 0,49 g (3,0 mmol) metil N-ciano-pirazin-karboximidát 6 ml metanollal készült oldatához hozzáadunk 1,01 g (6,0 mmol) 2-nitroxi-etil-amin-nitrátot és 1,01 g (10,0 mmol) trietil-amint, majd az így kapott reakció-

elegyet szobahőmérsékleten 46 órán át keverjük. Miután a reakció befejeződött, a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, és a kapott maradékot 30 g szilikagélből (WAKO GEL C–200) álló oszlopon kromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként kloroform és metanol 300:1 térfogatarányú elegyét használva. Az eluálódott frakciókat csökkentett nyomáson bepároljuk, majd a maradékot dietil-éterből kristályosítjuk. Így 0,18 g (0,78 mmol, 26%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk 102,8–103,0 °C olvadáspontú, szintelen kristályok alakjában.

IR-spektrum: (cm⁻¹, KBr)
2180, 1630, 1620, 1290.

NMR-spektrum: (500 MHz, CDCl₃) δ ppm.:

9,83 (1H, széles s), 8,88 (1H, s), 8,64 (1H, s), 8,28 (1H, széles s), 4,78 (2H, t, J=4,9 Hz), 4,15 (2H, széles s).

Elemzési eredmények a C₈H₈N₆O₃ képlet alapján:
számított: C%=40,68, H%=3,41, N%=35,58,
talált: C%=40,66, H%=3,27, N%=35,30.

2)–4. példa

N-Ciano-N'-(2-nitroxi-etil)-2-furán-karboximid-amid előállítás

a) 4,50 g (48,3 mmol) 2-ciano-furán 25 ml metanollal készült oldatához jeges hűtés közben hozzáadunk 130 mg (2,4 mmol) nátrium-metilátot, majd az így kapott reakcióelegy hőmérsékletét 2 óra leforgása alatt lassan szobahőmérsékletre melegítjük keverés közben. Miután a reakció befejeződött, a reakcióelegyhez semlegesítése céljából 0,16 g (2,6 mmol) ecetsavat adunk, majd csökkentett nyomáson bepárlást végzünk. A maradékhoz 100 ml dietil-étert adunk, majd az oldhatatlan részt szűrővel eltávolítjuk. A szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk, amikor halványsárga olaj formájában 6,0 g mennyiségben nyers metil 2-furán-karboximidátot kapunk.

Ehhez az olajhoz először 4,06 g (96,6 mmol) ciánamidot, majd ezután 6,86 g (48,3 mmol) dinátrium-hidrogén-foszfátból és 15,08 g (96,6 mmol) nátrium-dihidrogén-foszfát-dihidrátból előállított, 30 ml térfogatú és 6,0 pH-értékű foszfátpufferoldatot adunk. Az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 24 órán át keverjük. Miután a reakció befejeződött, a reakcióelegyet 70–70 ml diklór-metánnal négyszer extraháljuk, majd az egyesített extraktumot vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A kapott maradékot diizopropil-éter és hexán elegyből kristályosítjuk, amikor 4,83 g (32,2 mmol, 67%) mennyiségben metil N-ciano-2-furán-karboximidátot kapunk 58,5–59,2 °C olvadáspontú, szintelen kristályok alakjában.

IR-spektrum: (cm⁻¹, KBr)
2200, 1600, 1480, 1350.

NMR-spektrum: (500 MHz, CDCl₃) δ ppm.:

7,78 (1H, d, J=3,8 Hz), 7,69 (1H, d, J=1,8 Hz), 6,64 (1H, dd, J=1,8, 3,8 Hz), 4,05 (3H, s).

Elemzési eredmények a C₇H₆N₂O₂ képlet alapján:
számított: C%=56,00, H%=4,03, N%=18,66,
talált: C%=55,82, H%=4,04, N%=18,40.

b) 0,32 g (2,09 mmol) metil N-ciano-2-furán-karboximidát 3 ml metanollal készült oldatához hozzáadunk 0,37 g (2,19 mmol) 2-nitroxi-etil-amin-nitrátot és 0,22 g (2,19 mmol) trietil-amint, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 16 órán át keverjük. Miután a reakció befejeződött, a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, majd a kapott maradékot 25 g szilikagélből (WAKO GEL C-200) álló oszlopon kromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként diklór-metánt használva. Az eluálódott frakciókat csökkentett nyomáson bepároljuk, majd a maradékot diklór-metánból kristályosítjuk. Így 0,20 g (0,89 mmol, 45%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk 77,0–77,8 °C olvadáspontú, szintelen kristályok alakjában.

IR-spektrum: (cm⁻¹, KBr)

2180, 1630, 1600, 1570.

NMR-spektrum: (500 MHz, CDCl₃) δ ppm.:

8,04 (1H, d, J=3,7 Hz), 7,57 (1H, d, J=1,2 Hz), 6,79 (1H, széles s), 6,66 (1H, dd, J=1,2, 3,7 Hz), 4,69 (2H, t, J=5,5 Hz), 3,87 (2H, dd, J=5,5 Hz, 10,4 Hz).

Elemzési eredmények a C₈H₈N₄O₄ képlet alapján:

számított: C%=42,86, H%=3,60, N%=24,99,

talált: C%=42,92, H%=3,48, N%=24,72.

2)–5. példa

N-Ciano-N'-(2-fenil-etil)-2-furán-karboximid-amid előállítás

0,30 g (2,0 mmol) metil N-ciano-2-furán-karboximidát 2 ml metanollal készült oldatához hozzáadunk 0,27 g (2,2 mmol) 2-fenil-etil-amint, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük. Miután a reakció befejeződött, a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, majd az így kapott maradékot dietil-éter és hexán elegyből kristályosítjuk. Így 0,46 g (1,93 mmol, 97%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk 88 °C olvadáspontú, szintelen kristályok alakjában.

IR-spektrum: (cm⁻¹, KBr)

2180, 1600, 1570.

NMR-spektrum: (500 MHz, CDCl₃) δ ppm.:

8,00 (1H, d, J=3,7 Hz), 7,48 (1H, d, J=1,2 Hz), 7,4-7,2 (5H), 6,61 (1H, dd, J=1,2, 3,7 Hz), 6,43 (1H, széles s), 3,75 (2H, dd, J=7,3, 13,4 Hz), 2,96 (2H, t, J=7,3 Hz).

Elemzési eredmények a C₁₄H₁₃N₃O képlet alapján:

számított: C%=70,28, H%=5,48, N%=17,56,

talált: C%=70,12, H%=5,54, N%=17,41.

2)–6. példa

N-Ciano-N'-(2-nitroxi-etil)-3-furán-karboximid-amid előállítás

a) 3,76 g (40,1 mmol) 3-ciano-furán 30 ml metanollal készült oldatához hozzáadunk 0,1 g (1,9 mmol) nátrium-metilátot, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 18 órán át keverjük. Miután a reakció befejeződött, a reakcióelegyhez semlegesítése céljából 0,14 g (2,3 mmol) ecetsavat adunk, majd csökkentett nyomáson bepárlást végzünk. A maradékhoz dietil-

étert adunk, majd az oldhatatlan részt kiszűrjük. A szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk, amikor nyerstermékként halványsárga színű olajként metil 3-furán-karboximidátot kapunk.

5 Ehhez az olajhoz hozzáadunk először 3,37 g (80,2 mmol) ciánamidot, majd ezután 5,69 g (40,1 mmol) dinátrium-hidrogén-foszfátból és 25,0 g (160,2 mmol) nátrium-dihidrogén-foszfát-dihidrátból előállított, 50 ml térfogatú és 5,4 pH-értékű foszfátpufferoldatot. Az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 18 órán át keverjük. Miután a reakció befejeződött, a reakcióelegyet 100-100 ml kloroformmal háromszor extraháljuk, majd az egyesített extraktumot vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A kapott maradékot 20 g szilikagélből (WAKO GEL C-200) álló oszlopon kromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként kloroformot használva. Az eluálódott frakciókat csökkentett nyomáson bepároljuk, amikor 1,09 g (7,3 mmol, 18%) mennyiségben szintelen olaj formájában metil N-ciano-3-furán-karboximidátot kapunk.

IR-spektrum: (cm⁻¹, KBr)

2190, 1610, 1590.

NMR-spektrum: (100 MHz, CDCl₃) δ ppm.:

25 8,59 (1H, t, J=1,1 Hz), 7,57 (1H, t, J=2,2 Hz), 7,06 (1H, dd, J=1,1, 2,2 Hz), 4,00 (3H, s).

b) 0,5 g (3,3 mmol) metil N-ciano-3-furán-karboximidát 10 ml metanollal készült oldatához hozzáadunk 0,84 g (5,0 mmol) 2-nitroxi-etil-amin-nitrátot és 0,27 g (5,0 mmol) nátrium-metilátot, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 26 órán át keverjük. Miután a reakció befejeződött, a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, majd az így kapott maradékot 60-60 ml kloroformmal háromszor extraháljuk. Az egyesített extraktumot 100 ml vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A kapott maradékot 20 g szilikagélből (WAKO GEL C-200) álló oszlopon kromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként kloroform és metanol 100:1 térfogatarányú elegyét használva. Az eluálódott frakciókat csökkentett nyomáson bepároljuk, majd a maradékot metanol és dietil-éter elegyből kristályosítjuk. Így 0,06 g (0,27 mmol, 8%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk 107,1–107,9 °C olvadáspontú, szintelen kristályok alakjában.

45 IR-spektrum: (cm⁻¹, KBr)

2180, 1640, 1600, 1550.

NMR-spektrum: (500 MHz, CDCl₃) δ ppm.:

50 8,44 (1H, s), 7,53 (1H, s), 6,83 (1H, s), 4,68 (2H, t, J=4,9 Hz), 3,80 (2H, t, J=4,9 Hz).

Elemzési eredmények a C₈H₈N₄O₄ képlet alapján:

számított: C%=42,86, H%=3,60, N%=24,99,

talált: C%=42,61, H%=3,53, N%=24,73.

2)–7. példa

N-Ciano-N'-(2-fenil-etil)-3-furán-karboximid-amid előállítás

55 0,30 g (2,0 mmol) metil N-ciano-3-furán-karboximidát 10 ml metanollal készült oldatához hozzáadunk 0,27 g (2,2 mmol) 2-fenil-etil-amint, majd az így kapott

reakcióelegyet szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük. Miután a reakció befejeződött, a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk és a kapott maradékot dietil-éterből kristályosítjuk. Így 0,38 g (1,59 mmol, 79%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk 132,5–133,1 °C olvadáspontú, színtelen kristályok alakjában.

IR-spektrum: (cm⁻¹, KBr)

2170, 1610, 1560.

NMR-spektrum: (100 MHz, CDCl₃) δ ppm.:

8,28 (1H, s), 7,45 (1H, t, J=1,9 Hz), 7,4–7,1 (5H), 6,69 (1H, s), 6,54 (1H, széles s), 3,68 (2H, q, J=6,6 Hz), 2,95 (2H, t, J=6,6 Hz).

Elemzési eredmények a C₁₄H₁₃N₃O képlet alapján:

számított: C%=70,20, H%=5,48, N%=17,56,

talált: C%=70,22, H%=5,41, N%=17,37.

2)–8. példa

N-Ciano-N'-(2-nitroxi-etil)-2-tiofén-karboximid-amid előállítás

a) 5,46 g (50 mmol) 2-ciano-tiofén 25 ml metanolal készült oldatához hozzáadunk 0,27 g (5 mmol) nátrium-metilátot, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 18 órán át keverjük. Miután a reakció befejeződött, a reakcióelegyhez semlegesítése céljából 0,33 g (5,5 mmol) ecetsavat adunk. Ezt követően a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, majd a maradékhoz 40 ml dietil-étert adunk és az oldhatatlan részt szűrővel eltávolítjuk. A szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk, amikor 6,35 g mennyiségben, sárga színű olaj formájában nyertermékként metil 2-tiofén-karboximidátot kapunk.

Ehhez az olajhoz először 2,52 g (60 mmol) ciánamidot, majd ezután 4,26 g (30 mmol) dinátrium-hidrogén-foszfátból és 9,36 g (60 mmol) nátrium-dihidrogén-foszfát-dihidrátból készült, 20 ml térfogatú és 6,0 pH-értékű foszfátpufferoldatot adunk. Az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 14 órán át keverjük. Miután a reakció befejeződött, a reakcióelegyet 50-50 ml diklór-metánnal négyszer extraháljuk, majd az egyesített extraktumot vízmentes nátrium-szulfát fölélt száritjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. Az így kapott maradékot diklór-metán és hexán elegyéből kristályosítjuk, amikor 4,48 g (27,0 mmol, 54%) mennyiségben metil N-ciano-2-tiofén-karboximidátot kapunk 66,9–67,1 °C olvadáspontú, színtelen kristályok alakjában.

IR-spektrum: (cm⁻¹, KBr)

2200, 1580.

NMR-spektrum: (500 MHz, CDCl₃) δ ppm.:

8,64 (1H, d, J=4,8 Hz), 7,77 (1H, d, J=4,8 Hz), 7,27 (1H, t, J=4,8 Hz), 4,10 (3H, s).

Elemzési eredmények a C₇H₆N₂OS képlet alapján:

számított: C%=50,59, H%=3,64, N%=16,86,

talált: C%=50,46, H%=3,53, N%=16,61.

b) 0,32 g (1,9 mmol) metil N-ciano-2-tiofén-karboximidát 3 ml metanollal készült oldatához hozzáadunk 0,34 g (2,0 mmol) 2-nitroxi-etil-amin-nitrátot és 0,20 g (2,0 mmol) trietil-amint, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 17 órán át keverjük. Mi-

után a reakció befejeződött, a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, majd az így kapott maradékot 25 g szilikagélből (WAKO GEL C-200) álló oszlopon kromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként etil-acetátot használva. Az eluálódott frakciókat csökkentett nyomáson bepároljuk, majd a maradékot etil-acetát és hexán elegyéből kristályosítjuk. Így 0,18 g (0,77 mmol, 40%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk 101,5–102,0 °C olvadáspontú, színtelen kristályok alakjában.

IR-spektrum: (cm⁻¹, KBr)

2180, 1630, 1570, 1280.

NMR-spektrum: (500 MHz, CDCl₃) δ ppm.:

7,96 (1H, d, J=3,7 Hz), 7,61 (1H, d, J=3,7 Hz),

7,19 (1H, t, J=3,7 Hz), 4,70 (2H, t, J=4,9 Hz),

3,82 (2H, t, J=4,9 Hz).

Elemzési eredmények a C₈H₈N₄O₃S képlet alapján:

számított: C%=40,00, H%=3,36, N%=23,32,

talált: C%=39,88, H%=3,42, N%=23,22.

2)–9. példa

N-Ciano-N'-(2-fenil-etil)-2-tiofén-karboximid-amid előállítás

0,33 g (2,0 mmol) metil N-ciano-2-tiofén-karboximidát 2 ml metanollal készült oldatához hozzáadunk 0,27 g (2,2 mmol) 2-fenil-etil-amint, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük. Miután a reakció befejeződött, a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, majd a kapott maradékot dietil-éter és hexán elegyéből átkristályosítjuk. Így 0,50 g (1,97 mmol, 98%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk 106,8–107,5 °C olvadáspontú, színtelen kristályok alakjában.

IR-spektrum: (cm⁻¹, KBr)

2200, 1580.

NMR-spektrum: (500 MHz, CDCl₃) δ ppm.:

7,89 (1H, s), 7,51 (1H, d, J=4,9 Hz), 7,4–7,2 (5H),

7,14 (1H, t, J=4,9 Hz), 5,98 (1H, széles s), 3,76

(2H, dd, J=6,7, 12,8 Hz), 2,97 (2H, t, J=6,7 Hz).

Elemzési eredmények a C₁₄H₁₃N₃S képlet alapján:

számított: C%=65,85, H%=5,13, N%=16,46,

talált: C%=65,67, H%=5,11, N%=16,36.

2)–10. példa

N-Ciano-N'-(2-fenil-etil)-3-tiofén-karboximid-amid előállítás

a) 0,66 g (6,0 mmol) 3-ciano-tiofén 6 ml metanollal készült oldatához hozzáadunk 0,03 g (0,6 mmol) nátrium-metilátot, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 28 órán át keverjük. Miután a reakció befejeződött, a reakcióelegyhez semlegesítése céljából 0,03 g (0,6 mmol) ecetsavat adunk és ezután csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékhoz 50 ml dietil-étert adunk, majd az oldhatatlan részt szűrővel eltávolítjuk. A szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk, amikor nyertermékként metil 3-tiofén-karboximidátot kapunk.

Ehhez a nyers, olaj formájú termékhez először 0,5 g (12 mmol) ciánamidot, majd ezután 0,86 g (6 mmol) dinátrium-hidrogén-foszfátból és 1,89 g (12 mmol) ná-

rium-dihidrogén-foszfát-dihidrátból készült, 10 ml térfogatú és 6,0 pH-értékű foszfátpufferoldatot adunk. Az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 74 órán át keverjük. Miután a reakció befejeződött, a reakcióelegyet 10-10 ml diklór-metánnal négyszer extraháljuk, majd az egyesített extraktumot 50 ml vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. Az így kapott maradékot 30 g szilikagélből (WAKO GEL C-200) álló oszlopon kromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként kloroformot használva. Az eluálódott frakciókat csökkentett nyomáson bepároljuk, amikor 0,70 g (4,2 mmol, 70%) mennyiségben, szintelen olaj formájában metil N-ciano-3-tiofén-karboximidátot kapunk.

IR-spektrum: (cm^{-1} , önmagában)

2200, 1590, 1300.

NMR-spektrum: (500 MHz, CDCl_3) δ ppm.:

8,69 (1H, dd, $J=2,0, 3,4$ Hz), 7,82 (1H, dd, $J=2,0, 5,6$ Hz), 7,41 (1H, dd, $J=3,4, 5,6$ Hz), 4,03 (3H, s).

b) 0,33 g (2,0 mmol) metil N-ciano-3-tiofén-karboximidát 2 ml metanollal készült oldatához hozzáadunk 0,27 g (2,2 mmol) 2-fenil-etil-amint, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 40 percen át keverjük. Miután a reakció befejeződött, a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, és a kapott maradékot dietil-éterből kristályosítjuk. Így 0,48 g (1,89 mmol, 95%) mennyiségben 156,9–157,7 °C olvadáspontú, szintelen kristályok alakjában a cím szerinti vegyületet kapjuk.

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

2170, 1550,

NMR-spektrum: (500 MHz, CDCl_3) δ ppm.:

7,96 (1H, s), 7,45–7,20 (7H), 6,20 (1H, széles s), 3,73 (2H, dd, $J=6,7, 13,4$ Hz), 2,97 (2H, t, $J=6,7$ Hz).

Elemzési eredmények a $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{S}$ képlet alapján:

számított: C%=65,85, H%=5,13, N%=16,46,

talált: C%=65,77, H%=5,01, N%=16,29.

2)–11. példa

N-Ciano- N' -(2-fenil-etil)-4-ciano-fenil-karboximidamid előállítás

a) 6,41 g (50 mmol) 1,4-diciano-benzol 100 ml metanollal készült szuszpenziójához hozzáadunk 0,27 g (5,0 mmol) nátrium-metilátot, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 22 órán át keverjük. Miután a reakció befejeződött, a reakcióelegyhez semlegesítése céljából 0,31 g (5,1 mmol) ecetsavat adunk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékhoz 50 ml diklór-metánt és 50 ml dietil-étert adunk, majd az oldhatatlan részt szűrőssel eltávolítjuk. A szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk, amikor 5,77 g mennyiségben nyersteammékként, szintelen por formájában metil 4-ciano-fenil-karboximidátot kapunk.

Ehhez a porhoz először 3,03 g (72 mmol) ciánamidot, majd ezután 5,11 g (36 mmol) dinátrium-dihidrogén-foszfátból és 1,23 g (72 mmol) nátrium-dihidrogén-foszfát-dihidrátból készült, 20 ml térfogatú és 6,0 pH-értékű foszfátpufferoldatot adunk. Az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 23 órán át kever-

jük. Miután a reakció befejeződött, a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, majd a maradékhoz hozzáadunk 200 ml kloroformot és 200 ml metanolt. Az oldhatatlan részt ezután Celite márkanevű szűrőanyagon végzett szűrőssel eltávolítjuk, majd a szűrletet bepároljuk. A maradékot 100 ml dietil-éter hozzáadása útján kristályosítjuk. A kivált kristályokat szűrőssel elkülönítjük, majd dietil-éterrel mossuk. A szűrletet és a mosó folyadékot összeöntjük, majd csökkentett nyomáson bepároljuk. Így 3,63 g (19,6 mmol, 39%) mennyiségben 94,5–95,0 °C olvadáspontú, szintelen por alakjában metil N-ciano-4-ciano-fenil-karboximidátot kapunk.

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

2200, 1600, 1350.

15 NMR-spektrum: (500 MHz, CDCl_3) δ ppm.:

8,18 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 7,83 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 4,13 (3H, s).

Elemzési eredmények a $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{N}_3\text{O}$ képlet alapján:

számított: C%=64,86, H%=3,81, N%=22,69,

talált: C%=64,81, H%=3,77, N%=22,41.

b) 0,37 g (2,0 mmol) metil N-ciano-4-ciano-fenil-karboximidát 4 ml metanollal készült oldatához hozzáadunk 0,25 g (2,1 mmol) 2-fenil-etil-amint, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük. Miután a reakció befejeződött, a reakcióelegyhez 6 ml metanolt és 10 ml dietil-étert adunk, majd a kivált kristályokat szűrőssel elkülönítjük. Így 0,51 g (1,87 mmol, 94%) mennyiségben 261,0–261,8 °C olvadáspontú, szintelen kristályok alakjában a cím szerinti vegyületet kapjuk.

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

2170, 1550.

NMR-spektrum: (500 MHz, CD_3OD) δ ppm.:

7,84 (2H, d, $J=8,5$ Hz), 7,64 (2H, d, $J=8,5$ Hz), 7,36–7,22 (5H), 3,73 (2H, t, $J=7,3$ Hz), 3,00 (2H, t, $J=7,3$ Hz).

Elemzési eredmények a $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_4$ képlet alapján:

számított: C%=74,43, H%=5,14, N%=20,42,

talált: C%=74,13, H%=5,35, N%=20,21.

40

2)–12. példa

3-Ciano-2-metil-1-(2-nitroxi-etil)-izotioikarbamid előállítás

a) 0,56 g (3,3 mmol) 2-nitroxi-etil-amin-nitrát 2 ml metanollal készült oldatához hozzáadunk 0,18 g (3,3 mmol) nátrium-metilátot, majd ezután 0,44 g (3,0 mmol) dimetil N-ciano-ditio-imino-karbonát 4 ml metanollal készült oldatát. Az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 24 órán át keverjük. Miután a reakció befejeződött, a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, majd a kapott maradékot dietil-éterből kristályosítjuk. Az így kapott szintelen port vízzel mossuk, majd metanolból átkristályosítjuk. Így 0,26 g (1,3 mmol, 43%) mennyiségben 135–135,5 °C olvadáspontú, szintelen kristályok alakjában a cím szerinti vegyületet kapjuk.

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

2170, 1640, 1560, 1280.

NMR-spektrum: (500 MHz, CD_3OD) δ ppm.:

4,63 (2H, s), 3,74 (2H, s), 2,60 (3H, s).

60

Elemzési eredmények a $C_5H_8N_4O_3S$ képlet alapján:
 számított: C%=29,41, H%=3,95, N%=27,44,
 talált: C%=29,33, H%=3,77, N%=27,15.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (A) általános képletű karboximid-amid-származékok és gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóik előállítására – a képletben

B jelentése (IX) általános képletű csoport – ebben a képletben X jelentése hidrogén- vagy klóratom –, vagy (X), (XI), (XII), (XIII), (XIV), (XV) vagy (XVI) képletű csoport vagy H_3C-S- csoport, és

ha B jelentése (IX) csoport, akkor R''' jelentése R^1 vagy (XVII) általános képletű csoport és ezeknél

R^1 jelentése 5–8 szénatomos alkilcsoport, nitroxilcsoporttal szubsztituált 2–3 szénatomos alkilcsoport, (XIX) képletű csoport vagy (XVIII) általános képletű csoport, és az utóbbiban R^4 jelentése 1–3 szénatomos alkil- vagy 1–3 szénatomos alkoxics csoport és b értéke 0 vagy 1, és

R^2 jelentése 1–3 szénatomos alkil-, fenil-, nitroxil-, fenil-(1–3 szénatomos)alkoxi- vagy hidroxilcsoport vagy hidrogénatom,

a értéke 1, 2 vagy 3, mimellett ha a értéke 2 vagy 3, akkor R^2 közül kettő vagy három azonos vagy eltérő lehet, és

R^3 jelentése (XI) vagy (XXI) képletű csoport vagy (XX) általános képletű csoport, és az utóbbiban R^5 jelentése 1–3 szénatomos alkil-, 1–3 szénatomos alkoxi-, fenil-(1–3 szénatomos)alkoxi-, nitro-, amino-, 1–3 szénatomos alkil-amino-, fenil-(1–3 szénatomos)alkil-amino-, 1–3 szénatomos alkil-tio- vagy perfluor-(1–3 szénatomos) alkilcsoport vagy halogénatom, és c értéke 0, 1 vagy 2,

mimellett ha c értéke 2, akkor az R^5 helyettesítő közül kettő vagy több jelentése azonos vagy eltérő lehet,

és azzal a megkötéssel, hogy ha R''' jelentése (XVII) általános képletű csoport, és

(1) ha R^3 jelentése (XX) általános képletű csoport és az utóbbiban R^5 jelentése 1–3 szénatomos alkil-, 1–3 szénatomos alkoxi-, fenil-(1–3 szénatomos)alkil-, amino-, 1–3 szénatomos alkil-amino-, fenil-(1–3 szénatomos)alkil-amino-, 1–3 szénatomos alkil-tio- vagy perfluor-(1–3 szénatomos)alkil-csoport vagy halogénatom, továbbá a és c értéke 1 vagy 2, akkor R^2 jelentése hidrogénatom (mimellett két R^5 azonos jelentésű, ha c értéke 2),

(2) ha R^3 jelentése (XX) általános képletű csoport és R^5 jelentése nitrocsoport, továbbá a és c értéke 1 vagy 2, akkor R^2 jelentése 1–3 szénatomos alkil- vagy nitroxilcsoport vagy hidrogénatom (mimellett R^2 hidrogénatomot jelent, ha a értéke 1; és két R^2 1–3 szénatomos alkil- és nitroxilcsoport vagy nitroxilcsoport és hidrogénatom, ha a értéke 2), továbbá az (A) általános képlet

–N(H)– csoportjával szomszédos szénatomhoz nitroxilcsoport közvetlenül nem kapcsolódhat,

(3) ha R^3 jelentése (XX) általános képletű csoport és c értéke 0, azaz R^3 jelentése fenilcsoport, továbbá a értéke 1, 2 vagy 3, akkor

(i) ha a értéke 1, R^2 jelentése fenilcsoport vagy hidrogénatom;

(ii) ha a értéke 2, és két R^2 egymástól eltérő, akkor ezek jelentései 1–3 szénatomos alkil- és hidroxilcsoport vagy fenilcsoport és hidrogénatom, vagy fenil-(1–3 szénatomos)alkoxi-csoport és hidrogénatom, továbbá az (A) általános képlet –N(H)– csoportjával szomszédos szénatomhoz hidroxil- és fenil-alkoxi-csoport közvetlenül nem kapcsolódhat, és ha a értéke 1 és két R^2 jelentése azonos, akkor ezek hidrogénatomok, és

(iii) ha a értéke 3 és három R^2 közül kettő azonos, akkor ezek egy fenilcsoport és két hidrogénatom, és ha a értéke 3 és három R^2 azonos, akkor ezek hidrogénatomok, és

(4) ha R^3 jelentése (XXI) vagy (XI) képletű csoport és a értéke 1 vagy 2, akkor R^2 jelentése hidrogénatom,

és

25 ha B jelentése (X), (XI), (XII), (XIII), (XIV), (XV) vagy (XVI) képletű csoport vagy H_3C-S- csoport, akkor R''' jelentése (XXII) vagy (XXIII) képletű csoport,

azzal jellemezve, hogy

30 a1) az (A) általános képletű vegyületek szűkebb csoportját alkotó (I) általános képletű vegyületek – a képletben X jelentése a tárgyi körben megadott, míg R jelentése megegyezik R''' tárgyi körben megadott jelentésével, de (XXII) vagy (XXIII) képletű csoporttól eltérő – előállítására valamely (III) általános képletű vegyületet – a képletben X jelentése a tárgyi körben megadott – egy $R'-OH$ általános képletű alkohollal – a képletben R' jelentése 1–5 szénatomos alkilcsoport és nátrium-hidriddel vagy $R''''-ONa$ általános képletű nátrium-alkiláttal – a képletben R'''' jelentése 1–5 szénatomos alkilcsoport – reagáltatunk, majd egy így kapott (IV) általános képletű vegyületet – a képletben X jelentése a tárgyi körben megadott és R' jelentése 1–5 szénatomos alkilcsoport – cianamiddal reagáltatunk 5,0 és 6,0 közötti pH-értékű pufferoldatban, majd egy így kapott (II) általános képletű N-ciano-piridin-karboximidát-származékot – a képletben X és R' jelentése a korábban megadott – valamely NH_2-R általános képletű vegyülettel – a képletben R jelentése a korábban megadott – reagáltatunk, vagy

50 a2) az (A) általános képletű vegyületek szűkebb csoportját alkotó (I) általános képletű vegyületek – a képletben X jelentése a tárgyi körben megadott, míg R jelentése megegyezik R''' tárgyi körben megadott jelentésével, de (XXII) vagy (XXIII) képletű csoporttól eltérő – előállítására valamely (II) általános képletű N-ciano-piridin-karboximidát-származékot – a képletben X és R' jelentése a korábban megadott – valamely NH_2-R általános képletű vegyülettel – a képletben R jelentése a korábban megadott – reagáltatunk, vagy

b) az (A) általános képletű vegyületek szűkebb csoportját alkotó (I') általános képletű vegyületek – a képletben

X'' jelentése (X), (XI), (XII), (XIII), (XIV), (XV) vagy (XVI) képletű csoport vagy H_3C-S- képletű csoport, és

R'' jelentése (XXII) vagy (XXIII) képletű csoport – előállítására úgy járunk el, hogy

b1) X'' helyén H_3C-S- képletű csoporttól eltérő csoportot hordozó (I') általános képletű vegyületek előállítására valamely (II') általános képletű vegyületet – a képletben X'' jelentése az itt megadott – egy R'-OH általános képletű alkohollal – a képletben R' jelentése 1–5 szénatomos alkilcsoport – és nátrium-hidriddel vagy R''''-ONa általános képletű nátrium-alkiláttal – a képletben R'''' jelentése 1–5 szénatomos alkilcsoport – reagáltatunk, majd egy így kapott (III') általános képletű vegyületet – a képletben X'' jelentése az itt megadott és R'''' jelentése 1–5 szénatomos alkilcsoport – cianamiddal reagáltatunk 5,0 és 6,0 közötti pH-értékű pufferoldatban, majd egy így kapott (IV') általános képletű N-ciano-piridin-karboximidát-származékot – a képletben X'' és R'''' jelentése a korábban megadott – valamely NH_2-R'' általános képletű vegyülettel – a képletben R'' jelentése az itt megadott – reagáltatunk, vagy

b2) valamely (IV') általános képletű N-ciano-piridin-karboximidát-származékot – a képletben X'' és R'''' jelentése a korábban megadott – valamely NH_2-R'' általános képletű vegyülettel – a képletben R'' jelentése az itt megadott – reagáltatunk, vagy

b3) X'' helyén H_3C-S- képletű csoportot hordozó (I') általános képletű vegyületek előállítására dimetil N-ciano-ditio-imino-karbonátot 2-nitroxi-etil-aminnal vagy fenetil-aminnal reagáltatunk,

és kívánt esetben gyógyszeriatilag elfogadható savaddíciós sóként képzünk megfelelő savval végzett reagáltatás útján. (Elsőbbsége: 1989. 12. 27.)

2. Eljárás az (A) általános képletű vegyületek szűkebb csoportját alkotó (I) általános képletű piridin-karboximid-amid-származékok és gyógyszeriatilag elfogadható sóik előállítására – a képletben

X jelentése hidrogén- vagy klóratom,

R jelentése R^1 vagy (XVII) általános képletű csoport, és ezekben a képletekben

R^1 jelentése 5–8 szénatomos alkilcsoport, nitroxilcsoporttal szubsztituált 2–3 szénatomos alkilcsoport, (XIX) képletű csoport vagy (XVIII) általános képletű csoport, és az utóbbiban R^4 jelentése alkil- vagy 1–3 szénatomos alkoxycsoport és b értéke 0 vagy 1,

R^2 jelentése 1–3 szénatomos alkil-, fenil-, nitroxil-, fenil-(1–3 szénatomos)alkoxi- vagy hidroxilcsoport vagy hidrogénatom,

a értéke 1, 2 vagy 3, mimellett ha a értéke 2 vagy 3, akkor R^2 közül kettő vagy három azonos vagy eltérő lehet, és

R^3 jelentése (XI) vagy (XXI) képletű csoport vagy (XX) általános képletű csoport, és az utóbbiban R^5 jelentése 1–3 szénatomos alkil-, 1–3 szénatomos alkoxi-, fenil-(1–3 szénatomos)alkoxi-,

nitro-, amino-, 1–3 szénatomos alkil-amino-, fenil-(1–3 szénatomos)alkil-amino-, 1–3 szénatomos alkil-tio- vagy perfluor-(1–3 szénatomos)alkil-csoport vagy halogénatom, és c értéke 0, 1 vagy 2,

mimellett ha c értéke 2, akkor az R^5 helyettesítő közül kettő vagy több jelentése azonos vagy eltérő lehet,

és azzal a megkötéssel, hogy ha R jelentése (XVII) általános képletű csoport, és

(1) ha R^3 jelentése (XX) általános képletű csoport és az utóbbiban R^5 jelentése 1–3 szénatomos alkil-, 1–3 szénatomos alkoxi-, fenil-(1–3 szénatomos)alkil-, amino-, 1–3 szénatomos alkil-amino-, fenil-(1–3 szénatomos)alkil-amino-, 1–3 szénatomos alkil-tio- vagy perfluor-(1–3 szénatomos)alkil-csoport vagy halogénatom, továbbá a és c értéke 1 vagy 2, akkor R^2 jelentése hidrogénatom (mimellett két R^5 azonos jelentésű, ha c értéke 2),

(2) ha R^3 jelentése (XX) általános képletű csoport és R^5 jelentése nitrocsoporthoz, továbbá a és c értéke 1 vagy 2, akkor R^2 jelentése 1–3 szénatomos alkil- vagy nitroxilcsoport vagy hidrogénatom (mimellett R^2 hidrogénatomot jelent, ha a értéke 1; és két R^2 1–3 szénatomos alkil- és nitroxilcsoport vagy nitroxilcsoport és hidrogénatom, ha a értéke 2), továbbá az (A) általános képlet –N(H)– csoportjával szomszédos szénatomhoz nitroxilcsoport közvetlenül nem kapcsolódhat,

(3) ha R^3 jelentése (XX) általános képletű csoport és c értéke 0, azaz R^3 jelentése fenilcsoport, továbbá a értéke 1, 2 vagy 3, akkor

(i) ha a értéke 1, R^2 jelentése fenilcsoport vagy hidrogénatom;

(ii) ha a értéke 2, és két R^2 egymástól eltérő, akkor ezek jelentései 1–3 szénatomos alkil- és hidroxilcsoport vagy fenilcsoport és hidrogénatom vagy fenil-(1–3 szénatomos)alkoxi-csoport és hidrogénatom, továbbá az (A) általános képlet –N(H)– csoportjával szomszédos szénatomhoz hidroxil- és fenil-alkoxi-csoport közvetlenül nem kapcsolódhat, és ha a értéke 1 és két R^2 jelentése azonos, akkor ezek hidrogénatomok, és (iii) ha a értéke 3 és három R^2 közül kettő azonos, akkor ezek egy fenilcsoport és két hidrogénatom, és ha a értéke 3 és három R^2 azonos, akkor ezek hidrogénatomok, és

(4) ha R^3 jelentése (XXI) vagy (XI) képletű csoport és a értéke 1 vagy 2, akkor R^2 jelentése hidrogénatom,

ha B jelentése (X), (XI), (XII), (XIII), (XIV), (XV) vagy (XVI) képletű csoport vagy H_3C-S- csoport, akkor R jelentése (XXII) vagy (XXIII) képletű csoport,

azzal jellemezve, hogy

a1) valamely (III) általános képletű vegyületet – a képletben X jelentése a tárgyi körben megadott – egy R'-OH általános képletű alkohollal – a képletben R' jelentése 1–5 szénatomos alkilcsoport – és nátrium-hidriddel vagy R''''-ONa általános képletű nátrium-

alkiláttal – a képletben R^{'''} jelentése 1–5 szénatomos alkilcsoport – reagáltatunk, majd egy így kapott (IV) általános képletű vegyületet – a képletben X jelentése a tárgyi körben megadott és R['] jelentése 1–5 szénatomos alkilcsoport – cianammal reagáltatunk 5,0 és 6,0 közötti pH-értékű pufferoldatban, majd egy így kapott (II) általános képletű N-ciano-piridin-karboximidát-származékot – a képletben X és R['] jelentése a korábban megadott – valamely NH₂-R általános képletű vegyülettel – a képletben R jelentése a tárgyi körben megadott – reagáltatunk,

a2) valamely (II) általános képletű N-ciano-piridin-karboximidát-származékot – a képletben X és R['] jelentése a korábban megadott – valamely NH₂-R általános képletű vegyülettel – a képletben R jelentése a tárgyi körben megadott – reagáltatunk,

és kívánt esetben gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóit képzünk megfelelő savval végzett reagáltatás útján. (Elsőbbsége: 1989. 11. 17.)

3. A 2. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóik előállítására, amelyek képletében R¹ jelentése 5–8 szénatomot tartalmazó alkilcsoport vagy nitroxil-(2–3 szénatomot tartalmazó) alkilcsoport, R² jelentése 1–3 szénatomot tartalmazó alkilcsoport vagy fenil-(1–3 szénatomot tartalmazó)alkoxi-csoport, R⁴ jelentése 1–3 szénatomot tartalmazó alkil- vagy 1–3 szénatomot tartalmazó alkoxics csoport, R⁵ jelentése 1–3 szénatomot tartalmazó alkil-, 1–3 szénatomot tartalmazó alkoxi-, fenil-(1–3 szénatomot tartalmazó)alkoxi-, 1–3 szénatomot tartalmazó alkil-amino-, az alkilrészben 1–3 szénatomot tartalmazó fenil-alkil-amino-, 1–3 szénatomot tartalmazó alkil-tio- vagy 1–3 szénatomot tartalmazó perfluor-alkil-csoport és c értéke 0, 1 vagy 2, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket használunk. (Elsőbbsége: 1989. 11. 17.)

4. A 2. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóik előállítására, amelyeknél

X jelentése hidrogénatom,

R jelentése R¹ vagy (XVII) általános képletű csoport, és ezeknél

R¹ jelentése 5–8 szénatomos alkilcsoport, nitroxil-csoporttal szubsztituált 2–3 szénatomos alkilcsoport, (XIX) képletű csoport vagy (XVIII) általános képletű csoport, és az utóbbiban R⁴ jelentése metil- vagy metoxics csoport és b értéke 0 vagy 1,

R² jelentése fenil-, hidroxil-, 1–3 szénatomos alkoxi- vagy nitroxilcsoport vagy hidrogénatom, és

R³ jelentése (XI) képletű csoport vagy (XX) általános képletű csoport, és az utóbbiban R⁵ jelentése 1–3 szénatomos alkil-, nitro-, hidroxil-, 1–3 szénatomos alkoxi-, amino-, 1–3 szénatomos alkil-amino- vagy trifluor-metil-csoport vagy halogénatom, és

c értéke 0, 1 vagy 2,

azzal a megkötéssel, hogy ha R jelentése (XVII) általános képletű csoport, és

(1) ha R³ jelentése (XX) általános képletű csoport és az utóbbiban R⁵ jelentése 1–3 szénatomos alkil-, 1–3 szénatomos alkoxi-, amino-, 1–3 szénatomos alkil-amino- vagy trifluor-metil-csoport vagy halogénatom, továbbá a és c értéke 1 vagy 2, akkor R² jelentése hidrogénatom (mimellett két R⁵ azonos jelentésű, ha c értéke 2),

(2) ha R³ jelentése (XX) általános képletű csoport és R⁵ jelentése nitrocsoport, továbbá a és c értéke 1 vagy 2, akkor R² jelentése 1–3 szénatomos alkil- vagy nitroxilcsoport vagy hidrogénatom (mimellett R² hidrogénatomot jelent, ha a értéke 1; és két R² 1–3 szénatomos alkil- és nitroxilcsoport vagy nitroxilcsoport és hidrogénatom, ha a értéke 2), továbbá az (I) általános képlet –N(H)– csoportjával szomszédos szénatomhoz nitroxilcsoport közvetlenül nem kapcsolódhat,

(3) ha R³ jelentése (XX) általános képletű csoport és c értéke 0, azaz R³ jelentése fenilcsoport, továbbá a értéke 1, 2 vagy 3, akkor

(i) ha a értéke 1, R² jelentése fenilcsoport vagy hidrogénatom;

(ii) ha a értéke 2, és két R² egymástól eltérő, akkor ezek jelentései 1–3 szénatomos alkil- és hidroxilcsoport vagy fenilcsoport és hidrogénatom, továbbá az (I) általános képlet –N(H)– csoportjával szomszédos szénatomhoz hidroxilcsoport közvetlenül nem kapcsolódhat, és ha a értéke 1 és két R² jelentése azonos, akkor ezek hidrogénatomok, és

(iii) ha a értéke 3 és három R² közül kettő azonos, akkor ezek egy fenilcsoport és két hidrogénatom, és ha a értéke 3 és három R² azonos, akkor ezek hidrogénatomok, és

(4) ha R³ jelentése (XI) képletű csoport és a értéke 1 vagy 2, akkor R² jelentése hidrogénatom,

azzal jellemezve, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket használunk. (Elsőbbsége: 1988. 12. 27.)

5. A 2. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóik előállítására, amelyeknél

X jelentése hidrogénatom,

R jelentése R₁ vagy (XVII) általános képletű csoport, és ezeknél

R₁ jelentése 5–8 szénatomos alkilcsoport, nitroxil-csoporttal szubsztituált 2–3 szénatomos alkilcsoport, (XIX) képletű csoport vagy (XVIII) általános képletű csoport, és az utóbbiban R⁴ jelentése metil- vagy metoxics csoport és b értéke 0 vagy 1,

R² jelentése fenil-, hidroxil-, 1–3 szénatomos alkoxi-, fenil-(1–3 szénatomos)alkoxi- vagy nitroxilcsoport vagy hidrogénatom, és

R³ jelentése (XI) képletű csoport vagy (XX) általános képletű csoport, és az utóbbiban R⁵ jelentése 1–3 szénatomos alkil-, nitro-, hidroxil-, 1–3 szénatomos alkoxi-, fenil-(1–3 szénatomos)alkoxi-, amino-, 1–3 szénatomos alkil-amino- vagy trifluor-metil-csoport vagy halogénatom, és c értéke 0, 1 vagy 2,

azzal a megkötéssel, hogy ha R jelentése (XVII) általános képletű csoport, és

(1) ha R³ jelentése (XX) általános képletű csoport és az utóbbiban R⁵ jelentése 1–3 szénatomos alkil-, 1–3 szénatomos alkoxi-, fenil-(1–3 szénatomos)alkoxi-, amino-, 1–3 szénatomos alkil-amino- vagy trifluor-metil-csoport vagy halogénatom, továbbá a és c értéke 1 vagy 2, akkor R² jelentése hidrogénatom (mimellett két R⁵ azonos jelentésű, ha c értéke 2),

(2) ha R³ jelentése (XX) általános képletű csoport és R⁵ jelentése nitrocsoporthoz, továbbá a és c értéke 1 vagy 2, akkor R² jelentése 1–3 szénatomos alkil- vagy nitroxilcsoport vagy hidrogénatom (mimellett R² hidrogénatomot jelent), ha a értéke 1; és két R² 1–3 szénatomos alkil- és nitroxilcsoport vagy nitroxilcsoport és hidrogénatom, ha a értéke 2), továbbá az (I) általános képlet –N(H)– csoportjával szomszédos szénatomhoz nitroxilcsoport közvetlenül nem kapcsolódhat,

(3) ha R³ jelentése (XX) általános képletű csoport és c értéke 0, azaz R³ jelentése fenilcsoport, továbbá a értéke 1, 2 vagy 3, akkor

(i) ha a értéke 1, R² jelentése fenilcsoport vagy hidrogénatom;

(ii) ha a értéke 2, és két R² egymástól eltérő, akkor ezek jelentései 1–3 szénatomos alkil- és hidroxilcsoport vagy fenilcsoport és hidrogénatom, vagy fenil-(1–3 szénatomos) alkoxilcsoport és hidrogénatom, továbbá az (I) általános képlet –N(H)– csoportjával szomszédos szénatomhoz hidroxil- vagy fenil-alkoxi-csoport közvetlenül nem kapcsolódhat, és ha a értéke 1 és két R² jelentése azonos, akkor ezek hidrogénatomok, és

(iii) ha a értéke 3 és három R² közül kettő azonos, akkor ezek egy fenilcsoport és két hidrogénatom, és ha a értéke 3 és három R² azonos, akkor ezek hidrogénatomok, és

(4) ha R³ jelentése (XI) képletű csoport és a értéke 1 vagy 2, akkor R² jelentése hidrogénatom, azzal jellemezve, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket használunk. (Elsőbbsége: 1989. 08. 07.)

6. A 2. igénypont szerinti eljárás az (I) általános képlet alá eső következő vegyületek és savaddíciós sóik előállítására:

N-ciano-N'-(2-nitroxi-etil)-2-piridin-karboximid-amid,
 N-ciano-N'-(2,2-dimetil-propil)-2-piridin-karboximid-amid,
 N-ciano-N'-(1,2,2-trimetil-propil)-2-piridin-karboximid-amid,
 N-ciano-N'-(2-nitroxi-etil)-3-piridin-karboximid-amid,
 N-ciano-N'-fenil-2-piridin-karboximid-amid,
 N-ciano-N'-(4-metoxi-fenil)-2-piridin-karboximid-amid,
 N-ciano-N'-(4-metil-benzil)-2-piridin-karboximid-amid,
 N-ciano-N'-(4-klór-benzil)-2-piridin-karboximid-amid,
 N-ciano-N'-/4-(trifluor-metil)-benzil/-2-piridin-karboximid-amid,
 N-ciano-N'-/2-(4-metil-fenil)-etil/-2-piridin-karboximid-amid,

N-ciano-N'-/2-(4-klór-fenil)-etil/-2-piridin-karboximid-amid,
 N-ciano-N'-(2-hidroxi-1-metil-2-fenil-etil)-2-piridin-karboximid-amid,
 5 N-ciano-N'-(2-tienil-metil)-2-piridin-karboximid-amid,
 N-ciano-N'-(3-nitroxi-propil)-3-piridin-karboximid-amid,
 N-ciano-N'-(3,3-dimetil-butyl)-3-piridin-karboximid-amid,
 10 N-ciano-N'-(4-metil-fenil)-3-piridin-karboximid-amid,
 N-ciano-N'-benzil-3-piridin-karboximid-amid,
 N-ciano-N'-(4-metil-benzil)-3-piridin-karboximid-amid,
 N-ciano-N'-(4-metoxi-benzil)-3-piridin-karboximid-amid,
 15 N-ciano-N'-/4-(dimetil-amino)-benzil/-3-piridin-karboximid-amid,
 N-ciano-N'-/4-(trifluor-metil)-benzil/-3-piridin-karboximid-amid,
 20 N-ciano-N'-(4-klór-benzil)-3-piridin-karboximid-amid,
 N-ciano-N'-(4-nitro-benzil)-3-piridin-karboximid-amid,
 N-ciano-N'-(3,4-diklór-benzil)-3-piridin-karboximid-amid,
 N-ciano-N'-/3,5-bisz(trifluor-metil)-benzil/-3-piridin-karboximid-amid,
 25 N-ciano-N'-/3-(benzil-oxi)-benzil/-3-piridin-karboximid-amid,
 N-ciano-N'-(2-fenil-etil)-3-piridin-karboximid-amid,
 N-ciano-N'-/2-(2-metoxi-fenil)-etil/-3-piridin-karboximid-amid,
 30 N-ciano-N'-/2-(2-klór-fenil)-etil/-3-piridin-karboximid-amid,
 N-ciano-N'-/2-(4-klór-fenil)-etil/-3-piridin-karboximid-amid,
 35 N-ciano-N'-/2-(4-(benzil-amino)-fenil)-etil/-3-piridin-karboximid-amid,
 N-ciano-N'-/2-(4-nitro-fenil)-2-nitroxi-etil/-3-piridin-karboximid-amid,
 N-ciano-N'-(3-fenil-propil)-3-piridin-karboximid-amid,
 40 N-ciano-N'-(difenil-metil)-3-piridin-karboximid-amid,
 N-ciano-N'-(1,2-difenil-etil)-3-piridin-karboximid-amid,
 N-ciano-N'-(2,2-difenil-etil)-3-piridin-karboximid-amid,
 N-ciano-N'-(3,3-difenil-propil)-3-piridin-karboximid-amid,
 45 N-ciano-N'-/2-(benzil-oxi)-2-fenil-etil/-3-piridin-karboximid-amid,
 N-ciano-N'-/2-(3,4-(dibenzil-oxi)-fenil)-etil/-3-piridin-karboximid-amid,
 N-ciano-N'-3-(2,6-dimetoxi-piridin)-3-piridin-karboximid-amid,
 50 N-ciano-N'-(2-nitroxi-etil)-4-piridin-karboximid-amid,
 N-ciano-N'-(3-nitroxi-propil)-4-piridin-karboximid-amid,
 N-ciano-N'-fenil-4-piridin-karboximid-amid,
 55 N-ciano-N'-(3,4-diklór-benzil)-4-piridin-karboximid-amid,
 N-ciano-N'-/4-(metil-tio)-benzil/-4-piridin-karboximid-amid,
 N-ciano-N'-/3-(benzil-oxi)-benzil/-4-piridin-karboximid-amid,
 60 mid-amid,

N-ciano-N'-/2-(4-klór-fenil)-etil/-4-piridin-karboximid-amid,
 N-ciano-N'-/2-(2-metoxi-fenil)-etil/-4-piridin-karboximid-amid,
 N-ciano-N'-/2-(fenil-tio)-etil/-4-piridin-karboximid-amid,
 N-ciano-N'-/2-(4-nitro-fenil)-2-nitroxi-etil/-4-piridin-karboximid-amid,
 N-ciano-N'-/1-metil-2-(4-nitro-fenil)-2-nitroxi-etil/-4-piridin-karboximid-amid,
 N-ciano-N'-(2-nitroxi-etil)-3-(6-klór-piridin)-karboximid-amid és
 N-ciano-N'-(2-fenil-etil)-3-(6-klór-piridin)-karboximid-amid,
 azzal jellemezve, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket használunk. (Elsőbbsége: 1989. 11. 17.)

7. A 2. igénypont szerinti eljárás az (I) általános képlet alá eső következő piridin-karboximid-amid-származékok és gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóik előállítására:
 N-ciano-N'-(2-nitroxi-etil)-2-piridin-karboximid-amid,
 N-ciano-N'-(2-nitroxi-etil)-3-piridin-karboximid-amid,
 N-ciano-N'-benzil-3-piridin-karboximid-amid,
 N-ciano-N'-(2-fenil-etil)-3-piridin-karboximid-amid,
 N-ciano-N'-/2-(2-klór-fenil)-etil/-3-piridin-karboximid-amid és
 N-ciano-N'-(2-nitroxi-etil)-4-piridin-karboximid-amid,
 azzal jellemezve, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket használunk. (Elsőbbsége: 1988. 12. 27.)

8. Eljárás az (A) általános képletű vegyületek szűkebb csoportját alkotó (I') általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóik előállítására – az (I') képletben
 X" jelentése (X), (XI), (XII), (XIII), (XIV), (XV) vagy (XVI) képletű csoport vagy H_3C-S- képletű csoport,
 és
 R" jelentése (XXII) vagy (XXIII) képletű csoport –,
 azzal jellemezve, hogy

b1) X" helyén H_3C-S- képletű csoporttól eltérő csoportot hordozó (I') általános képletű vegyületek előállítására valamely (II') általános képletű vegyületet – a képletben X" jelentése az itt megadott – egy R'-OH általános képletű alkohollal – a képletben R' jelentése 1–5 szénatomos alkilcsoport – és nátriumhidriddel vagy R''''-ONa általános képletű nátriumalkiláttal – a képletben R'''' jelentése 1–5 szénatomos alkilcsoport – reagáltatunk, majd egy így kapott (III') általános képletű vegyületet – a képletben X" jelentése az itt megadott és R'''' jelentése 1–5 szénatomos alkilcsoport – cián-amiddal reagáltatunk 5,0 és 6,0 közötti pH-értékű pufferoldatban, majd egy így kapott (IV') általános képletű N-ciano-piridin-karboximidát-származékokat – a képletben X" és R'''' jelentése a korábban megadott – valamely NH_2-R'' általános képletű vegyülettel – a képletben R" jelentése az itt megadott – reagáltatunk, vagy

b2) valamely (IV') általános képletű N-ciano-piridin-karboximidát-származékokat – a képletben X" és R'''' jelentése a korábban megadott – valamely NH_2-R'' ál-

talános képletű vegyülettel – a képletben R" jelentése az itt megadott – reagáltatunk, vagy

- b3) X" helyén H_3C-S- képletű csoportot hordozó (I') általános képletű vegyületek előállítására dimetil N-ciano-ditio-imino-karbonátot 2-nitroxi-etil-aminnal vagy fenetil-aminnal reagáltatunk,
 és kívánt esetben gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóit képzünk megfelelő savval reagáltatás kezelés útján. (Elsőbbsége: 1989. 11. 29.)
9. A 8. igénypont szerinti eljárás az (I') általános képlet alá eső következő vegyületek és gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóik előállítására:
 N-ciano-N'-(2-nitroxi-etil)-3-kinolin-karboximid-amid,
 N-ciano-N'-(2-fenil-etil)-3-kinolin-karboximid-amid,
 N-ciano-N'-(2-nitroxi-etil)-pirazin-karboximid-amid,
 N-ciano-N'-(2-nitroxi-etil)-2-furán-karboximid-amid,
 N-ciano-N'-(2-fenil-etil)-2-furán-karboximid-amid,
 N-ciano-N'-(2-nitroxi-etil)-3-furán-karboximid-amid,
 N-ciano-N'-(2-fenil-etil)-3-furán-karboximid-amid,
 N-ciano-N'-(2-nitroxi-etil)-2-tiofén-karboximid-amid,
 N-ciano-N'-(2-fenil-etil)-2-tiofén-karboximid-amid,
 N-ciano-N'-(2-fenil-etil)-3-tiofén-karboximid-amid,
 N-ciano-N'-(2-fenil-etil)-4-ciano-fenil-karboximid-amid és
- 3-ciano-2-metil-1-(2-nitroxi-etil)-izotiokarbamid,
 azzal jellemezve, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket használunk. (Elsőbbsége: 1989. 11. 29.)
10. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy hatóanyagként valamely, az 1. igénypont szerinti eljárással előállított (A) általános képletű vegyületet – a képletben B és R''' jelentése az 1. igénypontban megadott – vagy gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóját a gyógyszergyártásban szokásosan használt hordozó- és/vagy egyéb segédanyagokkal összekeverjük és gyógyászati készítménnyé alakítjuk. (Elsőbbsége: 1989. 12. 27.)
11. A 10. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy hatóanyagként valamely, a 2. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóját – a képletben X és R jelentése a 2. igénypontban megadott – használjuk. (Elsőbbsége: 1989. 11. 17.)
12. A 10. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy hatóanyagként valamely, a 4. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóját – a képletben X és R jelentése a 4. igénypontban megadott – használjuk. (Elsőbbsége: 1988. 12. 27.)
13. A 10. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy hatóanyagként valamely, az 5. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóját – a képletben X és R jelentése az 5. igénypontban megadott – használjuk. (Elsőbbsége: 1989. 08. 07.)
14. A 10. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy hatóanyagként valamely, a 8. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatilag elfogadható sóját – a képletben X" és R" jelentése a 8. igénypontban megadott – használjuk. (Elsőbbsége: 1989. 11. 29.)

15. (A) általános képletű karboximid-amid-származékok és gyógyászati lag elfogadható savaddíciós sóik – a képletben

- B jelentése (IX) általános képletű csoport (ebben a képletben X jelentése hidrogén- vagy klóratom) 5
vagy (X), (XI), (XII), (XIII), (XIV), (XV) vagy (XVI) képletű csoport vagy H_3C-S- csoport, és ha B jelentése (IX) csoport, akkor R''' jelentése R^1 vagy (XVII) általános képletű csoport és ezeknél R^1 jelentése 5–8 szénatomos alkilcsoport, nitroxil- 10
csoporttal szubsztituált 2–3 szénatomos alkil- csoport, (XIX) képletű csoport vagy (XVIII) általános képletű csoport, és az utóbbiban R^4 jelentése 1–3 szénatomos alkil- vagy 1–3 szénatomos alkoxicsop 15
ort és b értéke 0 vagy 1, és R^2 jelentése 1–3 szénatomos alkil-, fenil-, nitroxil-, fenil-(1–3 szénatomos)alkoxi- vagy hidroxil- csoport vagy hidrogénatom, a 20
értéke 1, 2 vagy 3, mimellett a értéke 2 vagy 3, akkor R^2 közül kettő vagy három azonos vagy eltérő lehet, és R^3 jelentése (XI) vagy (XXI) képletű csoport vagy (XX) általános képletű csoport, és az utóbbiban R^5 jelentése 1–3 szénatomos alkil-, 1–3 szénatomos alkoxi-, fenil-(1–3 szénatomos)alkoxi-, nitro-, amino-, 1–3 szénatomos alkil-amino-, fenil-(1–3 szénatomos)alkil-amino-, 1–3 szénatomos alkil-tio- vagy perfluor-(1–3 szénatomos)alkil-csoport vagy halogénatom, és c értéke 30
0, 1 vagy 2, mimellett ha c értéke 2, akkor az R^5 helyettesítő közül kettő vagy több jelentése azonos vagy eltérő lehet, és azzal a megkötéssel, hogy ha R''' jelentése (XVII) általános képletű csoport, és 35
(1) ha R^3 jelentése (XX) általános képletű csoport, és az utóbbiban R^5 jelentése 1–3 szénatomos alkil-, 1–3 szénatomos alkoxi-, fenil-(1–3 szénatomos)alkil-, amino-, 1–3 szénatomos alkil-amino-, fenil-(1–3 szénatomos)alkil-amino-, 40
1–3 szénatomos alkil-tio- vagy perfluor-(1–3 szénatomos)alkil-csoport vagy halogénatom, továbbá a és c értéke 1 vagy 2, akkor R^2 jelentése hidrogénatom (mimellett két R^5 azonos jelentésű, ha c értéke 2), 45
(2) ha R^3 jelentése (XX) általános képletű csoport és R^5 jelentése nitrocsop 50
ort, továbbá a és c értéke 1 vagy 2, akkor R^2 jelentése 1–3 szénatomos alkil- vagy nitroxilcsoport vagy hidrogénatom (mimellett R^2 hidrogénatomot jelent, ha a értéke 1; és két R^2 1–3 szénatomos alkil- és nitroxil- csoport vagy nitroxilcsoport és hidrogénatom, ha a értéke 2), továbbá az (A) általános képlet –N(H)– csoportjával szomszédos szénatomhoz nitroxilcsoport közvetlenül nem kapcsolódhat, 55
(3) ha R^3 jelentése (XX) általános képletű csoport és c értéke 0, azaz R^3 jelentése fenilcsoport, továbbá a értéke 1, 2 vagy 3, akkor (i) ha a értéke 1, R^2 jelentése fenilcsoport vagy hidrogénatom; 60

(ii) ha a értéke 2, és két R^2 egymástól eltérő, akkor ezek jelentései 1–3 szénatomos alkil- és hidroxilcsoport vagy fenilcsoport és hidrogénatom vagy fenil-(1–3 szénatomos)alkoxi-csoport és hidrogénatom, továbbá az (A) általános képlet –N(H)– csoportjával szomszédos szénatomhoz hidroxil- és fenil-alkoxi-csoport közvetlenül nem kapcsolódhat, és ha a értéke 1 és két R^2 jelentése azonos, akkor ezek hidrogénatomok, és (iii) ha a értéke 3 és három R^2 közül kettő azonos, akkor ezek egy fenilcsoport és két hidrogénatom, és ha a értéke 3 és három R^2 azonos, akkor ezek hidrogénatomok, és

(4) ha R^3 jelentése (XXI) vagy (XI) képletű csoport és a értéke 1 vagy 2, akkor R^2 jelentése hidrogénatom,

és

ha B jelentése (X), (XI), (XII), (XIII), (XIV), (XV) vagy (XVI) képletű csoport vagy H_3C-S- csoport, akkor R''' jelentése (XXII) vagy (XXIII) képletű csoport.

16. (I) általános képletű piridin-karboximid-amid-származékok és gyógyászati lag elfogadható savaddíciós sóik – a képletben

X jelentése hidrogén- vagy klóratom, R jelentése R^1 vagy (XVII) általános képletű csoport, és ezekben a képletekben

R^1 jelentése 5–8 szénatomos alkilcsoport, nitroxil- csoporttal szubsztituált 2–3 szénatomos alkil- csoport, (XIX) képletű csoport vagy (XVIII) általános képletű csoport, és az utóbbiban R^4 jelentése alkil- vagy 1–3 szénatomos alkoxicsop 30
ort és b értéke 0 vagy 1, R^2 jelentése 1–3 szénatomos alkil-, fenil-, nitroxil-, fenil-(1–3 szénatomos)alkoxi- vagy hidroxil- csoport vagy hidrogénatom, a 35
értéke 1, 2 vagy 3, mimellett ha a értéke 2 vagy 3, akkor R^2 közül kettő vagy három azonos vagy eltérő lehet, és R^3 jelentése (XI) vagy (XXI) képletű csoport vagy (XX) általános képletű csoport, és az utóbbiban R^5 jelentése 1–3 szénatomos alkil-, 1–3 szénatomos alkoxi-, fenil-(1–3 szénatomos)alkoxi-, nitro-, amino-, 1–3 szénatomos alkil-amino-, fenil-(1–3 szénatomos) alkil-amino-, 1–3 szénatomos alkil-tio- vagy perfluor-(1–3 szénatomos)alkil-csoport vagy halogénatom, és c értéke 40
0, 1 vagy 2, mimellett ha c értéke 2, akkor az R^5 helyettesítő közül kettő vagy több jelentése azonos vagy eltérő lehet,

és azzal a megkötéssel, hogy ha R jelentése (XVII) általános képletű csoport, és

(1) ha R^3 jelentése (XX) általános képletű csoport és az utóbbiban R^5 jelentése 1–3 szénatomos alkil-, 1–3 szénatomos alkoxi-, fenil-(1–3 szénatomos)alkil-, amino-, 1–3 szénatomos alkil-amino-, fenil-(1–3 szénatomos)alkil-amino-, 45
1–3 szénatomos alkil-tio- vagy perfluor-(1–3 szénatomos)alkil-csoport vagy halogénatom, továbbá a és c értéke 1 vagy 2, akkor R^2 jelentése hidrogénatom (mimellett két R^5 azonos jelentésű, ha c értéke 2), 50
(2) ha R^3 jelentése (XX) általános képletű csoport és R^5 jelentése nitrocsop 55
ort, továbbá a és c értéke 1 vagy 2, akkor R^2 jelentése 1–3 szénatomos alkil- vagy nitroxilcsoport vagy hidrogénatom (mimellett R^2 hidrogénatomot jelent, ha a értéke 1; és két R^2 1–3 szénatomos alkil- és nitroxil- csoport vagy nitroxilcsoport és hidrogénatom, ha a értéke 2), továbbá az (A) általános képlet –N(H)– csoportjával szomszédos szénatomhoz nitroxilcsoport közvetlenül nem kapcsolódhat, 60
(3) ha R^3 jelentése (XX) általános képletű csoport és c értéke 0, azaz R^3 jelentése fenilcsoport, továbbá a értéke 1, 2 vagy 3, akkor (i) ha a értéke 1, R^2 jelentése fenilcsoport vagy hidrogénatom; 65
(ii) ha a értéke 2, és két R^2 egymástól eltérő, akkor ezek jelentései 1–3 szénatomos alkil- és hidroxilcsoport vagy fenilcsoport és hidrogénatom vagy fenil-(1–3 szénatomos)alkoxi-csoport és hidrogénatom, továbbá az (A) általános képlet –N(H)– csoportjával szomszédos szénatomhoz hidroxil- és fenil-alkoxi-csoport közvetlenül nem kapcsolódhat, és ha a értéke 1 és két R^2 jelentése azonos, akkor ezek hidrogénatomok, és (iii) ha a értéke 3 és három R^2 közül kettő azonos, akkor ezek egy fenilcsoport és két hidrogénatom, és ha a értéke 3 és három R^2 azonos, akkor ezek hidrogénatomok, és

(4) ha R^3 jelentése (XXI) vagy (XI) képletű csoport és a értéke 1 vagy 2, akkor R^2 jelentése hidrogénatom,

és

ha B jelentése (X), (XI), (XII), (XIII), (XIV), (XV) vagy (XVI) képletű csoport vagy H_3C-S- csoport, akkor R''' jelentése (XXII) vagy (XXIII) képletű csoport.

16. (I) általános képletű piridin-karboximid-amid-származékok és gyógyászati lag elfogadható savaddíciós sóik – a képletben

X jelentése hidrogén- vagy klóratom, R jelentése R^1 vagy (XVII) általános képletű csoport, és ezekben a képletekben

R^1 jelentése 5–8 szénatomos alkilcsoport, nitroxil- csoporttal szubsztituált 2–3 szénatomos alkil- csoport, (XIX) képletű csoport vagy (XVIII) általános képletű csoport, és az utóbbiban R^4 jelentése alkil- vagy 1–3 szénatomos alkoxicsop 30
ort és b értéke 0 vagy 1, R^2 jelentése 1–3 szénatomos alkil-, fenil-, nitroxil-, fenil-(1–3 szénatomos)alkoxi- vagy hidroxil- csoport vagy hidrogénatom, a 35
értéke 1, 2 vagy 3, mimellett ha a értéke 2 vagy 3, akkor R^2 közül kettő vagy három azonos vagy eltérő lehet, és R^3 jelentése (XI) vagy (XXI) képletű csoport vagy (XX) általános képletű csoport, és az utóbbiban R^5 jelentése 1–3 szénatomos alkil-, 1–3 szénatomos alkoxi-, fenil-(1–3 szénatomos)alkoxi-, nitro-, amino-, 1–3 szénatomos alkil-amino-, fenil-(1–3 szénatomos) alkil-amino-, 1–3 szénatomos alkil-tio- vagy perfluor-(1–3 szénatomos)alkil-csoport vagy halogénatom, és c értéke 40
0, 1 vagy 2, mimellett ha c értéke 2, akkor az R^5 helyettesítő közül kettő vagy több jelentése azonos vagy eltérő lehet,

és azzal a megkötéssel, hogy ha R jelentése (XVII) általános képletű csoport, és

(1) ha R^3 jelentése (XX) általános képletű csoport és az utóbbiban R^5 jelentése 1–3 szénatomos alkil-, 1–3 szénatomos alkoxi-, fenil-(1–3 szénatomos)alkil-, amino-, 1–3 szénatomos alkil-amino-, fenil-(1–3 szénatomos)alkil-amino-, 45
1–3 szénatomos alkil-tio- vagy perfluor-(1–3 szénatomos)alkil-csoport vagy halogénatom, továbbá a és c értéke 1 vagy 2, akkor R^2 jelentése hidrogénatom (mimellett két R^5 azonos jelentésű, ha c értéke 2), 50
(2) ha R^3 jelentése (XX) általános képletű csoport és R^5 jelentése nitrocsop 55
ort, továbbá a és c értéke 1 vagy 2, akkor R^2 jelentése 1–3 szénatomos alkil- vagy nitroxilcsoport vagy hidrogénatom (mimellett R^2 hidrogénatomot jelent, ha a értéke 1; és két R^2 1–3 szénatomos alkil- és nitroxil- csoport vagy nitroxilcsoport és hidrogénatom, ha a értéke 2), továbbá az (A) általános képlet –N(H)– csoportjával szomszédos szénatomhoz nitroxilcsoport közvetlenül nem kapcsolódhat, 60
(3) ha R^3 jelentése (XX) általános képletű csoport és c értéke 0, azaz R^3 jelentése fenilcsoport, továbbá a értéke 1, 2 vagy 3, akkor (i) ha a értéke 1, R^2 jelentése fenilcsoport vagy hidrogénatom; 65
(ii) ha a értéke 2, és két R^2 egymástól eltérő, akkor ezek jelentései 1–3 szénatomos alkil- és hidroxilcsoport vagy fenilcsoport és hidrogénatom vagy fenil-(1–3 szénatomos)alkoxi-csoport és hidrogénatom, továbbá az (A) általános képlet –N(H)– csoportjával szomszédos szénatomhoz hidroxil- és fenil-alkoxi-csoport közvetlenül nem kapcsolódhat, és ha a értéke 1 és két R^2 jelentése azonos, akkor ezek hidrogénatomok, és (iii) ha a értéke 3 és három R^2 közül kettő azonos, akkor ezek egy fenilcsoport és két hidrogénatom, és ha a értéke 3 és három R^2 azonos, akkor ezek hidrogénatomok, és

(4) ha R^3 jelentése (XXI) vagy (XI) képletű csoport és a értéke 1 vagy 2, akkor R^2 jelentése hidrogénatom,

és

ha B jelentése (X), (XI), (XII), (XIII), (XIV), (XV) vagy (XVI) képletű csoport vagy H_3C-S- csoport, akkor R''' jelentése (XXII) vagy (XXIII) képletű csoport.

- vábbá a és c értéke 1 vagy 2, akkor R² jelentése hidrogénatom (mimellett két R⁵ azonos jelentésű, ha c értéke 2),
- (2) ha R³ jelentése (XX) általános képletű csoport és R⁵ jelentése nitrocsoporthoz, továbbá a és c értéke 1 vagy 2, akkor R² jelentése 1–3 szénatomos alkil- vagy nitroxilcsoport vagy hidrogénatom (mimellett R² hidrogénatomot jelent, ha a értéke 1; és két R² 1–3 szénatomos alkil- és nitroxilcsoport vagy nitroxilcsoport és hidrogénatom, ha a értéke 2), továbbá az (A) általános képlet –N(H)– csoportjával szomszédos szénatomhoz nitroxilcsoport közvetlenül nem kapcsolódhat,
- (3) ha R³ jelentése (XX) általános képletű csoport és c értéke 0, azaz R³ jelentése fenilcsoport, továbbá a értéke 1, 2 vagy 3, akkor
- (i) ha a értéke 1, R² jelentése fenilcsoport vagy hidrogénatom;
- (ii) ha a értéke 2, és két R² egymástól eltérő, akkor ezek jelentései 1–3 szénatomos alkil- és hidroxilcsoport vagy fenilcsoport és hidrogénatom, vagy fenil-(1–3 szénatomos)alkoxi-csoport és hidrogénatom, továbbá az (A) általános képlet –N(H)– csoportjával szomszédos szénatomhoz hidroxil- és fenil-alkoxi-csoport közvetlenül nem kapcsolódhat, és ha a értéke 1 és két R² jelentése azonos, akkor ezek hidrogénatomok, és
- (iii) ha a értéke 3 és három R² közül kettő azonos, akkor ezek egy fenilcsoport és két hidrogénatom, és ha a értéke 3 és három R² azonos, akkor ezek hidrogénatomok, és
- (4) ha R³ jelentése (XXI) vagy (XI) képletű csoport és a értéke 1 vagy 2, akkor R² jelentése hidrogénatom,
- ha B jelentése (X), (XI), (XII), (XIII), (XIV), (XV) vagy (XVI) képletű csoport vagy H₃C–S– csoport, akkor R jelentése (XXII) vagy (XXIII) képletű csoport.
17. (I) általános képletű piridin-karboximid-amid-származékok és gyógyászatiilag elfogadható savaddíciós sóik – a képletben
- X jelentése hidrogénatom,
- R jelentése R¹ vagy (XVII) általános képletű csoport, és ezeknél
- R¹ jelentése 5–8 szénatomos alkilcsoport, nitroxilcsoporttal szubsztituált 2–3 szénatomos alkilcsoport, (XIX) képletű csoport vagy (XVIII) általános képletű csoport, és az utóbbiban R⁴ jelentése metil- vagy metoxicsoporthoz és b értéke 0 vagy 1,
- R² jelentése fenil-, hidroxil-, 1–3 szénatomos alkoxi- vagy nitroxilcsoport vagy hidrogénatom, és
- R³ jelentése (XI) képletű csoport vagy (XX) általános képletű csoport, és az utóbbiban R⁵ jelentése 1–3 szénatomos alkil-, nitro-, hidroxil-, 1–3 szénatomos alkoxi-, amino-, 1–3 szénatomos alkil-amino- vagy trifluor-metil-csoport vagy halogénatom, és
- c értéke 0, 1 vagy 2,
- azzal a megkötéssel, hogy ha R jelentése (XVII) általános képletű csoport, és

- (1) ha R³ jelentése (XX) általános képletű csoport és az utóbbiban R⁵ jelentése 1–3 szénatomos alkil-, 1–3 szénatomos alkoxi-, amino-, 1–3 szénatomos alkil-amino- vagy trifluor-metil-csoport vagy halogénatom, továbbá a és c értéke 1 vagy 2, akkor R² jelentése hidrogénatom (mimellett két R⁵ azonos jelentésű, ha c értéke 2),
- (2) ha R³ jelentése (XX) általános képletű csoport és R⁵ jelentése nitrocsoporthoz, továbbá a és c értéke 1 vagy 2, akkor R² jelentése 1–3 szénatomos alkil- vagy nitroxilcsoport vagy hidrogénatom (mimellett R² hidrogénatomot jelent, ha a értéke 1; és két R² 1–3 szénatomos alkil- és nitroxilcsoport vagy nitroxilcsoport és hidrogénatom, ha a értéke 2), továbbá az (I) általános képlet –N(H)– csoportjával szomszédos szénatomhoz nitroxilcsoport közvetlenül nem kapcsolódhat,
- (3) ha R³ jelentése (XX) általános képletű csoport és c értéke 0, azaz R³ jelentése fenilcsoport, továbbá a értéke 1, 2 vagy 3, akkor
- (i) ha a értéke 1, R² jelentése fenilcsoport vagy hidrogénatom;
- (ii) ha a értéke 2, és két R² egymástól eltérő, akkor ezek jelentései 1–3 szénatomos alkil- és hidroxilcsoport vagy fenilcsoport és hidrogénatom, továbbá az (I) általános képlet –N(H)– csoportjával szomszédos szénatomhoz hidroxilcsoport közvetlenül nem kapcsolódhat, és ha a értéke 1 és két R² jelentése azonos, akkor ezek hidrogénatomok, és
- (iii) ha a értéke 3 és három R² közül kettő azonos, akkor ezek egy fenilcsoport és két hidrogénatom, és ha a értéke 3 és három R² azonos, akkor ezek hidrogénatomok, és
- (4) ha R³ jelentése (XI) képletű csoport és a értéke 1 vagy 2, akkor R² jelentése hidrogénatom.
18. (I) általános képletű piridin-karboximid-amid-származékok és gyógyászatiilag elfogadható savaddíciós sóik – a képletben
- X jelentése hidrogénatom,
- R jelentése R¹ vagy (XVII) általános képletű csoport, és ezeknél
- R¹ jelentése 5–8 szénatomos alkilcsoport, nitroxilcsoporttal szubsztituált 2–3 szénatomos alkilcsoport, (XIX) képletű csoport vagy (XVIII) általános képletű csoport, és az utóbbiban R⁴ jelentése metil- vagy metoxicsoporthoz és b értéke 0 vagy 1,
- R² jelentése fenil-, hidroxil-, 1–3 szénatomos alkoxi-, fenil-(1–3 szénatomos)alkoxi- vagy nitroxilcsoport vagy hidrogénatom, és
- R³ jelentése (XI) képletű csoport vagy (XX) általános képletű csoport, és az utóbbiban R⁵ jelentése 1–3 szénatomos alkil-, nitro-, hidroxil-, 1–3 szénatomos alkoxi-, fenil-(1–3 szénatomos)alkoxi-, amino-, 1–3 szénatomos alkil-amino- vagy trifluor-metil-csoport vagy halogénatom, és c értéke 0, 1 vagy 2,
- azzal a megkötéssel, hogy ha R jelentése (XVII) általános képletű csoport, és

- (1) ha R^3 jelentése (XX) általános képletű csoport és az utóbbiban R^5 jelentése 1–3 szénatomos alkil-, 1–3 szénatomos alkoxi-, fenil-(1–3 szénatomos)alkoxi-, amino-, 1–3 szénatomos alkil-amino- vagy trifluor-metil-csoport vagy halogénatom, továbbá a és c értéke 1 vagy 2, akkor R^2 jelentése hidrogénatom (mimellett két R^5 azonos jelentésű, ha c értéke 2),
- (2) ha R^3 jelentése (XX) általános képletű csoport és R^5 jelentése nitrocsoport, továbbá a és c értéke 1 vagy 2, akkor R^2 jelentése 1–3 szénatomos alkil- vagy nitroxilcsoport vagy hidrogénatom (mimellett R^2 hidrogénatomot jelent, ha a értéke 1; és két R^2 1–3 szénatomos alkil- és nitroxilcsoport vagy nitroxilcsoport és hidrogénatom, ha a értéke 2), továbbá az (I) általános képlet –N(H)– csoportjával szomszédos szénatomhoz nitroxilcsoport közvetlenül nem kapcsolódhat,
- (3) ha R^3 jelentése (XX) általános képletű csoport és c értéke 0, azaz R^3 jelentése fenilcsoport, továbbá a értéke 1, 2 vagy 3, akkor
- (i) ha a értéke 1, R^2 jelentése fenilcsoport vagy hidrogénatom;
- (ii) ha a értéke 2, és két R^2 egymástól eltérő, akkor ezek jelentései 1–3 szénatomos alkil- és hidroxilcsoport vagy fenilcsoport és hidrogénatom, vagy fenil-(1–3 szénatomos)alkoxi-csoport és hidrogénatom, továbbá az (I) általános képlet –N(H)– csoportjával szomszédos szénatomhoz hidroxil- vagy fenil-alkoxi-csoport közvetlenül nem kapcsolódhat, és ha a értéke 1 és két R^2 jelentése azonos, akkor ezek hidrogénatomok, és
- (iii) ha a értéke 3 és három R^2 közül kettő azonos, akkor ezek egy fenilcsoport és két hidrogénatom, és ha a értéke 3 és három R^2 azonos, akkor ezek hidrogénatomok, és
- (4) ha R^3 jelentése (XI) képletű csoport és a értéke 1 vagy 2, akkor R^2 jelentése hidrogénatom,
19. A 16–18. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű piridin-karboximid-amid-származékok és gyógyászatiilag elfogadható savaddíciós sóik, amelyekben X jelentése hidrogénatom.
20. A 16. igénypont szerinti (I) általános képletű piridin-karboximid-amid-származékok és gyógyászatiilag elfogadható savaddíciós sóik, amelyekben X jelentése klóratom, R jelentése nitroxilcsoporttal szubsztituált, 2 vagy 3 szénatomos alkilcsoport vagy (XVII) általános képletű csoport, és az utóbbiban a értéke 2, R^2 jelentése hidrogénatom és R^3 jelentése fenilcsoport (vagyis c értéke 0).
21. A 16. igénypont szerinti (I) általános képletű piridin-karboximid-amid-származékok és gyógyászatiilag elfogadható savaddíciós sóik, amelyekben R^1 jelentésében az alkilcsoport 5 vagy 6 szénatomot tartalmazó alkilcsoport és a nitroxilcsoporttal szubsztituált alkilcsoport nitroxi-etil- vagy nitroxi-propil-csoport; R^2 jelentésében az alkilcsoport metilcsoport és a fenil-alkoxi-csoport benzil-oxi-csoport; R^4 jelentésében az alkilcsoport metilcsoport és az alkoxicssoport metoxi-

csoport; és R^5 jelentésében az alkilcsoport metilcsoport, az alkoxicssoport metoxicssoport, az alkil-amino-csoport dimetil-amino-csoport, a fenil-alkoxi-csoport benzil-oxi-csoport, a fenil-alkil-amino-csoport benzil-amino-csoport, az alkil-tio-csoport metil-tio-csoport, a perfluor-alkil-csoport trifluor-metil-csoport és a halogénatom klóratom.

22. A 16. igénypont szerinti (I) általános képletű piridin-karboximid-amid-származékok közé tartozó következő vegyületek és gyógyászatiilag elfogadható savaddíciós sóik:

- N-ciano- N' -(2-nitroxi-etil)-2-piridin-karboximid-amid,
 N-ciano- N' -(2,2-dimetil-propil)-2-piridin-karboximid-amid,
- 15 N-ciano- N' -(1,2,2-trimetil-propil)-2-piridin-karboximid-amid,
 N-ciano- N' -(2-nitroxi-etil)-3-piridin-karboximid-amid,
 N-ciano- N' -fenil-2-piridin-karboximid-amid,
 N-ciano- N' -(4-metoxi-fenil)-2-piridin-karboximid-amid,
- 20 N-ciano- N' -(4-metil-benzil)-2-piridin-karboximid-amid,
 N-ciano- N' -(4-klór-benzil)-2-piridin-karboximid-amid,
 N-ciano- N' -(4-(trifluor-metil)-benzil)-2-piridin-karboximid-amid,
 N-ciano- N' -(2-(4-metil-fenil)-etil)-2-piridin-karboximid-amid,
- 25 N-ciano- N' -(2-(4-klór-fenil)-etil)-2-piridin-karboximid-amid,
 N-ciano- N' -(2-hidroxi-1-metil-2-fenil-etil)-2-piridin-karboximid-amid,
- 30 N-ciano- N' -(2-tienil-metil)-2-piridin-karboximid-amid,
 N-ciano- N' -(3-nitroxi-propil)-3-piridin-karboximid-amid,
 N-ciano- N' -(3,3-dimetil-butil)-3-piridin-karboximid-amid,
- 35 N-ciano- N' -(4-metil-fenil)-3-piridin-karboximid-amid,
 N-ciano- N' -benzil-3-piridin-karboximid-amid,
 N-ciano- N' -(4-metil-benzil)-3-piridin-karboximid-amid,
 N-ciano- N' -(4-metoxi-benzil)-3-piridin-karboximid-amid,
- 40 N-ciano- N' -(4-(dimetil-amino)-benzil)-3-piridin-karboximid-amid,
 N-ciano- N' -(4-(trifluor-metil)-benzil)-3-piridin-karboximid-amid,
 N-ciano- N' -(4-klór-benzil)-3-piridin-karboximid-amid,
- 45 N-ciano- N' -(4-nitro-benzil)-3-piridin-karboximid-amid,
 N-ciano- N' -(3,4-diklór-benzil)-3-piridin-karboximid-amid,
 N-ciano- N' -(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzil)-3-piridin-karboximid-amid,
- 50 N-ciano- N' -(3-(benzil-oxi)-benzil)-3-piridin-karboximid-amid,
 N-ciano- N' -(2-fenil-etil)-3-piridin-karboximid-amid,
 N-ciano- N' -(2-(2-metoxi-fenil)-etil)-3-piridin-karboximid-amid,
- 55 N-ciano- N' -(2-(2-klór-fenil)-etil)-3-piridin-karboximid-amid,
 N-ciano- N' -(2-(4-klór-fenil)-etil)-3-piridin-karboximid-amid,
 N-ciano- N' -(2-(4-(benzil-amino)-fenil)-etil)-3-piridin-karboximid-amid,
- 60

N-ciano-N'-(2-(4-nitro-fenil)-2-nitroxi-etil/-3-piridin-karboximid-amid,
 N-ciano-N'-(3-fenil-propil)-3-piridin-karboximid-amid,
 N-ciano-N'-(difenil-metil)-3-piridin-karboximid-amid,
 N-ciano-N'-(1,2-difenil-etil)-3-piridin-karboximid-amid,
 N-ciano-N'-(2,2-difenil-etil)-3-piridin-karboximid-amid,
 N-ciano-N'-(3,3-difenil-propil)-3-piridin-karboximid-amid,
 N-ciano-N'-(2-(benzil-oxi)-2-fenil-etil/-3-piridin-karboximid-amid,
 N-ciano-N'-(2-(3,4-(dibenzil-oxi)-fenil)-etil/-3-piridin-karboximid-amid,
 N-ciano-N'-(3-(2,6-dimetoxi-piridin)-3-piridin-karboximid-amid,
 N-ciano-N'-(2-nitroxi-etil)-4-piridin-karboximid-amid,
 N-ciano-N'-(3-nitroxi-propil)-4-piridin-karboximid-amid,
 N-ciano-N'-fenil-4-piridin-karboximid-amid,
 N-ciano-N'-(3,4-diklór-benzil)-4-piridin-karboximid-amid,
 N-ciano-N'-(4-(metil-tio)-benzil/-4-piridin-karboximid-amid,
 N-ciano-N'-(3-(benzil-oxi)-benzil/-4-piridin-karboximid-amid,
 N-ciano-N'-(2-(4-klór-fenil)-etil/-4-piridin-karboximid-amid,
 N-ciano-N'-(2-(2-metoxi-fenil)-etil/-4-piridin-karboximid-amid,
 N-ciano-N'-(2-(fenil-tio)-etil/-4-piridin-karboximid-amid,
 N-ciano-N'-(2-(4-nitro-fenil)-2-nitroxi-etil/-4-piridin-karboximid-amid,
 N-ciano-N'-(1-metil-2-(4-nitro-fenil)-2-nitroxi-etil/-4-piridin-karboximid-amid,
 N-ciano-N'-(2-nitroxi-etil)-3-(6-klór-piridin)-karboximid-amid és
 N-ciano-N'-(2-fenil-etil)-3-(6-klór-piridin)-karboximid-amid.

23. A 17. igénypont szerinti (I) általános képletű piridin-karboximid-amid-származékok közé tartozó következő vegyületek és gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóik:

N-ciano-N'-(2-nitroxi-etil)-2-piridin-karboximid-amid,
 N-ciano-N'-(2-nitroxi-etil)-3-piridin-karboximid-amid,
 N-ciano-N'-benzil-3-piridin-karboximid-amid,
 N-ciano-N'-(2-fenil-etil)-3-piridin-karboximid-amid,
 N-ciano-N'-(2-(2-klór-fenil)-etil/-3-piridin-karboximid-amid és
 N-ciano-N'-(2-nitroxi-etil)-4-piridin-karboximid-amid.

24. (I') általános képletű karboximid-amid-származékok és gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóik – a képletben

X'' jelentése (X), (XI), (XII), (XIII), (XIV), (XV) vagy (XVI) képletű csoport vagy H_3C-S- képletű csoport, és

R'' jelentése (XXII) vagy (XXIII) képletű csoport –.

25. A 24. igénypont szerinti (I') általános képletű karboximid-amid-származékok közé tartozó következő vegyületek és gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóik:

N-ciano-N'-(2-nitroxi-etil)-3-kinolin-karboximid-amid,
 N-ciano-N'-(2-fenil-etil)-3-kinolin-karboximid-amid,
 N-ciano-N'-(2-nitroxi-etil)-pirazin-karboximid-amid,
 N-ciano-N'-(2-nitroxi-etil)-2-furán-karboximid-amid,
 N-ciano-N'-(2-fenil-etil)-2-furán-karboximid-amid,
 N-ciano-N'-(2-nitroxi-etil)-3-furán-karboximid-amid,
 N-ciano-N'-(2-fenil-etil)-3-furán-karboximid-amid,
 N-ciano-N'-(2-nitroxi-etil)-2-tiofén-karboximid-amid,
 N-ciano-N'-(2-fenil-etil)-2-tiofén-karboximid-amid,
 N-ciano-N'-(2-fenil-etil)-3-tiofén-karboximid-amid,
 N-ciano-N'-(2-fenil-etil)-4-ciano-fenil-karboximid-amid és
 3-ciano-2-metil-1-(2-nitroxi-etil)-izotioikarbamid.

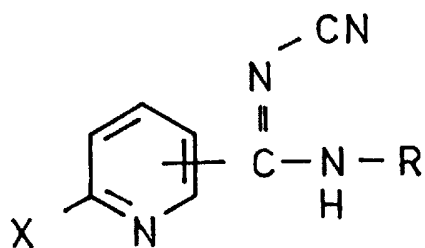
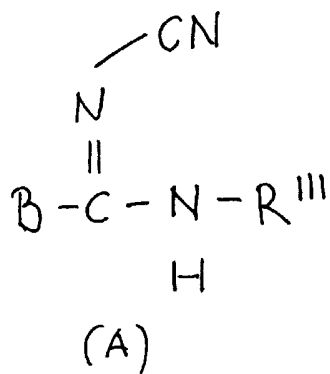
26. Gyógyászati készítmény, amely hatóanyagként valamely (A) általános képletű karboximid-amid-származékot vagy gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóját – a képletben B és R''' jelentése a 15. igénypontban megadott – tartalmazza, a gyógyszergyártásban szokásosan használt hordozó- és/vagy egyéb segédanyagokkal együtt.

27. Gyógyászati készítmény, amely hatóanyagként valamely (I) általános képletű piridin-karboximid-amid-származékot vagy gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóját – a képletben X és R jelentése a 16. igénypontban megadott – tartalmazza, a gyógyszergyártásban szokásosan használt hordozó- és/vagy egyéb segédanyagokkal együtt.

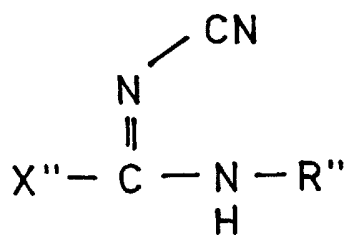
28. Gyógyászati készítmény, amely hatóanyagként valamely (I) általános képletű piridin-karboximid-amid-származékot vagy gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóját – a képletben X és R jelentése a 17. igénypontban megadott – tartalmazza, a gyógyszergyártásban szokásosan használt hordozó- és/vagy egyéb segédanyagokkal együtt.

29. Gyógyászati készítmény, amely hatóanyagként valamely (I) általános képletű karboximid-amid-származékot vagy gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóját – a képletben X és R jelentése a 18. igénypontban megadott – tartalmazza, a gyógyszergyártásban szokásosan használt hordozó- és/vagy egyéb segédanyagokkal együtt.

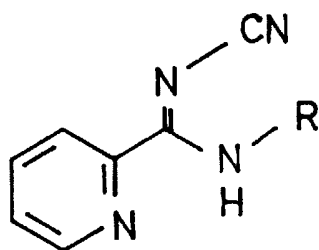
30. Gyógyászati készítmény, amely hatóanyagként valamely (I') általános képletű karboximid-amid-származékot vagy gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóját – a képletben X'' és R'' jelentése a 24. igénypontban megadott – tartalmazza, a gyógyszergyártásban szokásosan használt hordozó- és/vagy egyéb segédanyagokkal együtt.



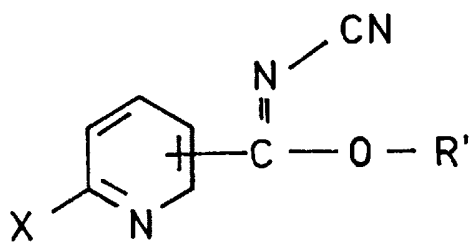
(I)



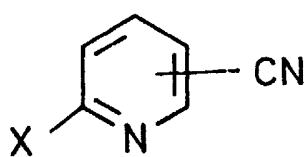
(I')



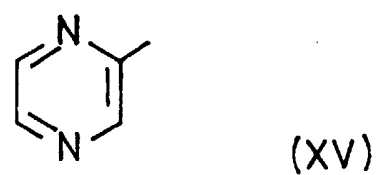
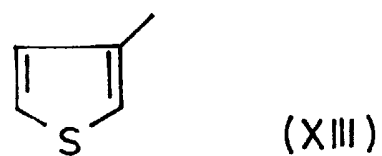
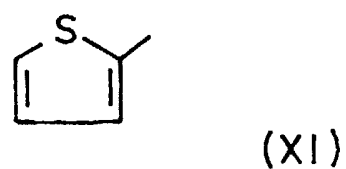
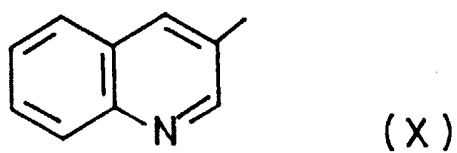
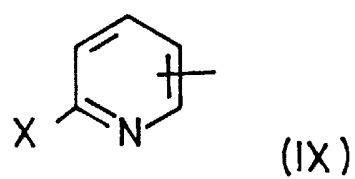
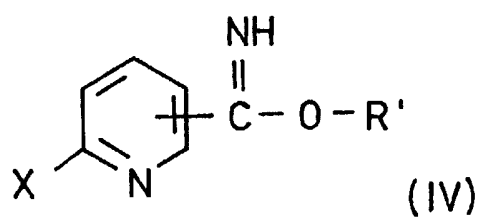
(Ia)

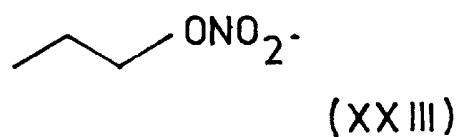
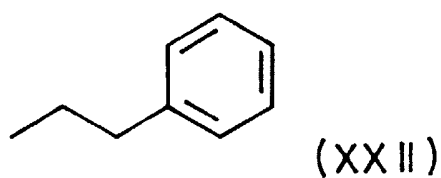
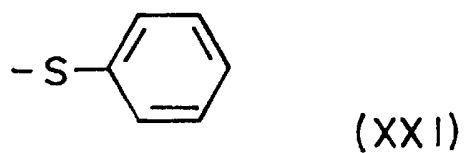
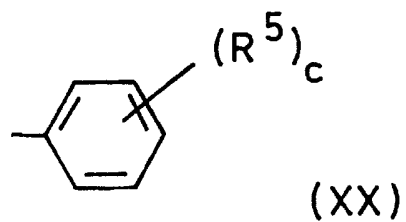
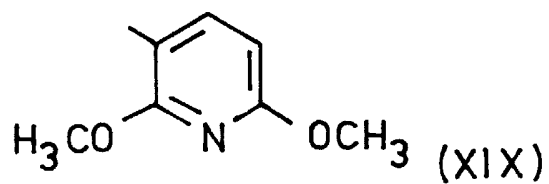
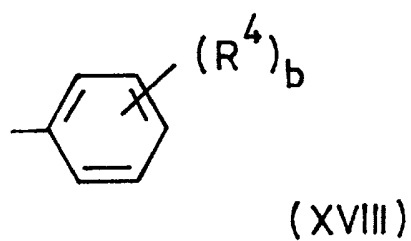
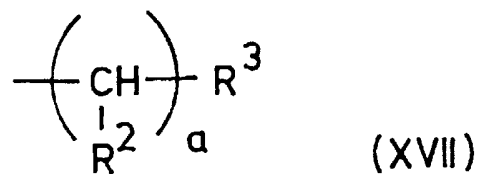
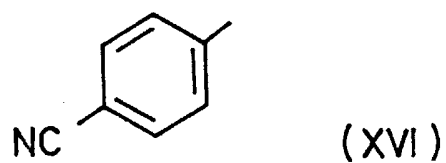


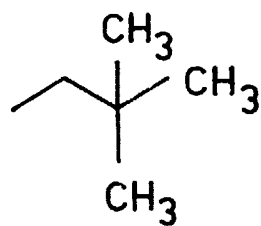
(II)



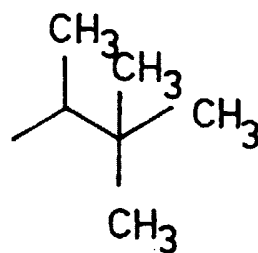
(III)



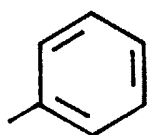




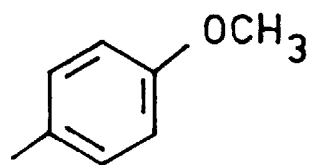
(XXIV)



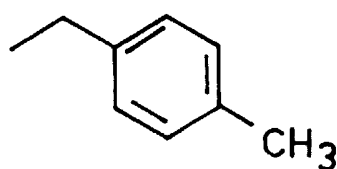
(XXV)



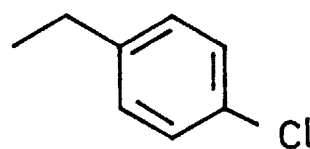
(XXVI)



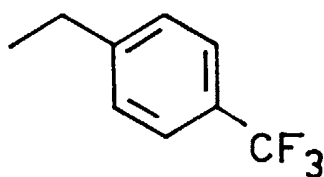
(XXVII)



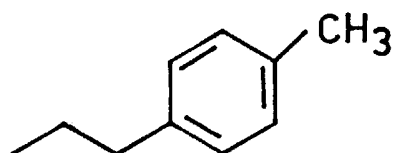
(XXVIII)



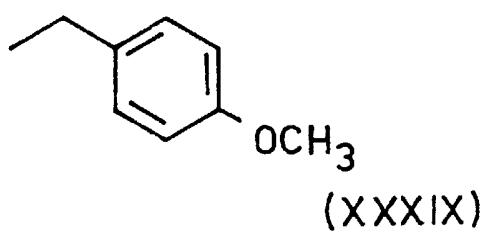
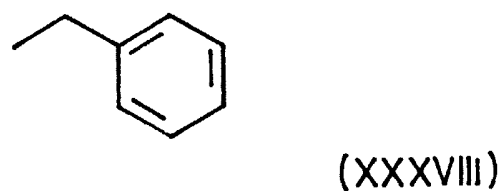
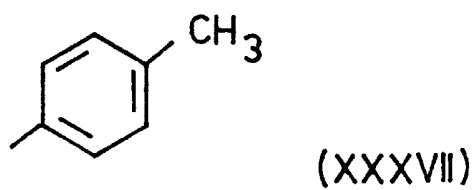
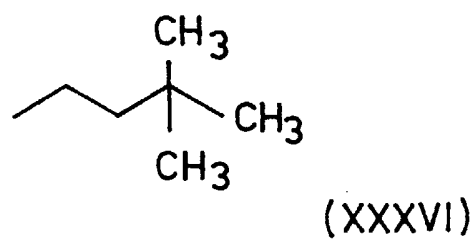
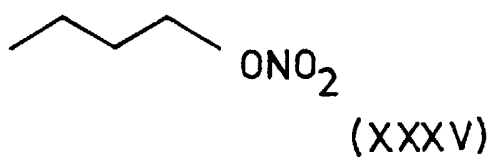
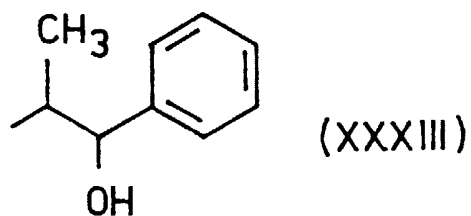
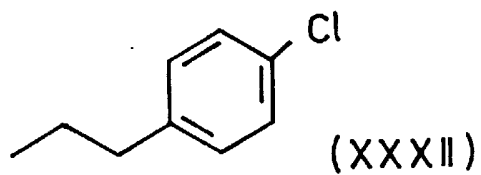
(XXIX)

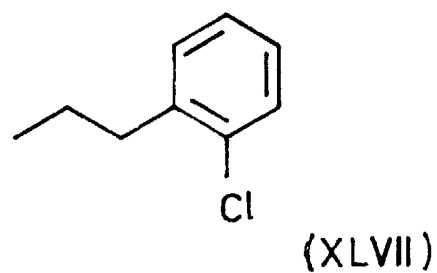
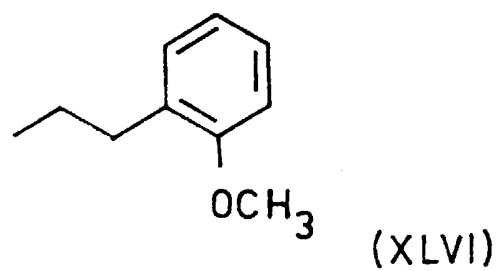
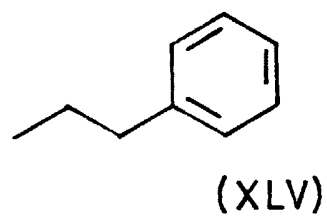
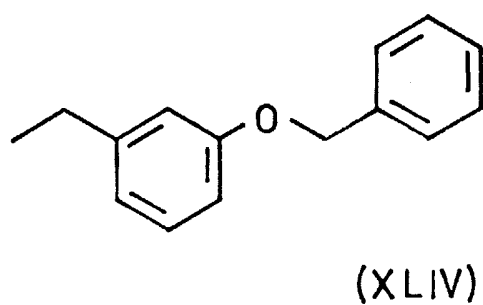
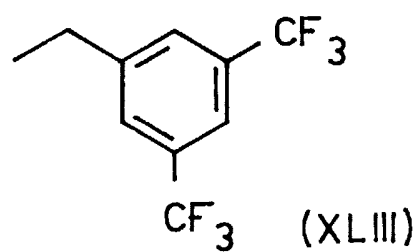
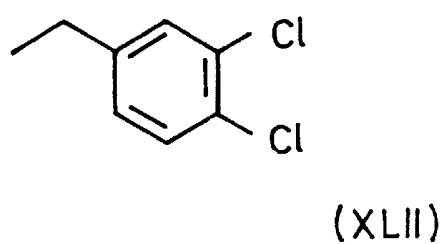
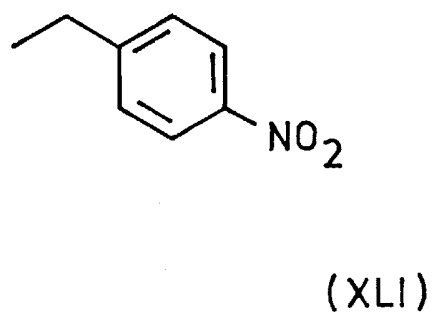
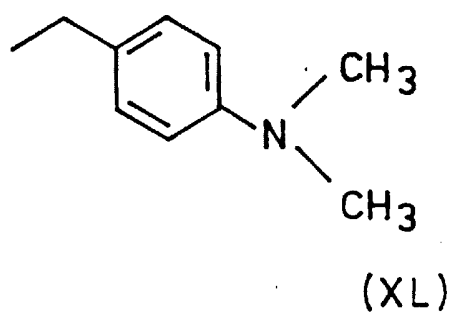


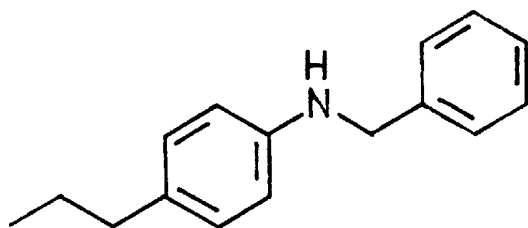
(XXX)



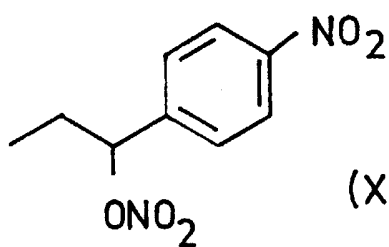
(XXXI)



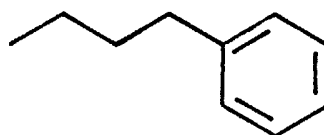




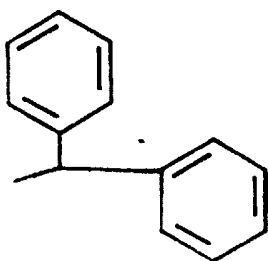
(XLVIII)



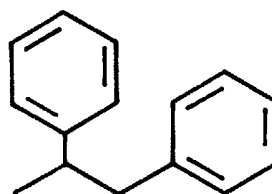
(XLIX)



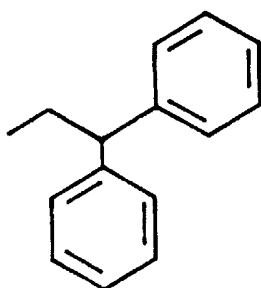
(L)



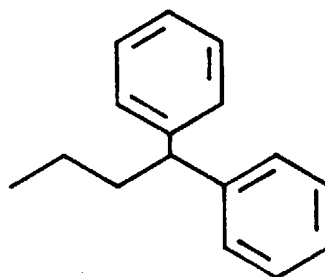
(LI)



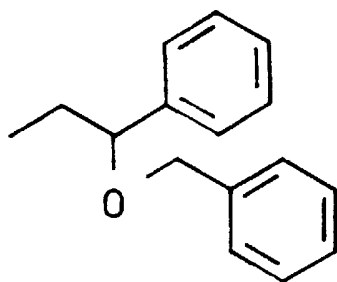
(LII)



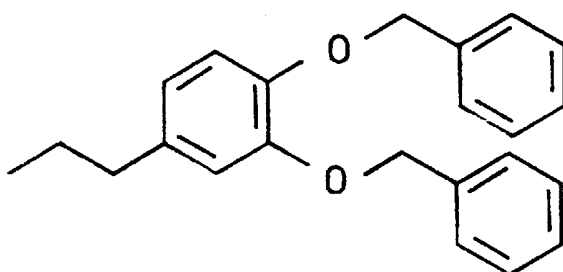
(LIII)



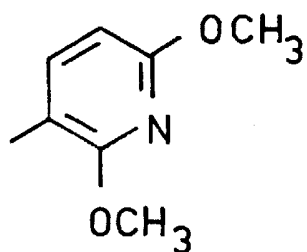
(LIV)



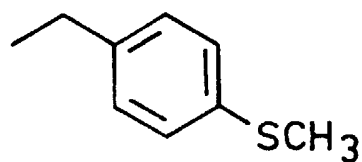
(LV)



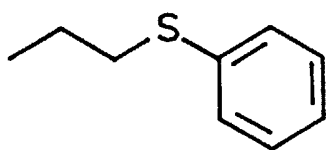
(LVI)



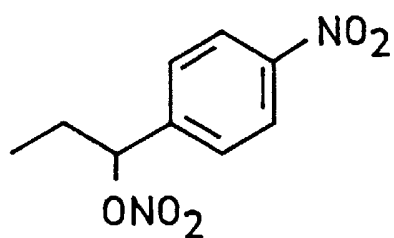
(LVII)



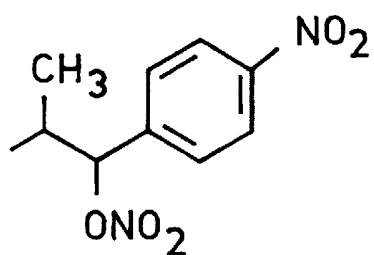
(LVIII)



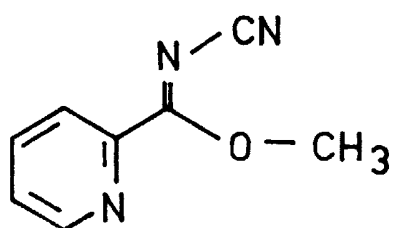
(LIX)



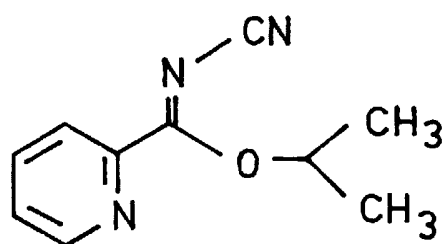
(LX)



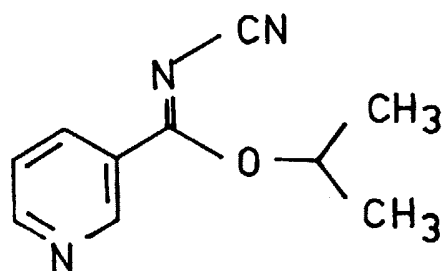
(LXI)



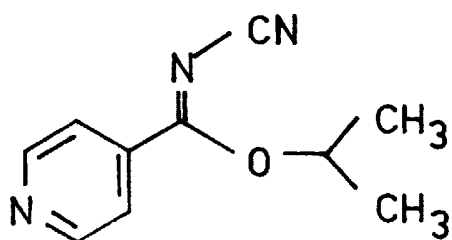
(LXII)



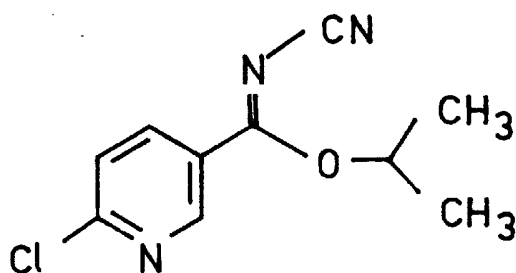
(LXIII)



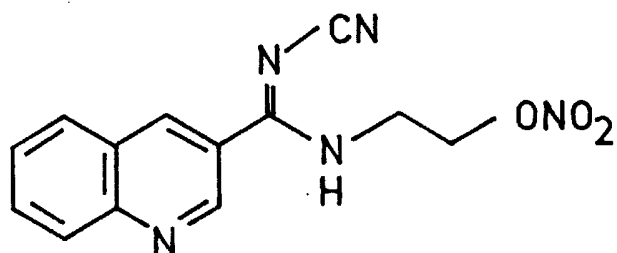
(LXIV)



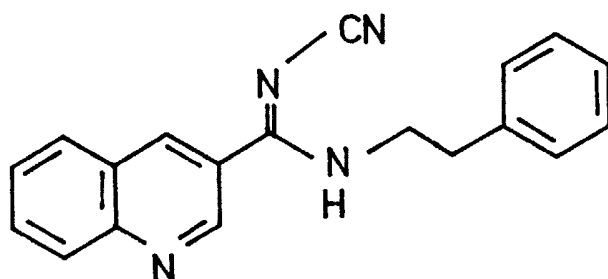
(LXV)



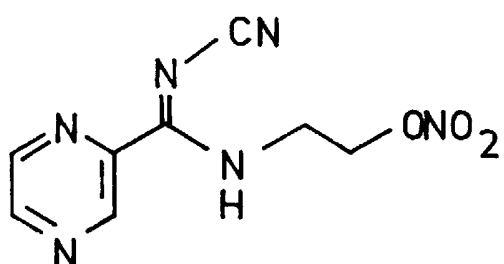
(LXVI)



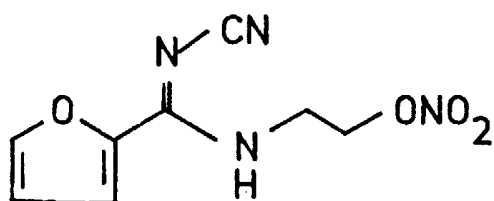
(LXVII)



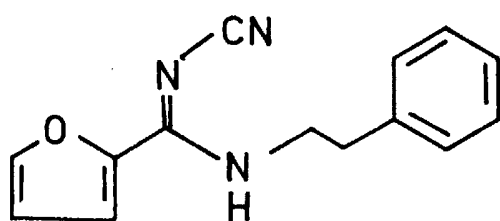
(LXVIII)



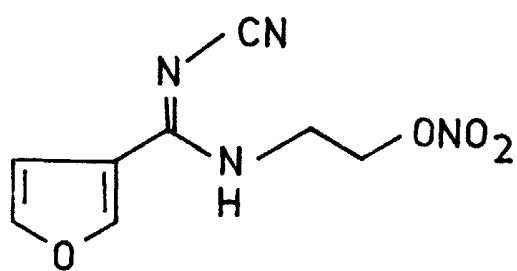
(LXIX)



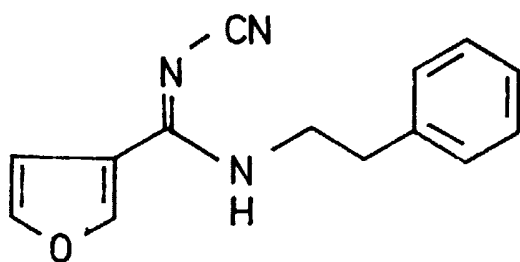
(LXX)



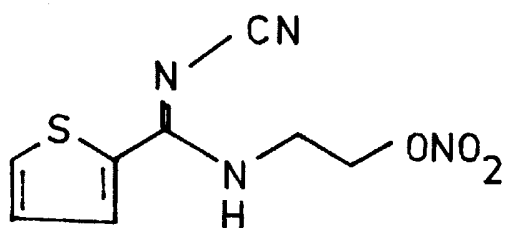
(LXXI)



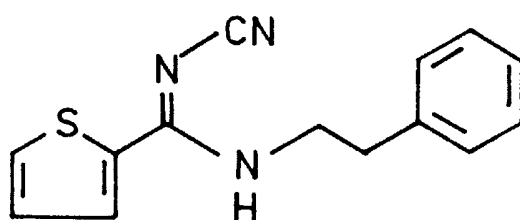
(LXXII)



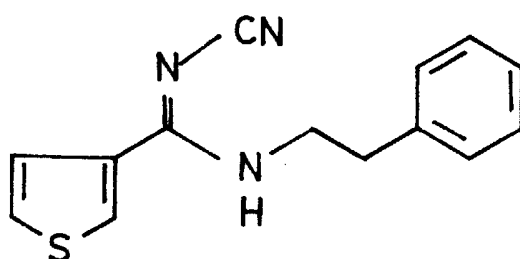
(LXXIII)



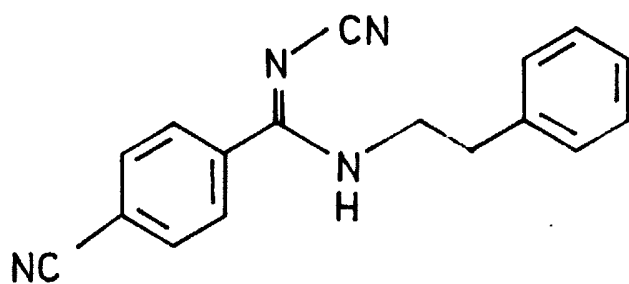
(LXXIV)



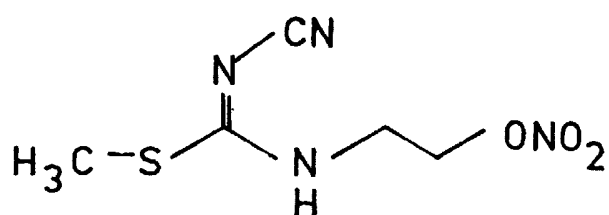
(LXX V)



(LXXVI)

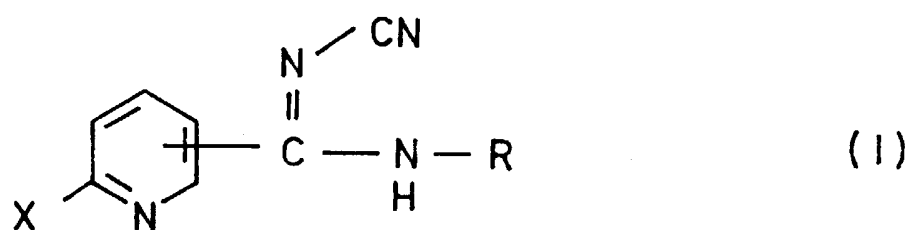
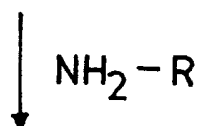
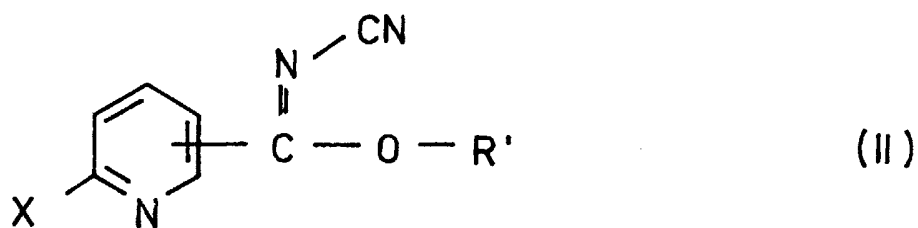
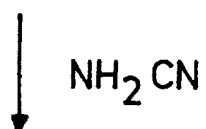
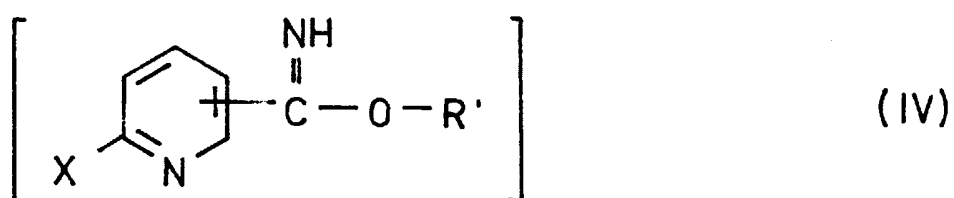
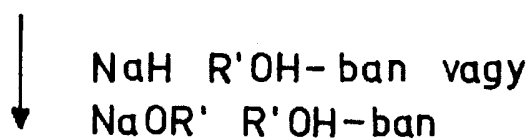


(LXXVII)

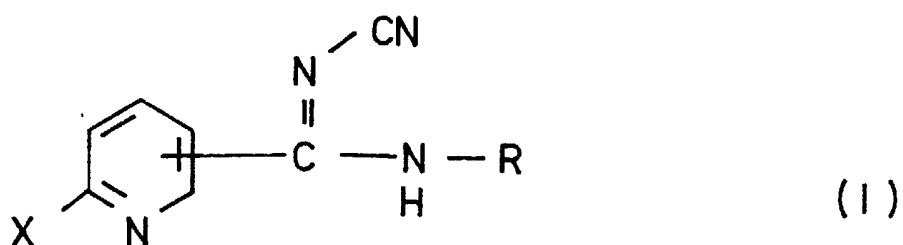
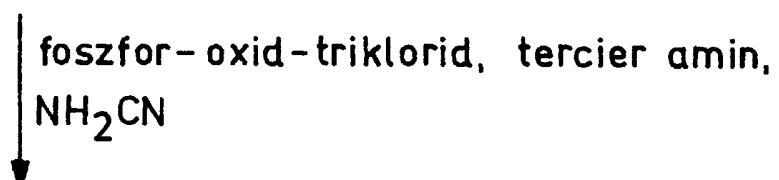
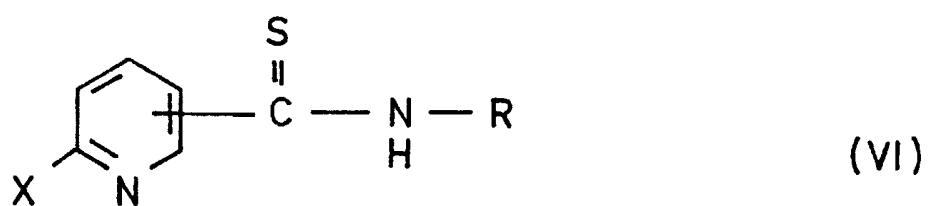
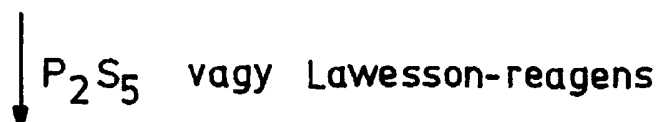
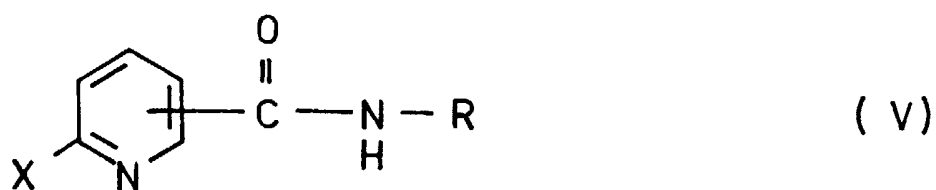


(LXXVIII)

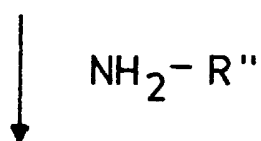
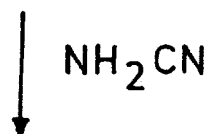
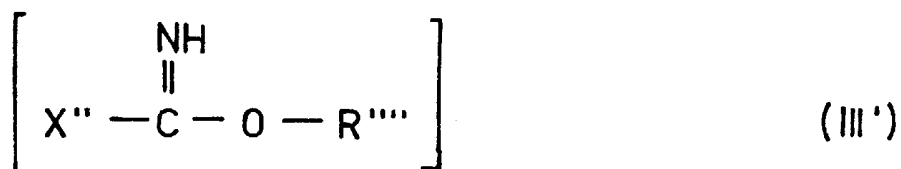
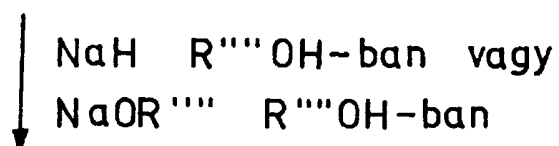
(i) reakcióvázlat



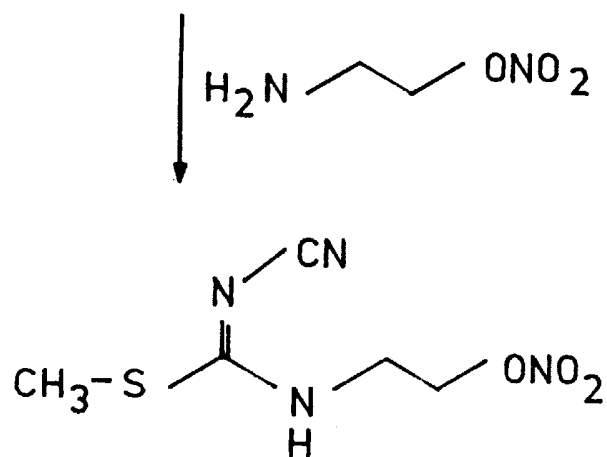
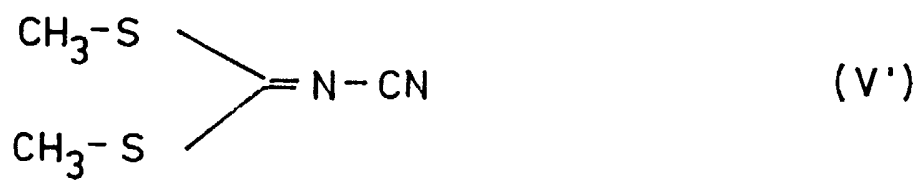
(ii) reakcióvázlat

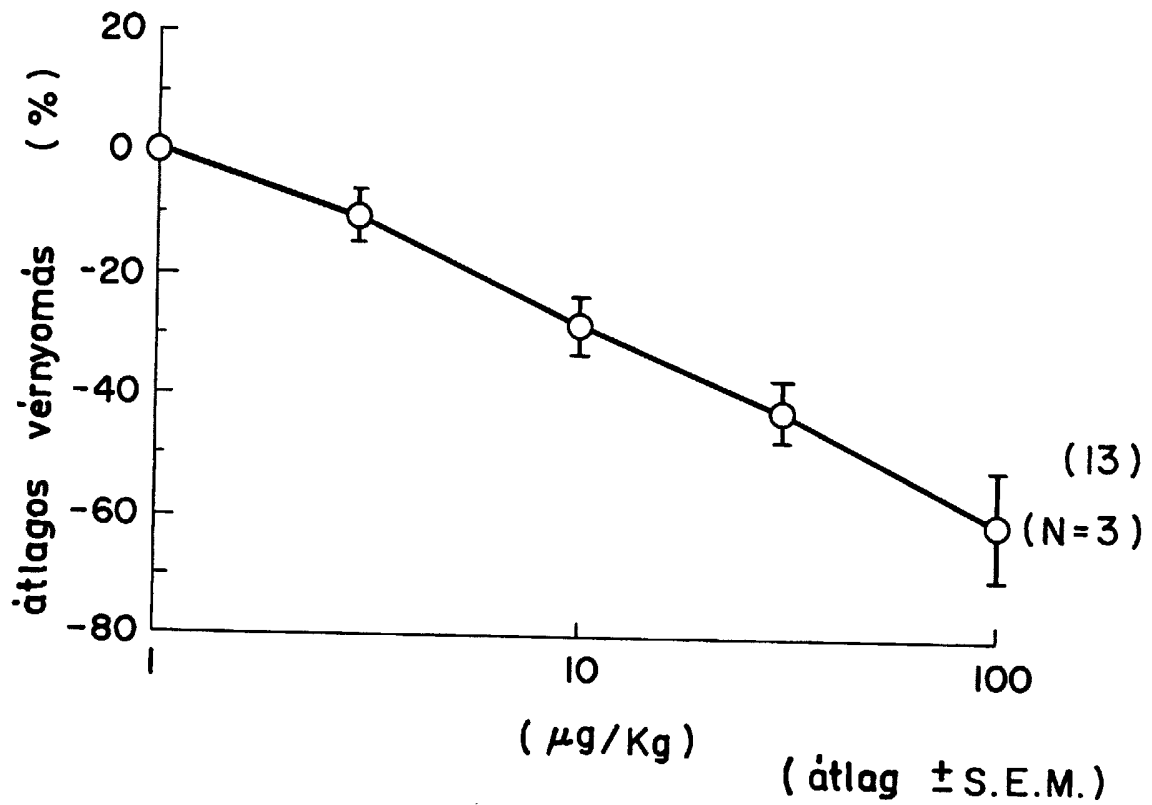


(i') reakcióvázlat

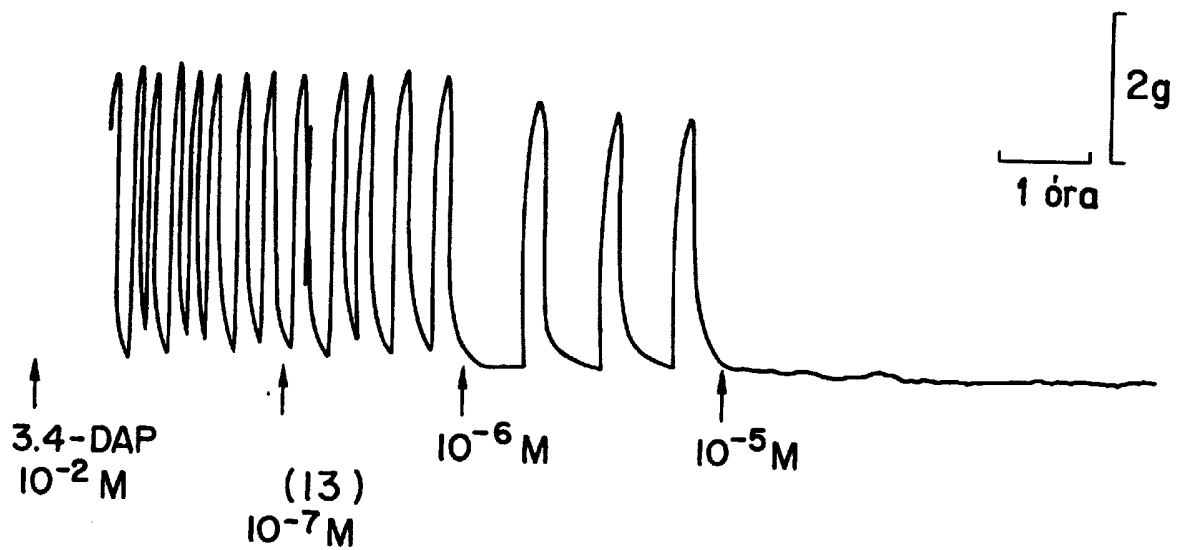


(ii') reakcióvázlat

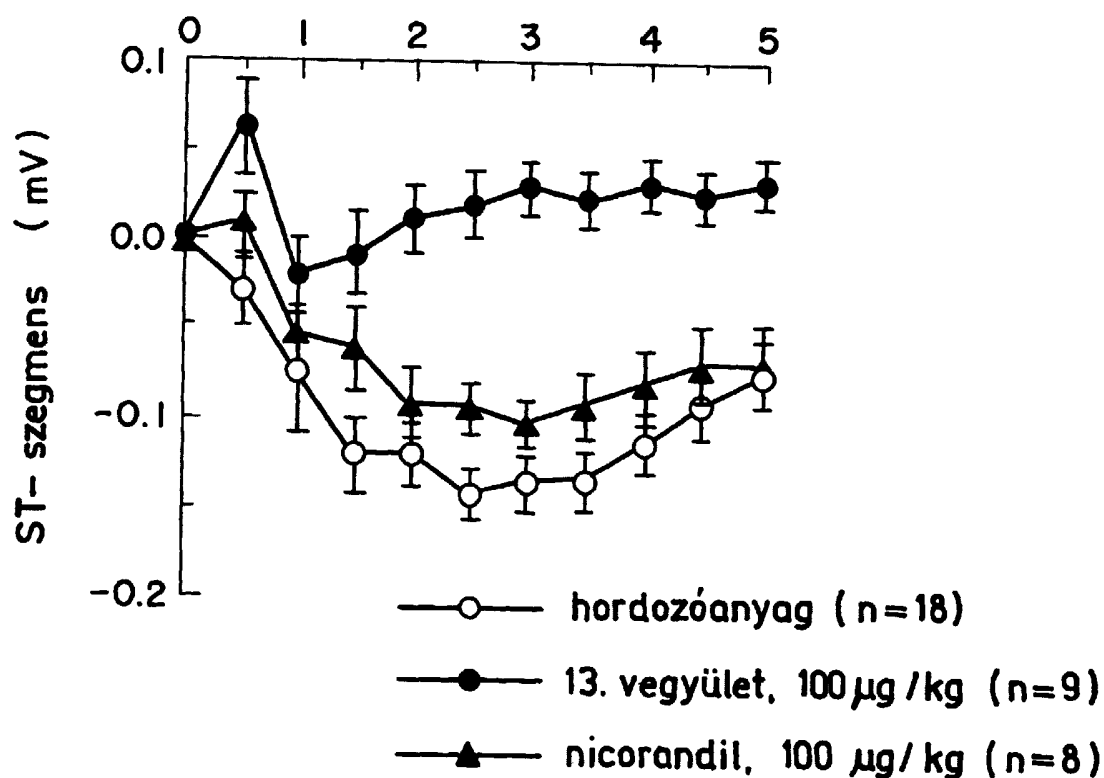




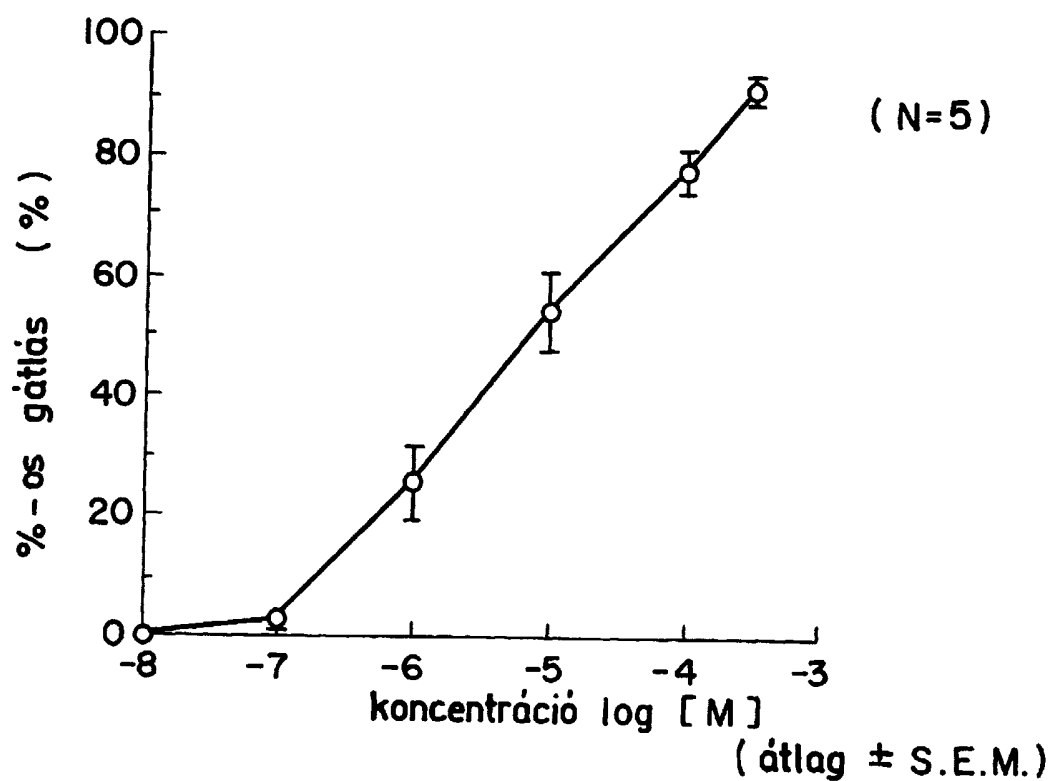
1. ábra



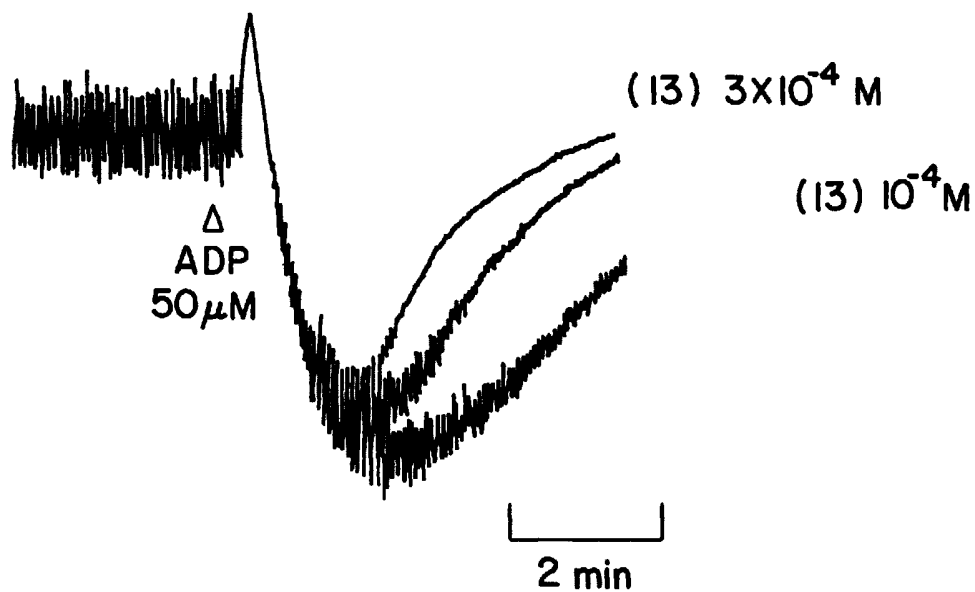
2. ábra



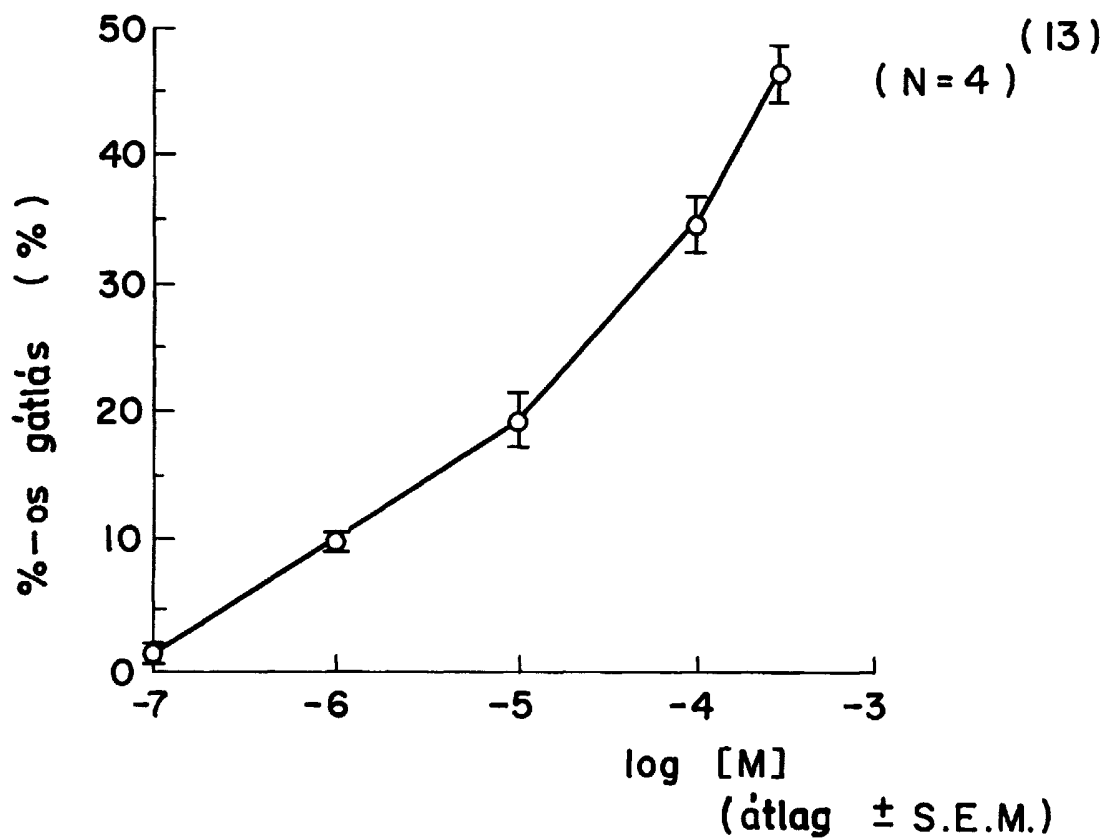
3. ábra



4. ábra



5. ábra



6. ábra