

DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK
AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

PATENTSCHRIFT 145 267

Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

				Int. Cl. ³
(11)	145 267	(44)	03.12.80	3(51) C 07 D 203/08
(21)	AP C 07 D / 214 711	(22)	31.07.79	
(31)	P 28 33 986.8	(32)	03.08.78	(33) DE

(71) siehe (73)

(72) Bosies, Elmar, Dr.rer.nat.; Berger, Herbert, Dr.phil.; Kampe, Wolfgang, Dr.rer.nat.; Bicker, Uwe, Dr.rer.nat.; Grafe, Alfred, Dr.phil.nat., DE

(73) Boehringer Mannheim GmbH, Mannheim-Waldhof, DE

(74) Internationales Patentbüro Berlin, 1020 Berlin, Wallstraße 23/24

(54) Verfahren zur Herstellung N-substituierter Aziridin-2-carbonsäurederivate

(57) Erfindungsgemäß werden Verbindungen der allgemeinen Formel I' bzw. ihre pharmakologisch unbedenklichen Salze, worin X beispielsweise Carboxyl-, Nitril, gegebenenfalls substituierte Carbamoylgruppe; R' geradkettigen, verzweigten, gesättigten oder ein- oder mehrfach ungesättigten Alkylrest u.a.; R₁ Wasserstoff, Phenylrest u.a. bedeutet, hergestellt a) durch Umsetzung von 2,3-Dihalogenpropionsäure-Derivaten oder 2-Halogen-acrylsäure-Derivaten mit entsprechenden Aminen oder b) durch Umsetzung von Acrylsäurederivaten mit Aziden oder c) durch Umsetzung von Aziridin-Derivaten mit geeigneten Halogeniden bzw. Sulfonsäure-Estern oder mit Azetylen-Derivaten oder mit Ketonen. Weiterer Gegenstand der Erfindung sind Arzneimittelkombinationen, in denen die Verbindungen der allgemeinen Formel I zusammen mit einem Chemotherapeuticum, wie z.B. Chloramphenicol, vorliegen. — Formel I' —

214 711 -1-

Berlin, den 6. 12. 1979
AP C 07 D/ 214 711
55 917 18

Verfahren zur Herstellung von N-substituierten Aziridin-2-carbonsäurederivaten

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von N-substituierten Aziridin-2-carbonsäure-derivaten.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen haben immunstimulierende Wirkung. Sie werden als Arzneimittel angewandt.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

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

In dem DD-PS 110 492 ist beschrieben, daß das 1-Carbamoyl-2-cyanaziridin bei intravenöser Applikation bei Ratten einen starken Anstieg der Leukozyten und Lymphozyten

6. 12. 1979

AP C 07 D/ 214 711

214 711 - 2 -

bewirkt, während die Zahl der Erythrozyten nahezu unverändert bleibt. Ferner wird eine erhebliche Vermehrung der Antikörper bildenden Milzzellen beobachtet. Dieses Produkt ist daher als immunstimulierendes Therapeutikum bei Bakterien- und Virusinfektionen verwendbar (DE-Patentanmeldung P 25 28 460.0). Die geringe Stabilität dieser Substanz in Lösung und die vollständige Unwirksamkeit bei oraler Applikation erweisen sich jedoch als schwere Nachteile dieses Mittels.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung eines immunstimulierenden Therapeutikums, das bei gleicher oder gesteigerter Wirksamkeit und geringer Toxizität keine nennenswerten Nebenwirkungen zeigt, stabiler ist und sich einfacher, bevorzugt oral, applizieren läßt.

Darlegung des Wesens der Erfindung

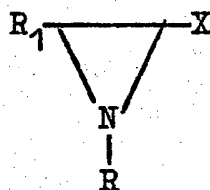
Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue N-substituierte Aziridin-2-carbonsäure-derivate sowie Verfahren zu deren Herstellung aufzufinden.

Es wurde nun gefunden, daß eine Klasse von am Ringstickstoffatom durch Alkyl- oder Arylgruppen substituierten Aziridin-2-carbonsäurederivaten die gewünschten Eigenschaften aufweisen.

Erfindungsgemäß werden am Ringstickstoffatom substituierte Aziridin-2-carbonsäurederivate der allgemeinen Formel

214 711 - 3 -

(I) bzw. deren pharmakologisch verträglichen Salze hergestellt



(I),

in der

- X eine Carboxyl-, eine Nitril-, eine Alkoxy-carbonyl- oder eine gegebenenfalls substituierte Carbamoyl-gruppe,
- R einen geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ein- oder mehrfach ungesättigten Alkylrest, der gegebenenfalls einfach oder mehrfach durch Halogen, Alkoxy-, Hydroxy-, Dialkylamino-, Cycloalkylamino-, Acylamino-, Acyl-, Nitro-, Alkylmercapto-, Alkyl-sulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Nitril, Carbalkoxy-, Carbamoyl-, gegebenenfalls durch Alkyl, Alkoxy oder Carbalkoxy substituierte Cycloalkyl-, Cycloalkenyl-Gruppen, die gegebenenfalls überbrückt sein können, einen aliphatischen oder aromatischen heterocyclischen Rest, die Aryl-, Aryloxy-, Arylthio-, Acyloxy-, Alkoxy-carbonylamino- oder Ureidogruppe substituiert sein kann, einen gegebenenfalls durch Alkyl-, Alkoxy-, Alkoxy-carbonyl- oder Oxogruppen substituierten, gegebenenfalls durch Heteroatome unterbrochenen Cycloalkyl- oder Cycloalkenylrest mit 3-10 Kohlenstoffatomen, der gegebenen-

falls mit 1-3 Kohlenstoffatomen ueberbrueckt sein kann, einen Aryl- oder Hetaryl-Rest bedeuten soll, wobei die Aryl- bzw. Hetarylgruppe jeweils gegebenenfalls durch Halogen, eine Alkoxy-, Alkyl-, Hydroxy-, Carbalkoxy-, Carbamoyl-, Dialkylamino-, Cycloalkylamino-, Acylamino-, Nitro-, Cyano-, Acyl-, Alkylmercapto-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfenyl-, Sulfamoyl-, den Phenyl-, den Trifluormethyl-, Aryloxy-, Acyloxy- oder Methylendioxyrest substituiert sein kann und

R₁ Wasserstoff oder ein gesättigter geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 - 4 Kohlenstoffatomen oder der Phenylrest sein soll,

zur Herstellung von Arzneimitteln mit immunstimulierender Wirkung.

Diese Immunstimulation wurde nachgewiesen durch

1. Anstieg der Leukozyten und Lymphozyten nach oraler und intravenoeser Applikation der obenerwaehten Substanzen,
2. durch Erhoehung der Lymphozytentransformation, gemessen mit Hilfe des Einbaus von radioaktiv-markiertem Thymidin in Humanlymphozyten nach Inkubation mit den obenerwaehten Substanzen und (K. Resch in "Praxis der Immunologie", Herausgeber: K.O. Vorlaender, Thieme-Verlag, Stuttgart 1976)
3. mit Hilfe einer tierexperimentellen Infektion bei Mausem, bei denen gezeigt werden konnte, dass die zusaetzliche Applikation der obenerwaehten Substanzen zu einem bekannten bakteriostatisch wirkenden Chemotherapeuticum, z.B. Chloramphenicol, einen deutlicheren therapeutischen Effekt zeigt, als die alleinige Applikation des bakteriostatischen Chemotherapeuticums, z.B. des Chloramphenicols.

Gegenstand der Erfindung sind ferner Arzneimittel, die zusätzlich zu einer Verbindung der allgemeinen Formel I und geeigneten Trägerstoffen ein Chemotherapeutikum enthalten, wobei unter Chemotherapeutika in der Regel Substanzen mit antimikrobieller Wirkung, z.B. aus der Gruppe der Penicilline, Cephalosphorine zu verstehen sind, jedoch auch Verbindungen aus der Gruppe der Nitrofurane. Der synergistische Effekt zeigt sich z.B. bei einer Arzneimittelkombination, die ein Immunstimulans aus der Gruppe der Verbindungen der allgemeinen Formel I und das bakterio-statisch wirkende Chemotherapeutikum Chloramphenicol enthält.

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

Unter Alkyl ist, wenn nicht gesondert angegeben, fuer sich allein oder in Kombination, wie z.B. Alkoxy, Alkoxy-carbonyl, N-Alkylamino, Alkylmercapto, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl, eine geradkettige oder verzweigte Kette mit 1-8 Kohlenstoffatomen zu verstehen. Vorzugsweise findet die Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl-, sec.-Butyl-, tert.-Butyl-, n-Pentyl-, neo-Pentyl- und n-Hexylgruppe Verwendung. Die Alkylketten koennen gegebenenfalls durch Halogene, wie z.B. Chlor, einen Hydroxy-, Nitro- oder Cyanorest substituiert sein. Als weitere Substituenten finden Aminoreste, vorzugsweise der Dimethylamino- und 2-Cyan-aziridin-1-ylrest, Acylaminoreste, wie z.B. Formamido-, Acetamido- und Benzamidoreste, ein Carbamoyl-, Carbalkoxy- oder Alkoxyrest Verwendung.

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

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

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

Unter Hetaryl versteht man 5- bis 6-gliedrige aromatische Ringsysteme mit einem oder mehreren Heteroatomen, wie z.B. O, S, alkyliertes N, acyliertes N, die mit einem oder zwei Benzolringen oder einem weiteren aromatischen Heterocyclus kondensiert sein koennen. Bevorzugt sind der Pyridyl-, Chinolyl-, Furyl-, Thienyl-, Benzofuryl-, Imidazolyl-, Pyrazolyl-, Thiazolyl-, Pyrimidinyl-, Pyridazinyl-, s-Triazolyl-, s-Triazinyl- und der Purinylrest.

Halogen soll Fluor, Chlor und Brom sein.

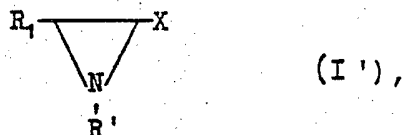
Unter Acyl sind fuer sich allein oder in Kombination, wie z.B. Acyloxy Saeurereste von organischen Carbonsaeuren und Sulfonsaeuren anzusehen, bevorzugt sind der Formyl-, Acetyl-, Benzoyl-, Furoyl-, sowie der Tosyl- und Methylsulfonylrest.

Die Aryl- bzw. Hetarylgruppe kann in allen Faellen durch die aufgefuehrten Substituenten ein- oder mehrfach substituiert sein.

Die Carbamoyl-Gruppe des Substituenten X kann gegebenenfalls durch niedrigere Alkyl-, Cycloalkyl-, Aryl- und Acyl-Gruppen substituiert sein.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_1 = Wasserstoff, Methyl oder Phenyl und X = eine CN- oder Alkoxy-carbonyl-Gruppe bedeuten, sind zum Teil literaturbekannte Verbindungen. So sind beispielsweise die niederen N-Alkyl-2-cyanaziridine, deren Alkyl-Gruppe unsubstituiert ist, das 1-Benzyl-2-cyan-aziridin etc. in Chem. Ber. 105, S. 312 - 315 (Gundermann et al.) beschrieben. Andere Verbindungen sind in der DE-OS 25 30 960 aufgeführt. Alle bekannten Verbindungen sind als Zwischenprodukte publiziert, jedoch ohne Angabe einer pharmakologischen Wirksamkeit, so daß es überraschend war, daß diese Verbindungen auch immunstimulierend wirken.

Gegenstand der Erfindung sind nun auch die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I' sowie deren pharmakologisch verträgliche Salze



in der

X eine Carboxyl-, eine Nitril-, eine Alkoxy-carbonyl- oder eine gegebenenfalls substituierte Carbamoylgruppe,

R' einen geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ein- oder mehrfach ungesättigten Alkylrest, der gegebenenfalls einfach oder mehrfach durch Halogen, Alkoxy-, Hydroxy-, Dialkylamino-, Cycloalkylamino-, Acylamino-, Acyl-, Nitro-, Alkylmercapto-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Nitril-, Carbalkoxy-, Carbamoyl-, gegebenenfalls durch Alkyl, Alkoxy oder Carbalkoxy substituierte Cycloalkyl-, Cycloalkenyl-Gruppen, die gegebenenfalls ueberbrueckt

sein koennen, einen aliphatischen oder aromatischen heterocyclischen Rest, die Aryl-, Aryloxy-, Arylthio-, Acyloxy-, Alkoxy-carbonylamino- oder Ureidogruppe substituiert sein kann, einen gegebenenfalls durch Alkyl-, Alkoxy-, Alkoxy-carbonyl- oder Oxogruppen substituierten, gegebenenfalls durch Heteroatome unterbrochenen Cycloalkyl- oder Cycloalkenylrest mit 3-10 Kohlenstoffatomen, der gegebenenfalls mit 1-3 Kohlenstoffatomen ueberbrueckt sein kann, einen Aryl- oder Hetaryl-Rest bedeuten soll, wobei die Aryl- bzw. Hetarylgruppe jeweils gegebenenfalls durch Halogen, eine Alkoxy-, Alkyl-, Hydroxy-, Carbalkoxy-, Carbamoyl-, Dialkylamino-, Cycloalkylamino-, Acylamino-, Nitro-, Cyano-, Acyl-, Alkylmercapto-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Sulfamoyl-, den Phenyl-, den Trifluormethyl-, Aryloxy-, Acyloxy- oder Methylendioxyrest substituiert sein kann und

R₁ Wasserstoff oder ein gesättigter geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 - 4 Kohlenstoffatomen oder der Phenylrest sein soll,

wobei für den Fall, daß X = eine Cyan- oder Alkoxy-carbonylgruppe und R₁ = Wasserstoff bedeuten, R' nicht eine unsubstituierte Alkylgruppe, eine durch Hydroxy, Alkoxy, Dialkylamino, Phenyl, 4-Chlorphenyl oder 4-Methoxyphenyl substituierte Alkylgruppe, eine durch Phenyl oder Methyl substituierte Vinylgruppe, eine Cycloalkylgruppe, ein Phenyl-, ein 4-Chlorphenyl-, ein 4-Methoxyphenyl-, ein s-Triazinyl- oder ein Pyridinylrest und für den Fall, daß X eine Carbamoylgruppe und R₁ Wasserstoff bedeuten, R' nicht eine unsubstituierte Cyclohexyl-, Alkyl- oder Benzylgruppe und für den Fall, daß X = eine Cyan- oder Alkoxy-carbonylgruppe und R₁ der Phenylrest ist, R' nicht Isopropyl, Cyclohexyl, Phenyl, Benzyl oder ein durch p-Chlor substituiertes Benzylrest und für R₁ Methyl, nicht der Benzyl, p-Chlor oder p-Methoxy substituierte Benzylrest sein darf.

Erfindungsgemäße neue Verbindungen der allgemeinen Formel I'
sind insbesondere

- 2-Cyan-1-(2-methylsulfinylethyl)-aziridin
- 2-Cyan-1-(2-cyanethyl)-aziridin
- 1-(3-Chlorpropyl)-2-cyanaziridin
- 1-(2-Acetamidoethyl)-2-cyanaziridin
- 1-(2-Benzamidoethyl)-2-cyanaziridin
- 2-Cyan-1-(2-carbamoylethyl)-aziridin
- 2-Cyan-1-(but-2-ynyl)-aziridin
- 2-Cyan-1-(4-hydroxy-3-methoxybenzyl)-aziridin
- 2-Cyan-1-(cyclohept-2-enylmethyl)-aziridin
- 2-Cyan-1-(cyclohept-3-enyl)-aziridin
- 1-(1-Acetylpiperidin-4-yl)-2-cyanaziridin
- 2-Cyan-1-(thian-3-yl)-aziridin
- 2-Cyan-1-(2,2,2-trichlorethyl)-aziridin
- 2-Cyan-1-(3,4-methylenedioxybenzyl)-aziridin
- 2-Cyan-1-(2,2,2-trifluorethyl)-aziridin
- 2-Cyan-1-(2-nitroethyl)-aziridin
- 2-Cyan-1-(1-naphthylmethyl)-aziridin
- 1-Benzyl-aziridin-2-carbonsäure
- 1-Allyl-2-cyan-3-phenyl-aziridin

2-Cyan-1-(pent-3-enyl)-aziridin
 2-Cyan-1-(4-cyanbenzyl)-aziridin
 2-Cyan-1-(2-methylcyclohexyl)-aziridin
 2-Cyan-1-(4-methoxycyclohexyl)-aziridin
 2-Cyan-1-(pyrimidin-2-yl)-aziridin
 2-Cyan-1-(4-phenylbenzyl)-aziridin
 2-Cyan-1-(2-methylsulfinyl-benzyl)-aziridin
 2-Cyan-1-(2-methylsulfonyl-benzyl)-aziridin
 2-Cyan-1-(4-sulfamoylbenzyl)-aziridin
 2-Cyan-1-(3-carbamoylbenzyl)-aziridin
 1-(4-Acetylbenzyl)-2-cyanaziridin
 1-(2-Acetamido-5-methylbenzyl)-2-cyanaziridin
 2-Cyan-1-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-aziridin
 2-Cyan-1-(naphth-1-yl)-aziridin
 2-Cyan-1-(thiazol-2-yl)-aziridin
 2-Cyan-1-aziridin-propionsäuremethylester
 1-Allyl-2-cyanaziridin
 2-Cyan-1-(3-morpholinopropyl)-aziridin
 2-Cyan-1-(2-pyrrolidinoethyl)-aziridin
 2-Cyan-1-[3-(2-methylpiperidino)-propyl]-aziridin
 2-Cyan-1-(2- α -furoylaminoethyl)-aziridin
 2-Cyan-1-(4-methylsulfonamidobenzyl)-aziridin
 2-Cyan-1-(4-phenoxybenzyl)-aziridin
 3-(2-Cyanaziridin-1-yl)-propionsäureethylester
 2-Cyan-1-(4-hydroxybenzyl)-aziridin
 2-Cyan-1-(cyclohex-1-enylmethyl)-aziridin
 2-Cyan-1-(2-thenyl)-aziridin
 2-Cyan-1-(2-furylmethyl)-aziridin
 2-Cyan-1-(2-methylallyl)-aziridin
 1-(1-Adamantyl)-2-cyanaziridin
 2-Cyan-1-aziridin-essigsäureethylester
 3-(2-Cyan-aziridin-1-yl)-acrolein

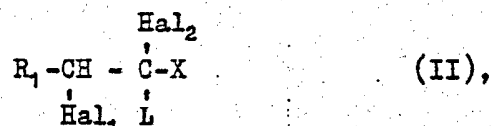
3-(2-Cyanaziridin-1-yl)-fumarsäuredimethylester
3-(2-Cyanaziridin-1-yl)-acrylsäureethylester
1-Phenyl-1-(2-cyanaziridin-1-yl)-2-cyanethylen
1-(2-Carbamoylaziridin-1-yl)-1-(p-methoxycarbonyl-phenyl)-ethylen
1-Phenyl-1-(2-carbamoylaziridin-1-yl)-ethylen
1-Phenyl-1-(2-carbamoylaziridin-1-yl)-2-cyanethylen
1-(2-Carbamoyl-aziridin-1-yl)-2-carbethoxy-cyclohex-1-en
4-(2-Carbamoylaziridin-1-yl)-1-methyl-3,4-dehydropiperidin
1-Allyl-2-cyan-3-methylaziridin
1-Allylaziridin-2-carbonsäureethylester
2-Cyan-1-(2-methylmercaptobenzyl)-aziridin
2-Cyan-1-(3,4-dimethoxybenzyl)-aziridin
2-Cyan-1-(4-methylbenzyl)-aziridin

1-(2-Cyan-aziridin-1-yl)-2-carbethoxy-cyclohex-1-en

deren pharmakologisch verträglichen Salze sowie sämtliche stereoisomeren Formen dieser Verbindungen.

Verbindungen der allgemeinen Formel (I) lassen sich nach an sich bekannten Verfahren darstellen, vorzugsweise, indem man

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel (II)



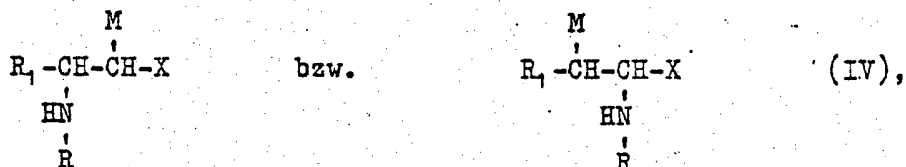
in der R_1 und X die oben angegebenen Bedeutungen haben, Hal_1 und Hal_2 Chlor oder Brom sind, L Wasserstoff bedeutet, wobei Hal_1 und L zusammen auch ein Valenzstrich sein koennen, mit einem Amin der allgemeinen Formel (III)



in der R die oben angegebene Bedeutung hat, umgesetzt

oder

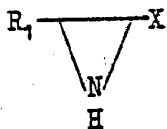
b) eine Verbindung der allgemeinen Formel (IV) oder deren Salze



in der X, R_1 und R die oben angegebenen Bedeutungen haben und M Chlor, Brom oder die Gruppe A-Z bedeuten soll, wobei A Sauerstoff oder Schwefel und Z Wasserstoff oder eine zusammen mit Sauerstoff bzw. Schwefel leicht eliminierbare Gruppierung darstellen soll, mit einem M-H-abspaltenden Reagenz behandelt

oder

c) eine Verbindung der allgemeinen Formel (V)



(V),

in der R_1 und X die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (VI)



(VI),

in der R die oben angegebene Bedeutung hat und Y Hal oder den Rest $-O-SO_2-OR$ darstellt, wobei Hal Chlor, Brom oder Iod sein soll, umgesetzt

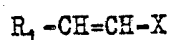
oder

d) ein Azid der allgemeinen Formel (VII)



(VII),

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



(VIII),

in der R_1 und X die oben angegebenen Bedeutungen haben, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel I umgesetzt, wobei als Zwischenstufe ein Triazolin der allgemeinen Formel (IX)



in der R, R_1 und X die oben angegebenen Bedeutungen haben, entstehen kann, das durch Thermolyse oder Photolyse unter Stickstoffabspaltung in eine Verbindung der allgemeinen Formel I umgewandelt werden kann

oder

e) ein Epoxid der allgemeinen Formel (X)



in der R_1 und X die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit einem Amin der allgemeinen Formel (III) umgesetzt

oder

f) eine Verbindung der allgemeinen Formel (V)



in der R_1 und X die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (XI)



in der T Wasserstoff, eine Alkyl- oder eine Carbonsaeureester-Gruppe und U eine Aldehyd- oder Carbonsaeureester-Gruppierung darstellen soll, umgesetzt

oder

g) eine Verbindung der allgemeinen Formel (V)



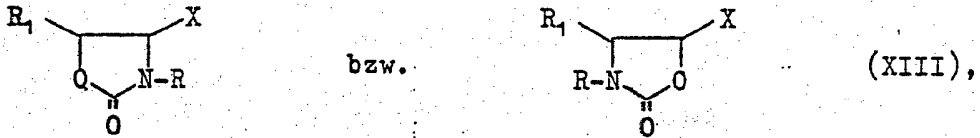
in der R_1 und X die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (XII)



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

oder

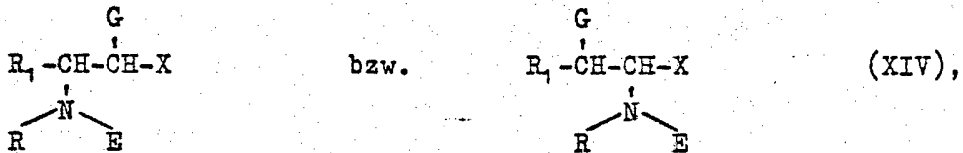
h) ein Oxazolidinon der allgemeinen Formel (XIII)



in der R, R₁ und X die oben angegebenen Bedeutungen haben, einer Thermolyse unterwirft

oder

i) eine Verbindung der allgemeinen Formel (XIV)



in der R, R₁ und X die oben angegebenen Bedeutungen haben und G Wasserstoff oder Hal und E Hal, eine Trialkylaminogruppe oder einen Arylsulfonsaureesterrest bedeuten, wobei Hal Chlor oder Brom ist, mit einem E-G-abspaltenden Reagenz behandelt, wobei man die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I nachtraeglich in andere Verbindungen der allgemeinen Formel I umwandelt, sowie gewuenschtenfalls die Verbindungen der allgemeinen Formel I in ihre pharmakologisch unbedenklichen Salze ueberfuehrt.

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

Bei Verfahren b) setzt man als M-H-abspaltendes Reagenz Basen ein, vor allem tert. Amine wie Triethylamin, Triethanolamin, Dicyclohexylethylamin u.a.. Hierbei kann man inerte Loesungsmittel wie Ether, Dioxan, Benzol oder Toluol aber auch sehr gut Alkohole wie Methanol oder Ethanol verwenden. Darueberhinaus finden in einigen Faellen vor allem Alkoholate wie Natriummethylat oder Natriumethylat in dem entsprechenden Alkohol Anwendung. Bewaehrt hat sich, vor allem, wenn die Gruppe A-Z die OH-Gruppe bedeutet, als wasserabspaltendes Mittel Triphenylphosphin in Gegenwart von Tetrachlorkohlenstoff und Triethylamin, wobei dann in der Regel Methylenchlorid oder Chloroform als Loesungsmittel eingesetzt wird. Diese Wasserabspaltung gelingt jedoch auch mit Schwefelsaeure. Die Reaktionszeiten liegen bei Verfahren b) zwischen 3 und 24 h.

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

Die Thermolyse der Triazolone bei Verfahren d) wird bei 80-150°C, vorzugsweise bei 100-120°C durchgeführt. Man kann ohne Lösungsmittel arbeiten und die entstandenen Aziridinderivate durch Destillation oder Umkristallisation reinigen. Ebensogut kann man jedoch auch ein Lösungsmittel verwenden, wobei sich inerte Lösungsmittel, wie z.B. Benzol, Toluol und Xylol besonders bewährt haben. Photolysen werden in der Regel bei Zimmertemperatur in Lösung vorgenommen, wobei hier vor allem Benzol, Toluol oder auch Acetonitril verwendet werden. Die Photolysen koennen mit oder ohne Sensibilisatoren, wie z.B. Benzochinon oder Acetophenon durchgeführt werden (s. z.B. J. Am. Chem. Soc. 90, 988 (1968)).

Bei Verfahren e) kann man ein Epoxid der allgemeinen Formel X mit Aminen der allgemeinen Formel III reagieren lassen und den dabei entstehenden Aminoalkohol wie bei Verfahren b) beschrieben zu einem Aziridinderivat der allgemeinen Formel I dehydratisieren. Man kann jedoch zur Umwandlung des Epoxids in ein Aziridin auch sehr gut Verbindungen wie $R-N-P(O)(OAlk)_2^{\ominus}$ oder $Ph_3P=N-R$ einsetzen, wobei R die oben angegebene Bedeutung hat, Ph Phenyl und Alk niederes Alkyl wie Methyl oder Ethyl sein soll (s. Tetrahedron Letters 1976, 4003 bzw. Chem. Ber. 109, 814 (1976)).

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

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

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

Die nachträgliche Umwandlung von Verbindungen der allgemeinen Formel I in andere Verbindungen der allgemeinen Formel I kann einerseits durch Umwandlung des Substituenten X geschehen. Hierbei können z.B. Verbindungen mit X = Alkoxy-carbonyl durch Umsetzung mit Ammoniak in Verbindungen mit X = Carbamoyl überführt werden, wobei diese wiederum mit Dehydratisierungsmitteln in Verbindungen mit X = Nitril überführt werden können.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Versuchsordnung

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

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

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

Ergebnis

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

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

Versuchsprotokoll

Je 10 weibliche erwachsene Sprague-Dawley-Ratten wurde nach Nüchternsetzung aus dem retroorbitalen Venenplexus Blut

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

Ergebnis

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

Substanz	0. Tag	4. Tag	Beispiel
U	8,0	11,9	6 b)
V	7,8	11,9	6 c)
W	6,9	10,6	6 d)
X	5,8	11,9	13 w)
Z	6,7	9,8	13 i)

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

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

Bevorzugt im Sinne der vorliegenden Anmeldung können außer den in den Beispielen genannten Verbindungen noch die folgenden Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln mit immunstimulierender Wirkung verwendet werden:

- 2-Cyan-1-(2-dimethylaminoethyl)-aziridin
- 2-Cyan-1-(2-methylsulfinylethyl)-aziridin
- 2-Cyan-1-(2-cyanethyl)-aziridin
- 1-(3-Chlorpropyl)-2-cyanaziridin
- 1-(2-Acetamidoethyl)-2-cyanaziridin
- 1-(2-Benzamidoethyl)-2-cyanaziridin
- 2-Cyan-1-(2-carbamoylethyl)-aziridin
- 2-Cyan-1-(prop-1-enyl)-aziridin
- 2-Cyan-1-(but-2-ynyl)-aziridin
- 2-Cyan-1-(4-hydroxy-3-methoxybenzyl)-aziridin
- 2-Cyan-1-(cyclohept-2-enylmethyl)-aziridin
- 2-Cyan-1-(cyclohept-3-enyl)-aziridin
- 1-(1-Acetylpiperidin-4-yl)-2-cyanaziridin
- 2-Cyan-1-(thian-3-yl)-aziridin
- 2-Cyan-1-(2,2,2-trichlorethyl)-aziridin
- 2-Cyan-1-(3,4-methylenedioxybenzyl)-aziridin
- 2-Cyan-1-(2,2,2-trifluoroethyl)-aziridin
- 2-Cyan-1-(2-nitroethyl)-aziridin
- 2-Cyan-1-(1-naphthylmethyl)-aziridin
- 1-Benzyl-aziridin-2-carbonsäure

214 711

17
- 24 -

1-Allyl-2-Cyan-3-phenyl-aziridin
2-Cyan-1-(pent-3-enyl)-aziridin
2-Cyan-1-(4-cyanbenzyl)-aziridin
2-Cyan-1-(2-methylcyclohexyl)-aziridin
2-Cyan-1-(4-methoxycyclohexyl)-aziridin
2-Cyan-1-(pyrimidin-2-yl)-aziridin
2-Cyan-1-(4-phenylbenzyl)-aziridin
2-Cyan-1-(2-methylsulfinyl-benzyl)-aziridin
2-Cyan-1-(2-methylsulfonyl-benzyl)-aziridin
2-Cyan-1-(4-sulfamoylbenzyl)-aziridin
2-Cyan-1-(3-carbamoylbenzyl)-aziridin
1-(4-Acetylbenzyl)-2-cyanaziridin
1-(2-Acetamido-5-methylbenzyl)-2-cyanaziridin
2-Cyan-1-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-aziridin
2-Cyan-1-(naphth-1-yl)-aziridin
2-Cyan-1-(thiazol-2-yl)-aziridin
S-2-[-]-2-Cyan-1-aziridin-7-propionsäuremethylester
R-2-[+]-2-Cyan-1-aziridin-7-propionsäuremethylester

(+)-1-Allyl-2-cyanaziridin
(-)-1-Allyl-2-cyanaziridin
2-Cyan-1-(3-morpholinopropyl)-aziridin
2-Cyan-1-(2-pyrrolidinoäthyl)-aziridin
2-Cyan-1-[3-(2-methylpiperidino)-propyl]-aziridin
2-Cyan-1-(2- α -furoylaminoäthyl)-aziridin
2-Cyan-1-(4-methylsulfonamidobenzyl)-aziridin
2-Cyan-1-(4-phenoxybenzyl)-aziridin

Ausführungsbeispiel

Die Erfindung wird nachstehend an einigen Ausführungsbeispielen näher erläutert.

214 71138
- 24a -

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

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

Beispiel 11-Allyl-2-cyanaziridin

Zu 66 g 2-Bromacrylnitril in 250 ml Toluol tropft man unter Rühren bei 0°C eine Lösung von 28.5 g Allylamin und 51 g Triethylamin in 250 ml Toluol zu. Anschliessend lässt man 3 Tage bei Zimmertemperatur rühren, saugt ab, engt das Filtrat ein, nimmt den Rückstand in Ether auf, extrahiert einmal mit eiskalter, verdünnter Salzsäure, wäscht mit Eiswasser neutral und gibt diese Lösung über 400 g desaktiviertes Aluminiumoxid. Nach dem Einengen wird dann zweimal destilliert.

Ausbeute: 28.6 g $\hat{=}$ 53 %; $Kp_{0,2}$: 53-55°C

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

- a) 2-Cyan-1-methylaziridin ($Kp_{1,1}$: 53-54°C)
- b) 2-Cyan-1-n-propylaziridin ($Kp_{1,3}$: 80-82°C)
- c) 2-Cyan-1-isopropylaziridin ($Kp_{1,5}$: 53-55°C)
- d) 2-Cyan-1-n-pentylaziridin ($Kp_{0,3}$: 50-52°C)
- e) 1,6-Bis-(2-cyanaziridin-1-yl)-hexan (Fp.: 64-66°C)
- f) 1-Benzyl-2-cyanaziridin ($Kp_{0,05}$: 103-105°C)
- g) 2-Cyan-1-cyclohexylaziridin ($Kp_{0,1}$: 93-94°C)

Die Verbindungen a-f sind bei GUNDERMANN et al., Chem. Ber. 105, 312 (1972) und g ist bei WAGNER-JAUREGG Helv. Chim. Acta 44, 1237 (1961) beschrieben.

In analoger Weise erhaelt man durch Umsetzung von 2-Bromacrylnitril mit den entsprechenden Aminen und anschliessender Reinigung ueber eine Kieselgel- und/oder desaktivierte Aluminiumoxidsaeule die folgenden Verbindungen:

- h) 2-Cyan-1-(2-hydroxyethyl)-aziridin
oeliges Produkt; Ausbeute: 31.1 %
- i) 3-(2-Cyanaziridin-1-yl)-propionsaeureethylester
Kp_{0,15}: 105°C; Ausbeute: 33 %
(hierbei wurde Dioxan als Loesungsmittel verwendet)
- k) 2-Cyan-1-(4-hydroxybenzyl)-aziridin
Fp.: 112-114°C; Ausbeute: 37 %
(hierbei wurde Ethanol als Loesungsmittel verwendet)
- l) S-2-[(+)-2-Cyan-1-aziridin]-propionsaeuremethylester
Fp. 88-91°C aus Diisopropylether; $[\alpha]_D^{20}$: +99.4° c = 1 [Methanol]
- m) 2-Cyan-1-(cyclohex-1-enylmethyl)-aziridin
Kp_{0,01}: 103-105°C; Ausbeute: 42.9 %
- n) 2-Cyan-1-(2-thenyl)-aziridin
Kp_{0,1}: 90-92°C; Ausbeute: 20 %
(Reaktionsdauer: 10 Tage)
- o) 2-Cyan-1-(2-furylmethyl)-aziridin
Kp_{0,1}: 100-101°C; Ausbeute: 8.1 %
(Reaktionsdauer: 10 Tage)
- p) 2-Cyan-1-(2-methylallyl)-aziridin
Kp_{0,1}: 36-38°C; Ausbeute: 16.4 %
- q) 1-(1-Adamantyl)-2-cyanaziridin
Fp.: 62-64°C; Ausbeute: 51.8 %
(hierbei wurde Dioxan als Loesungsmittel verwendet)

Beispiel 21-Tert.-butyl-2-cyanaziridin

6.0 g 2-Brom-3-tert.-butylamino-propionitril-hydrobromid (hergestellt durch Umsetzung von 2,3-Dibrompropionitril mit tert.-Butylamin; Fp. 188-190°C) werden in 50 ml Methanol gelöst und mit 25 ml Triethanolamin 4 h unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung wird dann eingengt, mit 2 N Schwefelsäure neutralisiert, mit Ether extrahiert, die gesammelten Etherfraktionen getrocknet und eingengt. Anschließend wird destilliert.

Ausbeute: 1.2 g $\hat{=}$ 39.5 %; $Kp_{0,2}$: 52-54°C

Fp.: 53-54°C

In analoger Weise erhält man durch Umsetzung von

- a) 2-Brom-3-n-pentylamino-propionitril-hydrochlorid (hergestellt durch Umsetzung von 2,3-Dibrompropionitril mit n-Pentylamin; Fp. 133-135°C) mit Triethanolamin das 2-Cyan-1-n-pentylaziridin.
 $Kp_{0,3}$: 50-52°C; Ausbeute: 43 %
- b) 2-Brom-3-(carbomethoxymethylamino)-propionitril-hydrochlorid (hergestellt durch Umsetzung von 2,3-Dibrompropionitril mit Glycinethylester; Fp. 70-75°C) mit Triethanolamin den 2-Cyan-1-aziridin-essigsäureethylester.
 $Kp_{0,1}$: 88-90°C; Ausbeute: 34 %
- c) 2-Brom-3-[(1-carbomethoxyethyl)-amino]-propionitril (hergestellt durch Umsetzung von 2,3-Dibrompropionitril mit L-Alaninmethylester; ölige Substanz) mit Triethylamin den S-2-[(+)-2-Cyan-1-aziridin]-propionsäuremethylester.
Fp. 88-91°C aus Diisopropylether; $[\alpha]_D^{20} = +99.4^\circ$ c = 1 [Methanol]

Beispiel 31-Allyl-2-cyanaziridin

Man loest 4.2 g Natriumbicarbonat in 30 ml Ethanol/15 ml Wasser, gibt 3,4 g 2-Cyanaziridin und tropfenweise 8.4 g frisch destilliertes Allyliodid zu und laesst 72 h bei Zimmertemperatur ruehren. Die Loesung wird dann am Rotationsverdampfer eingeengt, der Rueckstand in Wasser aufgenommen und mehrmals mit Ether extrahiert. Nach dem Trocknen wird der Ether abgezogen und der Rueckstand ueber eine Kieselgelsaeule getrennt (Fluessmittel: Ether/Ligroin = 2/1). Das rohe 1-Allyl-2-cyanaziridin wird anschliessend noch destilliert.
Ausbeute: 1.24 g = 23 %; $K_{p0,2}$: 53-55°C

Beispiel 42-Cyan-1-phenylaziridin

Eine Mischung aus 11.65 g Phenylazid und 18 g Acrylnitril laesst man 9 Tage bei Zimmertemperatur im Dunkeln stehen. Ueberschuessiges Acrylnitril wird dann im Vakuum abgezogen und das als Zwischenprodukt anfallende 4-Cyan-1-phenyl-triazolin(2) (eine Probe wurde mit Cyclohexan zur Kristallisation gebracht; Fp. 87-91°C) in 80 ml Toluol geloest und 40 min auf 100°C erhitzt (Stickstoffentwicklung). Das Toluol wird im Vakuum abgezogen und der Rueckstand destilliert.
Ausbeute: 5.9 g = 42 %; $K_{p0,1}$: 109-111°C

Beispiel 53-(2-Cyanaziridin-1-yl)-acrolein

Zu 4.6 g Propargylaldehyd gibt man unter Kuehlung tropfenweise 5.78 g 2-Cyanaziridin. Man laesst dann ueber Nacht bei 20°C ruehren, nimmt das dunkle Oel in 500 ml Ethanol auf, behandelt die Loesung mit Aktivkohle, filtriert und engt bis auf 50 ml ein. Beim Kuehlen mit Eis faellt das gewuenschte Produkt aus und wird mit Ethanol/Ether gewaschen.

Ausbeute: 4.2 g = 41 %; Fp.: 57-58°C

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

a) Acetylendicarbonsauredimethylester den 3-(2-Cyanaziridin-1-yl)-fumarsauredimethylester.

Fp.: 127-128°C aus Ethanol; Ausbeute: 11 %

b) Propiolsaureethylester den 3-(2-Cyanaziridin-1-yl)-acrylsaureethylester.

Oelige Substanz ueber Kieselgelsaeule gereinigt; Ausbeute: 24 %

Beispiel 61-Phenyl-1-(2-cyanaziridin-1-yl)-2-cyanethylen

Man loest 2.7 g 1-Phenyl-1-(2-carbamoylaziridin-1-yl)-2-cyanethylen und 5.0 g Triphenylphosphin in einer Mischung aus 400 ml abs. Methylenchlorid, 1.76 g Triethylamin und 1.2 ml abs. Tetrachlorkohlenstoff und laesst unter Rueckfluss ruehren. Die Entwaesserungsreaktion wird duenschichtchromatographisch verfolgt. Nach Einengen reinigt man den Rueckstand an einer Kieselgelsaeule mit einem Elutionsgemisch Chloroform/Aceton/Cyclohexan 5:5:1. Die gewuenschte Fraktion wird mit Ligroin kristallin.

Ausbeute: 0.7 g = 23.5 %; Fp.: 95°C (aus Ether)

In analoger Weise erhaelt man aus

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

1-(2-Cyanaziridin-1-yl)-2-carbethoxy-cyclohex-1-en

Fp.: 101-104°C

Ausbeute: 54.5 %

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

L-(-)-2-Cyan-1-(L-(-)-phenylethyl)-aziridin

Fp.: 44-48°C

Ausbeute: 45 %

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

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

das

D-(+)-2-Cyan-1-(L-(-)-phenylethyl)-aziridin

oelige Substanz

Ausbeute: 51 %

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

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

das

L-(-)-2-Cyan-1-(D-(+)-phenylethyl)-aziridin

oelige Substanz

Ausbeute: 74 %

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

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

das

D-(+)-2-Cyan-1-(D-(+)-phenylethyl)-aziridin

Fp.: 45-48°C

Ausbeute: 62 %

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

Beispiel 71-(2-Carbamoylaziridin-1-yl)-1-(o-methoxycarbonyl-phenyl)-ethylen

2.7 g p-Methoxycarbonyl-acetophenon und 1.03 g 2-Cyanaziridin werden vermischt und nach Zugabe von 1.05 ml Triethylamin 3 h bei 60°C gerührt. Nach Abkuehlen rührt man mit Ether aus. Der Rueckstand wird mit einem Gemisch aus Chloroform-Methanol 9:1 kristallin.

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

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

- a) Acetophenon das 1-Phenyl-1-(2-carbamoylaziridin-1-yl)-ethylen
Fp.: 93-96°C; Ausbeute: 16 %
- b) ω-Cyanacetophenon das 1-Phenyl-1-(2-carbamoylaziridin-1-yl)-2-cyanethylen
Fp.: 164-167°C (aus Essigester); Ausbeute: 84.5 %
- c) Cyclohexanon-2-carbonsaeureethylester das 1-(2-Carbamoyl-aziridin-1-yl)-2-carbethoxy-cyclohex-1-en
Fp. 168-170°C; Ausbeute: 17 %
(Reaktionszeit 70 h; wird durch Verreiben mit Essigsaeureethylester kristallin.)
- d) 1-Methylpiperidon(4) das 4-(2-Carbamoylaziridin-1-yl)-1-methyl-3,4-dehydropiperidin
Fp.: 149-150°C; Ausbeute: 12 %
(Reaktionszeit 24 h; wird durch Verreiben mit Isopropanol kristallin.)

Beispiel 81-Allyl-2-cyan-3-methylaziridin

13.4 g Crotonitril werden bei Zimmertemperatur innerhalb von 2 h mit 32 g Brom versetzt und die Lösung dann bis zur Entfärbung auf 30°C erwärmt. Man verdünnt mit 100 ml Ether, kühlt auf 0°C, tropft eine Lösung von 20.2 g Triethylamin in 50 ml Ether zu und lässt 1 h bei 0°C nachrühren. Zu der Suspension gibt man bei 0°C eine Mischung von 20.2 g Triethylamin und 11.4 g Allylamin in 100 ml Ether und lässt 4 Tage bei Zimmertemperatur rühren. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Ether gewaschen und die getrocknete Etherlösung über 250 g desaktiviertes Aluminiumoxid gegeben. Anschließend engt man ein und fraktioniert.

Ausbeute: 10.3 g $\hat{=}$ 42.2 % $K_{p_{0,1}}$: 55-57°C

Beispiel 91-Benzylaziridin-2-carbonsäureethylester

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

Ausbeute: 30.7 g $\hat{=}$ 75 % $K_{p_{0,03}}$: 98-101°C

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

a) Methylamin den

1-Methylaziridin-2-carbonsäureethylester

$K_{p_{18}}$: 70-72°C Ausbeute: 40 %

b) Allylamin den

1-Allylaziridin-2-carbonsäureethylester

$K_{p_{12}}$: 91-92°C Ausbeute: 24 %

Beispiel 102-Cyan-1-methylaziridin

5.0 g 1-(2-Cyanethyl)-1-methyl-2,2,2-trimethylhydraziniumiodid (Fp.: 125-130°C) erhitzt man 12 h in einer Lösung von 0.2 g Natrium-methylat in 30 ml Methanol auf 40°C. Während der Reaktion wird Trimethylamin frei. Anschliessend engt man ein, gibt den Rückstand ueber eine Kieselgelsaeule (FlieBsmittel: Aceton/Toluol = 1:1) und destilliert das Rohprodukt zweimal.

Ausbeute: 0.35 g $\hat{=}$ 23 % Kp_{1,1}: 53-54°C

Beispiel 11

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

a) 2-Methylmercaptobenzylamin das

2-Cyan-1-(2-methylmercaptobenzyl)-aziridin

oeliges Produkt; Ausbeute: 54 %

b) 3,4-Dimethoxybenzylamin das

2-Cyan-1-(3,4-dimethoxybenzyl)-aziridin

oeliges Produkt; Ausbeute: 25 %

c) 4-Methylbenzylamin das

2-Cyan-1-(4-methylbenzyl)-aziridin

Kp_{0,05}: 113-115°C; Ausbeute: 23 %

d) Cyclopropylamin das

2-Cyan-1-cyclopropyl-aziridin

Kp_{1,5}: 70°C; Ausbeute: 22 %

- e) 2-Methyl-3-carbethoxy-benzylamin das
2-Cyan-1-(2-methyl-3-carbethoxy-benzyl)-aziridin
 $Kp_{0,01} = 168 - 170^{\circ}C$; Fp. $40 - 43^{\circ}C$; Ausbeute: 20 % d.Th.
- f) 2-Chlorethylamin-hydrochlorid das
1-(2-Chlorethyl)-2-cyan-aziridin
 (Hierbei wurde Dioxan als Lösungsmittel verwendet)
 $Kp_{0,1} = 74^{\circ}C$; Ausbeute: 5,1 %
- g) 4-Amino-tetrahydropyran das
1-(4-Tetrahydropyranyl)-2-cyan-aziridin
 (Hierbei wurde Dioxan als Lösungsmittel verwendet)
 Fp. $74 - 76^{\circ}C$; Ausbeute: 13,2 %
- h) 2-Methoxyethylamin das
2-Cyan-1-(2-methoxy-ethyl)-aziridin
 $Kp_{0,2} = 80^{\circ}C$; Ausbeute 17,5 %
- i) 2-Phenoxyethylamin das
2-Cyan-1-(2-phenoxy-ethyl)-aziridin
 $Kp_{0,05} = 115^{\circ}C$; Ausbeute: 38,8 %

Beispiel 12

1-Benzylaziridin-2-carboxamid

0.7 g 1-Benzylaziridin-2-carbonsäureethylester rührt man 16 h bei Zimmertemperatur in 10 ml konz. Ammoniak. Die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt und mit wenig Wasser gewaschen.
 Ausbeute: 0.45 g $\hat{=}$ 75 %; Fp. $114-116^{\circ}C$

Beispiel 13

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

a) 5-Methoxycarbonyl-2-thenylamin

das

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

Fp.: 51-54°C

Ausbeute: 49 %

b) 5-Methoxycarbonyl-2-furfurylamin

das

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

Fp.: 86-89°C

Ausbeute: 46 %

c) 2,2-Dichlorethylamin

das

2-Cyan-1-(2,2-dichlorethyl)-aziridin

Kp_{0,1}: 94-95°C

Ausbeute: 16 %

d) But-2-enylamin

das

1-(But-2-enyl)-2-cyanaziridin

Kp_{0,1}: 60-61°C

Ausbeute: 70 %

e) 5-Methylpyrimidin-4-ylmethylamin

das

2-Cyan-1-(5-methylpyrimidin-4-ylmethyl)-aziridin

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

f) 2-Hydroxy-6-methylpyridin-3-ylmethylamin

das

2-Cyan-1-[(2-hydroxy-6-methylpyrimidin-3-yl)-methyl]-aziridin

Fp.: 187-190°C (aus Wasser)

Ausbeute: 47 %

214.711

40
- 36 -

g) Aminoacetaldehyddimethylacetal

das

2-Cyan-1-(2,2-dimethoxy-1-ethyl)-aziridin

Kp_{0,1}: 90-92°C

Ausbeute: 70 %

h) 1,6-Dimethyl-2-oxo-pyridin-3-ylmethylamin

das

2-Cyan-1-[(1,6-dimethyl-2-oxo-pyridin-3-yl)-methyl]-aziridin

Fp.: 82-84°C

Ausbeute: 78 %

i) 2-Methoxy-6-methylpyridin-3-ylmethylamin

das

2-Cyan-1-[(2-methoxy-6-methylpyridin-3-yl)-methyl]-aziridin

Fp.: 70-73°C (aus Isopropanol)

Ausbeute: 69 %

k) 2,5-Dimethyl-pyrimidin-4-ylmethylamin

das

2-Cyan-1-[(2,5-dimethyl-pyrimidin-4-yl)-methyl]-aziridin

Fp.: 88-92°C (aus Isopropanol)

Ausbeute: 82 %

l) 4-Methylthiazol-2-ylmethylamin

das

2-Cyan-1-(4-methylthiazol-2-ylmethyl)-aziridin

Fp.: 73-75°C

Ausbeute: 21 %

m) Prop-2-inyllamin

das

2-Cyan-1-(prop-2-inyl)-aziridin

Kp_{0,1}: 48°C

Ausbeute: 28 %

n) Tetrahydrofurfuryllamin

das

2-Cyan-1-tetrahydrofurfuryl-aziridin

Kp_{0,1}: 95°C

Ausbeute: 20 %

./.

- o) 3-Trifluormethyl-benzylamin
das
2-Cyan-1-(3-trifluormethylbenzyl)-aziridin
Kp_{0,15}: 92°C Ausbeute: 31 %
- p) 3-Methylmercaptopropylamin
das
2-Cyan-1-(3-methylmercaptopropyl)-aziridin
Kp_{0,05}: 110°C Ausbeute: 18 %
- q) 2-Methylsulfonylethylamin
das
2-Cyan-1-(2-methylsulfonylethyl)-aziridin
oelige Substanz Ausbeute: 47 %
- r) Phenethylamin
das
2-Cyan-1-phenethyl-aziridin
Kp_{0,05}: 122-124°C Ausbeute: 18 %
- s) Cinnamylamin
das
1-Cinnamyl-2-cyanaziridin
Kp_{0,05}: 138-140°C Ausbeute: 13 %
- t) But-3-inylamin
das
1-(But-3-inyl)-2-cyanaziridin
Kp_{0,1}: 70-71°C Ausbeute: 68 %
- u) 2-Norbornylamin
das
2-Cyan-1-(2-norbornyl)-aziridin
Kp_{0,05}: 84-85°C Ausbeute: 20 %

v) 2-Chlorbenzylamin

das

1-(2-Chlorbenzyl)-2-cyanaziridin

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

w) Pyrimidin-2-ylmethylamin

das

2-Cyan-1-(pyrimidin-2-ylmethyl)-aziridin

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

x) 5-Methyl-2-nitrobenzylamin

das

2-Cyan-1-(5-methyl-2-nitrobenzyl)-aziridin

Fp.: 95-96°C (aus Isopropanol) Ausbeute: 41 %

y) R-(-)-Alaninmethylester

den

R-(-)-2-[L-(-)-2-Cyan-1-aziridin]-propionsaeuremethylester

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

 $[\alpha]_D^{20} : -99.1^\circ$ (c = 1 in Methanol)

Beispiel 14L-(-)-1-(L-(-)-Phenylethyl)-aziridin-2-carboxamid

5,6 g L-(-)-1-(L-(-)-Phenylethyl)-aziridin-2-carbonsaeureethylester (s. Beispiel 15) loest man in 55 ml konzentriertem Ammoniak/55 ml Ethanol und laesst 72 h bei Zimmertemperatur stehen. Die Loesung wird eingeengt und der Rueckstand mit Ether verrieben. Den weissen Niederschlag saugt man ab und waescht mit Ether nach.

Ausbeute: 3,7 g \cong 79 % Fp.: 108-111°C

$[\alpha]_D^{20}$: -116,5° (c = 1 in Methanol)

In analoger Weise erhaelt man aus

a) D-(+)-1-(L-(-)-Phenylethyl)-aziridin-2-carbonsaeureethylester (s. Beispiel 15)

das

D-(+)-1-(L-(-)-Phenylethyl)-aziridin-2-carboxamid

Fp.: 95-98°C Ausbeute: 70 %

$[\alpha]_D^{20}$: +40,5° (c = 1 in Methanol)

b) L-(-)-1-(D-(+)-Phenylethyl)-aziridin-2-carbonsaeureethylester (s. Beispiel 15 a)

das

L-(-)-1-(D-(+)-Phenylethyl)-aziridin-2-carboxamid

Fp.: 94-97°C Ausbeute: 76 %

$[\alpha]_D^{20}$: -38,8° (c = 1 in Methanol)

c) D-(+)-1-(D-(+)-Phenylethyl)-aziridin-2-carbonsaeureethylester (s. Beispiel 15 b)

das

D-(+)-1-(D-(+)-Phenylethyl)-aziridin-2-carboxamid

Fp.: 102-104°C Ausbeute: 77 %

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

Beispiel 15L-(-)-1-(L-(-)-Phenylethyl)-aziridin-2-carbonsaeureethylester

und

D-(+)-1-(L-(-)-Phenylethyl)-aziridin-2-carbonsaeureethylester

Zu 26 g 2,3-Dibrompropionsaeureethylester in 60 ml Ethanol gibt man unter Ruehren 15 g Triethanolamin in 20 ml Ethanol und nach 1 h gleichzeitig eine Loesung von 12.1 g L-(-)-Phenylethylamin in 20 ml Ethanol und eine Loesung von 15 g Triethanolamin in 20 ml Ethanol. Die Suspension wird 12 h bei Zimmertemperatur geruehrt, abgesaugt, das Filtrat eingeeengt und der Rueckstand ueber eine Kieselgelsaeule in die Diastereomeren getrennt (Elutionsmittel: Ether/Ligroin i.V. 2/1).

Ausbeute an L,L-Isomerem: 39 %

oelige Substanz $[\alpha]_D^{20} : -90^\circ$ (c = 1 in Ethanol)

Ausbeute an D,L-Isomerem: 47 %

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

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

a) L-(-)-1-(D-(+)-Phenylethyl)-aziridin-2-carbonsaeureethylester

oelige Substanz Ausbeute: 39 %

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

und den

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

oelige Substanz Ausbeute: 39 %

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

Beispiel 162-Cyan-1-(5-carboxy-2-thenyl)-aziridin

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

Ausbeute: 1.2 g $\hat{=}$ 61 %

Fp.: 108-111°C

Fp. (Na-Salz): 238-243°C Z

In analoger Weise erhaelt man aus

a) 2-Cyan-1-(5-methoxycarbonyl-2-furfuryl)-aziridin

(s. Beispiel 13 b)

das

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

Fp.: 108-111°C

Ausbeute: 44 %

Beispiel 171-Benzyl-2-cyanaziridin

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

Ausbeute: 0.47 g $\hat{=}$ 31 %Kp_{0.05}: 103 - 105°C

Beispiel 18

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

Beispiel A (Tabletten)

Wirkstoff		X mg	X = bis 40,0 mg
Lactose	ad	60,0 mg	
Polyvinylpyrrolidon		2,0 mg	
mikrokrist. Cellulose		8,0 mg	
Natriumcarboxymethyl-amylopektin		4,0 mg	
Kieselsäure, hochdispers		0,5 mg	
Talkum		5,0 mg	
Magnesiumstearat		0,5 mg	
		<hr/>	
Endgewicht		80,0 mg	

Für flüssige Wirkstoffe Dosierungen bis ca. 40 mg:

Wirkstoff		X mg	X = bis 40,0 mg
Kieselsäure, hochdispers	ad	100,0 mg	
Lactose		135,0 mg	
Polyvinylpyrrolidon		10,0 mg	
mikrokrist. Cellulose		25,0 mg	
Natriumcarboxymethyl-amylopektin		10,0 mg	
Kieselsäure, hochdispers		2,0 mg	
Talkum		15,0 mg	
Magnesiumstearat		3,0 mg	
		<hr/>	
Endgewicht		300,0 mg	

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

Wirkstoff		X mg	X = bis 40,0 mg
Lactose	ad	60,0 mg	
Magnesiumoxid		100,0 mg	
Polyvinylpyrrolidon		2,0 mg	
mikrokrist. Cellulose		8,0 mg	
Natriumcarboxymethyl- amylopektin		4,0 mg	
Kieselsäure, hochdispers		0,5 mg	
Talkum		5,0 mg	
Magnesiumstearat		0,5 mg	
		<hr/>	
Endgewicht		180,0 mg	

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

Beispiel B (Injektionslösung)

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

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

Beispiel

1-Allyl-2-cyanaziridin	40 mg	40 mg	40 mg	40 mg
Polyethylenglykol 400	1 g			
Wasser	3 g	3 g	4 g	
Ethylenglykolmonoethylether		2 g	1 g	
Miglyol 812-Neutralöl				3 g
Ethanol	1 g			

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

Beispiel C (Weichgelatine kapseln)

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

Beispiel

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

Der Wirkstoff wird mit den entsprechenden Mengen der obengenannten Hilfsstoffe gemischt und auf einer Spezialmaschine zu Weichgelatine kapseln verschiedener Größen und Dosierungen verarbeitet.

Beispiel D (Tropfen und Saft)

1-Allyl-2-cyanaziridin	2,5 ml	2,5 ml	2,5 ml	2,5 ml	2,5 ml	2,5 ml
Polyethylenglykol 400	-	9,5 ml	10,5 ml	7,5 ml	-	7,5 ml
Essigsäureethylester	-	8,0 ml	5,0 ml	-	2,5 ml	-
Ethylenglykolmono- ethylether	12,0 ml	-	-	9,0 ml	3,0 ml	3,0 ml
Miglyol 812	5,5 ml	-	2,0 ml	1,0 ml	12,0 ml	
Wasser						7,0 ml

1-Allyl-2-cyanaziridin	2,5 ml	2,5 ml	2,5 ml	2,5 ml
Polyethylenglykol 400	-	-	12,0 ml	-
Ethylenglykolmono- ethylether	2,0 ml	-	-	52,0 ml
Essigsäureethylester	-	-	-	43,0 ml
Miglyol 812	-	154,0 ml	-	80,0 ml
Wasser	134,0 ml		143,0 ml	

214 711

- 50
- 46 -

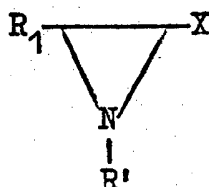
Der Wirkstoff wird mit den entsprechenden Mengen der oben-
genannten Hilfsstoffe gemischt. Die Mischung wird über Filter-
schichten Fibrafix AF steril sowie über Membranfilter mit einer
Porenweite 0,2 μ m filtriert. Es erfolgt Abfüllung 20 ml-
Tropfenflaschen bzw. 200 ml-Saftflaschen.

./.

214 711 - 51 -

Erfindungsanspruch

Verfahren zur Herstellung von N-substituierten Aziridin-2-carbonsäure-Derivaten der allgemeinen Formel I' bzw. ihrer pharmakologisch unbedenklichen Salze



(I'),

in der

X eine Carboxyl-, eine Nitril-, eine Alkoxycarbonyl- oder eine gegebenenfalls substituierte Carbamoylgruppe,

R' einen geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ein- oder mehrfach ungesättigten Alkylrest, der gegebenenfalls einfach oder mehrfach durch Halogen, Alkoxy-, Hydroxy-, Dialkylamino-, Cycloalkylamino-, Acylamino-, Acyl-, Nitro-, Alkylmercapto-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Nitril-, Carbalkoxy-, Carbamoyl-, gegebenenfalls durch Alkyl, Alkoxy oder Carbalkoxy substituierte Cycloalkyl-, Cycloalkenyl-Gruppen, die gegebenenfalls überbrückt sein können, einen aliphatischen oder aromatischen heterocyclischen Rest, die Aryl-, Aryloxy-, Arylthio-, Acyloxy-, Alkoxy-carbonylamino- oder Ureidogruppe substituiert sein kann, einen gegebenenfalls durch Alkyl-, Alkoxy-,

214 711 - 52
- 48 -

Alkoxy-carbonyl- oder Oxogruppen substituierten, gegebenenfalls durch Heteroatome unterbrochenen Cycloalkyl- oder Cycloalkenylrest mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen, der gegebenenfalls mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen überbrückt sein kann, einen Aryl- oder Hetaryl-Rest bedeuten soll, wobei die Aryl- bzw. Hetarylgruppe jeweils gegebenenfalls durch Halogen, eine Alkoxy-, Alkyl-, Hydroxy-, Carbalkoxy-, Carbamoyl-, Dialkylamino-, Cycloalkylamino-, Acylamino-, Nitro-, Cyano-, Acyl-, Alkylmercapto-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Sulfamoyl-, den Phenyl-, den Trifluormethyl-, Aryloxy-, Acyloxy- oder Methylendioxyrest substituiert sein kann und

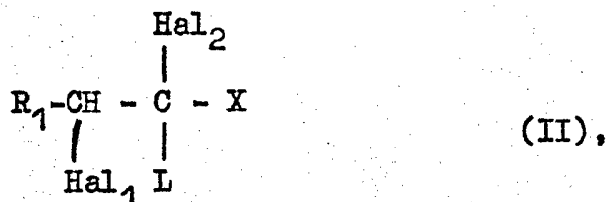
R_1 Wasserstoff oder ein gesättigter geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder der Phenylrest sein soll,

wobei für den Fall, daß X = eine Cyan- oder Alkoxy-carbonylgruppe und R_1 = Wasserstoff bedeuten, R' nicht eine unsubstituierte Alkylgruppe, eine durch Hydroxy, Alkoxy, Dialkylamino, Phenyl, 4-Chlorphenyl oder 4-Methoxyphenyl substituierte Alkylgruppe, eine durch Phenyl oder Methyl substituierte Vinylgruppe, eine Cycloalkylgruppe, ein Phenyl-, ein 4-Chlorphenyl-, ein 4-Methoxyphenyl-, ein s-Triazinyl- oder ein Pyridinylrest und für den Fall, daß X eine Carbamoylgruppe und R_1 Wasserstoff bedeuten, R' nicht eine unsubstituierte Cyclohexyl-, Alkyl- oder Benzylgruppe und für den Fall, daß X = eine Cyan- oder Alkoxy-carbonylgruppe und R_1 der Phenylrest ist, R' nicht Isopropyl, Cyclohexyl, Phenyl, Benzyl oder ein durch

214 711 - ⁵³49 -

p-Chlor substituierter Benzylrest und für R₁ Methyl, nicht der Benzyl, p-Chlor oder p-Methoxy substituierte Benzylrest sein darf, gekennzeichnet dadurch, daß man nach an sich bekannten Verfahren

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel (II)



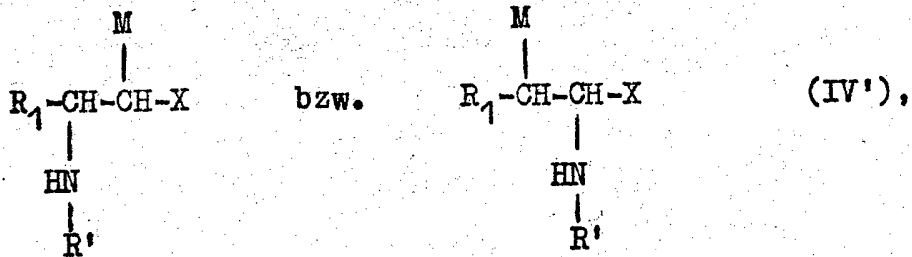
in der R₁ und X die oben angegebenen Bedeutungen haben, Hal₁ und Hal₂ Chlor oder Brom sind, L Wasserstoff bedeutet, wobei Hal₁ und L zusammen auch ein Valenzstrich sein können, mit einem Amin der allgemeinen Formel (III')



in der R' die oben angegebene Bedeutung hat, umsetzt

oder

b) eine Verbindung der allgemeinen Formel (IV') oder deren Salze

214 711 ⁵⁴
- 49a -

in der X, R₁ und R' die oben angegebenen Bedeutungen haben und M Chlor, Brom oder die Gruppe A-Z bedeuten soll, wobei A Sauerstoff oder Schwefel und Z Wasserstoff oder eine zusammen mit Sauerstoff bzw. Schwefel leicht eliminierbare Gruppierung darstellen soll, mit einem M-H-abspaltenden Reagenz behandelt

oder

c) eine Verbindung der allgemeinen Formel (V)



in der R_1 und X die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (VI')



in der R^1 die oben angegebene Bedeutung hat und Y Hal oder den Rest $-O-SO_2-OR$ darstellt, wobei Hal Chlor, Brom oder Iod sein soll, umgesetzt

oder

d) ein Azid der allgemeinen Formel (VII')



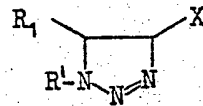
in der R^1 die oben angegebene Bedeutung hat, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (VIII)



in der R_1 und X die oben angegebenen Bedeutungen haben, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel I umgesetzt, wobei als Zwischenstufe ein Triazol in der allgemeinen Formel (IX')



bzw.



(IX'),

in der R_1 , R_2 und X die oben angegebenen Bedeutungen haben, entstehen kann, das durch Thermolyse oder Photolyse unter Stickstoffabspaltung in eine Verbindung der allgemeinen Formel I umgewandelt werden kann

oder

e) ein Epoxid der allgemeinen Formel (X)

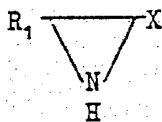


(X),

in der R_1 und X die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit einem Amin der allgemeinen Formel (III') umgesetzt

oder

f) eine Verbindung der allgemeinen Formel (V)



(V),

in der R₁ und X die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (XI)



in der T Wasserstoff, eine Alkyl- oder eine Carbonsaeureester-Gruppe und U eine Aldehyd- oder Carbonsaeureester-Gruppierung darstellen soll, umgesetzt

oder

g) eine Verbindung der allgemeinen Formel (V)



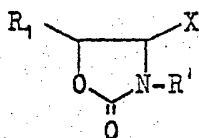
in der R₁ und X die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (XII)



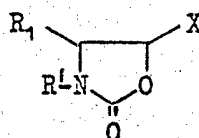
in der B eine gegebenenfalls substituierte Alkyl- oder Phenyl-gruppe, D eine gegebenenfalls substituierte Alkylgruppe bedeuten soll, wobei B und D zusammen einen gegebenenfalls substituierten und durch Heteroatome unterbrochenen Ring darstellen koennen, umgesetzt

oder

h) ein Oxazolidinon der allgemeinen Formel (XIII')



bzw.

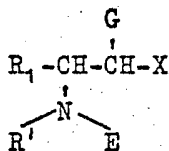


(XIII')

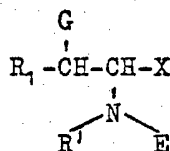
in der R', R₁ und X die oben angegebenen Bedeutungen haben, einer Thermolyse unterwirft

oder

i) eine Verbindung der allgemeinen Formel (XIV')



bzw.



(XIV')

in der R', R₁ und X die oben angegebenen Bedeutungen haben und G Wasserstoff oder Hal und E Hal, eine Trialkylaminogruppe oder einen Arylsulfonsaeureesterrest bedeuten, wobei Hal Chlor oder Brom ist, mit einem E-G-bspaltenden Reagenz behandelt, wobei man die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I' nachtraeglich in andere Verbindungen der allgemeinen Formel I' umwandelt, sowie gewuenschtenfalls die Verbindungen der allgemeinen Formel I' in ihre pharmakologisch unbedenklichen Salze ueberfuehrt.