
Octrooiraad



⑩ A **Terinzagelegging** ⑪ **7905855**

Nederland

⑲ NL

- ⑤4 **Immunostimulerende N-gesubstitueerde aziridine 2-carbonzuurderivaten, werkwijze ter bereiding daarvan, alsmede geneesmiddelen, die deze verbindingen bevatten.**
- ⑤1 Int.Cl³: C07D203/08, A61K31/395, C07D401/02, C07D403/06, C07D405/02, C07D409/06, C07D417/06.
- ⑦1 Aanvrager: Boehringer Mannheim GmbH te Mannheim-Waldhof, Bondsrepubliek Duitsland.
- ⑦4 Gem.: Ir. C.M.R. Davidson c.s.
Octroobureau Vriesendorp & Gaade
Dr. Kuyperstraat 6
2514 BB 's-Gravenhage.

-
- ②1 Aanvraag Nr. 7905855.
- ②2 Ingediend 30 juli 1979.
- ③2 Voorrang vanaf 3 augustus 1978.
- ③3 Land van voorrang: Bondsrepubliek Duitsland (DE).
- ③1 Nummer van de voorrangsaanvraag: P 2833986 .
- ②3 --
- ⑥1 --
- ⑥2 --

④3 Ter inzage gelegd 5 februari 1980.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

BOEHRINGER MANNHEIM GMBH, Mannheim- Waldhof, Bondsrepubliek Duitsland.

Immunostimulerende N-gesubstitueerde aziridine-2-carbonzuurderivaten, werkwijze ter bereiding daarvan, alsmede geneesmiddelen, die deze verbindingen bevatten.

Het is bekend dat aziridinen op grond van de structuur en de eigenschappen daarvan tot de alkylerend werkende verbindingen behoren, zoals bijvoorbeeld cyclofosfamide en N-Lost-verbindingen, die een grote rol in de kanker-chemotherapie spelen. Helaas treedt de alkylerings-
5 reactie niet selectief met de bestanddelen van de kankercellen op, zodat deze verbindingen op normale cellen ook kankerogeen kunnen werken. Bij een substitutie met een CN-groep op de 2-plaats van de aziridine-ring bleek nu dat het alkyleringsvermogen en daarmee eveneens de toxiciteit verloren ging.

10 In het DDR-octrooischrift 110.492 is beschreven dat 1-carbamoyl-2-cyaanaziridine bij intraveneuze toediening aan ratten een sterke stijging van de leucocyten en lymfocyten bewerkstelligt, terwijl het aantal erythrocyten nagenoeg onveranderd blijft. Verder wordt een aanzienlijke vergroting van de antilichaam-vormende miltcellen waarge-
15 nomen. Dit produkt is daarom als immunostimulerend therapeuticum bij bacterie- en virus-infecties bruikbaar (Duitse octrooiaanvraag P 25 28 460.0). De geringe stabiliteit van deze stof in oplossing en de volledige onwerkzaamheid bij orale toediening blijken echter grote nadelen te zijn van dit middel.

20 Er bestaat dus behoefte aan een immunostimulerend therapeuticum, dat bij een gelijke of verhoogde werkzaamheid en een geringere toxiciteit geen noemenswaardige nevenwerkingen vertoont, stabiel is en eenvoudiger, bij voorkeur oraal, kan worden toegediend.

25 Gevonden werd nu dat een groep van aan het ringstikstofatoom door alkyl- of arylgroepen gesubstitueerde aziridine-2-carbonzuurderivaten de bovengenoemde gewenste eigenschappen bezitten.

De uitvinding heeft betrekking op de toepassing van

7905855

aan het ringstikstofatoom gesubstitueerde aziridine-2-carbonzuurderivaten met de algemene formule 1 respectievelijk de farmacologisch aanvaardbare zouten daarvan, waarin

5 X voorstelt een carboxyl-, een nitril-, een alkoxy-carbonyl- of een eventueel gesubstitueerde carbamoylgroep,

R voorstelt een rechte of vertakte, verzadigde of enkelvoudig of meervoudig onverzadigde alkylrest, die eventueel enkelvoudig of meervoudig door halogeen, alkoxy-, hydroxy-, dialkylamino-, cycloalkylamino-, acylamino-, acyl-, nitro-, alkylmercapto-, alkylsulfinyl-, alkylsulfonyl-,
 10 nitril-, carbalkoxy-, carbamoyl-, eventueel door alkyl, alkoxy of carbalkoxy gesubstitueerde cycloalkyl-, cycloalkenyl-groepen, die eventueel overbrugd kunnen zijn, een alifatische of aromatische heterocyclische rest, die door aryl-, aryloxy-, arylthio-, acyloxy-, alkoxy-carbonyl-amino- of ureïdo-groepen gesubstitueerd kan zijn, een eventueel door
 15 alkyl-, alkoxy-, alkoxy-carbonyl- of oxo-groepen gesubstitueerde, eventueel door hetero-atomen onderbroken cycloalkyl- of cycloalkenylrest met 3-10 koolstofatomen, die eventueel met 1-3 koolstofatomen overbrugd kan zijn, een aryl- of heteroarylrest, waarbij de aryl- respectievelijk heteroarylgroep telkens eventueel door halogeen, een alkoxy-, alkyl-,
 20 hydroxy-, carbalkoxy-, carbamoyl-, dialkylamino-, cycloalkylamino-, acylamino-, nitro-, cyano-, acyl-, alkylmercapto-, alkylsulfinyl-, alkylsulfonyl-, sulfamoyl-, fenyl-, trifluormethyl-, aryloxy-, acyloxy- of methyleendioxyrest gesubstitueerd kan zijn, en

25 R_1 voorstelt waterstof of een verzadigde rechte of vertakte alkylrest met 1-4 koolstofatomen of een fenylrest,

ter bereiding van geneesmiddelen met immunostimulerende werking.

Deze immunostimulering werd aangetoond door

(1) stijging van de leucocyten en lymfocyten na orale en intraveneuze toediening van de bovengenoemde stoffen,

30 (2) door verhoging van de lymfocyten-transformatie, gemeten met behulp van de inbouw van radio-actief-gemerkt thymidine in menselijke lymfocyten na incubatie met de bovengenoemde stoffen en (K. Resch in "Praxis der Immunologie", Herausgeber: K.O. Vorlaender, Thieme-Verlag, Stuttgart 1976)

35 (3) met behulp van een experimentele infectie bij muizen, bij welke kon worden aangetoond dat de extra toepassing van de

bovengenoemde stoffen naast een bekend bacteriostatisch werkend chemotherapeuticum, bijvoorbeeld chlooramfenicol, een duidelijker therapeutisch effect bewerkstelligt dan de uitsluitende toediening van het bacteriostatische chemotherapeuticum, bijvoorbeeld chlooramfenicol.

5 De uitvinding heeft verder betrekking op geneesmiddelen, die behalve een verbinding met de algemene formule 1 en geschikte dragerstoffen een chemotherapeuticum bevatten, waarbij onder chemotherapeutica in de regel stoffen met antimicrobiële werking, bijvoorbeeld uit de groep van penicillinen en cefalosporinen, worden verstaan, maar eveneens ver-
10 bindingen uit de groep van de nitrofurane. De synergistische werking blijkt bijvoorbeeld bij een geneesmiddelcombinatie, die een immunostimulans uit de groep van de verbindingen met de algemene formule 1 en het bacteriostatisch werkende chemotherapeuticum chlooramfenicol bevat.

De uitvinding omvat verder alle stereoisomere verbindingen met de algemene formule 1, die bijvoorbeeld op grond van asymmetrische koolstofatomen of cis-trans-isomerie kunnen worden verkregen, waarbij de scheiding van de stereoisomere vormen onder toepassing van op zichzelf bekende werkwijzen kan worden uitgevoerd, zowel als de toepassing daarvan als immunostimulerende verbindingen.

20 Tenzij anders is aangegeven wordt onder alkyl als zodanig of in combinaties, zoals alkoxy, alkoxy-carbonyl, N-alkylamino, alkylmercapto, alkylsulfinyl en alkylsulfonyl, verstaan een rechte of vertakte keten met 1-8 koolstofatomen. Bij voorkeur wordt de methyl-, ethyl-, propyl-, isopropyl-, n-butyl-, sec.-butyl-, tert.-butyl-, n-pentyl-,
25 neopentyl- en n-hexylgroep gebruikt. De alkylketens kunnen eventueel door halogeenatomen, bijvoorbeeld chloor, een hydroxy-, nitro- of cyano-rest gesubstitueerd zijn. Als verdere substituenten kunnen aminoresten, bij voorkeur de dimethylamino- en 2-cyaanaziridin-1-ylrest, acylamino-resten, zoals formamido-, acetamido- en benzamidoresten, een carbamoyl-,
30 carbalkoxy- of alkoxyrest worden gebruikt.

Onder een enkelvoudig of meervoudig onverzadigde alkylrest worden verstaan resten met 3-8 en bij voorkeur 3-5 koolstofatomen, waarbij de dubbelbindingen of drievoudige bindingen op een willekeurige plaats van de onverzadigde keten aanwezig kunnen zijn, in het bijzonder
35 de vinyl-, allyl-, methylallyl-, crotyl-, 2-methylpropenyl-, propargyl-, 2-butinyl-, 3-butinyl- en 3-pentenylrest.

Onder cycloalkyl respectievelijk cycloalkenyl worden verstaan resten met 3-10 koolstofatomen, in het bijzonder de cyclopropyl-, cyclopentyl-, cyclohexyl-, cyclohexenyl-, cycloheptenylrest, de 3.6-dioxo-2.4-cyclohexadienyl-rest, zowel als met 1-3 koolstofatomen overbrugde cycloalkylgroepen, zoals de norbornyl- en adamantylrest. De door heteroatomen onderbroken cycloalkyl- respectievelijk cycloalkenylresten zijn bij voorkeur de tetrahydrofuryl-, tetrahydropyranyl-, de thieanyl-, de eventueel gesubstitueerde piperidinyl-, morfolinyl- en pyrrolidinyl-, de N-methyl-3.4-dehydropiperidinyl- zowel als de N-methylpiperazinylrest.

Als arylresten als zodanig of in combinatie, zoals aryloxy en arylthio, worden verstaan aromatische carbocyclische resten, bij voorkeur de fenyl-, naftyl-, anthracenyl-, fenanthrenyl- en fluorenylrest.

Onder heteroaryl verstaat men uit 5 of 6 leden bestaande aromatische ringsystemen met één of meer heteroatomen, zoals O, S, gealkyleerd N, geacyleerd N, die met 1 of 2 benzeenringen of een verdere aromatische heterocycclus gecondenseerd kunnen zijn. De voorkeur genieten de pyridyl-, chinolyl-, furyl-, thienyl-, benzofuryl-, imidazolyl-, pyrazolyl-, thiazolyl-, pyrimidinyl-, pyridazinyl-, s-triazolyl-, s-triazinyl- en de purinylrest.

Onder halogeën verstaat men fluor, chloor en broom.

Onder acyl als zodanig of in combinatie, zoals acyloxy, verstaat men zuurresten van organische carbonzuren en sulfonzuren, waarbij de voorkeur genieten de formyl-, acetyl-, benzoyl-, furoyl-, zowel als de tosyl- en methylsulfonylrest.

De aryl- respectievelijk heteroarylgroep kan in alle gevallen door de genoemde substituenten enkelvoudig of meervoudig gesubstitueerd zijn.

De carbamoylgroep van de substituent X kan eveneens door lagere alkyl-, cycloalkyl-, aryl- en acylgroepen gesubstitueerd zijn.

De verbindingen met de algemene formule 1, waarin R₁ waterstof, methyl of fenyl en X een CN- of alkoxy-carbonylgroep voorstellen, zijn gedeeltelijk uit de literatuur bekende verbindingen. Zo zijn bijvoorbeeld de lagere N-alkyl-2-cyaanaziridinen, waarvan de alkylgroep ongesubstitueerd is, het 1-benzyl-2-cyaanaziridine, etc., in Chem. Ber. 105, 312-315 (Gundermann c.s.) beschreven. Andere verbindingen

zijn in het Duitse octrooischrift 2.530.960 vermeld. Alle bekende verbindingen zijn als tussenproducten gepubliceerd, echter zonder vermelding van een farmacologische werking, zodat het verrassend was dat deze verbindingen eveneens immunostimulerend werken.

- 5 De uitvinding omvat nu eveneens de nieuwe verbindingen met de algemene formule 1', zowel als de farmacologisch aanvaardbare zouten daarvan, waarin
- X voorstelt een carboxyl-, een nitril-, een alkoxycarbonyl- of een eventueel gesubstitueerde carbamoylgroep,
- 10 R' voorstelt een rechte of vertakte, verzadigde of enkelvoudig of meervoudig onverzadigde alkylrest, die eventueel enkelvoudig of meervoudig door halogeen, alkoxy-, hydroxy-, dialkylamino-, cycloalkylamino-, acylamino-, acyl-, nitro-, alkylmercapto-, alkylsulfinyl-, alkylsulfonyl-, nitril-, carbalkoxy-, carbamoyl-, eventueel door alkyl, alkoxy of
- 15 carbalkoxy gesubstitueerde cycloalkyl-, cycloalkenylgroepen, die eventueel overbrugd kunnen zijn, een alifatische of aromatische heterocyclische rest, die door aryl-, aryloxy-, arylthio-, acyloxy-, alkoxycarbonyl-amino- of ureïdogroepen gesubstitueerd kan zijn, een eventueel door alkyl-, alkoxy-, alkoxycarbonyl- of oxogroepen gesubstitueerde, eventueel door
- 20 heteroatomen onderbroken cycloalkyl- of cycloalkenylrest met 3-10 koolstofatomen, die eventueel met 1-3 koolstofatomen overbrugd kan zijn, een aryl- of heteroaryrest, waarbij de aryl- respectievelijk heteroarylgroep telkens eventueel door halogeen, een alkoxy-, alkyl-, hydroxy-, carbalkoxy-, carbamoyl-, dialkylamino-, cycloalkylamino-, acylamino-,
- 25 nitro-, cyano-, acyl-, alkylmercapto-, alkylsulfinyl-, alkylsulfonyl-, sulfamoyl-, de fenyl-, de trifluormethyl-, aryloxy-, acyloxy- of methyleendioxyrest gesubstitueerd kan zijn, en
- R₁ voorstelt waterstof of een verzadigde rechte of vertakte alkylrest met 1-4 koolstofatomen of de fenylrest,
- 30 waarbij voor het geval dat X een cyaan- of alkoxycarbonylgroep en R₁ waterstof voorstellen R' niet kan zijn een ongesubstitueerde alkylgroep, een door hydroxy, alkoxy, dialkylamino, fenyl, 4-chloorfenyl of 4-methoxyfenyl gesubstitueerde alkylgroep, een door fenyl of methyl gesubstitueerde vinylgroep, een cycloalkylgroep, een fenyl-, een 4-chloorfenyl-, een
- 35 4-methoxyfenyl-, een s-triazinyl- of een pyridinylrest, en voor het geval dat X een carbamoylgroep en R₁ waterstof voorstellen R' niet kan zijn

een ongesubstitueerde cyclohexyl-, alkyl-, of benzylgroep en voor het geval dat X een cyaan- of alkoxy-carbonylgroep en R_1 de fenylrest voorstellen R' niet kan zijn isopropyl, cyclohexyl, fenyl, benzyl of een door p-chloor gesubstitueerde benzylrest en wanneer R_1 methyl voorstelt niet de benzyl-, p-chloor- of p-methoxy gesubstitueerde benzylrest.

Nieuwe verbindingen volgens de uitvinding met de algemene formule 1' zijn in het bijzonder:

- 2-cyaan-1-(2-methylsulfinylethyl)-aziridine,
- 2-cyaan-1-(2-cyaanethyl)-aziridine,
- 10 1-(3-chloorpropyl)-2-cyaanaziridine,
- 1-(2-acetamidoethyl)-2-cyaanaziridine,
- 1-(2-benzamidoethyl)-2-cyaanaziridine,
- 2-cyaan-1-(2-carbamoylethyl)-aziridine,
- 2-cyaan-1-(but-2-ynyl)-aziridine,
- 15 2-cyaan-1-(4-hydroxy-3-methoxybenzyl)-aziridine,
- 2-cyaan-1-(cyclohept-2-enylmethyl)-aziridine,
- 2-cyaan-1-(cyclohept-3-enyl)-aziridine,
- 1-(1-acetylpiperidin-4-yl)-2-cyaanaziridine,
- 2-cyaan-1-(thian-3-nyl)-aziridine,
- 20 2-cyaan-1-(2.2.2-trichloorethyl)-aziridine,
- 2-cyaan-1-(3.4-metyleendioxybenzyl)-aziridine,
- 2-cyaan-1-(2.2.2-trifluorethyl)-aziridine,
- 2-cyaan-1-(2-nitroethyl)-aziridine,
- 2-cyaan-1-(1-naftylmethyl)-aziridine,
- 25 1-benzyl-aziridine-2-carbonzuur,
- 1-allyl-2-cyaan-3-fenylaziridine,
- 2-cyaan-1-(pent-3-enyl)-aziridine,
- 2-cyaan-1-(4-cyaanbenzyl)-aziridine,
- 2-cyaan-1-(2-methylcyclohexyl)-aziridine,
- 30 2-cyaan-1-(4-methoxycyclohexyl)-aziridine,
- 2-cyaan-1-(pyrimidin-2-yl)-aziridine,
- 2-cyaan-1-(4-fenylbenzyl)-aziridine,
- 2-cyaan-1-(2-methylsulfinylbenzyl)-aziridine,
- 2-cyaan-1-(2-methylsulfonylbenzyl)-aziridine,
- 35 2-cyaan-1-(4-sulfamoylbenzyl)-aziridine,
- 2-cyaan-1-(3-carbamoylbenzyl)-aziridine,

- 1-(4-acetylbenzyl)-2-cyaanaziridine,
 1-(2-acetamido-5-methylbenzyl)-2-cyaanaziridine,
 2-cyaan-1-(3.4.5-trimethoxybenzyl)-aziridine,
 2-cyaan-1-(naft-1-yl)-aziridine,
 5 2-cyaan-1-(thiazol-2-yl)-aziridine,
 2-cyaan-1-aziridine-propionzuurmethylester,
 1-allyl-2-cyaanaziridine,
 2-cyaan-1-(3-morfolinopropyl)-aziridine,
 2-cyaan-1-(2-pyrrolidinoethyl)-aziridine,
 10 2-cyaan-1-/3-(2-methylpiperidino)-propyl/-aziridine,
 2-cyaan-1-(2- α -furoylaminoethyl)-aziridine,
 2-cyaan-1-(4-methylsulfonamidobenzyl)-aziridine,
 2-cyaan-1-(4-fenoxybenzyl)-aziridine,
 3-(2-cyaanaziridine-1-yl)-propionzuur-ethylester,
 15 2-cyaan-1-(4-hydroxybenzyl)-aziridine,
 2-cyaan-1-(cyclohex-1-enylmethyl)-aziridine,
 2-cyaan-1-(2-thenyl)-aziridine,
 2-cyaan-1-(2-furylmethyl)-aziridine,
 2-cyaan-1-(2-methylallyl)-aziridine,
 20 1-(1-adamanty1)-2-cyaanaziridine,
 2-cyaan-1-aziridine-azijnzuurethylester,
 3-(2-cyaan-aziridin-1-yl)-acroleïne,
 3-(2-cyaanaziridin-1-yl)-fumaarzuurdimethylester,
 3-(2-cyaanaziridin-1-yl)-acrylzuurethylester,
 25 1-fenyl-1-(2-cyaanaziridin-1-yl)-2-cyaanethyleen,
 1-(2-carbamoylaziridin-1-yl)-1-(p-methoxycarbonylfenyl)-ethyleen,
 1-fenyl-1-(2-carbamoylaziridin-1-yl)-ethyleen,
 1-fenyl-1-(2-carbamoylaziridin-1-yl)-2-cyaanethyleen,
 1-(2-carbamoylaziridin-1-yl)-2-carbetoxy cyclohex-1-eeen,
 30 4-(2-carbamoylaziridin-1-yl)-1-methyl-3.4-dehydropiperidine,
 1-allyl-2-cyaan-3-methylaziridine,
 1-allylaziridin-2-carbonzuurethylester,
 2-cyaan-1-(2-methylmercaptobenzyl)-aziridine,
 2-cyaan-1-(3.4-dimethoxybenzyl)-aziridine,
 35 2-cyaan-1-(4-methylbenzyl)-aziridine en
 1-(2-cyaanaziridin-1-yl)-2-carbetoxy cyclohex-1-eeen,

de farmacologisch aanvaardbare zouten daarvan, zowel als alle stereo-
isomere vormen van deze verbindingen.

De verbindingen met de algemene formule 1 kunnen onder
toepassing van op zichzelf bekende methodes worden bereid. Bij voorkeur
5 worden deze verbindingen bereid doordat men

(a) een verbinding met de algemene formule 2, waarin
 R_1 en X de boven aangegeven betekenissen bezitten, Hal_1 en Hal_2 chloor of
broom zijn, L waterstof voorstelt, waarbij Hal_1 en L samen ook een valen-
tiestreek kunnen zijn, met een amine met de algemene formule 3, waarin
10 R de boven aangegeven betekenissen bezit, omzet of

(b) een verbinding met de algemene formule 4 of zouten
daarvan, waarin X, R_1 en R de boven aangegeven betekenissen bezitten en
M chloor, broom of de groep A-Z voorstelt, waarbij A zuurstof of zwavel
en Z waterstof of een samen met zuurstof respectievelijk zwavel gemakke-
15 lijk verwijderbare groep is, met een M-H-afsplitsend reagens behandelt
of

(c) een verbinding met de algemene formule 5, waarin
 R_1 en X de boven aangegeven betekenissen bezitten, met een verbinding met
de algemene formule 6, waarin R de boven aangegeven betekenissen bezit
en Y Hal of de rest $-O-SO_2-OR$ voorstelt, waarbij Hal chloor, broom of
20 jood voorstelt, omzet of

(d) een azide met de algemene formule 7, waarin R de
boven aangegeven betekenissen bezit, met een verbinding met de formule 8,
waarin R_1 en X de boven aangegeven betekenissen bezitten, in een ver-
25 binding met de algemene formule 1 omzet, waarbij als tussentrap een
triazoline met de algemene formule 9, waarin R, R_1 en X de boven aange-
geven betekenissen bezitten, kan worden gevormd, dat door thermolyse of
fotolyse onder stikstof afsplitsing in een verbinding met de algemene
formule 1 kan worden omgezet of

(e) een epoxyde met de algemene formule 10, waarin R_1
30 en X de boven aangegeven betekenissen bezitten, met een amine met de al-
gemene formule 3 omzet of

(f) een verbinding met de algemene formule 5, waarin
 R_1 en X de boven aangegeven betekenissen bezitten, met een verbinding
35 met de algemene formule 11, waarin T waterstof, een alkyl- of een carbon-
zuurestergroep en U een aldehyde- of carbonzuurestergroep voorstellen,

omzet of

(g) een verbinding met de algemene formule 5, waarin R_1 en X de boven aangegeven betekenissen bezitten, met een verbinding met de algemene formule 12, waarin B een eventueel gesubstitueerde alkyl- of fenylgroep, D een eventueel gesubstitueerde alkylgroep voorstellen, waarbij B en D samen een eventueel gesubstitueerde en door heteroatomen onderbroken ring kunnen voorstellen, omzet of

(h) een oxazolidinon met de algemene formule 13, waarin R , R_1 en X de boven aangegeven betekenissen bezitten, onderwerpt aan een thermolyse of

(i) een verbinding met de algemene formule 14, waarin R , R_1 en X de boven aangegeven betekenissen bezitten en G waterstof of Hal en E Hal, een trialkylaminogroep of een arylsulfonzuuresterrest voorstellen, waarbij Hal chloor of broom is, met een E-G-afsplitsend reagens behandelt, waarbij men de verkregen verbindingen met de algemene formule 1 vervolgens in andere verbindingen met de algemene formule 1 omzet, zowel als desgewenst de verbindingen met de algemene formule 1 in de farmacologisch aanvaardbare zouten daarvan omzet.

De werkwijze (a) ter bereiding van de aziridine-derivaten met de algemene formule 1 is uit de literatuur bekend (zie bijvoorbeeld Gundermann c.s., Chem. Ber. 105, 312 (1972) en Wagner-Jauregg, Helv. Chim. Acta 44, 1237 (1961)). Bij voorkeur worden hierbij inerte oplosmiddelen gebruikt, zoals ether, dioxan, benzeen, toluen, etc., maar men kan ook lagere alcoholen, zoals methanol, ethanol, etc., gebruiken. De reactietemperaturen liggen tussen 0 en 80°C, terwijl men bij voorkeur werkt bij kamertemperatuur. De reactietijd varieert tussen 3 uren en 10 dagen.

Bij werkwijze (b) gebruikt men als M-H-afsplitsend reagens basen, in het bijzonder tertiaire aminen, zoals triethylamine, triethanolamine, dicyclohexylethylamine, etc. Hierbij kan men inerte oplosmiddelen, zoals ether, dioxan, benzeen of toluen, maar ook zeer goed alcoholen, zoals methanol of ethanol, gebruiken. Bovendien kunnen in enige gevallen in het bijzonder alcoholaten, zoals natriummethylaat of natriumethylaat, in de overeenkomstige alcohol worden toegepast. In het bijzonder wanneer de groep A-Z de OH-groep voorstelt is als waterafsplitsend middel geschikt gebleken trifenylfosfine in tegenwoordigheid

van tetrachloorkoolstof en triethylamine, waarbij dan in de regel methyleenchloride of chloroform als oplosmiddel wordt gebruikt. Deze watersplitsing lukt echter eveneens met zwavelzuur. De reactietijden liggen bij werkwijze (b) tussen 3 en 24 uren.

5 De alkyleringsreactie bij werkwijze (c) wordt bij voorkeur in water, alcoholen, zoals methanol en ethanol, of in alcohol-watermengsels in tegenwoordigheid van een base uitgevoerd. Behalve organische basen kan men zeer goed eveneens anorganische basen, zoals alkalimetaalcarbonaten of alkalimetaalhydrogeencarbonaten als zuuracceptoren gebruiken. De omzettingen worden in de regel bij temperaturen van 20-60°C uit-
10 gevoerd. Ter versnelling van de reactie kan men eventueel fasenoverdrachtskatalysatoren, zoals triethylbenzylammoniumchloride, gebruiken.

De thermolyse van de triazolinen bij werkwijze (d) wordt bij 80-150°C en bij voorkeur bij 100-120°C uitgevoerd. Men kan
15 zonder oplosmiddel werken en de gevormde aziridine-derivaten door destillatie of herkristallisatie zuiveren. Men kan echter eveneens een oplosmiddel gebruiken, waarbij inerte oplosmiddelen, zoals benzeen, toluen en xyleen, bijzonder geschikt zijn gebleken. De fotolyses worden in de regel bij kamertemperatuur in oplossing uitgevoerd, waarbij in het bijzon-
20 der benzeen, toluen of ook acetonitril worden gebruikt. De fotolyses kunnen met of zonder sensibilisatoren, zoals benzochinon of acetofenon, worden uitgevoerd (zie bijvoorbeeld J.Am.Chem.Soc. 90, 988 (1968)).

Bij werkwijze (e) kan men een epoxyde met de algemene formule 10 met aminen met de algemene formule 3 laten reageren en de
25 daarbij gevormde aminoalkohol op de bij werkwijze (b) beschreven wijze tot een aziridine-derivaat met de algemene formule 1 dehydrateren. Men kan echter voor de omzetting van het epoxyde in een aziridine ook zeer goed verbindingen zoals $R-N-P(O)(OAlk)_2^{\ominus}$ of $Ph_3P=N-R$ gebruiken, waarbij R de boven aangegeven betekenissen bezit, of Ph fenyl en Alk lager alkyl,
30 zoals methyl of ethyl, voorstellen (zie Tetrahedron Letters 1976, 4003 respectievelijk Chem. Ber. 109, 814 (1976)).

Bij werkwijzen (f) en (g) worden de reactiecomponenten in de regel zonder oplosmiddel bij temperaturen tussen 0 en 60°C in reactie gebracht. De reactieproducten moeten eventueel door kolomchromatografie worden gezuiverd.
35

Oxazolidinonen met de algemene formule 13 worden ge-

woonlijk zonder oplosmiddel in tegenwoordigheid van basen, zoals triethanolamine of dicyclohexylethylamine, gethermolysed, waarbij het reddieprodukt gedurende de thermolyse destillatief wordt verwijderd. De thermolyse-temperaturen liggen tussen 170 en 250°C.

5 Bij werkwijze (i) worden als E-G-afsplitsende reagentia in het geval dat G waterstof voorstelt bij voorkeur alcoholaten, zoals alkalimetaalmethylaet of alkalimetaalethylaet, in de overeenkomstige alcoholen gebruikt. Men kan echter eveneens tert.-aminen, zoals triethylamine, triethanolamine of dicyclohexylethylamine, in oplosmiddelen, zoals
10 methanol, ethanol, benzeen, toluen, ether of dioxan, gebruiken. In het geval dat G en E voorstellen Hal kan men voor de afsplitsing gebruikelijke dehalogeneringsmiddelen, bij voorkeur zink of natrium, gebruiken.

De daarnavolgende omzetting van verbindingen met de algemene formule 1 in andere verbindingen met de algemene formule 1 kan
15 enerzijds door omzetting van de substituent X geschieden. Hierbij kunnen bijvoorbeeld verbindingen, waarin X alkoxy-carbonyl voorstelt, door omzetting met ammoniak worden omgezet in verbindingen, waarin X carbamoyl voorstelt, waarbij deze laatste weer met dehydrateringsmiddelen kunnen worden omgezet in verbindingen, waarin X nitril voorstelt.

20 Verbindingen met de algemene formule 1, waarin X alkoxy-carbonyl en carbamoyl voorstellen, kunnen daarom ook als tussenprodukten ter bereiding van verbindingen met de algemene formule 1, waarin X nitril voorstelt, gebruikt worden.

De omzetting van de ester- in de amide-groep kan met
25 gasvormige ammoniak in een organisch oplosmiddel, bij voorkeur in methanol of ethanol, of waterige ammoniak bij 0°C tot +25°C worden uitgevoerd. Het gewenste amide precipiteert of wordt door bijvoorbeeld kolomchromatografie uit het reactiemengsel geïsoleerd.

Voor de omzetting van de carbamoyl- in de nitrilgroep
30 worden uit de literatuur bekende dehydrateermiddelen gebruikt, waarbij in het bijzonder het mengsel van trifenylfosfine, tetrachloorkoolstof en triethylamine wordt toegepast. Als oplosmiddel gebruikt men gewoonlijk halogeenkoolwaterstoffen, zoals methyleenchloride respectievelijk chloroform, maar echter eveneens acetonitril. Het gewenste nitril wordt gewoon-
35 lijk door destillatie uit het reactiemengsel geïsoleerd.

De omzetting van de 2-alkoxy-carbonyl-, 2-carbamoyl- en

2-cyaanaziridine-derivaten in 2-carboxylaziridinen geschiedt gewoonlijk door verzeping volgens in de literatuur beschreven werkwijzen.

Ter bereiding van farmaceutische preparaten met immunostimulerende werking worden de verbindingen met de algemene formule 1 op een op zichzelf bekende wijze met geschikte farmaceutische dragerstoffen gemengd, eventueel gegraneerd en bijvoorbeeld tot tabletten of drageekernen geperst. Eveneens is een afvulling van het mengsel in steekcapsules mogelijk. Onder toevoeging van overeenkomstige hulpstoffen kan ook een oplossing of suspensie in water, olie (bijvoorbeeld olijfolie) of hoogmoleculaire polymeren (bijvoorbeeld polyethyleenglycol) worden bereid en tot injectie-oplossingen, zachte gelatine-capsules, sap of druppels worden verwerkt.

Daar de werkzame stof niet stabiel is tegen zuren worden de preparaten ofwel van een pas in het alkalische dunnedarmmedium oplosbare bekleding voorzien ofwel worden hulpstoffen (antacida, bijvoorbeeld magnesiumoxyde), die in staat zijn het maagzuur tot een pH-waarde boven 6 af te stompen, in de recepten opgenomen.

Als vaste dragerstoffen kunnen bijvoorbeeld zetmeelsoorten respectievelijk zetmeelderivaten, suiker, suikeralkoholen, cellulosen respectievelijk cellulosederivaten, oppervlak-actieve middelen, talk, fijn gedispergeerde kiezelzuren, hoogmoleculaire vetzuren of hun zouten, gelatine, agar-agar, calciumfosfaat, dierlijke en plantaardige vetten of wassen en vaste hoogmoleculaire polymeren (zoals polyethyleenglycolen of polyvinylpyrrolidon) worden toegepast. Wanneer vloeibare werkzame stoffen tot tabletten of steekcapsules moeten worden verwerkt kunnen behalve fijn gedispergeerd kiezelzuur ook dragers zoals fosfaten, carbonaten en oxyden worden toegepast. Voor orale toediening geschikte preparaten kunnen desgewenst smaak- en zoetstoffen bevatten.

Voor geneesmiddelcombinaties, waarin de verbindingen met de algemene formule 1 samen met een chemotherapeuticum aanwezig zijn, komen in het algemeen dezelfde galenische preparaatvormen in aanmerking als voor de hierboven vermelde afzonderlijke stoffen. De beide werkzame stoffen, een immunostimulerend middel zowel als het chemotherapeuticum, zijn in het preparaat gewoonlijk aanwezig in een verhouding van 10:1 tot 1:10, waarbij een equimolaire verhouding van de beide componenten voordelig is gebleken.

Een geschikt preparaat bestaat uit 100 mg chlooramfenicol als chemotherapeuticum en 33,3 mg 1-allyl-2-cyaanaziridine, zowel als geschikte drag-erstoffen, zoals zetmeel, en dit wordt bereid in de vorm van tabletten van 250 mg, die gewoonlijk tweemaal per dag oraal worden toegediend.

Voor het aantonen van de immunostimulerende werking wordt, zoals reeds werd vermeld, de beïnvloeding van een acute infectie met *Escherichia coli* (108) bij muizen door een immunostimulans uit de reeks van verbindingen met de algemene formule 1 (bijvoorbeeld 1-allyl-2-cyaanaziridine (B)) bij een gelijktijdige toediening van sub-therapeutische doses van chlooramfenicol (A) gebruikt.

Proefprocedure

20 vrouwelijke volwassen NMRI-muizen (25-30 g) werden op dag 0 met $1,0 \times 10^7$ kiemen/dier (*Escherichia coli*, 108) intraperitoneaal geïnfecteerd. De volgende behandelingen werden toegepast.

- | | | |
|----|----------|--|
| 15 | 1. Groep | 40 mg/kg A, oraal, opgelost in 0,5 %'s tylose |
| | 2. Groep | 13,4 mg/kg B, oraal, opgelost in 0,5 %'s tylose |
| | 3. Groep | 40 mg/kg A + 13,4 mg/kg B, oraal, opgelost in 0,5 %'s tylose |
| 20 | 4. Groep | 10 mg/kg A, oraal, opgelost in 0,5 %'s tylose |
| | 5. Groep | 3,3 mg/kg B, oraal, opgelost in 0,5 %'s tylose |
| | 6. Groep | 10 mg/kg A + 3,3 mg/kg B, oraal, opgelost in 0,5 %'s tylose |
| | 7. Groep | Controle: tylose |

25 Resultaat

		% Overleving					
		1.Dag	2.Dag	3.Dag	4.Dag	5.Dag	6.Dag
		na infectie					
	A	B					
	40	-	70	70	70	65	65
30	-	13,4	0	0	0	0	0
	40	+ 13,4	100	100	100	100	100
	10	-	15	15	15	15	15
	-	3,3	10	10	10	10	10
	10	+ 3,3	65	55	50	50	50
35	Controle		0	0	0	0	0

Anderzijds werd bij een leucocytose-screening de stijging van het aantal leucocyten na de orale toediening van verbindingen met de algemene formule 1 bepaald.

Proefprocedure

- 5 Bij elke van 10 vrouwelijke volwassene Sprague-Dawley-ratten werd na een nuchterheidsperiode uit de retro-orbitale venenplexus bloed afgenomen en de leucocyten werden met behulp van een Coulter-telinrichting geteld. Vervolgens werden de te onderzoeken verbindingen in een dosis van 200 mg/kg oraal, in 0,5% tylose opgelost of gesuspenseerd, toegediend. 4 dagen later werd weer na een nuchterheidsperiode gedurende de nacht uit de retro-orbitale venenplexus bloed afgenomen, de leucocyten werden op bekende wijze met behulp van een Coulter-telinrichting geteld en de gemiddelde waarde met de standaard-afwijking van de gemiddelde waarde berekend.
- 10
- 15 Behalve de in de voorbeelden genoemde verbindingen kunnen verder de volgende verbindingen bij voorkeur worden gebruikt voor de bereiding van geneesmiddelen met immunostimulerende werking:

- 2-cyaan-1-(2-dimethylaminoethyl)-aziridine,
2-cyaan-1-(2-methylsulfinylethyl)-aziridine,
2-cyaan-1-(2-cyaanethyl)-aziridine,
1-(3-chloorpropyl)-2-cyaanaziridine,
5 1-(2-acetamidoethyl)-2-cyaanaziridine,
1-(2-benzamidoethyl)-2-cyaanaziridine,
2-cyaan-1-(2-carbamoylethyl)-aziridine,
2-cyaan-1-(prop-1-enyl)-aziridine,
2-cyaan-1-(but-2-ynyl)-aziridine,
10 2-cyaan-1-(4-hydroxy-3-methoxybenzyl)-aziridine,
2-cyaan-1-(cyclohept-2-enylmethyl)-aziridine,
2-cyaan-1-(cyclohept-3-enyl)-aziridine,
1-(1-acetylpiperidin-4-yl)-2-cyaanaziridine,
2-cyaan-1-(thian-3-yl)-aziridine,
15 2-cyaan-1-(2.2.2-trichloorethyl)-aziridine,
2-cyaan-1-(3.4-methyleendioxybenzyl)-aziridine,
2-cyaan-1-(2.2.2-trifluorethyl)-aziridine,
2-cyaan-1-(2-nitroethyl)-aziridine,
2-cyaan-1-(1-naftylmethyl)-aziridine,
20 1-benzylaziridin-2-carbonzuur,
1-allyl-2-cyaan-3-fenylaziridine,
2-cyaan-1-(pent-3-enyl)-aziridine,
2-cyaan-1-(4-cyaanbenzyl)-aziridine,
2-cyaan-1-(2-methylcyclohexyl)-aziridine,
25 2-cyaan-1-(4-methoxycyclohexyl)-aziridine,
2-cyaan-1-(pyrimidin-2-yl)-aziridine,
2-cyaan-1-(4-fenylbenzyl)-aziridine,
2-cyaan-1-(2-methylsulfinylbenzyl)-aziridine,
2-cyaan-1-(2-methylsulfonylbenzyl)-aziridine,
30 2-cyaan-1-(4-sulfamoylbenzyl)-aziridine,
2-cyaan-1-(3-carbamoylbenzyl)-aziridine,
1-(4-acetylbenzyl)-2-cyaanaziridine,
1-(2-acetamido-5-methylbenzyl)-2-cyaanaziridine,
2-cyaan-1-(3.4.5-trimethoxybenzyl)-aziridine,
35 2-cyaan-1-(naft-1-yl)-aziridine,
2-cyaan-1-(thiazol-2-yl)-aziridine,

S-2-/(-)-2-cyaan-1-aziridine/propionzuurmethylester,

R-2/(+)-2-cyaan-1-aziridine/propionzuurmethylester,

(+)-1-allyl-2-cyaanaziridine,

5 (-)-1-allyl-2-cyaanaziridine,

2-cyaan-1-(3-morfolinopropyl)-aziridine,

2-cyaan-1-(2-pyrrolidinoethyl)-aziridine,

2-cyaan-1-/3-(2-methylpiperidino)-propyl/-aziridine,

2-cyaan-1-(2- α -furoylaminoethyl)-aziridine,

10 2-cyaan-1-(4-methylsulfonamidobenzyl)-aziridine en

2-cyaan-1-(4-fenoxybenzyl)-aziridine.

De onderstaande voorbeelden beschrijven enkele van de talrijke werkwijze-varianten, die voor de synthese van de verbindingen volgens de uitvinding kunnen worden toegepast. Deze houden echter geen
15 beperking van de uitvinding in.

De structuren van alle in de onderstaande voorbeelden beschreven stoffen werden door microverbrandingsanalyse, NMR- en massaspectra bevestigd.

Voorbeeld I

20 1-allyl-2-cyaanaziridine

Aan 66 g 2-broomacrylonitril in 250 ml toluen voegt men druppelsgewijze onder roeren bij 0°C een oplossing van 28,5 g allylamine en 51 g triethylamine in 250 ml toluen toe. Vervolgens roert men gedurende 3 dagen bij kamertemperatuur, zuigt af, concentreert het filtraat, neemt het residu op in ether, extraheert eenmaal met ijsskoude
25 verdunde zoutzuur, wast met ijswater tot neutrale reactie en leidt deze oplossing over 400 g gedesactiveerd aluminiumoxyde. Na de concentrering wordt vervolgens tweemaal gedestilleerd.

Opbrengst: 28,6 g $\hat{=}$ 53 %; $Kp_{0,2} = 53-55^{\circ}C$.

30 Op analoge wijze verkrijgt men door omzetting van 2-broomacrylonitril met de overeenkomstige aminen de volgende uit de literatuur bekende verbindingen:

(a) 2-cyaan-1-methylaziridine ($Kp_{11} = 53-54^{\circ}C$)

(b) 2-cyaan-1-n-propylaziridine ($Kp_{15} = 80-82^{\circ}C$)

35 (c) 2-cyaan-1-isopropylaziridine ($kp_{15} = 53-55^{\circ}C$)

(d) 2-cyaan-1-n-pentylaziridine ($Kp_{0,3} = 50-52^{\circ}C$)

(e) 1,6-bis-(2-cyaanaziridine-1-yl)-hexaan (smp. = 64-66°C)

(f) 1-benzyl-2-cyaanaziridine ($Kp_{0,05} = 103-105^{\circ}\text{C}$)

(g) 2-cyaan-1-cyclohexylaziridine ($Kp_{0,1} = 93-94^{\circ}\text{C}$).

- 5 De verbindingen (a)-(f) zijn door Gundermann c.s.,
Chem. Ber. 105, 312 (1972) en verbinding (g) is door Wagner-Jauregg, Helv.
Chim. Acta, 44, 1237 (1961) beschreven.

Op analoge wijze verkrijgt men door omzetting van
2-broomacrylonitril met de overeenkomstige aminen en daarna volgende
zuivering via een kiezelgel- en/of gedeseactiveerde aluminiumoxyde-kolom
10 de volgende verbindingen:

(h) 2-cyaan-1-(2-hydroxyethyl)-aziridine

olie-achtig produkt; opbrengst 31,1 %

(i) 3-(2-cyaanaziridin-1-yl)-propionzuurethylester

$Kp_{0,15} = 105^{\circ}\text{C}$; opbrengst 33 %

15 (hierbij werd dioxan als oplosmiddel gebruikt).

(k) 2-cyaan-1-(4-hydroxybenzyl)-aziridine

smp. = 112-114°C; opbrengst 37 %

(hierbij werd ethanol als oplosmiddel gebruikt).

(l) S-2/(+)-2-cyaan-1-aziridine/-propionzuurmethylester

20 smp. = 88-91°C uit diisopropylether; $[\alpha]_D^{20} = +99,4^{\circ}$ (c = 1;
in methanol).

(m) 2-cyaan-1-(cyclohex-1-enylmethyl)-aziridine

$Kp_{0,01} = 103-105^{\circ}\text{C}$; opbrengst 42,9 %.

(n) 2-cyaan-1-(2-thenyl)-aziridine

25 $Kp_{0,1} = 90-92^{\circ}\text{C}$; opbrengst 20 %

(reactieduur: 10 dagen).

(o) 2-cyaan-1-(2-furylmethyl)-aziridine

$Kp_{0,1} = 100-101^{\circ}\text{C}$; opbrengst 8,1 %

(reactieduur: 10 dagen).

30 (p) 2-cyaan-1-(2-methylallyl)-aziridine

$Kp_{0,1} = 36-38^{\circ}\text{C}$; opbrengst 16,4 %

(q) 1-(1-adamantyl)-2-cyaanaziridine

smp. = 62-64°C; opbrengst 51,8 %

(hierbij werd dioxan als oplosmiddel gebruikt).

35

Voorbeeld II

1-tert.-butyl-2-cyaanaziridine

6,0 g 2-broom-3-tert.-butylaminopropionitril-hydro-
bromide (bereid door omzetting van 2.3-dibroompropionitril met tert.-
5 butylamine; smp. = 188-190°C) worden in 50 ml methanol opgelost en met
25 ml triethanolamine gedurende 4 uren onder terugvloei-koeling verhit.
De oplossing wordt vervolgens geconcentreerd, met 2N. zwavelzuur geneu-
traliseerd, met ether geëxtraheerd en de gecombineerde etherfracties wor-
den gedroogd en geconcentreerd. Vervolgens wordt gedestilleerd.

10 Opbrengst: 1,2 g $\hat{=}$ 39,5 %; $K_{p_{0,2}}$ = 52-54°C
Smp. = 53-54°C

Op analoge wijze verkrijgt men door omzetting van

(a) 2-broom-3-n-pentylaminopropionitril-hydrochloride (bereid door
omzetting van 2.3-dibroompropionitril met n-pentylamine; smp. =
15 133-135°C) met triethanolamine het 2-cyaan-1-n-pentylaziridine.
 $K_{p_{0,3}}$ = 50-52°C; opbrengst: 43 %.

(b) 2-broom-3-(carbethoxymethylamino)-propionitril-hydrochloride (bereid
door omzetting van 2.3-dibroompropionitril met glycine-ethylester;
smp. = 70-75°C) met triethanolamine de 2-cyaan-1-aziridine-azijnzuur-
20 ethylester.
 $K_{p_{0,1}}$ = 88-90°C; opbrengst: 34 %.

(c) 2-broom-3-/(1-carbomethoxyethyl)-amino/-propionitril (bereid door
omzetting van 2.3-dibroompropionitril met L-alaninemethylester;
olie-achtige stof met triethanolamine de S-2-/(+)-2-cyaan-1-aziri-
25 dine/-propionzuurmethylester.
smp. = 88-91°C uit diisopropylether; $[\alpha_D^{20}] = +99,4^\circ$ (c = 1;
methanol).

Voorbeeld III

1-allyl-2-cyaanaziridine

30 Men lost 4,2 g natriumhydrogeencarbonaat op in 30 ml
ethanol/15 ml water, voegt 3,4 g 2-cyaanaziridine en druppelsgewijze
8,4 g vers gedestilleerd allyljodide toe en roert gedurende 72 uren bij
kamertemperatuur. De oplossing wordt vervolgens met behulp van een rota-
tieverdampingsapparaat geconcentreerd, het residu wordt in water opgeno-
35 men en verscheidene malen met ether geëxtraheerd. Na de droging wordt
de ether afgedampt en het residu via een kiezelgelkolom gescheiden

(loopmiddel: ether/ligroïne = 2/1). Het ruwe 1-allyl-2-cyaanaziridine wordt vervolgens nog gedestilleerd. Opbrengst 1,24 g = 23 %; $K_{p_{0,2}} = 53-55^{\circ}\text{C}$.

Voorbeeld IV

5 2-cyaan-1-fenylaziridine

Een mengsel van 11,65 g fenylazide en 18 g acrylonitril laat men gedurende 9 dagen bij kamertemperatuur in het donker staan. De overmaat acrylonitril wordt vervolgens in vacuo afgedampt en het als tussenprodukt verkregen 4-cyaan-1-fenyltriazoline (2) (een monster werd met cyclohexaan tot kristallisatie gebracht; smp. = $87-91^{\circ}\text{C}$) wordt in 10 80 ml toluen opgelost en gedurende 40 minuten op 100°C verhit (stikstofontwikkeling). Het toluen wordt in vacuo afgedampt en het residu gedestilleerd. Opbrengst 5,9 g = 42 %; $K_{p_{0,1}} = 109-111^{\circ}\text{C}$.

Voorbeeld V

15 3-(2-cyaanaziridin-1-yl)-acroleïne

Aan 4,6 g propargylaldehyde voegt men onder koeling druppelsgewijze 5,78 g 2-cyaanaziridine toe. Men roert vervolgens gedurende de nacht bij 20°C , neemt de donkere olie op in 500 ml ethanol, behandelt de oplossing met actieve kool, filtreert en concentreert tot 50 ml. 20 Bij de afkoeling met ijs precipiteert het gewenste produkt en dit wordt met ethanol-ether gewassen. Opbrengst 4,2 g = 41 %; smp. = $57-58^{\circ}\text{C}$.

Op analoge wijze verkrijgt men door omzetting van 2-cyaanaziridine met

(a) acetyleendicarbonzuurdimethylester de 3-(2-cyaanaziridin-1-yl)-fumaarzuurdimethylester.

smp. = $127-128^{\circ}\text{C}$ uit ethanol; opbrengst: 11 %

(b) propiolzuurethylester de 3-(2-cyaanaziridin-1-yl)-acrylzuurethylester.

Olie-achtige stof over kiezelgelkolom gezuiverd; opbrengst: 24 %.

30 Voorbeeld VI

1-fenyl-1-(2-cyaanaziridin-1-yl)-2-cyaanethyleen

Men lost 2,7 g 1-fenyl-1-(2-carbamoylaziridin-1-yl)-2-cyaanethyleen en 5,0 g trifenylfosfine op in een mengsel van 400 ml absolute methyleenchloride, 1,76 g triethylamine en 1,2 ml absolute 35 tetrachloorkoolstof en roert onder terugvloei-koeling. De ontwateringsreactie wordt dunnelaagchromatografisch gevolgd. Na de concentrering

zuivert men het residu over een kiezelgelkolom met een elueermengsel van chloroform/aceton/cyclohexaan 5:5:1. De gewenste fractie wordt met ligroïne kristallijn. Opbrengst 0,7 g = 23,5 %; smp. = 95°C (uit ether).

Op analoge wijze verkrijgt men uit

- 5 (a) 1-(2-carbamoylaziridin-1-yl)-2-carbethoxy-cyclohex-1-een het
1-(2-cyaanaziridin-1-yl)-2-carbethoxycyclohex-1-een
smp. = 101-104°C; opbrengst: 54,5 %
- (b) L-(-)-1-(L)-(-)-fenylethyl)-aziridine-2-carboxamide (zie voorbeeld XIV) het
10 L-(-)-2-cyaan-1-(L)-(-)-fenylethyl)-aziridine
smp. = 44-48°C; opbrengst: 45 %
 $[\alpha]_D^{20} = -129,4^\circ$ (c = 1 in methanol)
- (c) D-(+)-1-(L)-(-)-fenylethyl)-aziridine-2-carboxamide
(zie voorbeeld XIV(a)) het
15 D-(+)-2-cyaan-1-(L)-(-)-fenylethyl)-aziridine
Olie-achtige stof; opbrengst: 51 %
 $[\alpha]_D^{20} = +58,8^\circ$ (c = 1 in methanol)
- (d) L-(-)-1-(D-(+)-fenylethyl)-aziridine-2-carboxamide
(zie voorbeeld XIV (b)) het
20 L-(-)-2-cyaan-1-(D-(+)-fenylethyl)-aziridine
Olie-achtige stof; opbrengst: 74 %
 $[\alpha]_D^{20} = -53,5^\circ$ (c = 1 in methanol)
- (e) D-(+)-1-(D-(+)-fenylethyl)-aziridine-2-carboxamide
(zie voorbeeld XIV(c)) het
25 D-(+)-2-cyaan-1-(D-(+)-fenylethyl)-aziridine
Smp. = 45-48°C; opbrengst: 62 %
 $[\alpha]_D^{20} = +128,1^\circ$ (c = 1 in methanol).

Voorbeeld VII

1-(2-carbamoylaziridin-1-yl)-1-(p-methoxycarbonylfenyl)-ethyleen.

- 30 2,7 g p-methoxycarbonylacetofenon en 1,03 g 2-cyaan-aziridine worden gemengd en na toevoeging van 1,05 ml triethylamine gedurende 3 uren bij 60°C geroerd. Na de afkoeling roert men met ether. Het residu wordt met een mengsel van chloroform-methanol (9:1) kristallijn. Opbrengst 0,9 g = 24 %; smp. = 140-141°C (ontleding).

- 35 Op analoge wijze verkrijgt men door omzetting van 2-cyaanaziridine met

- (a) acetofenon het 1-fenyl-1-(2-carbamoylaziridin-1-yl)-ethyleen
 smp. = 93-96°C; opbrengst: 16 %
- (b) w-cyaanacetofenon het 1-fenyl-1-(2-carbamoylaziridin-1-yl)-2-cyaanethyleen
 5 smp. = 164-167°C (uit azijnester); Opbrengst: 84,5 %
- (c) cyclohexanon-2-carbonzuurethylester het 1-(2-carbamoylaziridin-1-yl)-2-carbethoxycyclohex-1-een
 smp. = 168-170°C; opbrengst: 17 %
 (reactieduur 70 uren; wordt door samenwrijven met azijnzuurethylester kristallijn).
- (d) 1-methylpiperidon(4) het 4-(2-carbamoylaziridin-1-yl)-1-methyl-3,4-dehydropiperidine
 smp. = 149-150°C; opbrengst: 12 %
 (reactieduur 24 uren; wordt door samenwrijven met isopropanol kristallijn).

Voorbeeld VIII1-allyl-2-cyaan-3-methylaziridine.

13,4 g crotonitril worden bij kamertemperatuur binnen 2 uren met 32 g broom bedeed en de oplossing wordt vervolgens ter ont-
 20 kleuring op 30°C verwarmd. Men verdunt met 100 ml ether, koelt af tot 0°C, voegt druppelsgewijze een oplossing van 20,2 g triethylamine in 50 ml ether toe en roert daarna nog gedurende 1 uur bij 0°C. Aan de sus-
 pensie voegt men bij 0°C een mengsel van 20,2 g triethylamine en 11,4 g allylamine in 100 ml ether toe en vervolgens roert men gedurende 4 dagen
 25 bij kamertemperatuur. Het neerslag wordt afgezogen, met ether gewassen en de gedroogde etheroplossing wordt geleid over 250 g gedesactiveerd aluminiumoxyde. Vervolgens wordt geconcentreerd en gefractioneerd. Op-
 brengst 10,3 g $\hat{=}$ 42,2 %; $K_{p_{0,1}} = 55-57^\circ\text{C}$.

Voorbeeld IX1-benzylaziridine-2-carbonzuurethylester

Aan 52 g 2.3-dibroompropionzuurethylester in 250 ml toluen voegt men onder roeren bij 0°C 55,3 ml triethylamine toe en na 2 uur een oplossing van 21,4 g benzylamine in 250 ml toluen. Vervolgens roert men nog gedurende 3 dagen bij kamertemperatuur, schudt de suspensie
 35 verscheidene malen uit met water, droogt de organische fase, concentreert, neemt het residu op in ether en leidt de oplossing over 400 g gedesacti-

veerd aluminiumoxyde. Vervolgens wordt geconcentreerd en gefractioneerd. Opbrengst 30,7 g $\hat{=}$ 75 %; $Kp_{0,03} = 98-101^{\circ}\text{C}$.

Op analoge wijze verkrijgt men door omzetting van 2.3-dibroompropionzuurethylester met

5 (a) methylamine de
1-methylaziridine-2-carbonzuurethylester

$Kp_{18} = 70-72^{\circ}\text{C}$; opbrengst: 40 %

(b) allylamine de

1-allylaziridine-2-carbonzuurethylester

10 $Kp_{12} = 91-92^{\circ}\text{C}$; opbrengst: 24 %.

Voorbeeld X

2-cyaan-1-methylaziridine

5,0 g 1-(2-cyaanethyl)-1-methyl-2.2.2-trimethylhydraziniumjodide (smp. = $125-130^{\circ}\text{C}$) verhit men gedurende 12 uren in een oplossing van 0,2 g natriummethylaat in 30 ml methanol op 40°C . Gedurende de reactie wordt trimethylamine vrijgemaakt. Vervolgens concentreert men, leidt het residu over een kiezelgelkolom (loopmiddel: aceton/tolueen = 1:1) en destilleert het ruwe produkt tweemaal. Opbrengst 0,35 g $\hat{=}$ 23 %; $Kp_{11} = 53-54^{\circ}\text{C}$.

20 Voorbeeld XI

Analoog aan voorbeeld I verkrijgt men door omzetting van 2-broomacrylonitril met

(a) 2-methylmercaptobenzylamine het

2-cyaan-1-(2-methylmercaptobenzyl)-aziridine

25 olie-achtig produkt; opbrengst: 54 %

(b) 3.4-dimethoxybenzylamine het

2-cyaan-1-(3.4-dimethoxybenzyl)-aziridine

olie-achtig produkt; opbrengst: 25 %

(c) 4-methylbenzylamine het

30 2-cyaan-1-(4-methylbenzyl)-aziridine

$Kp_{0,05} = 113-115^{\circ}\text{C}$; opbrengst: 23 %

(d) cyclopropylamine het

2-cyaan-1-cyclopropylaziridine

$Kp_{1,5} = 70^{\circ}\text{C}$; opbrengst: 22 %

35 (e) 2-methyl-3-carbethoxybenzylamine het

2-cyaan-1-(2-methyl-3-carbethoxybenzyl)-aziridine

$Kp_{0,01} = 168-170^{\circ}C$; smp. = $40-43^{\circ}C$; opbrengst 20 % van de theorie

(f) 2-chloorethylamine-hydrochloride het

1-(2-chloorethyl)-2-cyaanaziridine

(hierbij werd dioxan als oplosmiddel gebruikt)

5 $Kp_{0,1} = 74^{\circ}C$; opbrengst: 5,1 %

(g) 4-amino-tetrahydropyran het

1-(4-tetrahydropyranyl)-2-cyaanaziridine

(hierbij werd dioxan als oplosmiddel gebruikt)

smp. = $74-76^{\circ}C$; opbrengst: 13,2 %

10 (h) 2-methoxyethylamine het

2-cyaan-1-(2-methoxyethyl)-aziridine

$Kp_{0,2} = 80^{\circ}C$; opbrengst: 17,5 %

(i) 2-fenoxyethylamine het

2-cyaan-1-(2-fenoxyethyl)-aziridine

15 $Kp_{0,05} = 115^{\circ}C$; opbrengst" 38,8 %.

Voorbeeld XII

1-benzylaziridine-2-carboxamide

0,7 g 1-benzylaziridine-2-carbonzuurethylester roert men gedurende 16 uren bij kamertemperatuur in 10 ml geconcentreerde ammoniak. De geprecipiteerde kristallen worden afgezogen en met een kleine hoeveelheid water gewassen. Opbrengst 0,45 g $\hat{=}$ 75 %; smp. = $114-116^{\circ}C$.

20

Voorbeeld XIII

Analoog aan voorbeeld I verkrijgt men door omzetting van 2-broomacrylonitril met

25 (a) 5-methoxycarbonyl-2-thenylamine het

2-cyaan-1-(5-methoxycarbonyl-2-thenyl)-aziridine

smp. = $51-54^{\circ}C$; opbrengst 49 %

(b) 5-methoxycarbonyl-2-furfurylamine het

2-cyaan-1-(5-methoxycarbonyl-2-furfuryl)-aziridine

30 smp. = $86-89^{\circ}C$; opbrengst 46 %

(c) 2.2-dichloorethylamine het

2-cyaan-1-(2.2-dichloorethyl)-aziridine

$Kp_{0,1} = 94-95^{\circ}C$; opbrengst 16 %

(d) But-2-enylamine het

35 1-(but-2-enyl)-2-cyaanaziridine

$Kp_{0,1} = 60-61^{\circ}C$; opbrengst 70 %

- (e) 5-methylpyrimidin-4-ylmethylamine het
2-cyaan-1-(5-methylpyrimidin-4-ylmethyl)-aziridine
 smp. = 88-92°C (uit isopropanol); opbrengst 56 %
- (f) 2-hydroxy-6-methylpyridin-3-ylmethylamine het
 5 2-cyaan-1-/(2-hydroxy-6-methylpyrimidin-3-yl)-methyl/-aziridine
 smp. = 187-190°C (uit water); opbrengst 47 %
- (g) aminoacetaldehydedimethylacetal het
2-cyaan-1-(2.2-dimethoxy-1-ethyl)-aziridine
 $Kp_{0,1} = 90-92^{\circ}\text{C}$; opbrengst 70 %
- 10 (h) 1.6-dimethyl-2-oxo-pyridin-3-ylmethylamine het
2-cyaan-1-/(1.6-dimethyl-2-oxo-pyridin-3-yl)methyl/-aziridine
 smp. = 82-84°C; opbrengst 78 %
- (i) 2-methoxy-6-methylpyridin-3-ylmethylamine het
2-cyaan-1-/(2-methoxy-6-methylpyridin-3-yl)-methyl/-aziridine
 15 smp. = 70-73°C (uit isopropanol); opbrengst 69 %
- (k) 2.5-dimethylpyrimidin-4-ylmethylamine het
2-cyaan-1-/(2.5-dimethylpyrimidin-4-yl)-methyl/-aziridine
 smp. = 88-92°C (uit isopropanol); opbrengst 82 %
- (l) 4-methylthiazool-2-ylmethylamine het
 20 2-cyaan-1-(4-methylthiazool-2-ylmethyl)-aziridine
 smp. = 73-75°C; opbrengst 21 %
- (m) Prop-2-inyllamine het
2-cyaan-1-(prop-2-inyl)-aziridine
 $Kp_{0,1} = 48^{\circ}\text{C}$; opbrengst 28 %
- 25 (n) tetrahydrofurfuryllamine het
2-cyaan-1-tetrahydrofurfurylaziridine
 $Kp_{0,1} = 95^{\circ}\text{C}$; opbrengst 20 %
- (o) 3-trifluormethylbenzylamine het
2-cyaan-1-(3-trifluormethylbenzyl)-aziridine
 30 $Kp_{0,15} = 92^{\circ}\text{C}$; opbrengst 31 %
- (p) 3-methylmercaptopropylamine het
2-cyaan-1-(3-methylmercaptopropyl)-aziridine
 $Kp_{0,05} = 110^{\circ}\text{C}$; opbrengst 18 %
- (q) 2-methylsulfonylethylamine het
 35 2-cyaan-1-(2-methylsulfonylethyl)-aziridine
 olie-achtige stof; opbrengst 47 %

(r) fenethylamine het

2-cyaan-1-fenethylaziridine

$Kp_{0,05} = 122-124^{\circ}\text{C}$; opbrengst 18 %

(s) cinnamylamine het

5 1-cinnamyl-2-cyaanaziridine

$Kp_{0,05} = 138-140^{\circ}\text{C}$; opbrengst 13 %

(t) but-3-nylamine het

1-(but-3-nyl)-2-cyaanaziridine

$Kp_{0,1} = 70-71^{\circ}\text{C}$; opbrengst 68 %

10 (u) 2-norbornylamine het

2-cyaan-1-(2-norbornyl)-aziridine

$Kp_{0,05} = 84-85^{\circ}\text{C}$; opbrengst 20 %

(v) 2-chloorbenzylamine het

1-(2-chloorbenzyl)-2-cyaanaziridine

15 smp. = $55-57^{\circ}\text{C}$ (uit isopropanol); opbrengst 36 %

(w) pyrimidin-2-ylmethylamine het

2-cyaan-1-(pyrimidin-2-ylmethyl)-aziridine

smp. = $72-76^{\circ}\text{C}$ (uit isopropanol); opbrengst 33 %

(x) 5-methyl-2-nitrobenzylamine het

20 2-cyaan-1-(5-methyl-2-nitrobenzyl)-aziridine

smp. = $95-96^{\circ}\text{C}$ (uit isopropanol); opbrengst 41 %

(y) R-(-)-alaninemethylester de

R-(-)-2-/L-(-)-2-cyaan-1-aziridine/-propionzuurmethylester

smp. = $90-91^{\circ}\text{C}$ (uit diisopropylether); opbrengst 12 %

25 $[\alpha]_D^{20} = -99,1^{\circ}$ (c = 1 in methanol).

Voorbeeld XIV

L-(-)-1-(L-(-)-fenylethyl)-aziridine-2-carboxamide

5,6 g L-(-)-1-(L-(-)-fenylethyl)-aziridine-2-carbon-
 30 zuurehylester (zie voorbeeld XV) lost men op in 55 ml geconcentreerde
 ammoniak/55 ml ethanol en men laat de oplossing gedurende 72 uren bij
 kamertemperatuur staan. De oplossing wordt geconcentreerd en het residu
 samengewreven met ether. Het witte neerslag wordt afgezogen en met ether
 nagewassen. Opbrengst 3,7 g $\hat{=}$ 79 %; smp. = $108-111^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_D^{20} = -116,5^{\circ}$
 (c = 1 in methanol).

35 Op analoge wijze verkrijgt men uit

(a) D-(+)-1-(L-(-)-fenylethyl)-aziridine-2-carbonzuurethylester
(zie voorbeeld XV) het

D-(+)-1-(L-(-)-fenylethyl)-aziridine-2-carboxamide

smp. = 95-98°C; opbrengst 70 %

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

(b) L-(-)-1-(D-(+)-fenylethyl)-aziridine-2-carbonzuurethylester
(zie voorbeeld XV(a)) het

L-(-)-1-(D-(+)-fenylethyl)-aziridine-2-carboxamide

smp. = 94-97°C; opbrengst 76 %

10 $[\alpha]_D^{20} = -38,8^\circ$ (c = 1 in methanol)

(c) D--(+)-1-(D-(+)-fenylethyl)-aziridine-2-carbonzuurethylester
(zie voorbeeld XV(b)) het

D-(+)-1-(D-(+)-fenylethyl)-aziridine-2-carboxamide

smp. = 102-104°C; opbrengst 77 %

15 $[\alpha]_D^{20} = +115^\circ$ (c = 1 in methanol)

Voorbeeld XV

L-(-)-1-(L-(-)-fenylethyl)-aziridine-2-carbonzuurethylester

en

D-(+)-1-(L-(-)-fenylethyl)-aziridine-2-carbonzuurethylester

20 Aan 26 g 2.3-dibroompropionzuurethylester in 60 ml ethanol voegt men onder roeren 15 g triethanolamine in 20 ml ethanol en na 1 uur gelijktijdig een oplossing van 12,1 g L-(-)-fenylethylamine in 20 ml ethanol en een oplossing van 15 g triethanolamine in 20 ml ethanol toe. De suspensie wordt gedurende 12 uren bij kamertemperatuur

25 geroerd, afgezogen, het filtraat geconcentreerd en het residu over een kiezelgelkolom in de diastereoisomeren gescheiden (elueermiddel: ether/ligroïne, volumeverhouding 2:1).

Opbrengst aan L.L-isomeren: 39 %

Olie-achtige stof $[\alpha]_D^{20} = -90^\circ$ (c = 1 in ethanol)

30 Opbrengst aan D.L-isomeren: 47 %

Olie-achtige stof $[\alpha]_D^{20} = +53,2^\circ$ (c = 1 in ethanol)

Op analoge wijze verkrijgt men door omzetting van 2.3-dibroompropionzuurethylester met D-(+)-fenylethylamine de

(a) L-(-)-1-(D-(+)-fenylethyl)-aziridine-2-carbonzuurethylester

35 olie-achtige stof; opbrengst 39 %

$[\alpha]_D^{20} = -57,9^\circ$ (c = 1 in ethanol) en de

(b) D-(+)-1-(D-(+)-fenylethyl)-aziridine-2-carbonzuurethylester

olie-achtige stof; opbrengst 39 %

$$[\alpha]_D^{20} = +89,7^{\circ} \text{ (c = 1 in ethanol)}$$

Voorbeeld XVI5 2-cyaan-1-(5-carboxy-2-thenyl)-aziridine

Aan 2,1 g 2-cyaan-1-(5-methoxycarbonyl-2-thenyl)-aziridine (zie voorbeeld XIII(a)) in 21 ml aceton voegt men bij kamertemperatuur onder roeren druppelsgewijze 95 ml 0,1N, natronloog toe. Nadat dunnelaagchromatografisch geen ester meer aantoonbaar is wordt in vacuo geconcentreerd, aangezuurd met verdund zoutzuur en geëxtraheerd met azijnester. Het indampresidu wordt met ether kristallijn.

Opbrengst: 1,2 g $\hat{=}$ 61 %; smp. = 108-111°C

smp. (Na-zout) = 238-243°C (ontl.)

Op analoge wijze verkrijgt men uit

15 (a) 2-cyaan-1-(5-methoxycarbonyl-2-furfuryl)-aziridine

(zie voorbeeld XIII(b)) het

2-cyaan-1-(5-carboxy-2-furfuryl)-aziridine

smp. = 108-111°C; opbrengst 44 %.

Voorbeeld XVII20 1-benzyl-2-cyaanaziridine

2,74 g 3-benzyl-4-cyaan-2-oxazolidinon (smp. = 81-83°C, bereid door omzetting van 4-cyaan-2-oxazolidinon (smp. = 95-96°C) met benzylbromide in tegenwoordigheid van natriumhydride) worden in 20 ml o-dichloorbenzeen onder toevoeging van 1,5 g triethanolamine gedurende 3 uren onder terugvloei-coeling verhit. Na de afkoeling wordt met ijskoude 1N. zoutzuur geëxtraheerd, met water gewassen tot neutrale reactie, gedroogd en de organische fase gefractioneerd. Opbrengst 0,47 g $\hat{=}$ 31 %; $Kp_{0,05} = 103-105^{\circ}C$.

Voorbeeld XVIII

30 De onderstaande voorbeelden hebben betrekking op farmaceutische preparaten, die de verbindingen met de formule 1 of zouten daarvan bevatten.

Voorbeeld A (tabletten)

Werkzame stof	X mg	X = tot 40,0 mg
35 Lactose	60,0 mg	
Polyvinylpyrrolidon	2,0 mg	

	Microkrist. cellulose	8,0 mg
	Natriumcarboxymethylamylopectine	4,0 mg
	Kieselzuur (fijn gedispergeerd)	0,5 mg
	Talk	5,0 mg
5	Magnesiumstearaat	<u>0,5 mg</u>
	Eindgewicht	80,0 mg

Voor doses van vloeibare werkzame stoffen tot ongeveer 40 mg:

	Werkzame stof	X mg	X = tot 40,0 mg
10	Kieselzuur (fijn gedispergeerd) tot	100,0 mg	
	Lactose	135,0 mg	
	Polyvinylpyrrolidon	10,0 mg	
	Microkrist.-cellulose	25,0 mg	
	Natriumcarboxymethylamylopectine	10,0 mg	
15	Kieselzuur (fijn gedispergeerd)	2,0 mg	
	Talk	15,0 mg	
	Magnesiumstearaat	<u>3,0 mg</u>	
	Eindgewicht	300,0 mg	

20 Werkzame stoffen en hulpstoffen worden gemengd, eventueel gegraneleerd en onder toepassing van gebruikelijke apparaten tot drageekernen geperst. De drageekernen worden op gebruikelijke wijze bekleed met een tegen maagsap resistente, in darmsap oplosbare film (bijvoorbeeld een anionisch polymeer uit methacrylzuur en methacrylzuur-methylester).

	Werkzame stof	X mg	X = tot 40,0 mg
25	Lactose tot	60,0 mg	
	Magnesiumoxyde	100,0 mg	
	Polyvinylpyrrolidon	2,0 mg	
	Microkrist. cellulose	8,0 mg	
30	Natriumcarboxymethylamylopectine	4,0 mg	
	Kieselzuur (fijn gedispergeerd)	0,5 mg	
	Talk	5,0 mg	
	Magnesiumstearaat	<u>0,5 mg</u>	
	Eindgewicht	180,0 mg	

35 Werkzame stof en hulpstoffen worden gemengd, eventueel gegraneleerd en tot tabletten geperst.

Voorbeeld B (Injectie-oplossing)

Als preparaten voor de injectievorm, die 1-allyl-2-cyaanaziridine bevat, kumen waterige oplossingen van polyethyleenglycol 400, ethyleenglycolmonoethylether, ethanol zowel als een oplossing van de werkzame stof in Miglyol 812-neutrale olie worden vermeld, waarbij de laatstgenoemde hulpstof slechts voor de intramusculaire toediening moet worden gebruikt. DEZE preparaten worden zodanig bereid, dat de pH-waarde, de buffercapaciteit en de titratie-basiciteit niet sterk van de fysiologische waarden afwijken.

Deze injecteerpreparaten doorstaan een sterilisatie in een autoclaaf gedurende 20 minuten bij 121°C zonder chemische veranderingen.

Voorbeeld

1-allyl-2-cyaanaziridine	40 mg	40 mg	40 mg	40 mg
Polyethyleenglycol 400	1 g			
Water	3 g	3 g	4 g	
Ethyleenglycolmonoëthylether		2 g	1 g	
Miglyol 812-neutrale olie				3 g
Ethanol	1 g			

De oplosmiddelen worden samen met de werkzame stof in een ketel gemengd. De aldus verkregen oplossing wordt over filtreerlagen Fibrafix AF steriel gefiltreerd. De eerste 15 liter zijn voorloop en worden naar het mengsel teruggeleid. De menbraan-filtratie wordt direct op de afvulmachine via een Sartorius-membraanfilter (poriëngrootte 0,2,um) uitgevoerd. Vervolgens wordt de oplossing afgevuld in ampullen van 5 ml. De oplossing wordt gedurende 20 minuten bij 121°C in een autoclaaf gesteriliseerd.

Voorbeeld C (Zachte gelatine-capsules)

De werkzame is in organische verbindingen, zoals Miglyol 812 (triglyceride van verzadigde vetzuren met een ketenlengte C = 30), mengsels van ethanol in water, polyethyleenglycol 400 in water of ethyleenglycolmonoethylether in water oplosbaar en kan in dergelijke oplossingen tot zachte gelatinecapsules worden verwerkt. Ook kan de werkzame stof in mengsels met was, sojaboonolie, lecithine en gehydrerde vetten tot een klassiek zachte gelatine-recept worden verwerkt.

Voorbeeld

	1-allyl-2-cyaanziridine	40 mg	40 mg	40 mg	40 mg	40 mg
	Bijenwas	20 mg				
	Gehydreerde sojaboonolie	140 mg				
5	Sojalecithine	70 mg				
	Polyethyleenglycol 400		210 mg			180 mg
	Miglyol 812		100 mg	100 mg	200 mg	35 mg
	Ethyleenglycolmonoethyl- ether			210 mg	50 mg	
10	Azijazuurethylester				43 mg	85 mg

De werkzame stof wordt met de overeenkomstige hoeveelheden van de bovengenoemde hulpstoffen gemengd en in een speciaal apparaat tot zachte gelatine-capsules van onderscheidene grootten en doseringen verwerkt.

15 Voorbeeld D (Druppels en sap)

	1-allyl-2-cyaanziridine	2,5 ml	2,5 ml	2,5 ml	2,5 ml	2,5 ml	2,5 ml
	Polyethyleenglycol 400	-	9,5 ml	10,5 ml	7,5 ml	-	7,5 ml
	Azijazuurethylester	-	8,0 ml	5,0 ml	-	2,5 ml	-
	Ethyleenglycolmono- 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	
	<u>Water</u>						<u>7,0 ml</u>
	1-allyl-2-cyaanziridine	2,5 ml	2,5 ml	2,5 ml	2,5 ml	2,5 ml	
	Polyethyleenglycol 400	-	-	12,0 ml	-	-	
25	Ethyleenglycolmonoethylether	2,0 ml	-	-	-	52,0 ml	
	Azijazuurethylester	-	-	-	-	43,0 ml	
	Miglyol 812	-	154,0 ml	-	-	80,0 ml	
	Water	134,0 ml				143,0 ml	

30 De werkzame stof wordt met de overeenkomstige hoeveelheden van de bovengenoemde hulpstoffen gemengd. Het mengsel wordt over filtreerlagen Fibrafix AF steriel zowel als over membraanfilters met een poriëngrootte van 0,2 µm gefiltreerd. Vervolgens wordt de afvulling in druppelflesjes van 20 ml respectievelijk in sapflesjes van 200 ml uitgevoerd.

C o n c l u s i e s

1. Farmaceutische preparaten met immunostimulerende werking, met het kenmerk, dat deze als werkzame stoffen bevatten een of meer N-gesubstitueerde aziridine-2-carbonzuurderivaten met de algemene
5 formule 1 en/of een of meer farmacologisch aanvaardbare zouten daarvan, waarin

X voorstelt een carboxyl-, een nitril-, een alkoxy-carbonyl- of een eventueel gesubstitueerde carbamoylgroep,

R voorstelt een rechte of vertakte, verzadigde of enkelvoudig of meervoudig onverzadigde alkylrest, die eventueel enkelvoudig of meervoudig
10 door halogeen, alkoxy-, hydroxy-, dialkylamino-, cycloalkylamino-, acylamino-, acyl-, nitro-, alkylmercapto-, alkylsulfinyl-, alkylsulfonyl-, nitril-, carbalkoxy-, carbamoyl-, eventueel door alkyl, alkoxy, of carbalkoxy gesubstitueerde cycloalkyl-, cycloalkenylgroepen, die eventueel
15 eel overbrugd kunnen zijn, een alifatische of aromatische heterocyclische rest, die door aryl-, aryloxy-, arylthio-, acyloxy-, alkoxy-carbonyl-amino- of ureïdogroepen gesubstitueerd kan zijn, een eventueel door alkyl-, alkoxy-, alkoxy-carbonyl- of oxogroepen gesubstitueerde, eventueel door
20 heteroatomen onderbroken cycloalkyl- of cycloalkenylrest met 3-10 koolstofatomen, die eventueel met 1-3 koolstofatomen overbrugd kan zijn, een aryl- of heteroarylrest, waarbij de aryl- respectievelijk hetero-arylgroep telkens eventueel door halogeen, een alkoxy-, alkyl-, hydroxy-, carbalkoxy-, carbamoyl-, dialkylamino-, cycloalkylamino-, acylamino-, nitro-, cyano-, acyl-, alkylmercapto-, alkylsulfinyl-, alkylsulfonyl-,
25 sulfamoyl-, de fenyl-, de trifluormethyl-, aryloxy-, acyloxy- of methyleendioxyrest gesubstitueerd kan zijn, en
R₁ voorstelt waterstof of een verzadigde rechte of vertakte alkylrest met 1-4 koolstofatomen of de fenylrest.

2. N-gesubstitueerde aziridine-2-carbonzuur-derivaten met de algemene formule 1' respectievelijk de farmacologisch aanvaardbare zouten daarvan, waarin

X voorstelt een carboxyl-, een nitril-, een alkoxy-carbonyl- of een eventueel gesubstitueerde carbamoylgroep,

R' voorstelt een rechte of vertakte, verzadigde of enkelvoudig of meervoudig onverzadigde alkylrest, die eventueel enkelvoudig of meervoudig
35 door halogeen, alkoxy-, hydroxy-, dialkylamino-, cycloalkylamino-,

acylamino-, acyl-, nitro-, alkylmercapto-, alkylsulfinyl-, alkylsulfonyl-, nitril-, carbalkoxy-, carbamoyl-, eventueel door alkyl, alkoxy of carbalkoxy gesubstitueerde cycloalkyl-, cycloalkenyl-groepen, die eventueel overbrugd kunnen zijn, een alifatische of aromatische hetero-

5 cyclische rest, die door aryl-, aryloxy-, arylthio-, acyloxy-, alkoxy-carbonylamino- of ureïdo-groepen gesubstitueerd kan zijn, een eventueel door alkyl-, alkoxy-, alkoxy-carbonyl- of oxogroepen gesubstitueerde, eventueel door heteroatomen onderbroken cycloalkyl- of cycloalkenyl-

10 rest met 3-10 koolstofatomen, die eventueel met 1-3 koolstofatomen overbrugd kan zijn, een aryl- of heteroaryrest, waarbij de aryl- respectievelijk heteroarylgroepen telkens eventueel door halogeen, een alkoxy-, alkyl-, hydroxy-, carbalkoxy-, carbamoyl-, dialkylamino-, cycloalkyl-amino-, acylamino-, nitro-, cyano-, acyl-, alkylmercapto-, alkylsulfinyl-, alkylsulfonyl-, sulfamoyl-, de fenyl-, de trifluormethyl-, aryloxy-,

15 acyloxy- of methyleendioxyrest gesubstitueerd kunnen zijn, en R_1 voorstelt waterstof of een verzadigde rechte of vertakte alkylrest met 1-4 koolstofatomen of de fenylrest, waarbij voor het geval dat X een cyaan- of alkoxy-carbonylgroep en R_1 waterstof voorstellen R' niet kan zijn een ongesubstitueerde alkylgroep,

20 een door hydroxy, alkoxy, dialkylamino, fenyl, 4-chloorfenyl of 4-methoxyfenyl gesubstitueerde alkylgroep, een door fenyl of methyl gesubstitueerde vinylgroep, een cycloalkylgroep, een fenyl-, een 4-chloorfenyl-, een 4-methoxyfenyl-, een s-triazinyl- of een pyridinylrest, en voor het geval dat X een carbamoylgroep en R_1 waterstof voorstellen R'

25 niet kan zijn een ongesubstitueerde cyclohexyl-, alkyl- of benzylgroep en voor het geval dat X een cyaan-, of alkoxy-carbonylgroep en R_1 de fenylrest voorstellen R' niet kan zijn isopropyl, cyclohexyl, fenyl, benzyl of een door p-chloor gesubstitueerde benzylrest en voor het geval R_1 methyl voorstelt R' niet kan zijn de benzyl, p-chloor of p-methoxy

30 gesubstitueerde benzylrest.

3. Werkwijze ter bereiding van N-gesubstitueerde aziridine-2-carbonzuur-derivaten met de algemene formule 1' respectievelijk de farmacologisch aanvaardbare zouten daarvan, waarin X voorstelt een carboxyl-, een nitril-, een alkoxy-carbonyl- of een

35 eventueel gesubstitueerde carbamoylgroep, R' voorstelt een rechte of vertakte, verzadigde of enkelvoudige of meer-

voudige onverzadigde alkylrest, die eventueel enkelvoudig of meervoudig door halogeen, alkoxy-, hydroxy-, dialkylamino-, cycloalkylamino-, acylamino-, acyl-, nitro-, alkylmercapto-, alkylsulfinyl-, alkylsulfonyl-, nitril-, carbalkoxy-, carbamoyl-, eventueel door alkyl, alkoxy of carbalkoxy gesubstitueerde cycloalkyl-, cycloalkenyl-groepen, die eventueel overbrugd kunnen zijn, een alifatische of aromatische heterocyclische rest, die door aryl-, aryloxy-, arylthio-, acyloxy-, alkoxycarbonyl-amino- of ureïdo-groepen gesubstitueerd kan zijn, een eventueel door alkyl-, alkoxy-, alkoxycarbonyl- of oxogroepen gesubstitueerde, eventueel door heteroatomen onderbroken cycloalkyl- of cycloalkenylrest met 3-10 koolstofatomen, die eventueel met 1-3 koolstofatomen overbrugd kan zijn, een aryl- of heteroaryrest, waarbij de aryl- respectievelijk heteroarylgroep telkens eventueel door halogeen, een alkoxy-, alkyl-, hydroxy-, carbalkoxy-, carbamoyl-, dialkylamino-, cycloalkylamino-, acylamino-, nitro-, cyano-, acyl-, alkylmercapto-, alkylsulfinyl-, alkylsulfonyl-, sulfamoyl-, de fenyl-, de trifluormethyl-, aryloxy-, acyloxy- of methyleendioxyrest gesubstitueerd kan zijn, en

R_1 voorstelt waterstof of een verzadigde rechte of vertakte alkylrest met 1-4 koolstofatomen of de fenylrest,

waarbij in het geval dat X een cyaan- of alkoxycarbonylgroep en R_1 waterstof voorstellen R' niet kan zijn een ongesubstitueerde alkylgroep, een door hydroxy, alkoxy, dialkylamino, fenyl, 4-chloorfenyl of 4-methoxyfenyl gesubstitueerde alkylgroep, een door fenyl of methyl gesubstitueerde vinylgroep, een cyalkylgroep, een fenyl-, een 4-chloorfenyl-, een 4-methoxyfenyl-, een s-triazinyl- of een pyridinylrest en in het geval dat X een carbamoylgroep en R_1 waterstof voorstellen R' niet kan zijn een ongesubstitueerde cyclohexyl-, alkyl-, of benzylgroep en in het geval dat X een cyaan- of alkoxycarbonylgroep en R_1 de fenylrest voorstellen R' niet kan zijn isopropyl, cyclohexyl, fenyl, benzyl of een door p-chloor gesubstitueerde benzylrest en in het geval R_1 methyl voorstelt R' niet kan zijn de benzyl, p-chloor of p-methoxy gesubstitueerde benzylrest, met het kenmerk, dat men onder toepassing van op zichzelf bekende werkwijzen

(a) een verbinding met de algemene formule 2, waarin R_1 en X de boven aangegeven betekenissen bezitten, Hal_1 en Hal_2 chloor of broom zijn, L waterstof voorstelt, waarbij Hal_1 en L samen ook een valentiestreep

kunnen zijn, met een amine met de algemene formule 3', waarin R' de boven aangegeven betekenissen bezit, omzet of

5 (b) een verbinding met de algemene formule 4' of een zout daarvan, waarin X, R₁ en R' de boven aangegeven betekenissen bezitten en M chloor, broom of de groep A-Z voorstelt, waarbij A zuurstof of zwavel en Z waterstof of een samen met zuurstof respectievelijk zwavel gemakkelijk verwijderbare groep voorstellen, met een M-H-afsplitsend reagens behandelt of

10 (c) een verbinding met de algemene formule 5, waarin R₁ en X de boven aangegeven betekenissen bezitten, met een verbinding met de algemene formule 6', waarin R' de boven aangegeven betekenissen bezit en Y Hal of de rest -O-SO₂-OR voorstelt, waarbij Hal chloor, broom of jood is, omzet of

15 (d) een azide met de algemene formule 7', waarin R' de boven aangegeven betekenissen bezit, met een verbinding met de algemene formule 8, waarin R₁ en X de boven aangegeven betekenissen bezitten, in een verbinding met de algemene formule 1 omzet, waarbij als tussentrap een triazoline met de algemene formule 9', waarin R', R₁ en X de boven aangegeven betekenissen bezitten, kan worden gevormd, dat door thermolyse of fotolyse onder stikstofafplitsing in een verbinding met de algemene formule 1 kan worden omgezet, of

20

(e) een epoxyde met de algemene formule 10, waarin R₁ en X de boven aangegeven betekenissen bezitten, met een amine met de algemene formule 3' omzet of

25 (f) een verbinding met de algemene formule 5, waarin R₁ en X de boven aangegeven betekenissen bezitten, met een verbinding met de algemene formule 11, waarin T waterstof, een alkyl- of een carbonzuurestergroep en U een aldehyde- of carbonzuurester-groep voorstellen, omzet of

30 (g) een verbinding met de algemene formule 5, waarin R₁ en X de boven aangegeven betekenissen bezitten, met een verbinding met de algemene formule 12, waarin B een eventueel gesubstitueerde alkyl- of fenylgroep, D een eventueel gesubstitueerde alkylgroep voorstellen, waarbij B en D samen een eventueel gesubstitueerde en door heteroatomen onderbroken ring kunnen voorstellen, omzet, of

35 (h) een oxazolidinon met de algemene formule 13', waarin R', R₁ en X de boven aangegeven betekenissen bezitten, aan een thermolyse onderwerpt of

(i) een verbinding met de algemene formule 14', waarin R', R₁ en X de boven aangegeven betekenissen bezitten en G waterstof of Hal en E Hal, een trialkylaminogroep of een alkylsulfonzuuresterrest voorstellen, waarbij Hal chloor of broom is, met een E-G-afsplitsend reagens behandelt, 5 waarbij men de verkregen verbindingen met de algemene formule 1' vervolgens in andere verbindingen met de algemene formule 1' omzet, zowel als desgewenst de verbindingen met de algemene formule 1' in de farmacologisch aanvaardbare zouten daarvan omzet.

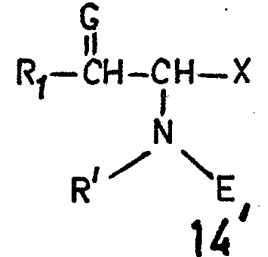
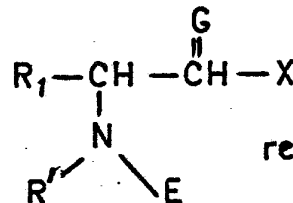
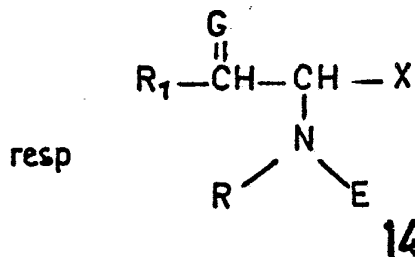
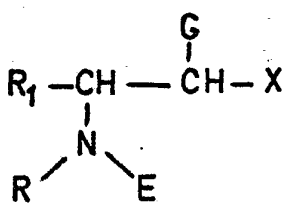
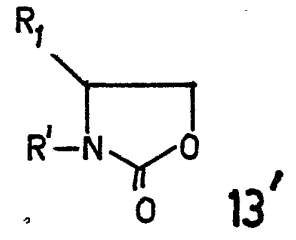
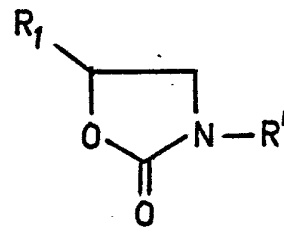
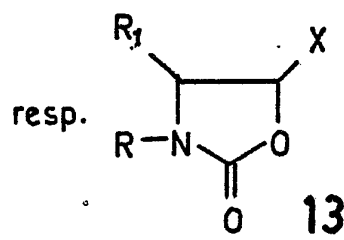
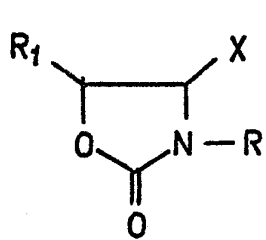
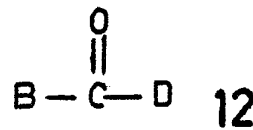
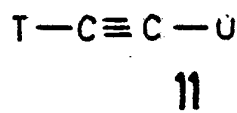
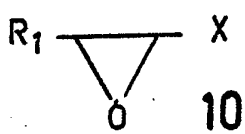
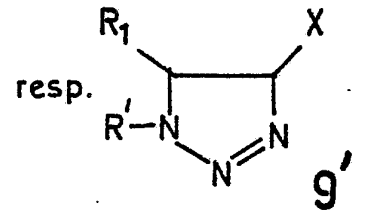
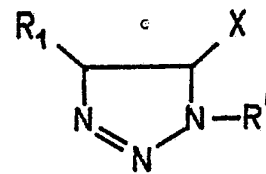
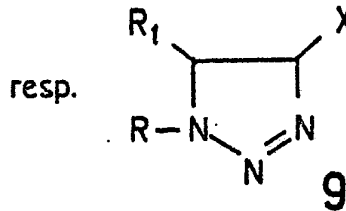
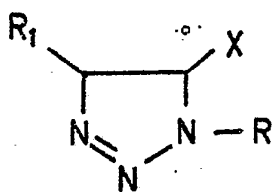
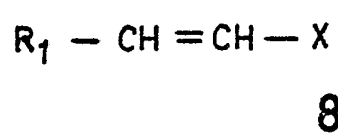
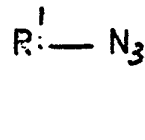
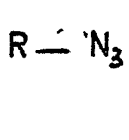
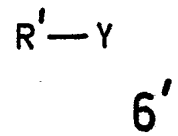
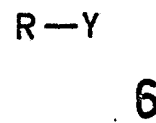
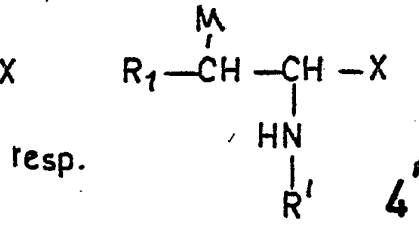
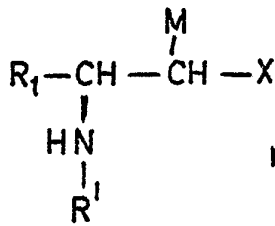
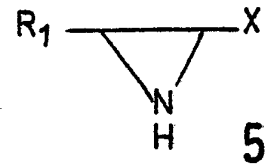
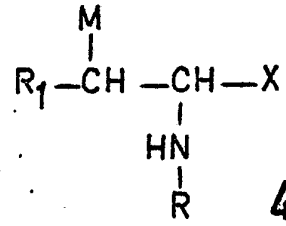
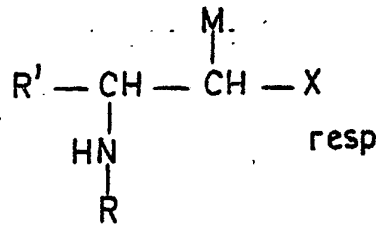
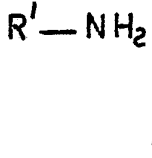
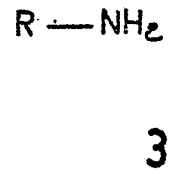
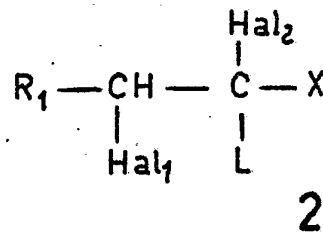
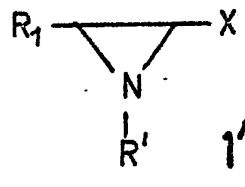
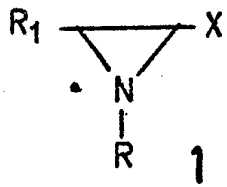
4. Farmaceutische preparaten met immunostimulerende werking, met het kenmerk, dat deze een of meer N-gesubstitueerde aziridine-2-carbonzuur-derivaten met de algemene formule 1', waarin X, R' en R₁ de in conclusie 2 aangegeven betekenissen bezitten, en/of een of meer farmacologisch aanvaardbare zouten daarvan bevatten. 10

5. Farmaceutische preparaten met immunostimulerende werking, met het kenmerk, dat zij een werkzame stof met de algemene formule 1 en gebruikelijke farmacologisch aanvaardbare dragerstoffen bevatten. 15

6. Farmaceutische preparaten volgens conclusie 5, met het kenmerk, dat zij behalve een werkzame stof met de algemene formule 1 en gebruikelijke farmacologisch aanvaardbare dragerstoffen een chemotherapeuticum bevatten. 20

7. Farmaceutische preparaten volgens de voorgaande conclusies in de vorm van farmaceutische voorwerpen, zoals tabletten of dergelijke. 25

8. Verbindingen, farmaceutische preparaten en werkwijzen als beschreven in de beschrijving en/of voorbeelden.



7905855