



343818

343818

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

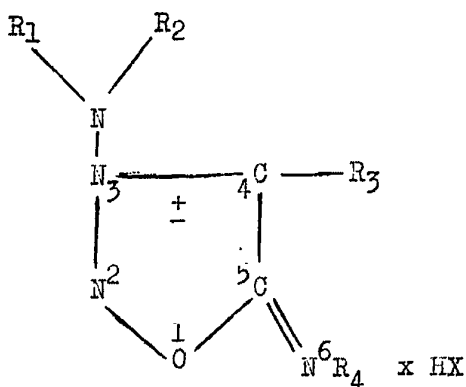
a favor de

C.H. BOEHRINGER SOHN, de nacionalidad alemana, residente en
Ingelheim am Rhein (Republica Federal Alemana) por:

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVAS 3-AMINO-SIDNONI-
MINAS SUSTITUIDAS"

Memoria descriptiva

El presente invento se refiere a un procedimiento para
la obtención de nuevas 3-amino-sifnoniminas sustituidas de
fórmula general





343818

10 En esta fórmula representan:

R_1 y R_2 que pueden ser iguales o diferentes, grupos alcoholo, alquenoilo, alquinoilo, cicloalquilo, arilo o aralcoholo, pudiendo estos grupos estar todavía sustituidos por átomos de halogeno, CH_3 CF_3 alcoholo, dialcoholamino dialcoholaminoalcoholo, hidroxilo, alcoxi, aciloxi, acilo, hidroxialcoholo, o por un grupo oxidimetileno o uno metilendioxi, un anillo heterocíclico, enlazado a través de una cadena de alcoholeno al átomo de nitrógeno del grupo 3-amino, o, junto con el átomo de nitrógeno, un sistema anular heterocíclico que, opcionalmente, puede comprender otros heteroátomos y puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos de alcoholo inferior, hidroxilo, alcoxi, acilo, aciloxi, hidroxialcoholo, alcoholalcoholo, halogeno o halogenoalcoholo, o por un grupo arilo o aralcoholo.

25 R_3 hidrogeno, un grupo alcoholo o un grupo aralcoholo.

R_4 hidrogeno o el grupo CO_2R_5 ,

R_5 un grupo alcoholo o alcoxi o un grupo arilo, aralcoholo o heterocíclico opcionalmente sustituido, y

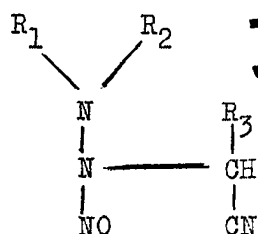
30 X, el anión de un ácido adecuado, por ejemplo, haluro de hidrogeno, ácido sulfúrico o ácido nítrico.

Los nuevos compuestos pueden producirse por el tratamiento de un compuesto de la fórmula general



343818

35



(II)

40

con los agentes de ciclación usuales (en la que R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados anteriores); de esta manera se obtienen los sidnoniminas sin sustituir en el átomo de nitrógeno 6. Estas pueden acilarse luego del modo conocido.

45

La ciclación de un compuesto de fórmula general II se logrará satisfactoriamente usando los agentes de condensación habituales, como ácidos orgánicos o inorgánicos fuertes, por ejemplo, nitrato de hidrógeno, anhídrido de ácido, ácidos de Lewis, por ejemplo, cloruro de cinc, o ésteres del ácido cianico:

50

La reacción puede llevarse a cabo en presencia o en ausencia de un disolvente; el metanol, el etanol, la acetona, el cloroformo, el tetrahidrofurano o el agua han demostrado ser disolventes especialmente adecuados. La reacción puede llevarse a cabo a temperatura moderadamente elevada, a temperatura ambiente o incluso mientras se está enfriando.



343818

Para la producción de los productos finales, acilados en el átomo de nitrógeno 6, los compuestos de fórmula general I obtenidos en la forma antes mencionada, en que R_4 significa hidrógeno, son acilados en el nitrógeno imínico de la manera usual, por ejemplo, por tratamiento con los haluros de ácido o con los anhídridos de ácido correspondientes, tales como anhídrido del ácido acético, cloruro de benzoilo o cloruro de nicotinoilo, o por la reacción con los correspondientes ésteres de ácido fórmico halogenado, por ejemplo, cloroformiato de metilo o de etilo. La reacción se realiza de preferencia en presencia de un aceptor de ácido, por ejemplo, una base orgánica o inorgánica, tal como piridina o un carbonato o un acetato de metal alcalino, usando un disolvente si fuera preciso.

A causa de la inestabilidad de las sidnoniminas libres los productos finales son aislados de preferencia en forma de sus sales fisiológicamente tolerables. Son ácidos adecuados para la formación de sales, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como haluros de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, o ácido perclórico; y, además, ácidos orgánicos como el ácido fórmico, el ácido acético, el ácido propiónico, el ácido oxálico, el ácido succínico, el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido maleico,



1959

343818

el ácido ascórbico, el ácido salicílico, el ácido metan-
sulfónico o el ácido toluensulfónico.

De acuerdo con el procedimiento antes descrito, pueden
80 obtenerse, por ejemplo, los productos finales siguientes,
en forma de sus sales por adición con los ácidos mencionados;

3-dimetilamino-sidnonimina, 3-metil-propargilamino-sid-
nonimina, 3-metil-p-hidroxibencilamino-sidnonimina, 3-metil-
-o-metoxibencilamino-sidnonimina, 3-metil-bencilamino-sidno-
85 nimina, 3-metil-beta-dimetilaminoetilamino-sidnonimina, 3-
metil-3,4-dioximetilenbencilamino-sidnonimina, 3-dialilamino-
sidnonimina, 3-dialilamino-4-metil-sidnonimina, 3-dialilami-
no-4-feniletíl-sidnonimina, 3-diethylamino-sidnonimina, 3-di-
(beta-cloroetil)-aminosidnonimina, 3-etil-o-trifluorometil-
90 bencilamino-sidnonimina, 3-etil-etoximetilamino-sidnonimina,
3-alil-hidroxiethylamino-sidnonimina, 3n-propil-(p-cloro-ben-
cil)-amino-sidnonimina, 3-metil-alfa-metilbencilamino-sidno-
nimina, 3-metil-fenil-ethylamino-sidnonimina, 3-metil-ciclo-
hexilamino-sidnonimina, 3-dibencilamino-sidnonimina, 3-pipe-
95 ridino-sidnonimina, 3-piperidino-4-metil-sidnonimina, 3-(2-
fenil-piperidino)-sidnonimina, 3-metil-(2-piperidinil-metil)
-amino-sidnonimina, 3-(2-bencilpiperidino)-sidnonimina, 3-
isoquinolino-sidnonimina, 3-(4-metilpiperacino)-sidnonimina,
3-hexametilenimino-sidnonimina, 3-morfolino-sidnonimina, 3-
100 pirrolidino-sidnonimina.



343818

Además, pueden obtenerse, por ejemplo, los siguientes productos finales acilados:

- 3-dimetil-amino-N⁶-etoxicarbonil-sidnonimina, 3-dimetil-amino-N⁶-fenil-propionil-sidnonimina, 3-dimetil-amino-N⁶-5-nitrofuroil-sidnonimina, 3-dimetil-amino-N⁶-acetil-sidnonimina, 3-dimetil-amino-N⁶-butil-terc. acetil-sidnonimina, 3-dimetil-amino-N⁶-benzoil-sidnonimina, 3-dimetil-amino-N⁶-o-clorobenzoil-sidnonimina, 3-dimetil-amino-N⁶-p-clorobenzoil-sidnonimina, 3-dimetil-amino-N⁶-o-metilbenzoil-sidnonimina, 3-dimetil-amino-N⁶-ciclohexilcarbonil-sidnonimina, 3-dimetil-amino-N⁶-ciclopropilcarbonil-sidnonimina, 3-dimetil-amino-N⁶-nicotinoil-sidnonimina, 3-dialil-amino-N⁶-acetil-sidnonimina, 3-dialil-amino-N⁶-benzoil-sidnonimina, 3-dialil-amino-4-etil-N⁶-etoxi-carbonil-sidnonimina, 3-isobutil-p-dimetilaminobencilamino-N⁶-etoxicarbonil-sidnonimina, 3-metil-alfa-metil-bencilamino-N⁶-nicotinoil-sidnonimina, 3-hexametilenimino-N⁶-benzoil-sidnonimina, 3-piperidino-N⁶-acetil-sidnonimina, 3-piperidino-N⁶-etoxicarbonil-sidnonimina, 3-piperidino-N⁶-nicotinoil-sidnonimina, 3-isoquinolino-N⁶-acetil-sidnonimina, 3-(1-acetil-homopiperazino)-N⁶-acetil sidnonimina.

Los compuestos de la fórmula general II usados como materiales de partida se obtienen de acuerdo con métodos



343818

- 125 conocidos. Por ejemplo, se puede hacer reaccionar una sal de hidrazina disustituida con un cianuro de metal alcalino y un aldehido sustituido o un compuesto bisulfítico del aldehido correspondiente e introducir luego el grupo nitroso. Se obtiene el mismo resultado cuando se hace reaccionar una sal de hidrazina disustituida con ácido cianhídrico y un aldehido y se introduce luego el grupo nitroso. Finalmente, también puede obtenerse el deseado producto de partida de fórmula II por la reacción directa de una sal de hidrazina disustituida con cianhidrina y tratando luego con nitrito.
- 130
- 135 Los siguientes compuestos, por ejemplo, pueden usarse como materiales de partida:
- N-nitroso-(dimetilamino)-amino-acetonitrilo.
 - N-nitroso-(morfolino)-amino-acetonitrilo.
 - N-nitroso-(metilfeniletilamino)-amino-acetonitrilo.
 - 140 N-nitroso-(metil-2-piperidinilmetilamino)-amino-acetonitrilo.
 - N-nitroso-(metil-alfa-metilbencilamino)-amino-acetonitrilo.
 - N-nitroso-(2-fenilpiperidino)-amino-acetonitrilo.
 - N-nitroso-(dibencilamino)-amino-acetonitrilo.
 - N-nitroso-(metil-propargilamino)-amino-acetonitrilo.
 - 145 N-nitroso-(metil-bencilamino)-amino-acetonitrilo.
 - N-nitroso-(dialilamino)-aminoacetonitrilo.
 - N-nitroso-(hexametenimino)-amino-acetonitrilo.



343818

- N-nitroso-(4-metilpiperazino)-amino-acetonitrilo.
- N-nitroso-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinil)-amino-acetonitrilo
- 150 N-nitroso-(piperidino)-amino-acetonitrilo.
- N-nitroso-(dialilamino)-alfa-feniletíl-amino-acetonitrilo.
- N-nitroso-(dialilamino)-alfa-metil-amino-acetonitrilo.
- N-nitroso-(dialilamino)-alfa-etil-amino-acetonitrilo
- N-nitroso-(pirrolidino)-amino-acetonitrilo.

155 Las β -amino-sidnoniminas sustituidas producidas de acuerdo con el procedimiento del invento muestran interesantes actividades farmacológicas. Cuando se administran en pequeñas dosis, estos compuestos, por ejemplo, disminuyen la presión sanguínea durante un período de tiempo insólitamente prolongado y muestran acción sobre el sistema nervioso

160 central. Además, se ha visto que muestran síntomas de movilizar la grasa del cuerpo.

Para uso terapéutico, se mezclaron sales de los nuevos compuestos por adición de un ácido adecuado con los usuales

165 excipientes y vehículos, desintegrantes, aglutinantes, lubricantes, espesantes y diluyentes, disolventes o agentes de solubilización, o agentes que dan un efecto de acción prolongada, permitiendo una administración enteral o parenteral. Formas adecuadas de preparaciones farmacéuticas son,

170 por ejemplo, comprimidos, grageas, píldoras, cápsulas, soluciones, suspensiones o emulsiones, pudiendo añadirse, además de los nuevos ingredientes activos, también agentes de



343818

conservación o estabilización, emulgentes, tampones y, además, otros productos terapéuticos, como salureticos.

175 Se recomienda que los productos farmacéuticos contengan en general 10-100 mg por dosis, de preferencia 20-50 mg por dosis, de ingrediente activo.

Los ejemplos siguientes servirán para ilustrar el invento, pero sin limitarlo.

180 Ejemplo 1

3-piperidino-sidnorimina

185 A una mezcla de 95 g (0,95 moles) de N-aminopiperidina y 100 ml de agua, se le añaden lentamente con agitación a 10º 80 ml de ácido clorhídrico concentrado, de modo que el valor del pH se hace casi neutro. La mezcla se enfría a 5º en baño de hielo, y en el transcurso de 30 minutos, se le añade una solución de 61,5 g (0, 95 moles) de cianuro potásico en 130 ml de agua. La temperatura se mantiene a 10º y, en el transcurso de otros 30 minutos, se le añaden 71,5 ml de solución de formaldehído al 40% (0,95 moles). La mezcla es agitada durante una hora, se lleva a temperatura ambiente y se agita durante otra hora. Luego se enfría de nuevo a 5º y se mezcla lentamente con 40 ml de ácido clorhídrico concentrado y luego con 69 g (1 mol) de nitrito sódico en 140 ml de agua. El pH de la solución se mantiene dentro de la gamma ácida añadiendo gradualmente 40 ml de ácido clorhídrico concentrado.

190

195



343818

El derivado nitroso así formado es extraído con cloroformo; el rendimiento en bruto asciende a 160 g. El producto bruto es añadido gradualmente con agitación y enfriamiento a 1 litro de ácido clorhídrico metanólico. La solución obtenida es evaporada con vacío a 30 μ y el residuo se cromatografía sobre ácido silícico. Luego se eluye con cloroformo que contiene 20% de metanol y se aislan 106,2 g (53% de la teoría) de clorhidrato de 3-piperidinosidnonimina. Después de recristalización en metanol/éter, el compuesto tiene un p. de f. de 162-163 μ (con descomposición).

Ejemplo 2

1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinil-sidnonimina

9,2 g (0,05 moles) de clorhidrato de N-amino-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína en 75 ml de agua se enfrían en baño de hielo a 5 μ ; en el transcurso de 15 minutos se añade una solución de 3,5 g (0,05 moles) de cianuro potásico en 7,0 ml de agua. Durante otros 15 minutos, se añaden con agitación 3,8 ml de una solución de formaldehído al 40% (0,05 moles), la mezcla es agitada durante 1 hora, llevada a la temperatura ambiente y agitada durante otra hora. La mezcla es enfriada de nuevo a 5 μ y se añade ácido clorhídrico 4N en tal cantidad que se alcance un valor de pH de 2. Luego, se añaden 3,83 g (0,05 moles) de nitrito sódico



343818

en 7 ml de agua y el pH de la solución se mantiene bajo por la adición gradual de aproximadamente 20 ml de ácido clorhídrico 2N.

225 El derivado nitroso así obtenido es extraído con cloro-
formo, obteniéndose un rendimiento de 11 g de producto bru-
to. El Producto bruto es añadido lentamente a 120 ml de á-
cido clorhídrico metanólico con agitación y enfriamiento, la
solución resultante es evaporada con vacío a 30^o y el resi-
duo es cromatografiado sobre ácido silícico. La elución se
230 lleva a cabo con cloroformo que contiene 10% de metanol, y
el rendimiento de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinil-sidnonimina
es de 6.55 g (52% del teórico de p. de f. 155^o; (con descom-
posiciones en metanol/éter).

Ejemplo 3

235 3-N-metil-piperazino-sidnonimina

A una mezcla enfriada en baño de hielo a 5^o consisten-
te en 10 g (0,066 moles) de clorhidrato de 1-amino-4-metil-
piperazina y 30 ml de agua se añade con agitación una solu-
ción de 4,4 g de cianuro potásico (0,066 moles) en 25 ml de
240 agua. En el transcurso de 30 minutos se añaden mientras se
mantiene esta temperatura, 5 ml de una solución de formal-
dehído al 40% (0,066 moles), la mezcla es agitada duran-
te 1 hora, llevada a la temperatura ambiente y agitada de



343818

245 nuevo durante 1 hora. Luego, la mezcla es enfriada a 5º otra vez. Se añaden 3,5 ml de ácido clorhídrico concentrado y, luego, 4,6 g (0,066 moles) de nitrito sodico en 75 ml de agua, lentamente, gota a gota. El pH de la solución se mantiene bajo por adición gradual de 3,5 ml de ácido clorhídrico concentrado.

250 El compuesto nítrico es extraído con cloroformo y los 13,8 g de producto bruto obtenido se añaden lentamente con enfriamiento a 70 ml de ácido clorhídrico metanólico. El clorhidrato de 3-N-metil-piperazino-sidnonimina así obtenido cristaliza espontaneamente de la solución.

255 La solución cristalina es evaporada a sequedad y recristalizada en etanol. Se obtiene un rendimiento de 9,9 g (59% del teorico) de p. de f. 187-188º (con descomposición).

Ejemplo 4

3-hexametilenimino-sidnonimina

260 A 114 g (1 mol) de N-aminohexametilenimina y 120 ml de agua se añaden a 10º lentamente y con agitación 90 ml de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla es enfriada en baño de hielo a 5º y mezclada en el transcurso de 30 minutos con una solución de 66 g (1 mol) de cianuro potásico en 150
265 ml de agua. En el transcurso de otros 30 minutos, se añaden 75 ml de una solución de formaldehído al 40% (1 mol), la



343818

mezcla es agitada durante 1 hora y llevada a la temperatura ambiente en el transcurso de otra hora. Después de enfriarla una vez más a 5°, se añaden lentamente 45 ml de ácido clorhídrico concentrado, y luego, 69 g (1 mol) de nitrito sódico, en 140 ml de agua. El pH de la solución se mantiene en la gama ácida añadiendo gradualmente 45 ml de ácido clorhídrico concentrado.

El derivado nitroso es extraído con cloroformo y los 172 g de producto bruto obtenido se añaden gradualmente a 1 litro de ácido clorhídrico metanólico con agitación y enfriamiento. La solución resultante es concentrada con vacío a 30° y cromatografiada sobre ácido silícico. Después de elución con cloroformo que contiene 10% de metanol se obtiene el clorhidrato de 3-hexametilenimino-sidnonimina con un rendimiento de 113,5 g (52% del teórico) después de recristalizar en metanol/éter, el p. de f. de la sustancia asciende a 153-154° (con desc.)

Ejemplo 5

285 3-dialilamino-sidnonimina

A 72 g (0,64 moles) de 1,1-dialilhidrazina, en suspensión en 150 ml de agua, se les añaden lentamente y con agitación a 10° 45 ml de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla es enfriada a 5° en baño de hielo y mezclada en el trans



343818

290 curso de 30 minutos con una solución de 3 g (0,64 moles de cianuro potásico en 90 ml de agua. La temperatura es mantenida a 5° y, en el transcurso de 1 hora, se añaden 50 ml de solución de formaldehído al 40% (0,65 moles). La mezcla es agitada durante 1 hora mientras se enfria, se lleva a
295 la temperatura ambiente y se agita durante otra hora. Luego, la mezcla es enfriada de nuevo a 5° y mezclada en el transcurso de 30 minutos con 50 ml de ácido clorhídrico 4N. Luego se añaden 48 g de nitrito sódico (0,7 moles) en 100 ml de agua y el pH se mantiene bajo por adición gradual de 150
300 ml de ácido clorhídrico 4N. La mezcla es agitada a 5-10° durante 1 hora, llevada a temperatura ambiente y extraída tres veces con cloroformo.

Los extractos clorofórmicos se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se evaporan a sequedad con vacío. Se obtienen 122 g del producto bruto, que se disuelve en 180 ml
305 de metanol y se añaden lentamente a 2 litros de ácido clorhídrico metanólico. La solución resultante es concentrada con vacío a 50° y cromatografiada sobre ácido silícico. Después de eluir con cloroformo que contiene 10% de metanol,
310 se obtienen 78 g (56% de la teoría) de clorhidrato de 3-dialilamino-sidnonimina, que funde, con descomposición, después de recrystalizar en metanol/éter a 94-96°



343818

Ejemplo 6

3-metil-bencilamino-sidnonimina

315 Mientras se agita y se enfria, se le añaden lentamente 60 ml de ácido clorhídrico concentrado a una mezcla de 87 g (0,64 moles) de 1-bencil-1-metilhidrazina en suspensión en 200 ml de agua. La mezcla es enfriada en baño de hielo a 5º y, en el transcurso de 30 minutos, se le añade una solución de 42 g (0,64 moles) de cianuro potasico en 90 ml de agua. Dentro de otros 40 minutos se añaden, mientras se mantiene la misma temperatura 50 ml (0,64 moles) de una solución de formaldehído al 40%, se agita la mezcla durante 1 hora, se lleva a temperatura ambiente y se agita durante otra hora. Luego, la mezcla es enfriada a 5º nuevamente, se añaden entonces lentamente y gota a gota 70 ml de ácido clorhídrico concentrado y después, en el transcurso de 1 hora, 69 g (1 mol) de nitrito sódico en 140 ml de agua.

320 El derivado nitroso es extraído con cloroformo y los 119 g de producto bruto obtenidos se incorporan lentamente y con enfriamiento y agitación a 1 litro de ácido clorhídrico metanólico. La solución resultante es concentrada con vacío a 30º y cromatografiada sobre ácido silícico. Después de eluir con cloroformo que contiene 10% de metanol, 335 se obtienen 63 g (41% de la teoría) de clorhidrato de 3-



metil-bencilamino-sidnonimina de p. de f. 160g (con des-composicion; en etanol/éter).

De acuerdo con los métodos antes descritos, se prepararon además las sidnoniminas citadas a continuación:

Ej. No.	Compuesto	Rendimiento	P. de F.
340	7 Clorhidrato de 3-metil-propargilamino-sidnonimina	49% del teor.	144-145g (desc.)
345	8 Clorhidrato de 3-dibencilamino-sidnonimina	52% del teor.	158-159g (desc.)
	9 Clorhidrato de 3-(2-fenil-piperidino)-sidnonimina	41% del teor.	173-174g (desc.)
350	10 Clorhidrato de 3-metil-alfa-metil-bencilamino-sidnonimina	62% del teor.	171g (desc.)
	11 Clorhidrato de 3-metil-(2-piperidinilmetil)-amino-sidnonimina	38% del teor.	155g (desc.)
355	12 Clorhidrato de 3-metil-feniletilamino-sidnonimina	32% del teor.	138-140g (desc.)
	13 Clorhidrato de 3-morfolino-sidnonimina	67% del teor.	180g (desc.)
	14 Clorhidrato de 3-dimetil-amino-sidnonimina	51% del teor.	173-174g (desc.)
360	15 Clorhidrato de 3-pirrolidinil-sidnonimina	35% del teor.	182g (desc.)
	16 Clorhidrato de 3-n-propil-(p-clorobencil)-amino-sidnonimina	52% del teor.	154g (desc.)
365	17 Clorhidrato de 3-dietilamino-sidnonimina	65% del teor.	135-135,5 (desc.)



343818

Ejemplo 18

3-dialilamino-4-feniletíl-sidnonimina

370 A 56,3 g (0,05 moles) de dialilhidrazina se añaden
con enfriamiento 150 ml de agua y 20 ml de ácido clorhídri-
co concentrado. La mezcla es enfriada a 5º en baño de hielo
y en el transcurso de 30 minutos se le añaden una solución
de 32,5 g (0,5 moles) de cianuro potasico en 100 ml de agua,
375 y en el transcurso de otra hora se le añaden 67,1 g (0,5
moles) de feniletílaldehído. La mezcla es agitada durante
1 hora, llevada a temperatura ambiente y agitada durante
otra hora. Luego es enfriada de nuevo a 5º, se le añaden
24 ml de ácido clorhídrico concentrado y luego 54,5 g (0,5
moles) de nitrito sódico en 100 ml de agua. El pH de la so-
380 lución se mantiene bajo, por adición de ácido clorhídrico
concentrado.

El derivado nitroso así formado es extraído con cloro-
formo; se obtienen 136 g del producto bruto que se añade len-
tamente gota a gota con agitación y enfriamiento a 1,5 li-
385 tros de ácido clorhídrico metanólico. La solución resultan-
te es evaporada con vacío a 30º y el residuo es cromatogra-
fiado sobre ácido silícico. Se obtienen 115 g (74% de la
teoría) de clorhidrato de 3-dialilamino-4-feniletíl-sidno-
nina, que después de recristalización en isopropanol/éter,
390 tiene un p. de f. 113-114º (con desc.)



343818

Según el procedimiento descrito en el ejemplo 18, se obtienen los siguientes compuestos:

Ej. No.	Compuesto	Rendimiento	P. de F.
395	Clorhidrato de 3-dialilamino-4-metil-sidnonimina	71% del teor.	110-112° (desc.)
	Clorhidrato de 3-dialilamino-4-etil-sidnonimina	72% del teor.	94-96° (desc.)

Ejemplo 21

3-piperidino-N⁶-acetil-sidnonimina

400 A una solución de 25 ml de anhídrido acético en 5 ml de piridina se le añaden 2,5 g (0,0125 moles) de clorhidrato de 3-piperidino-sidnonimina. La mezcla es calentada a 30° hasta que se disuelve por completo y se deja reposar a temperatura ambiente durante 3 horas y a 5° durante 2 días. Los

405 cristales que se separan después de este tiempo se separan por filtración. Las aguas madres se evaporan a sequedad y la resina que queda se cristaliza en metanol/éter. Las dos fracciones cristalizadas son idénticas y dan 1,96 g (33% basado en el clorhidrato de hidrazina empleado) de 3-piperidino-N⁶-

410 acetil-sidnonimina de p. de f. 175° (con desc.)

Ejemplo 22

Clorhidrato de 3-dimetilamino-N⁶-etoxicarbonil-sidnonimina

Una mezcla de 16,5 g (0,1 moles de clorhidrato de 3-dimetilamino-sidnonimina y 200 ml de piridina es enfriada



343818

415 a 10º y mezclada gota a gota con 16,5 g (0,10 moles) de
cloroformiato de etilo. Se deja que la temperatura suba
primero a 5º y luego a la ambiente, y a temperatura ambien
te, se agita durante 3 horas. Se añaden 500 ml de agua y
la solución es extraída con cloroformo. Los extractos clo-
420 rofórmicos se secan sobre sulfato sódico y se evaporan a
sequedad con vacío. El residuo es recogido en isopropanol/
éter. La solución es dejada reposar a -10º y los cristales
separados son filtrados. Se obtienen 16 g (34%) del clor-
hidrato de 3-dimetil-amino-N⁶-etoxi-carbonil-sidnonimina,
425 de p. de f. 155º (con desc.)

Ejemplo 23

3-dimetilamino-N⁶-5-nitrofurooil-sidnonimina

A 150 ml de piridina se les añaden 12 g (0,07 moles)
de clorhidrato de 3-dimetil-amino-sidnonimina y 17,5 g
430 (0,1 moles) de cloruro de 5-nitrofuroilo. Se deja reposar
la mezcla durante 3 horas y media a temperatura ambiente
y luego durante la noche a 0º. Después, se destruye el
cloruro de ácido en exceso añadiendo 25 ml de agua y la
solución es distribuida entre 100 ml de agua y 200 ml de
435 cloroformo. Las dos fases se separan y la fase acuosa es
extraída cuatro veces con 150 ml de cloroformo cada vez.
Las soluciones clorofórmicas reunidas se secan y el disol-
vente se elimina con vacío. La resina que queda se cristaliza



343818

440 en acetonitrilo/éter. Se obtiene la 3-dimetilamino-N^o-5-nitrofuroil-sidnonimina con un rendimiento de 12,2 g (=43% del teórico) de p. de f. 218-219^o (en acetonitrilo/éter; con desc.)

De acuerdo con el procedimiento arriba descrito, se obtuvieron los compuestos siguientes:

445	Ej. No.	Compuesto	Rendimiento	P. de F.
	24	Clorhidrato de 3-dialilamino-N ^o -acetil-sidnonimina	36% del teor.	108-109 ^o (desc.)
	25	Clorhidrato de 3-hexametilenoisino-N ^o -benzoil-sidnonimina	32% del teor.	149-150 ^o (desc.)
450	26	Clorhidrato de 3-metil-alfa-metilbencilamino-N ^o -nicotinoil-sidnonimina	45% del teor.	176 ^o (desc.)
	27	Clorhidrato de 3-dimetilamino-N ^o -fenilpropionil-sidnonimina	35% del teor.	153-154 ^o (desc.)
455	28	Clorhidrato de 3-piperidino-N ^o -etoxicarbonil-sidnonimina	32% del teor.	139-141 ^o (desc.)
	29	Clorhidrato de 3-dialilamino-4-etil-N ^o -etoxi-carbonil-sidnonimina	47% del teor.	95-96 ^o (desc.)
460	30	Clorhidrato de 3-dimetilamino-N ^o -acetil-sidnonimina	54% del teor.	174 ^o (desc.)
	31	Metioduro de 3-piperidino-N ^o -acetil-sidnonimina	31% del teor.	96-97 ^o (desc.)
465	32	Clorhidrato de 3-(1-acetilhomopiperazino)-N ^o -acetil-sidnonimina	31% del teor.	179 ^o (desc.)
	33	Clorhidrato de 3-dimetilamino-N ^o -benzoil-sidnonimina	60% del teor.	178 ^o (desc.)
470	34	Clorhidrato de 3-dimetilamino-N ^o -o-clorobenzoil-sidnonimina	67% del teor.	167-168 ^o (desc.)



343818

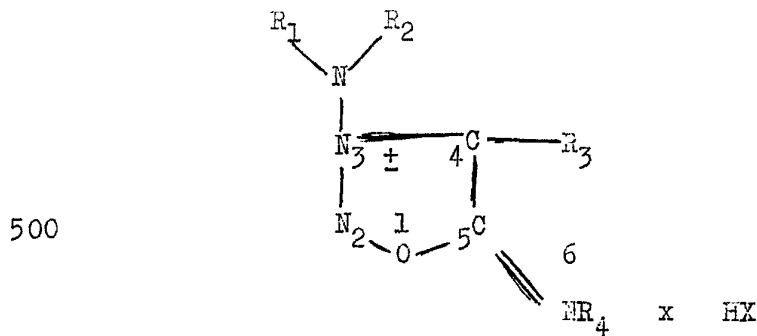
	35	Clorhidrato de 3-dimetilamino- N ^o -p-clorobenzoil-sidnonimina	62% del teor.	184-185g (desc.)
	36	Clorhidrato de 3-dimetilamino- N ^o -o-metil-benzoil-sidnonimina	63% del teor.	160-162g (desc.)
475	37	Clorhidrato de 3-dimetilamino- N ^o -ciclohexil-carbonil-sidnoni- mina	59% del teor.	187g (desc.)
480	38	Clorhidrato de 3-dimetilamino- N ^o -ciclopropilcarbonil-sidnoni- mina	48% del teor.	181-184g (desc.)
	39	Clorhidrato de 3-dimetilamino- N ^o -nicotinoil-sidnonimina	57% del teor.	198-199g (desc.)
485	40	Clorhidrato de 3-dimetilamino- N ^o -butil-terc.-acetil-sidnoni- mina	49% del teor.	168g (desc.)
	41	Clorhidrato de 3-morfolino-N ⁶ - ciclohexil-n-carbonil-sidnoni- mina	61% del teor.	187g (desc.)

490 Esta solicitud corresponde a la presentada en Alemania el 9 de Agosto de 1966 bajo el número B 88 408 se acoge a los beneficios del artículo 51 del Vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial y del artículo 4º del Convenio de la Unión.

REIVINDICACIONES

=====

495 1).- Procedimiento para la obtención de nuevas 3-amino-sidnoniminas sustituidas de fórmula general

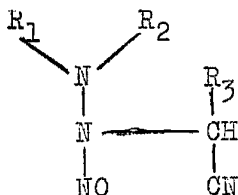


343818



505 en la cual R_1 y R_2 que pueden ser iguales o diferentes re-
presentan grupos alcoholilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalco-
hilo, arilo o aralcoholilo, que pueden además estar sustitui-
dos por átomos de halógeno, $CH-$, CF_3- , alcoholilo, dialcoholila-
mino, dialcoholilamino-alcoholilo, hidroxilo, alcoxi, aciloxi,
510 acilo o hidroxialcoholilo o un grupo oxidimetileno o uno metil-
enodioxi, o un anillo heterocíclico unido a través de una ca-
dena de alcoholileno al átomo de nitrógeno del grupo 3-amino,
o que pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno, un sis-
tema anular heterocíclico, que puede contener opcionalmente
otros heteroátomos y, opcionalmente, estar sustituido por
uno o más átomos de halógeno, grupos hidroxilo o grupos alco-
hilo inferior, alcoxi, acilo, aciloxi, hidroxialcoholilo, al-
515 coxialcoholilo o halógenoalcoholilo o un grupo arilo o aralco-
hilo, R_3 representa hidrógeno, un grupo alcoholilo o un grupo
aralcoholilo, R_4 representa hidrógeno o el grupo COR_5 , R_5 re-
presenta un grupo alcoholilo o alcoxi u, opcionalmente un gru-
po arilo, aralcoholilo o heterocíclico sustituido y X repre-
520 senta el anión de un ácido enérgico, que comprende convertir
un N-nitroso-amino-acetonitrilo sustituido de fórmula general

525

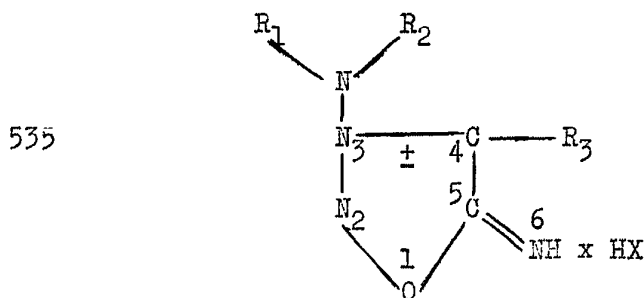


343818



530 en que R₁, R₂ y R₃ tienen los significados antes indicados, por tratamiento con un agente de ciclación, en la correspondiente sidnonimina sustituida, convertir opcionalmente ésta última en una sal por adición de ácido y acilar en el átomo de nitrógeno 6, si es preciso, en la forma usual.

2).- Procedimiento para la obtención de nuevas 3-amino-sidnoniminas sustituidas de fórmula general



540 donde R₁ y R₂ que pueden ser iguales o diferentes, representan grupos alcohilo, alquenoilo, alquinilo, cicloalcohilo, arilo, o aralcohilo, que pueden además estar sustituidos por átomos de halógeno, CN-, CF₃, alcohilo, dialcoholamino, dialcoholaminoalcohilo, hidroxilo, alcoxi, aciloxi, acilo o hidroxialcohilo o por un grupo oxidimetileno o uno metilendioxi, o un anillo heterocíclico unido a través de una cadena de alcoholeno al átomo de nitrógeno del grupo 3-amino, o que pueden formar junto con el átomo de nitrógeno un sistema anular heterocíclico, que opcionalmente puede comprender otros heteroátomos y opcionalmente puede estar sustituido por uno o más átomos de halógeno grupos hidroxilo o grupos alcohilo inferior, alcoxi, acilo, aciloxi hidroxialcohilo, alcoxialcohilo

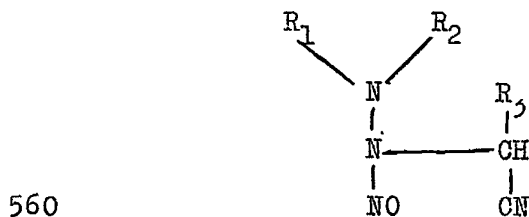
545

550



343818

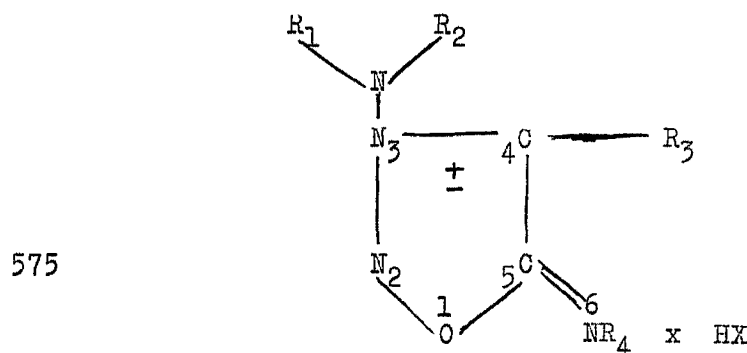
o halógeno alcoholo o por un grupo arilo o aralcoholo, R₃ representa hidrógeno, un grupo alcoholo o aralcoholo, y X representa el anión de un ácido enérgico que comprende convertir un N-nitroso-amino-acetonitrilo sustituido de fórmula general.



565 en la que R₁, R₂ y R₃ tienen los significados antes mencionados, por tratamiento con un agente de ciclación, en la correspondiente sidnonimina sustituida y convertir la misma, si se desea en una sal por adición de ácido, de la manera usual.

3).- Procedimiento, según la reivindicación 1ª que comprende usar como agente de ciclación un haluro de hidrógeno o un anhídrido de ácido

570 4).- Procedimiento para la obtención de nuevas 3-amino-sidnoniminas sustituidas de fórmula general





343818

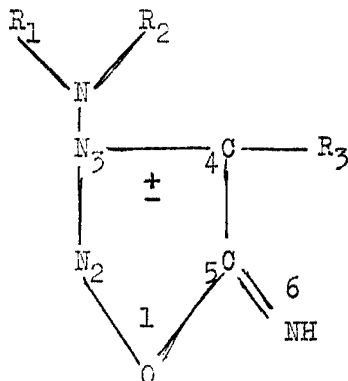
donde R_1 y R_2 que pueden ser iguales o diferentes, representan grupos alcoholilo, alquenoilo, alquinilo, cicloalcoholilo, arilo o aralcoholilo, que pueden además estar sustituidos por

590 átomos de halógeno, $CN-$, CF_3- , alcoholilo, dialcoholilamino, dialcoholilaminoalcoholilo, hidroxilo, alcoxi, aciloxi, acilo o hidroxialcoholilo o por un grupo oxidimetileno o uno metileno-

585 dioxi, o un anillo heterocíclico unido a través de una cadena de alcoholileno al átomo de nitrógeno del grupo 3-amino, o que pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno, un sistema anular heterocíclico que, opcionalmente, puede comprender otros heteroátomos y, opcionalmente, puede estar sustituido por uno o más átomos de halógeno, grupos hidroxilo o grupos alcoholilo inferior, alcoxi, acilo, aciloxi, hidroxialcoholilo, alcoholilalcoholilo o halógenoalcoholilo o un grupo arilo o aralcoholilo, R_3 representa hidrógeno, un grupo alcoholilo o aralcoholilo, R_4 representa el grupo COR_5 , R_5 representa un grupo alcoholilo o alcoxi o un grupo arilo, aralcoholilo o heterocíclico opcionalmente sustituido, y X representa el anión de un ácido enérgico, que comprende acilar un compuesto de fórmula general

595

600





343818

donde R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados antes mencionados o una de sus sales por adición de ácido en el átomo de nitrógeno 6 en la forma usual.

60b

5).- Procedimiento según la reivindicación 4^a, que comprende usar como agente de acilación un haluro de ácido, un anhídrido de ácido o un haluro de éster de ácido fórmico.

6).- "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVAS 3-AMINO-SILDNONIMINAS SUSTITUIDAS"

610

Esta memoria consta de 26 hojas foliadas y mecanografiadas por un solo lado de sus caras.

Madrid, 4 de Agosto de 1967.