



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

10 ES	11	NUMERO	462890	10 A1
	21	FECHA DE PRESENTACION		

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
P 26 44 820.4	5 Octubre 1976	Alemania
P 27 27 550.9	18 Junio 1977	Alemania

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D, A61K	

54 TITULO DE LA INVENCION
"Procedimiento para la preparación de 1-(N-acil-carbamoil)-2-cia naziridinas con efecto cancerostático y estimulador de inmunidad"

71 SOLICITANTE (S)
Boehringer Mannheim GmbH.
DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Mannheim-Waldhof (Alemania)
72 INVENTOR (ES)
Dr.phil.Herbert Berger, Dr.phil.Rudi Gall, Dr.rer.nat Wolfgang Kampe, Dr.rer.nat. Uwe Bicker y Dr.med.Gottfried Hebold.
73 TITULAR (ES)
74 REPRESENTANTE
Carlos Fernández Candelas

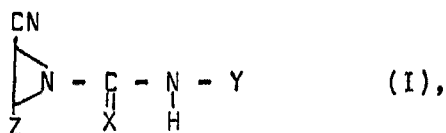
De la patente económica de la República Democrática Alemana 110.492 es sabido que 1-acil-2-cianaziridinas son activas como agentes citostáticos. La 1-carbamoil-2-cianaziridina mencionada a modo de ejemplo produce en el caso de administración por vía intravenosa a ratas un intenso aumento de los leucocitos, mientras que el número de los eritrocitos permanece casi inalterado. Además, se observa una considerable reproducción de las células de bazo formadoras de anticuerpos. Por lo tanto, este producto es utilizable también como agente terapéutico estimulador de inmunidad en el caso de ataque por microorganismos patógenos, tal como por ejemplo en el caso de infecciones por bacterias, virus, hongos y protozoos (solicitud de patente alemana federal P 25 28 460.0). Sin embargo, la escasa estabilidad de esta sustancia en solución y la total inactividad en el caso de administración por vía oral se manifiestan como graves desventajas de este agente.

Por lo tanto, se estableció la misión de encontrar un agente terapéutico cancerostático y estimulador de inmunidad, que al tiempo que tenga una actividad igual o acrecentada y una menor toxicidad sea más estable, y por lo tanto, pueda ser administrado de modo más sencillo, preferiblemente por vía oral.

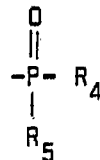
Se ha encontrado ahora que un grupo de derivados de la 1-carbamoil-2-cianaziridina, a saber los compuestos sustituidos en el nitrógeno carbamoílico con un grupo acilo adicional, en los cuales el oxígeno carbamoílico puede es -

tar reemplazado eventualmente también por azufre, resuelven esta misión.

Es objeto del presente invento, por lo tanto, un procedimiento para la preparación de 1-(N-acil-carbamoil)-
5 2-cianaziridinas de la fórmula general I

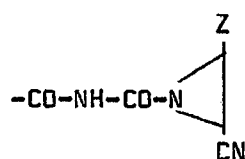


en la que X representa un átomo de oxígeno o azufre; Z re -
presenta hidrógeno, un grupo alcoholo inferior con 1 a 4 -
átomos de carbono o un grupo fenilo e Y representa el grupo
10 -CO-R₁, -SO₂-R₂, -SO-R₃, -S-R₃ ó

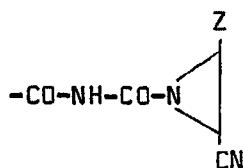


en que R₁ significa hidrógeno, un grupo nitrilo, un grupo -
alcoxi, alcoxycarbonilo o N,N-dialcoholaminocarbonilo infe-
rior, un grupo N-alcohol-N-fenil-amino o N,N-dialcoholamino
inferior; un grupo alcoholo saturado o insaturado, que even-
15 tualmente puede estar sustituido una o varias veces con ha-
lógeno, con nitrilo o con un grupo N-acilamino, N,N-dialco-
hilamino, alcoxi, alcoxycarbonilo, aciloxi, N,N-dialcoholami-
nocarboniloxi, alcoholisulfonilo o alcoholmercapto infe -
rior, o un grupo fenilo o naftilo, fenilmercapto o fenilo -
20 xi, eventualmente sustituido con halógeno, nitro, fenilo, -
alcoholo, alcoxi o alcoholmercapto inferior, un grupo dial-
coxifosforiloxi o dialcoxifosfono inferior, un grupo ciclo-

alcoholo, N-succinimido o N-ftalimido, o un radical heterocíclico aromático eventualmente sustituido una o varias veces con halógeno, nitro, fenilo, nitrilo, trifluorometilo o un grupo alcoholo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcoholisulfonilo, alcoholmercapto o aciloxi inferior, o el radical



un radical fenilo, fenoxi o naftaleno eventualmente hidrogenado, que puede estar sustituido eventualmente una o varias veces con halógeno, trifluorometilo, sulfamoilo, nitro, nitrilo, fenilo o un grupo alcoholo, N-acilamino, alcoholmercapto, alcoholisulfonilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalcoholo, N,N-dialcoholamino, N,N-dialcoholaminocarbonilo, N,N-dialcoholaminocarbonilalcoholo, acilo, aciloxi o aciloxialcoholo inferior, un grupo metilendioxi, o con el radical

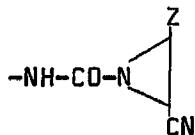


o un radical cicloalcoholo o un radical heterocíclico saturado o aromático, que eventualmente puede estar sustituido una o varias veces con halógeno, nitro, nitrilo, trifluorometilo, fenilo o un grupo alcoholo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcoholmercapto, aciloxi o alcoholisulfonilo inferior;

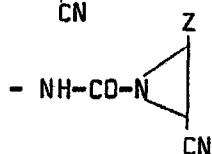
R_2 significa un grupo alcoholo inferior, saturado o insatu-

rado, que eventualmente puede estar sustituido una o varias veces con átomos de halógeno, un grupo alcoxycarbonilo o - aciloxi inferior, un grupo cicloalcoholo, un grupo amino, un grupo dialcoholamino inferior, un grupo fenilo, que eventual

5 mente puede estar sustituido una o varias veces con un grupo alcoholo o alcoxi inferior, halógeno o un grupo nitro, o con el radical



o significa el radical

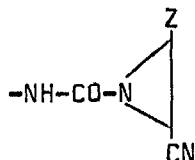


10 o un radical heterocíclico saturado o aromático que, eventualmente, puede estar sustituido una o varias veces con halógeno, nitro, nitrilo, trifluorometilo, fenilo, o un grupo alcoholo, alcoxi, alcoholisulfonilo, aciloxi, alcoholmercapto o alcoxycarbonilo inferior;

15 R_3 significa un grupo alcoholo inferior o trifluorometilo o un grupo fenilo, que eventualmente puede estar sustituido una o varias veces con un grupo alcoholo, aciloxi, alcoholmercapto, alcoholisulfonilo, alcoxycarbonilo o alcoxi inferior, con halógeno, o con un grupo trifluorometilo o nitro;

20 y

R_4 y R_5 que son iguales o diferentes, significan radicales alcoholo o alcoxi inferiores o radicales fenilo o fenoxi - eventualmente sustituidos con halógeno, grupos alcoholo o alcoxi inferior, o significan el radical



pudiendo formar R_4 y R_5 también conjuntamente un grupo alcohilendioxi inferior con 1 a 4 átomos de carbono; sus sales farmacológicamente compatibles, un procedimiento para la -
 5 preparación de los mismos y agentes farmacéuticos, que contienen estas sustancias.

Como 1-(N-acil-carbamoil)-2-cianaziridinas de la fórmula general I se han de entender en el sentido del invento compuestos N-acílicos, cuyos radicales acilo se derivan de ácidos carboxílicos, sulfónicos, sulfínicos, sulfénicos, fosfónicos y fosfóricos.
 10

Si no se indica por separado, un grupo alcohol inferior de los sustituyentes R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 por sí solo o en combinaciones, tales como por ejemplo los grupos alcoxi, alcoxicarbonilo, alcoholmercapto, alcoholulfonilo, N-alcoholamino, N,N-dialcoholamino, aciloxi, N-acilamino, diglicoxifosforiloxi o dialcoxifosfono, significa un grupo con 1 a 6 átomos de carbono, preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono, que es de cadena recta o ramificada, pero significa -
 15 especialmente el grupo metilo o etilo.
 20

Un grupo acilo inferior de los sustituyentes R_1 , R_2 y R_3 significa por sí solo o en combinaciones, tales como por ejemplo aciloxi o N-acilamino, el radical de un ácido orgánico, habiéndose de mencionar en general ácidos alcoholcarboxílicos, ácidos arilcarboxílicos y correspondientes -
 25

ácidos sulfónicos; no obstante, se prefieren los radicales acetilo y benzóilo.

Un grupo alcoholo de cadena recta o ramificada, saturado o insaturado, de los sustituyentes R_1 y R_2 , que eventualmente también está sustituido, puede constar de 1 a 12 átomos de carbono. No obstante, para el grupo alcoholo saturado sustituido entra en consideración preferentemente el grupo $-CH_2-$ y $-CH_2-CH_2-$, y para un grupo alcoholo insaturado sustituido entra en consideración el grupo $-CH=CH-$.

Como halógeno se entiende en el marco de esta solicitud flúor, cloro, bromo y yodo, pero preferiblemente flúor y cloro.

Grupos cicloalcoholo de los sustituyentes R_1 y R_2 son preferiblemente los grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

Como radicales heterocíclicos saturados de los sustituyentes R_1 y R_2 se han de entender sistemas de anillos de 5 - 6 miembros con uno o varios heteroátomos, tales como oxígeno, azufre o nitrógeno, que eventualmente puede estar sustituido además con un grupo alcoholo inferior. Se prefieren los radicales pirrolidino, piperidino, piperazino y morfolino.

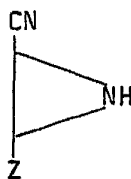
Como radicales heterocíclicos aromáticos de los sustituyentes R_1 y R_2 han de entenderse preferiblemente sistemas de anillos de 5-6 miembros con uno o varios heteroátomos tales como oxígeno, azufre o nitrógeno eventualmente alcoholado, que también pueden estar condensados con

un anillo bencénico.

Compuestos heteroaromáticos preferidos son furano, tiofeno, tiazol, imidazol, pirazol, pirrol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, benzotiofeno, benzofurano, benzotiazol, indol, isoxazol y quinoleína. Radicales heterocíclicos sustituidos preferidos, en el sentido del invento, son los radicales 1-metil-3-nitro-pirazol, 2-metil-tiazol, 1-metil-5-nitro-imidazol, 3-cianopiridina, 2-metil-benzotiazol, 2-nitro-furano, 2-metilsulfonil-furano, 2-cloro-piridina, 3-metoxi-piridazina, 3-metilmercapto-piridazina, 2,3-diclorotiofeno, 4-etoxi-carbonil-piridina, 3-nitro-tiofeno, 2-metil-tiofeno y 3-fenil-5-metil-isoxazol.

Como un radical naftilo hidrogenado ha de entenderse preferiblemente el grupo tetrahidronaftaleno.

La preparación de los compuestos según el invento se efectúa preferiblemente por reacción de 2-cianaziridinas de la fórmula II

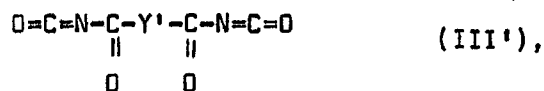


(II),

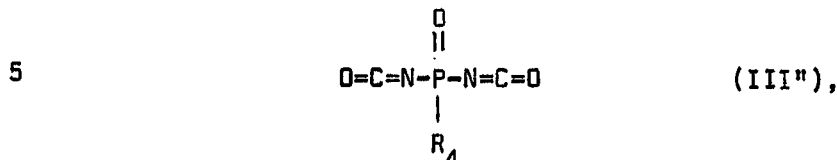
en la que Z tiene el significado antedicho, con isocianatos o isotiocianatos de la fórmula III



en la que X e Y tienen los significados anteriores o con diisocianatos de la fórmula general III',



en la que Y' representa un grupo alcohol inferior con 1 a 12 átomos de carbono o un grupo fenileno, o con diisocianatos de la fórmula III''



en que R₄ tiene el significado antedicho, en un disolvente inerte.

Las 2-cianaziridinas sustituidas en posición 3 de la fórmula general II pueden ser preparadas según métodos en sí conocidos, preferiblemente sometiendo a bromación correspondientes acrilonitrilos sustituidos en posición 3 y haciendo reaccionar con amoníaco los 2,3-dibromopropionitrilos obtenidos.

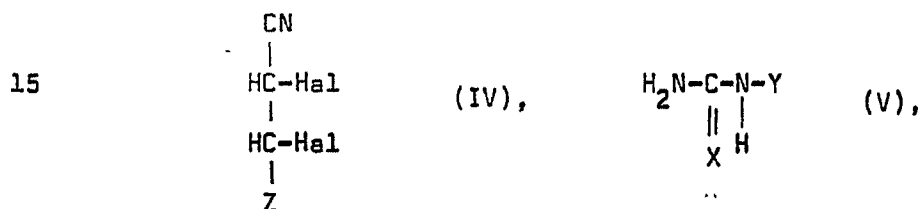
Los acil-isocianatos o acil-isotiocianatos de la fórmula general III empleados, son en parte nuevos compuestos que son preparados según procedimientos en sí conocidos. Para la preparación de los acil-isocianatos se hace reaccionar preferiblemente la correspondiente amida de ácido con cloruro de oxalilo en un disolvente inerte, tal como por ejemplo cloruro de metileno o cloruro de etileno, en general por puesta en ebullición a reflujo. Otro método de preparación parte del correspondiente cloruro de ácido, que luego es hecho reaccionar con isocianato de plata. Los acil-isotiocianatos son preparados preferiblemente por reacción -

del correspondiente cloruro de ácido con un tiocianato, - por ejemplo tiocianato de potasio.

Como disolventes inertes entran en consideración. por ejemplo, hidrocarburos aromáticos, tales como tolueno y benceno o éteres, tales como dietiléter o dioxano o tetrahydrofurano. La reacción se efectúa a temperaturas de 0 a 100°C o en el punto de ebullición del disolvente, pero normalmente se lleva a cabo a la temperatura ambiente, a la que aquélla discurre de modo satisfactorio.

Además de ello, los compuestos pueden ser preparados basándose en las siguientes reacciones.

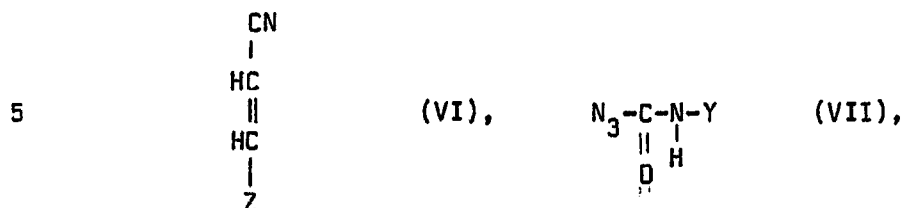
1. Reacción de un α - β -dihalogenopropionitrilo de la fórmula IV con una acilurea o acil-tiourea de la fórmula V



en las que Z, X e Y tienen los significados arriba mencionados y Hal representa un átomo de cloro o bromo, en presencia de un agente fijador de ácidos, por ejemplo de una amina terciaria o un hidróxido o carbonato de metal alcalino o alcalino-térreo. La reacción se efectúa en un disolvente inerte, por ejemplo en hidrocarburos aromáticos, éteres, dimetilformamida o dimetilsulfóxido entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente. Se prefiere como disolvente un exceso de la amina ter-

ciaria, que al mismo tiempo sirve como agente fijador de ácidos.

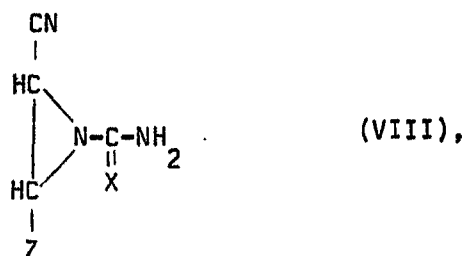
2. Reacción de un acrilonitrilo de la fórmula - VI con una azida de la fórmula VII



en las que Z e Y tienen los significados antedichos.

La reacción se efectúa preferiblemente mediante calentamiento en seco de la mezcla de reacción, formándose a partir de la azida VII, con separación de nitrógeno, - el correspondiente nitreno, que luego es condensado con - el acrilonitrilo VI.

3. Reacción de 1-carbamoil-2-cianaziridinas de la fórmula VIII



en la que Z y X tienen los significados antedichos, con - derivados activos del ácido HOY, en que Y tiene el significado anterior, en las mismas condiciones que en el modo de procedimiento 1. Como derivados de ácidos activos en - tran en consideración especialmente los halogenuros, las imidazolidas, los enhídridos y los ésteres de ácidos.

4. Reacción de 2-cianaziridinas de la fórmula IX



en la que Z tiene el significado antedicho, con derivados carbamoílicos de la fórmula X



5 en la que X e Y tienen los significados antedichos y V re presenta un radical activador.

Como radical activador entran en consideración por ejemplo un átomo de halógeno. Por lo demás, la reac -
 ción se efectúa en las mismas condiciones que en el modo
 10 de procedimiento 1.

Para la transformación de los compuestos de la fórmula general I en sales farmacológicamente inocuas se hacen reaccionar éstas preferiblemente con bases inorgáni -
 cas u orgánicas, tales como por ejemplo con metilato de -
 15 sodio o hidróxido de sodio.

Además, son objeto del invento todos los com -
 puestos estereoisómeros del compuesto de la fórmula I, que resultan a causa de los dos átomos de carbono asimétricos así como de los átomos de nitrógeno.

20 Los nuevos compuestos de la fórmula I de acuer -
 do con el invento, tienen intensas propiedades estimulado

ras da inmunidad y cancerostáticas. Conducen además de ello a una excitación de la médula ósea con formación acrecentada de células de la serie eritropoyética y arrastre de estas células por la vía sanguínea periférica. Los nuevos compuestos son utilizables por lo tanto, como sustancias activas en medicamentos contra infecciones de bacterias y de virus así como en calidad de agentes cancerostáticos.

Para la preparación de agentes farmacéuticos con efecto estimulador de inmunidad y cancerostático, las sustancias activas de la fórmula I son mezcladas de manera en sí conocida con sustancias excipientes farmacéuticamente apropiadas y son moldeadas por ejemplo como tabletas o grageas, o son suspendidas y disueltas, con adición de sustancias auxiliares adecuadas, en agua o en aceite, tal como por ejemplo aceite de oliva, y son envasadas en cápsulas enchufables. Dado que la sustancia activa se descompone parcialmente en los jugos gástricos, las formas de preparados orales son provistas preferiblemente con un revestimiento soluble sólo en el medio alcalino del intestino delgado, o se les agrega una sustancia excipiente adecuada, tal como por ejemplo un ácido graso superior o carboximetilcelulosa. Sustancias excipientes sólidas son, por ejemplo, almidón, lactosa, mannita, metilcelulosa, talco, ácidos silícicos altamente dispersos, ácidos grasos de elevado peso molecular, (tales como ácido esteárico), gelatina, agar-agar, fosfato de calcio, estearato de magnesio, grasas animales y vegetales y polímeros sólidos de alto peso molecu-

lar (tales como polietilenglicoles); preparados apropiados para administración por vía oral pueden contener en caso deseado sustancias saporíferas y edulcorantes.

Como medio para inyección entran en utilización preferiblemente agua, que contiene los aditivos usuales - en el caso de soluciones para inyección, tales como agentes estabilizadores, inductores de disolución, tampones y sustancias para regular la presión osmótica. Tales aditivos son, por ejemplo, tampones de fosfato o carbonato, me
 10 tanol, formadores de complejos (tales como ácido etilendiaminotetraacético y sus sales no tóxicas), polímeros de alto peso molecular (tales como poli(óxido de etileno)líquido) para la regulación de la viscosidad y cloruro de sodio, mannita, etc., para la regulación de la presión os
 15 mótica.

Se prefieran en el sentido de la presente soli
 citud, aparte de los compuestos mencionados en los ejemplos los siguientes:

1-(N-trifluoroacetyl-carbamoyl)-2-cianaziridina
 20 1-(N-ciclopentanocarbonil-carbamoyl)-2-cianaziridina
 1-(N-trifluorometilsulfonyl-carbamoyl)-2-cianaziridina
 1-(N-metilsulfonyl-tiocarbamoyl)-2-cianaziridina
 1-(N-fenilsulfonyl-tiocarbamoyl)-2-cianaziridina
 1-(N-para-cianobenzoil-carbamoyl)-2-cianaziridina
 25 1-(N-cicloheptanocarbonil-carbamoyl)-2-cianaziridina
 1-(N-ciclooctanocarbonil-carbamoyl)-2-cianaziridina
 1-(N-ciclohexilsulfonyl-carbamoyl)-2-cianaziridina

- 1- \overline{N} -(tienil-2-sulfonil)-carbamoil $\overline{7}$ -2-cianaziridina
 1-(N-acetilglicil-carbamoil)-2-cianaziridina
 1-(N-para-dimetilaminobenzoil-carbamoil)-2-cianaziridina
 1-(N-meta-sulfamoilbenzoil-carbamoil)-2-cianaziridina
 5 1-(N-sulfamoil-carbamoil)-2-cianaziridina
 1-(N-dimetilsulfamoil-carbamoil)-2-cianaziridina
 1-(N-piperidinosulfonil-carbamoil)-2-cianaziridina
 1-(N-morfolinosulfonil-carbamoil)-2-cianaziridina
 1-(N-fenilsulfenil-carbamoil)-2-cianaziridina
 10 1-(N-formil-carbamoil)-2-cianaziridina
 1-(N-cianocarbonil-carbamoil)-2-cianaziridina
 Succinil-bis- $\overline{1}$ -(N-carbamoil)-2-cianaziridina $\overline{7}$
 1-(N- α -naftilacetil-carbamoil)-2-cianaziridina
 1-(N- α -furilacetil-carbamoil)-2-cianaziridina
 15 1-(N- α -tienilacetil-carbamoil)-2-cianaziridina
 1-(N-para-clorofenilacetil-carbamoil)-2-cianaziridina
 1-(N-meta-tolilacetil-carbamoil)-2-cianaziridina
 1-(N-ftalimidoacetil-carbamoil)-2-cianaziridina
 1-(N-3-meta-nitrofenilecriciloil-carbamoil)-2-cianaziridina
 20 1- \overline{N} -(2-metiltiazol-5-carbonil)-carbamoil $\overline{7}$ -2-cianaziridina
 1- \overline{N} -(5-nitro-1-metil-2-imidazolcarbonil)-carbamoil $\overline{7}$ -
 2-cianaziridina
 1- \overline{N} -(3-cianopiridin-5-carbonil)-carbamoil $\overline{7}$ -2-cianaziridina
 25 dina
 1-(N-3- α -furilacriciloil-carbamoil)-2-cianaziridina
 1-(N-dietilaminocarbonil-carbamoil)-2-cianaziridina
 1-(N-fenilmercaptoacetil-carbamoil)-2-cianaziridina

- 1- \sqrt{N} -(4-bifenilacetil)-carbamoil $\sqrt{7}$ -2-cianaziridina
- 1- \sqrt{N} -(quinolesin-2-carbonil)-carbamoil $\sqrt{7}$ -2-cianaziridina
- Tereftaloil-bis- $\sqrt{1}$ -(N-carbamoil)-2-cianaziridina $\sqrt{7}$
- 5 1- \sqrt{N} -(dimetoxifosforiloxiacetil)-carbamoil $\sqrt{7}$ -2-cianaziridina
- 1- \sqrt{N} -n-butilmercaptoacetil-carbamoil)-2-cianaziridina
- 1- \sqrt{N} -(dimetilaminocarboniloxiacetil)-carbamoil $\sqrt{7}$ -2-cianaziridina
- 1-(N-dimetoxifosfonoacetil-carbamoil)-2-cianaziridina
- 10 1-(N-cianacetil-carbamoil)-2-cianaziridina
- 1-(N-dimetilaminoacetil-carbamoil)-2-cianaziridina
- 1-(N-para-metoxifenilacetil-carbamoil)-2-cianaziridina
- 1- \sqrt{N} -(2-metilbenzotiazol-6-carbonil)-carbamoil $\sqrt{7}$ -2-cianaziridina
- 15 1- \sqrt{N} -(3-fenil-5-metil-isoxazol-4-carbonil)-carbamoil $\sqrt{7}$ -2-cianaziridina
- Bis- $\sqrt{1}$ -(N-carbamoil)-2-cianaziridina $\sqrt{7}$ -sulfona
- 1- \sqrt{N} -(piperidinocarbonil)-carbamoil $\sqrt{7}$ -2-cianaziridina
- 20 1- \sqrt{N} -(N-metil-N-fenilaminocarbonil)-carbamoil $\sqrt{7}$ -2-cianaziridina
- 1-(N-para-acetamidobenzoil-carbamoil)-2-cianaziridina
- 1-(N-dimetilaminooxalil-carbamoil)-2-cianaziridina
- 1-(N-dietilaminocarboniloxiacetil-carbamoil)-2-cianaziridina
- 25 1-(N-para-metilmercaptofenilacetil-carbamoil)-2-cianaziridina
- 1-(N-succinimidoacetil-carbamoil)-2-cianaziridina
- 1- $\{N-\sqrt{3}$ -(5-nitro-2-furil)-acriloil $\sqrt{7}$ -carbamoil $\}$ -2-cianaziridina
- 30 1- $\{N-\sqrt{3}$ -(5-metilsulfonil-2-furil)-acriloil $\sqrt{7}$ -carbamoil $\}$ -2-cianaziridina

- 1- \sqrt{N} -(2-cloropiridin-6-acetil)-carbamoil \int -2-cianaziridina
- 1- \sqrt{N} -(5-metilsulfonil-2-furil)-carbamoil \int -2-cianaziridina
- 5 1- \sqrt{N} -(3-metoxi-piridazin-6-carbonil)-carbamoil \int -2-cianaziridina
- 1-(N-meta-clorofenilsulfenil-carbamoil)-2-cianaziridina
- 1-(N-para-metilfenilsulfenil-carbamoil)-2-cianaziridina
- 1-(N-para-nitrofenilsulfenil-carbamoil)-2-cianaziridina
- 10 1-(N-para-metilfenilsulfinil-carbamoil)-2-cianaziridina
- 1- \sqrt{N} -(2,3-diclorotiofen-5-sulfonil)-carbamoil \int -2-cianaziridina
- 1- \sqrt{N} -(4-etoxicarbonilpiridin-6-sulfonil)-carbamoil \int -2-cianaziridina
- 15 1- \sqrt{N} -(3-nitro-tiofen-5-sulfonil)-carbamoil \int -2-cianaziridina
- 1- \sqrt{N} -(2-metil-tiofen-5-sulfonil)-carbamoil \int -2-cianaziridina
- 1-(N-etilendioxifosforil-carbamoil)-2-cianaziridina
- 20 1- \sqrt{N} -(3-metilmercapto-piridazin-6-carbonil)-carbamoil \int -2-cianaziridina
- 1- \sqrt{N} -(para-N,N-dietylaminocarbonil-benzoil)-carbamoil \int -2-cianaziridina
- 1-(N-para-acetilbenzoil-carbamoil)-2-cianaziridina
- 25 1-(N-para-benzoilbenzoil-carbamoil)-2-cianaziridina
- 1-(N-para-acetoxietilbenzoil-carbamoil)-2-cianaziridina
- 1-(N-para-metoxicarboniletilbenzoil-carbamoil)-2-cianaziridina

El invento es explicado con mayor detalle por -

30 medio de los siguientes ejemplos:

EJEMPLO 1.1-(N-acetil-carbamoil)-2-cianaziridina

1,76 g de 2-cianaziridina, disueltos en 18 ml de to
lueno absoluto, se mezclan gota a gota en aproximadamente 10
5 minutos con una solución de 2,2 g de acetilisocianato con 8
ml de tolueno (entre 20 y 30°C con agitación), se continúa -
agitando a la temperatura ambiente durante alrededor de 30 -
minutos, se filtra con succión el precipitado obtenido, se -
lava con tolueno y se le tritura con éter absoluto, la sustan
10 cia bruta así obtenida (3,6 g, punto de fusión 139/142°C) se
disuelve en aproximadamente 360 ml de acetato de etilo calien
te a 50°C, se trata con carbón activo, el filtrado transparen
te en acetato de etilo se concentra por evaporación en vacío
y el residuo de concentración por evaporación se tritura con
15 éter absoluto. De esta manera se obtienen 2,9 g de 1-(N-ace
til-carbamoil)-2-cianaziridina de punto de fusión 139/142°C.

EJEMPLO 21-(N-pivaloil-carbamoil)-2-cianaziridina

A una solución de 3 g de trimetilacetilisocianato -
20 en 40 ml de tolueno absoluto se añade gota a gota, entre 20
y 30°C, una solución de 1,61 g de 2-cianaziridina en 30 ml -
de tolueno, se agita posteriormente durante 1 hora a la tem
peratura ambiente, la solución lechosa obtenida se concentra
por evaporación en vacío, el residuo de concentración por eva
25 poración se tritura con una varilla de vidrio hasta que se -
inicia la cristalización, el cristalizado se tritura con --
éter y de este modo se obtienen 1,82 g de 1-(N-pivaloil-car

bamoil)-2-cianaziridina, que después de secar a 60°C en vacío funde a 136/138°C.

EJEMPLO 3

1-(N-cloroacetil-carbamoil)-2-cianaziridina

5 A 20,4 g de 2-cianaziridina, disueltos en 200 ml de tolueno, se añade gota a gota con agitación y enfriamiento entre 20 y 30°C, en aproximadamente 30 minutos, una solución de 36 g de cloroacetilisocianato en 100 ml de tolueno, la suspensión resultante se agita posteriormente durante 1 hora a la -
10 temperatura ambiente, luego se filtra con succión, se lava con tolueno, el residuo de filtración se tritura con éter, y de este modo se obtienen 62 g de producto bruto. Este se incorpora en aproximadamente 2,5 a 3 litros de acetato de etilo caliente a 60°C, se pone brevemente en ebullición, se trata -
15 la solución transparente con carbón activo, se concentra por evaporación en vacío el producto filtrado transparente, todavía caliente, el residuo de concentración por evaporación se tritura con éter absoluto y se seca en vacío durante 1 hora -
20 a 70°C. De este modo se obtienen 39,3 g de sustancia de punto de fusión 152/155°C; después de purificación adicional mediante extracción por agitación durante 5 minutos con 200 ml de -- acetato de etilo a 60°C y de trituración con éter del cristalizado tras secar a 70°C en vacío, se obtienen 28,9 g de 1-(N-cloroacetil-carbamoil)-2-cianaziridina de punto de fusión
25 152/155°C.

EJEMPLO 4

1-(N-dicloroacetil-carbamoil)-2-cianaziridina

A una solución de 2 g de 2-cianaziridina en 20 ml -
de tolueno se añade gota a gota entre 20 y 30°C una solución
de 4,62 g de dicloroacetilisocianato en 10 ml de tolueno ab-
soluta, se agita posteriormente durante 30 minutos a la tem-
5 peratura ambiente, se filtra con succión el precipitado re-
sultante, se lava con tolueno, se tritura con éter el produc-
to todavía húmedo según sale del embudo Buchner, y de este -
modo se obtienen 5,3 g de producto bruto. 6,3 g de esta sus-
tancia se disuelven en 300 ml de acetato de etilo caliente,
10 se trata con carbón activo, se pone en ebullición brevemente
se filtra con succión en caliente, el filtrado se concentra
por evaporación en vacío, el residuo de concentración por --
evaporación se tritura con éter, y de este modo se obtienen
5 g de 1-(N-dicloroacetil-carbamoil)-2-cianaziridina blanca -
15 de punto de fusión 164/166°C.

EJEMPLO 5

1-(N-tricloroacetil-carbamoil)-2-cianaziridina

De manera análoga al Ejemplo 4, a partir de 1,62 g
de cianaziridina, 4,5 g de tricloroacetilisocianato y agita-
20 ción posterior durante 1 hora, se obtienen 2,82 g de 1-(N-tri-
cloroacetil-carbamoil)-2-cianaziridina de punto de fusión 150/
152°C.

EJEMPLO 6

1-(N-cloroacetil-carbamoil)-2-ciano-3-metil-aziridina

25 De manera análoga a como se describe en el Ejemplo
4, a partir de 3,3 g de 2-ciano-3-metil-aziridina bruta (mez-
cla de compuestos cis y trans) en 30 ml de tolueno y 4,8 g de

cloroacetilisocianato en 15 ml de tolueno se obtienen 4 g de 1-(N-cloroacetil-carbamoil)-2-ciano-3-metil-aziridina blanca que funde a 110/120/125°C tras secar a 60°C en vacio. Según el espectro de resonancia magnética nuclear (RMN) se presenta una mezcla de aproximadamente 75% de forma cis y aproximadamente 25% de forma trans.

La preparación de la 2-ciano-3-metil-aziridina se realiza del siguiente modo: A 67 g de crotononitrilo, que según el espectro de RMN contiene aproximadamente 40% de forma trans y aproximadamente 60% de forma cis, se añaden gota a gota con agitación a 25°C en el transcurso de 2 horas 160 g de bromo, se continúa agitando durante 1 hora a 30°C, y se deja reposar durante la noche a 25°C. El 2,3-dibromobutironitrilo bruto así obtenido es utilizado como tal para la siguiente etapa.

A 630 ml de una solución metanólica aproximadamente 7 N de amoníaco se añade gota a gota a 10-15°C, con agitación una solución de 204,3 g de 2,3-dibromobutironitrilo bruto en 200 ml de metanol, luego se deja subir la temperatura hasta la ambiente, y se continúa agitando durante 1 hora a tal temperatura. Luego se vierten rápidamente, con agitación, 250 ml de trietilamina, a continuación se pone en ebullición a refluxo durante 3½ horas, la solución se concentra por evaporación en vacio a una temperatura del baño de 30°C, el residuo de concentración por evaporación se extrae 2 veces por ebullición cada vez con 700 ml de éter, se filtra con succión la sal de bromhidrato de la trietilamina, los filtrados en éter

reunidos se tratan con carbón activo, se filtra con succión -
el carbón y el filtrado se concentra por evaporación en vacío.
El residuo de concentración por evaporación así obtenido se -
disuelve en 600 ml de cloroformo, se agita con 150 ml de solu-
5 ción acuosa saturada de NaCl, se separa la fase orgánica, se
seca con Na_2SO_4 , se la trata a continuación con carbón y el -
filtrado transparente se concentra por evaporación en vacío -
a una temperatura del baño de 35°C . De este modo se obtienen
56,25 g de 2-ciano-3-metil-aziridina bruta oleosa.

10 EJEMPLO 7

1-(N-benzoil-carbamoil-2-cianaziridina

A 2,04 g de 2-cianaziridina, disueltos en 60 ml de
tolueno absoluto, se añade gota a gota en 10 minutos entre -
20 y 30°C con agitación una solución de 4,4 g de benzoiliso-
15 cianato en 30 ml de tolueno, se continúa agitando a la tempe-
ratura ambiente durante 30 minutos, se filtra con succión el
producto de reacción resultante, se lava con tolueno y la sus-
tancia todavía húmeda según sale del embudo Buchner se tritu-
ra con éter, obteniéndose 5,3 g de producto bruto. Se disuel-
20 ve éste luego en 300 ml de benceno caliente, se separa median-
te filtración con succión de un poco de material no disuelto
y el producto filtrado transparente se enfría para producir -
la cristalización. Tras reposar durante 30 minutos los crist-
ales se filtran con succión, se lavan con benceno y con éter y
de este modo se obtienen 2,8 g de 1-(N-benzoil-carbamoil)-2-
25 cian-aziridina blanca de punto de fusión $144/146^\circ\text{C}$ (tras secar
en vacío a 60°C).

EJEMPLO 81-(N-4-metilbenzoil-carbamoil)-2-cian-aziridina

Análogamente al Ejemplo 7, a partir de 2,04 g de 2-cian-aziridina disueltos en 150 ml de tolueno, y una solución de 4,84 g de 4-metilbenzoilisocianato en 40 ml de tolueno, tras un tiempo de reacción de 1 hora a la temperatura ambiente, se obtienen 5 g de producto bruto de punto de fusión 177/180°C. 0,5 g de este producto se extraen por ebullición con 30 ml de benceno, se separa el material no disuelto y se hace cristali-
10 zar el filtrado caliente. Luego se filtran con succión los --
cristales obtenidos, se lavan con benceno y con éter y se obtienen 0,1 g de punto de fusión 178/180°C.

EJEMPLO 91-(N-4-clorobenzoil-carbamoil)-2-cian-aziridina

15 Análogamente al Ejemplo 7, a partir de 2,04 g de 2-cianaziridina, disueltos en 100 ml de tolueno, y una solución de 5,45 g de para-clorobenzoilisocianato en 50 ml de tolueno, tras un tiempo de reacción de 1 hora a la temperatura ambiente, se obtienen 5,8 g de 1-(N-4-clorobenzoil-carbamoil)-2-cia-
20 naziridina, que no precisa de ninguna purificación adicional. Punto de fusión 160/162°C.

EJEMPLO 101-(N-3-nitrobenzoil-carbamoil)-2-cian-aziridina

25 A 2,04 g de 2-cianaziridina, disueltos en 50 ml de tolueno absoluto, se añade gota a gota con agitación en aproximadamente 10 minutos, entre 20 y 30°C, una solución de 5,8 g de meta-nitrobenzoilisocianato en 100 ml de tolueno, se si-

que agitando durante 30 minutos a la temperatura ambiente, se filtra con succión el producto sólido separado, se lava con tolueno y se tritura con éter. De este modo se obtienen 4,8 g de 1-(N-3-nitrobenzoil-carbamoil)-2-cian-aziridina blanca de punto de fusión 156/158°C (tras secar en vacío durante 1,5 horas a 70°C).

EJEMPLO 11

1-(N-2,4-diclorobenzoilcarbamoil)-2-cian-aziridina

Análogamente al Ejemplo 10, a partir de 2,04 g de 2-cian-aziridina, disueltos en 50 ml de tolueno absoluto, con una solución de 6,48 g de 2,4-diclorobenzoilisocianato en 75 ml de tolueno después de agitar posteriormente durante 1 hora a la temperatura ambiente, se obtienen 4,7 g de 1-(N-2,4-diclorobenzoil-carbamoil)-2-cian-aziridina de punto de fusión 130/132°C.

EJEMPLO 12

1-(N-2-tiofenocarbonil-carbamoil)-2-cian-aziridina

2,76 g de tiofen-2-carbonilisocianato, disueltos en 45 ml de tolueno absoluto, se mezclan gota a gota con agitación a 20-30°C, con una solución de 1,22 g de 2-cianaziridina en 30 ml de tolueno, se continúa agitando durante 1 hora a la temperatura ambiente, se filtra con succión el precipitado obtenido, se lava con tolueno y a continuación se tritura con éter. De este modo se obtienen 3,4 g de 1-(N-2-tiofeno-carbonil)-carbamoil-2-cian-aziridina de punto de fusión 156/160°C, que todavía contiene un poco de amida de ácido tiofeno-2-carboxílico.

La preparación del tiofeno-2-carbonilisocianato se -

efectúa tal como se describe seguidamente:

33,1 g de amida de ácido tiofeno-2-carboxílico (punto de fusión 179/180°C) se ponen en ebullición con 38 g de cloruro de oxalilo en 105 ml de cloruro de etileno durante 6 horas a reflujo, luego el disolvente se evapora en vacío, y el residuo se fracciona. Con punto de ebullición 98-100°C a 12 mm de Hg pasan 33,4 g del tiofen-2-carbonil-isocianato.

EJEMPLO 13

1-N-(1-metil-3-nitro-4-pirazolilcarbonil)-carbamoil-2-cian-aziridina

2,8 g de 1-metil-3-nitro-pirazol-4-carbonilisocianato bruto de punto de fusión 55-59°C se disuelven en 100 ml de éter absoluto, se separa algo de material no disuelto, se añaden lentamente 0,86 g de 2-cianaziridina, disueltos en 20 ml de éter absoluto, y se continúa agitando durante 1 hora a la temperatura ambiente la suspensión resultante. Luego se filtra con succión, se trituran los cristales con éter absoluto, y de este modo se obtienen 1,8 g de 1-N-(1-metil-3-nitro-4-pirazolil-carbonil)-carbamoil-2-cian-aziridina de punto de fusión 58/64°C, que es higroscópica y contiene un poco de 1-metil-3-nitropirazol-4-carboxamida.

El 1-metil-3-nitro-pirazol-4-carbonilisocianato es preparado del siguiente modo:

10,2 g de 1-metil-3-nitro-4-pirazolcarboxamida (punto de fusión 190/192°C) se ponen en ebullición con 24 ml de cloruro de oxalilo en 120 ml de clorobenceno (punto de ebullición 132°C) durante 5 horas a reflujo, luego se evapora el di

solvente en vacío y se deja cristalizar el residuo oleoso, obteniéndose 11,6 g de 1-metil-3-nitro-pirazol-4-carbonil*isocianato* bruto de punto de fusión 55/59°C.

EJEMPLO 14

5 1-(N-etoxicarbonil-carbamoil)-2-cian-aziridina

A 1,12 g de 2-cianaziridina, disueltos en 30 ml de tolueno absoluto, se añade gota a gota con agitación a 20 - 30°C una solución de 1,9 g de etoxicarbonilisocianato en 40 ml de tolueno, se continúa agitando durante 1 hora (a la -
10 temperatura ambiente), se filtra con succión el precipitado resultante, se lava con tolueno, se tritura con éter, y de este modo se obtienen 1,85 g de 1-(N-etoxicarbonil-carbamoil)-
2-cian-aziridina de punto de fusión 108/110°C.

EJEMPLO 15

15 1-(N-cloroacetil-carbamoil)-2-ciano-3-fenil-aziridina

1 g de 2-ciano-3-fenil-aziridina bruta se disuelven en 25 ml de éter absoluto, se añade gota a gota con agi-
tación una solución de 0,83 g de cloroacetilisocianato en 3,5 ml de éter y se continúa agitando a la temperatura am-
20 biente durante 1 hora. El precipitado obtenido es luego fil-
trado con succión, lavado con éter y secado en vacío. De es-
te modo se obtienen 1,24 g de 1-(N-cloroacetil-carbamoil)-
2-ciano-3-fenil-aziridina de punto de fusión 153/158/165°C.
Según el espectro de RMN se presenta una mezcla de isómeros

a base de alrededor de 30% de forma trans y alrededor de -
70% de forma cis.

Preparación de 2-ciano-3-fenil-aziridina:

A partir de nitrilo de ácido cinámico y bromo se prepara -
5 según la bibliografía 3-fenil-2,3-dibromo-propionitrilo, y
éste se utiliza como producto bruto (punto de fusión 80-90°C).
5,1 g de este producto dibromado se incorporan en una
solución de amoníaco gaseoso en 31 ml de dimetilsulfóxido,
luego se introduce amoníaco gaseoso durante 1 hora a tra -
10 vés de la solución, se mezcla seguidamente con 120 ml de -
agua y se extrae 4 veces, cada vez con 120 ml de éter. Tras
concentrar por evaporación en vacío los extractos en éter
reunidos quedan 2,63 g de 2-ciano-3-fenil-aziridina bruta.
0,5 g de ésta proporcionan, tras triturar con aproximadamen -
15 te 1 ml de éter, 0,12 g de cristales de punto de fusión -
97/100°C.

EJEMPLO 16

1-(N-trifluorometilsulfenil-carbamoil)-2-cian-aziridina

3,5 g de trifluorometilsulfenilisocianato se di-
20 suelven en 35 ml de tolueno, se añade a esto gota a gota -
con agitación una solución de 1,67 g de 2-cianaziridina en
25 ml de tolueno (entre 20 y 30°C), se continúa agitando -
durante 1 hora a la temperatura ambiente, luego se tritura
con la varilla de vidrio junto a las paredes del matraz, y
25 se continúa agitando a la temperatura ambiente durante 1 -

hora más la suspensión de cristales resultante. Luego se -
filtra con succión, se lava con tolueno, se tritura con -
éter de petróleo el cristalizado y de este modo se obtienen
2,4 g de 1-(N-trifluorometilsulfenil-carbamoil)-2-cian-azi
5 ridina de punto de fusión 83/85°C.

EJEMPLO 17

1-(N-mesil-carbamoil)-2-cianaziridina

1,6 g de 2-cianaziridina son disueltos en 16 ml
de éter absoluto. Esta solución, enfriando con hielo, es -
10 mezclada gota a gota con una solución en éter absoluto de -
2,6 g de mesilisocianato. Tras agitar posteriormente duran
te 30 minutos a la temperatura ambiente, se filtran con -
succión los cristales precipitados, se lavan con éter y se
secan en vacío. Rendimiento: 2,9 g = 65% de la teoría de -
15 cristales blancos de punto de fusión 110-112°C.

EJEMPLO 18

1-(N-4-metilbencenosulfonil-carbamoil)-2-cian-aziridina

A una solución de 1,18 g de para-toluenosulfoni-
lisocianato en 15 ml de tolueno absoluto se añade gota a -
20 gota con agitación, entre 20 y 30°C, una solución de 0,408
g de 2-cianaziridina en 10 ml de tolueno, luego el matraz
se rasca con una varilla de vidrio para separar la solu -
ción de reacción, la suspensión de cristales resultante de
este modo se agita durante 1 hora a la temperatura ambien-

te, se filtra con succión, se lava con tolueno y los cristales se trituran con éter, obteniéndose 1,1 g de 1-(N-4-metilbencenosulfonil-carbamoil)-2-cian-aziridina de punto
5 de fusión 156/158°C.

EJEMPLO 19

1-(N-para-metoxifenilsulfonil-carbamoil)-2-cianaziridina

2,5 g de 2-cianaziridina son disueltos en 25 ml de éter absoluto. A esta solución se añaden gota a gota, en
10 un baño de hielo, 7,15 g de parametoxifenilsulfonilisocianato, disueltos en 50 ml de éter absoluto. Tras completarse la deposición de cristales a la temperatura ambiente se filtra con succión, se lava con éter y se saca en vacío.
Rendimiento: 8,05 g = 85% de la teoría, de cristales blancos
15 de punto de fusión 125-129°C (formación de burbujas).

Para la preparación de una sal sódica soluble en agua se disuelven 0,281 g del compuesto obtenido en 5 ml - de metanol, se mezclan con 0,054 g de metilato sódico y -
luego se concentra la solución en vacío. El residuo, tras
20 extraer por agitación con éter absoluto, proporciona 0,2 g de cristales blancos de punto de fusión 197-200°C (con descomposición).

EJEMPLO 20

1-(N-orto-tolilsulfonil-carbamoil)-2-cianaziridina

25 1,8 g de 2-cianaziridina son disueltos en 18 ml -

de éter absoluto. A esta solución se añaden gota a gota en un baño de hielo 4,8 g de orto-tolilsulfonilisocianato, disueltos en 48 ml de éter absoluto. Tras continuar agitando durante una hora a la temperatura ambiente, se filtran con succión los cristales precipitados, se lavan con éter y se secan en vacío. De este modo se obtienen 5,05 g = 78% de la teoría, de cristales blancos, que para la purificación adicional son disueltos en una mezcla moderadamente caliente de éter y acetato de etilo. El filtrado se mezcla con ligroína hasta el enturbiamiento y se enfría. De este modo se obtienen cristales blancos de punto de fusión 125-129°C (formación de burbujas).

De manera análoga a como se describe en el Ejemplo 19 se obtiene una sal sódica soluble en agua, de punto de fusión 89-93°C (con descomposición).

EJEMPLO 21

1-(N-para-clorofenilsulfonil-carbamoil)-2-cianaziridina

3,2 g de 2-cianaziridina son hechos reaccionar, análogamente a como se describe anteriormente con 9,2 g de para-clorofenilsulfonilisocianato. Rendimiento 8,3 g = 69% de la teoría, de cristales blancos de punto de fusión 122-126°C (formación de burbujas).

De manera análoga a como se describe en el Ejemplo 19, se obtiene una sal sódica soluble en agua, de punto de fusión 175-179°C (con descomposición).

EJEMPLO 221-(N-etoxicarbonil-tiocarbamoil)-2-cianaziridina

3,94 g de etoxicarbonilisotiocianato se disuelven en 75 ml de tolueno absoluto, a esto se añade gota a gota -
5 entre 20 y 30°C una solución de 2,04 g de 2-cianaziridina -
en 50 ml de tolueno, luego se continúa agitando durante 1 -
hora a la temperatura ambiente, después se filtra con suc-
ción el cristalizado obtenido, se lava con tolueno y los -
cristales se trituran con éter. De esta manera se obtienen
10 4 g de 1-(N-etoxicarbonil-tiocarbamoil)-2-cianaziridina de
punto de fusión 152/155°C (disgregación).

EJEMPLO 231-(N-benzoil-tiocarbamoil)-2-ciana-ziridina

Una solución de 2,04 g de 2-cianaziridina en 75
15 ml de éter absoluto se añade gota a gota a una solución de
4,9 g de benzoilisotiocianato en 75 ml de éter absoluto, se
continúa agitando durante 1 hora (a la temperatura ambien-
te), se filtra con succión el producto cristalizado obteni-
do, se le tritura con éter absoluto, y de este modo se ob-
20 tienen 2,7 g de 1-(N-benzoil-tiocarbamoil)-2-cian-aziridi-
na de punto de fusión 135/140°C (disgregación).

EJEMPLO 241-(N-etanosulfonil-carbamoil)-2-cianaziridina

1,4 g de 2-cianaziridina son disueltos en 14 ml de éter absoluto. Enfriando con hielo se incorporan gota a gota en la solución 3 g de etanosulfonilisocianato, disueltos en 30 ml de éter absoluto. Se continúa agitando -
5 durante 30 minutos a la temperatura ambiente y se filtran con succión los cristales precipitados. Tras lavar con -
éter y secar en vacío se obtienen 1,7 g = 41% de la teo -
ría, de cristales blancos de punto de fusión 70-73°C (for
mación de burbujas).

10 EJEMPLO 25

1-(N-etoxalil-carbamoil)-2-cian-aziridina

Una solución de 2,04 g de 2-cianaziridina en 50 ml de tolueno absoluto se añade gota a gota entre 20 y -
30°C, con agitación, a una solución de 4,3 g de carboeto
15 xi-carbonilisocianato en 50 ml de tolueno absoluto, sepa-
rándose un aceite incoloro, que cristaliza después de tri-
turar a fondo con la varilla de vidrio. Se continúa agi -
tando durante 1 hora a la temperatura ambiente la suspen-
sión cristalina resultante, luego se filtra con succión,
20 se lava con tolueno y los cristales se trituran con éter,
obteniéndose 4,9 g de 1-(N-etoxalil-carbamoil)-2-cian-azi-
ridina de punto de fusión 104/106°C.

EJEMPLO 26

1-(N-fenilsulfonil-carbamoil)-2-cianaziridina

Se disuelven 0,82 g de 2-cianaziridina en 8 ml de tolueno y se añaden gota a gota, enfriando con hielo, 2 g de fenilsulfonilisocianato, disueltos en 10 ml de tolueno. Después de continuar agitando durante 45 minutos a la temperatura ambiente, se filtran con succión los cristales separados, se lavan con éter y se secan en vacío. De este modo se obtienen 1,45 g = 53% de la teoría, de cristales blancos de punto de fusión 103-108°C.

EJEMPLO 27

10 1-(N-meta-nitrofenilsulfonil-carbamoil)-2-cianaziridina

A una solución de 1,3 g de 2-cianaziridina en 13 ml de éter absoluto se añade gota a gota una solución de 4 g de meta-nitrofenil-sulfonilisocianato en una mezcla de 40 ml de éter absoluto + 30 ml de tolueno. Se continúa agitando a la temperatura ambiente, hasta que es total la separación de cristales, se filtra con succión y se lava con éter. De este modo se obtienen 2,5 g = 48% de la teoría, del compuesto deseado de punto de fusión 100-103°C.

20 EJEMPLO 28

1-(N-acrilolil-carbamoil)-2-cianaziridina

1,6 g de acrilisocianato bruto, disueltos en 30 ml de tolueno, se mezclan a 20-30°C con una solución de 1,12 g de 2-cianaziridina en 10 ml de tolueno, se continúa

agitando durante 1 hora (a la temperatura ambiente), se filtra con succión la sustancia cristalina separada, se lava con tolueno, se la tritura con éter absoluto y de este modo se obtienen 2,06 g del compuesto deseado de punto de fusión 158/160°C, que es prácticamente insoluble en agua, pero que pasa a disolverse al añadir NaOH 2 N en exceso.

EJEMPLO 29

1-(N-cinamoil-carbamoil)-2-cianaziridina

A 2,5 g de cinamoilisocianato, disueltos en 20 ml de tolueno, se añade con agitación entre 20 y 30°C una solución de 0,98 g de 2-cianaziridina en 20 ml de tolueno, la solución resultante se agita posteriormente durante 1 hora a la temperatura ambiente, luego se filtra con succión, se lava con tolueno, el cristalizado se tritura con éter absoluto, se seca durante 1 hora a 50°C en vacío y de este modo se obtienen 1,9 g de producto bruto de punto de fusión 134/136°C. Se pone en ebullición brevemente con 50 ml de acetato de etilo, se mezcla con carbón activo y el filtrado en acetato de etilo, caliente y transparente, se concentra por evaporación en vacío, y el residuo de concentración por evaporación se tritura con éter absoluto. De este modo se obtienen 1,2 g de la sustancia deseada de punto de fusión 163/164°C, que es prácticamente insoluble en agua, pero que pasa a disolverse al añadir NaOH 2 N en exceso.

EJEMPLO 301-(N-etoxicarbonilacetil-carbamoil)-2-cianaziridina

4 g de etoxicarbonilacetilisocianato, disueltos en 40 ml de tolueno, se mezclan a 20-30°C con agitación -
5 con una solución de 1,73 g de 2-cianaziridina en 20 ml de tolueno, apareciendo después de aproximadamente 5 minutos un depósito oleoso, que solidifica gradualmente al triturar. La suspensión así obtenida se continúa agitando duran
10 te 1 hora más a la temperatura ambiente, luego se filtra con succión, se lava con tolueno y el producto sólido se tritura con éter absoluto. De este modo se obtienen 3,7 g de la sustancia deseada de punto de fusión 121/123°C, que es prácticamente insoluble en agua pero soluble en NaOH - acuoso diluído.

15 El etoxicarbonilacetilisocianato empleado como material de partida es preparado del siguiente modo:
26,2 g de carboetoxiacetamida (punto de fusión 46-50°C), -
80 ml de cloruro de etileno y 25 g de cloruro de oxalilo -
se ponen en ebullición durante 6 horas a reflujo, se evapo
20 ra en vacío el cloruro de etileno y se destila en vacío el residuo sólido de concentración, por evaporación. Punto de ebullición a 0,1 mm de Hg = 66°C; a esa temperatura pasan 8,2 g de producto destilado de etoxicarbonilacetilisociana
to.

25 EJEMPLO 31

1-(N-metilsulfonacetil-carbamoil)-2-cianaziridina

6,52 g de metilsulfonacetilisocianato bruto se disuelven en 60 ml de tolueno, se separa el aceite no disuelto, a esta solución se añade con agitación entre 20 y 30°C una solución de 1,36 g de 2-cianaziridina en 20 ml de tolueno, se continúa agitando a la temperatura ambiente durante 1 hora, la sustancia semisólida obtenida se tritura a fondo con tolueno de nueva aportación, la sustancia sólida así obtenida se filtra con succión, se la tritura con éter absoluto y de este modo se obtienen 1,4 g del compuesto deseado de punto de fusión 126/128°C, que es prácticamente insoluble en agua pero se disuelve en NaOH acuoso diluido.

El metilsulfonacetilisocianato empleado como material de partida es obtenido del siguiente modo:

16,44 g de metilsulfonacetamida (punto de fusión 113/114°C) se suspenden en 60 ml de cloruro de etileno, se añaden lentamente 11,6 g de cloruro de oxalilo, se pone en ebullición a reflujo durante 6 horas, luego se separa el cloruro de etileno desde la solución obtenida mediante destilación en vacío, y de este modo se obtienen 16,7 g del metilsulfonacetilisocianato bruto.

EJEMPLO 321-(N-para-etoxicarbonilbenzoil-carbamoil)-2-cianaziridina

A 1,1 g de 4-etoxicarbonil-benzoilisocianato bruto

to, disueltos en 10 ml de tolueno, se añaden gota a gota con
agitación entre 20 y 30°C, 0,34 g de una solución de 2-cia
naziridina en 10 ml de tolueno, se continúa agitando a la
temperatura ambiente durante 1 hora, añadiéndose entre tan
5 to 10 ml más de tolueno, para obtener de modo agitable la
papilla resultante. Luego se filtra con succión, se lava -
con tolueno, se tritura con éter absoluto y de este modo se
obtienen 1,1 g de la sustancia deseada de punto de fusión
146/148°C, que está acompañada por un poco de 1-(N-para-
10 metoxicarbonilbenzoilcarbamoil)-2-cianaziridina. La sustan
cia obtenida es prácticamente insoluble en agua, pero solu
ble en NaOH acuoso diluido.

El 4-etoxicarbonilbenzoilisocianato bruto, emplea
do como material de partida, es obtenido del siguiente mo-
15 do:

9,7 g de ácido 4-etoxicarbonilbenzoico bruto (punto de fu
sión 168/170°C) se ponen en ebullición a reflujo con 40 g
de SOCl_2 y 0,2 ml de trietilamina durante 3 horas (inician
dese ya después de 30 minutos la formación de una solu -
20 ción transparente), se evapora el SOCl_2 en exceso, se di
suelve en 20 ml de dioxano el residuo oleoso de concentra
ción por evaporación, se añade gota a gota esta solución a
200 ml de amoníaco acuoso concentrado (a 0 hasta 10°C), se
continúa agitando durante 30 minutos a esta temperatura, -
25 luego se filtra con succión, se lava con hielo/agua y de -
este modo se obtienen 9,5 g de 4-etoxicarbonilbenzamida -
bruta de punto de fusión 176/178°C.

Esta amida así obtenida (9,5 g) se pone en ebullición con 20 ml de cloruro de etileno y 7,3 g de cloruro de oxalilo durante 6 horas a reflujo, luego el cloruro de etileno se evapora en vacío y de este modo se obtienen 5 9,85 g de residuo oleoso, a saber el 4-etoxicarbonil-benzoisocianato bruto.

EJEMPLO 33

1-(N-ciclohexanocarbonil-carbamoil)-2-cianaziridina

A una solución de 3,2 g de ciclohexanocarboniliso-
10 cianato en 50 ml de tolueno se añade gota a gota con agita-
ción a 20-30°C una solución de 1,41 g de 2-cianaziridina
en 20 ml de tolueno, se continúa agitando a la temperatu-
ra ambiente durante 15 minutos, se separa de algo de pas-
ta sedimentada, se agita la solución transparente durante
15 1 hora más a la temperatura ambiente y luego se filtra con
succión el cristalizado que entretanto se ha separado. Se
lava con tolueno, el cristalizado se tritura con éter absq
luto y se seca en vacío durante 1 hora a 50°C. De este mo-
do se obtienen 3,2 g de la sustancia deseada de punto de
20 fusión 142/144°C, que es prácticamente insoluble en agua
pero se disuelve en NaOH acuoso diluido.

EJEMPLO 34

1-(N-n-butilsulfonil-carbamoil)-2-cianaziridina

1,5 g de 2-cianaziridina son disueltos en 15 ml

de éter absoluto y son mezclados gota a gota, con enfriamiento con hielo y agitación, con una solución de 4 g de n-butilisocianato en 40 ml de éter absoluto. Tras continuar agitando durante 1 hora a la temperatura ambiente, la solución transparente es concentrada y al residuo oleoso es llevado a cristalización con éter-ligroína. Se filtra con succión y se lava con éter-ligroína. De este modo se obtienen 2,0 g = 40% de la teoría, de punto de fusión 80-85°C.

10 EJEMPLO 35

1-(N-para-metoxibenzoil-carbamoil)-2-cianaziridina

Análogamente al Ejemplo 1, a partir de 2,04 g de 2-cianaziridina (disueltos en 50 ml de tolueno) y de una solución de 5,35 g de para-metoxibenzoilisocianato en 75 ml de tolueno, y agitando posteriormente durante 1 hora a la temperatura ambiente, se obtienen 3,5 g de la sustancia deseada de punto de fusión 130/132°C (sin purificación con acetato de etilo).

EJEMPLO 36

20 1-(N-n-pentanocarbonil-carbamoil)-2-cianaziridina

Análogamente al Ejemplo 14, a partir de 0,81 g de 2-cianaziridina (disueltos en 8 ml de tolueno) y de una solución de 1,7 g de n-pentano-carbonilisocianato en 17 ml de tolueno (sin purificación con éter) se obtienen 1,6 g -

del compuesto deseado de punto de fusión 143/144°C.

El n-pentanocarbonilisocianato empleado como material de partida se obtiene poniendo en ebullición a reflujo durante 6 horas 12 g de amida de ácido caproico (punto de fusión 99/101°C) con 8,1 ml de cloruro de oxalilo en 42 ml de cloruro de etileno, separando por destilación el disolvente y fraccionando el residuo. Rendimiento: 5,5 g, punto de ebullición a 17 mm de Hg = 60/63°C.

EJEMPLO 37

10 N,N'-bis-(1-carbonil-2-cianaziridinil)-sulfenilamida

Se disuelven 3 g de 4-isocianatofenilsulfonilisocianato en 100 ml de éter absoluto y se añade gota a gota a +5°C una solución de 2 g de 2-cianaziridina en 100 ml de éter absoluto. Después de continuar agitando durante 2 horas se filtran con succión los cristales precipitados, se lavan con éter y se secan en vacío. Se obtienen de este modo 3,9 g de punto de fusión 97°C (con descomposición).

EJEMPLO 38

20 1-(N-fenoxiacetil-carbamoil)-2-cianaziridina

1,26 g de 2-cianaziridina, disueltos en 20 ml de tolueno, se incorporan con agitación entre 20-30°C en una solución de 3,3 g de fenoxiacetilisocianato en 40 ml de tolueno, tras continuar agitando durante 1 hora a la tem-

peratura ambiente se filtra con succión el material separado, se lava con tolueno, el producto de reacción se tritura con éter absoluto, y de este modo, tras secar, se obtienen 3,6 g de la sustancia deseada de punto de fusión 134/136°C.

EJEMPLO 39

1-(N-para-clorofenoxiacetil-carbamoil)-2-cianaziridina

0,7 g de 2-cianaziridina, disueltos en 5 ml de éter, se añaden gota a gota a una solución agitada de 1,85 g de para-clorofenoxiacetilisocianato en 5 ml de éter a la temperatura ambiente, después de continuar agitando durante 1 hora se filtra con succión el producto de reacción separado, y se lava posteriormente con éter absoluto. De este modo, tras secar, se obtienen 2,1 g del compuesto deseado de punto de fusión 152/155°C, que es prácticamente insoluble en agua, pero se disuelve en NaOH acuoso diluído.

El para-clorofenoxiacetilisocianato empleado como material de partida es obtenido del siguiente modo:

3,72 g de para-clorofenoxiacetamida de punto de fusión 139/140°C se suspenden en 35 ml de cloruro de etileno, se incorporan gota a gota 2,1 ml de cloruro de oxalilo, se calienta durante 6 horas a reflujo, se separa luego por destilación el cloruro de oxalilo en exceso y se fracciona en vacío el residuo. Con punto de ebullición a

0,01 mm de Hg = 120°C se obtienen 2,73 g del para-clorofenoxiacetilisocianato deseado.

EJEMPLO 40

1-(N-ciclohexilacetil-carbamoil)-2-cianaziridina

5 1,14 g de 2-cianaziridina, disueltos en 14 ml de tolueno, se incorporan con agitación a la temperatura ambiente en una solución de 2,8 g de ciclohexilacetilisocianato en 30 ml de tolueno, se continúa agitando durante 1 hora, luego se filtra con succión la sustancia separada, se lava --
10 con tolueno y finalmente se tritura con éter, obteniéndose 2,8 g de la sustancia deseada de punto de fusión 142/144°C. El producto es prácticamente insoluble en agua, pero soluble en NaOH acuoso diluido; está impurificado con un poco de sustancia que contiene cloro.

15 El ciclohexilacetilisocianato empleado como material de partida es obtenido del siguiente modo:

 14,1 g de amida de ácido ciclohexilacético en 40 ml de cloruro de etileno se mezcla cuidadosamente con 14,5 g de cloruro de oxalilo y se pone en ebullición a reflujo
20 durante 3 horas, luego se evapora en vacío el cloruro de oxalilo en exceso y se fracciona en vacío el residuo de concentración por evaporación; punto de ebullición a 0,05 mm de Hg = 48/50°C se obtienen 11,6 g de ciclohexilacetilisocianato.

25 EJEMPLO 41

1-(N-dodecanoil-carbamoil)-2-cianaziridina

Una solución de 1 g de 2-cianaziridina en 10 ml -

de tolueno se incorporan, por debajo de 25°C, en una solución agitada de 3,3 g de dodecanoilisocianato en 40 ml de tolueno, se agita posteriormente durante 1 hora a la temperatura ambiente, se filtra con succión la sustancia separada, se lava con tolueno, el producto de reacción obtenido se tritura con éter, y de este modo se obtienen 2,2 g de la sustancia deseada de punto de fusión 140/143°C.

El dodecanoilisocianato empleado como material de partida es obtenido del siguiente modo:

19,9 g de amida de ácido láurico (punto de fusión 104/105°C) se suspenden en 40 ml de cloruro de etileno, a 0°C se añaden en porciones 14,5 g de cloruro de oxalilo, se calienta lentamente a reflujo, presentándose después de 2 horas una solución transparente, se pone en ebullición a reflujo en total durante 6 horas, se deja enfriar durante la noche, la suspensión obtenida se concentra por evaporación en vacío y de este modo se obtienen 23,5 g de residuo de concentración por evaporación. Se fraccionan en vacío 21 g del mismo. Con punto de ebullición a 0,05 mm de Hg = 98/101°C se obtienen 6,1 g de dodecanoilisocianato muy higroscópico.

EJEMPLO 42

1-(N-β-naftalenocarbonil-carbamoil)-2-cianaziridina

0,68 g de 2-cianaziridina en 10 ml de tolueno se incorporan a 25°C en una solución agitada de 1,97 g de naftalen-2-carbonilisocianato en 40 ml de tolueno, se agita posteriormente durante 1 hora, se filtra con succión el ma

terial separado, se lava con tolueno, se le tritura con éter absoluto, y de este modo se obtienen 1,9 g de la sustancia deseada de punto de fusión 164/166°C.

El naftalen-2-carbonilisocianato empleado como material de partida se obtiene del siguiente modo:

17,1 g de naftalen-2-carboxamida (punto de fusión 190/192°C) se ponen en ebullición a reflujo durante 6 horas en 40 ml de cloruro de etileno con 14,5 g de cloruro de oxalilo, formándose una solución transparente después de 2 horas. Luego, el disolvente en exceso se destila en vacío y el residuo sólido de concentración por evaporación se fracciona en vacío. Con punto de ebullición a 0,03 mm de Hg = 120/122°C se obtienen 7,8 g de naftalen-2-carbonilisocianato.

15 EJEMPLO 43

1-N-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carbonil)-carbamoil-2-cianaziridina

0,41 g de 2-cianaziridina, disueltos en 10 ml de tolueno, se añaden a la temperatura ambiente a una solución de 1,2 g de 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carbonilisocianato en 20 ml de tolueno, se continúa agitando durante 1 hora, se filtra con succión la sustancia precipitada se lava con tolueno, se le tritura con éter absoluto, y de este modo se obtienen 0,9 g de la sustancia deseada de punto de fusión 166/168°C. El compuesto es prácticamente insoluble en agua, pero soluble en NaOH acuoso diluido.

La preparación del 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-

carbonilisocianato empleado como material de partida se efectúa de la siguiente manera:

3,8 g de ácido 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carboxílico se ponen en ebullición a reflujo con 11,5 g de SOCl_2 durante 2 horas la solución se concentra por evaporación en vacío y el residuo oleoso se fracciona en vacío. Con punto de ebullición a 0,03 de Hg = 108-110°C se obtienen 3 g del correspondiente cloruro de ácido carboxílico. Este se disuelve en 30 ml de éter absoluto, se hace pasar amoníaco gaseoso con agitación durante aproximadamente 45 minutos, se filtra con succión el material separado, se lava con éter, y éste se tritura con agua. Se obtienen de esta manera 2,2 g de 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carboxamida de punto de fusión 139/141°C. Esta sustancia se pone en ebullición en 5 ml de cloruro de etileno con 1,9 g de cloruro de oxalilo (suspendido) durante 2 horas a reflujo, y luego la solución transparente se concentra por evaporación en vacío durante 2 horas más y se fracciona el residuo oleoso en vacío. Con punto de ebullición a 0,05 mm de Hg = 118-120°C se obtienen 1,2 g de 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carbonilisocianato.

EJEMPLO 44

1-(N-2-furoil-carbamoil)-2-cianaziridina

Una solución de 0,7 g de 2-cianaziridina en 3 ml de éter absoluto se incorpora a la temperatura ambiente en una solución agitada de 1,37 g de 2-furoilisocianato en 7 ml de éter absoluto, se continúa agitando durante 1 hora -

se filtra con succión el material separado (2,22 g), se
le tritura con aproximadamente 10 ml de éter absoluto, se
filtra con succión, y de este modo se obtienen 1,6 g de la
sustancia deseada de punto de fusión 148/150°C, que es prác-
5 ticamente insoluble en agua, pero se disuelve en NaOH acuo-
so diluído.

EJEMPLO 45

1-(N-2-benzofuroil-carbamoil)-2-cianaziridina

Una solución de 1,36 g de 2-cianaziridina en 15 ml
10 de tolueno se incorpora a la temperatura ambiente en una -
solución agitada de 3,74 g de 2-benzofuroilisocianato en -
60 ml de tolueno, se continúa agitando durante 1 hora, se -
filtra con succión la sustancia separada, se lava con tolu-
eno, se la tritura con éter absoluto y de este modo se obtie-
15 nen 3,3 g de la sustancia deseada de punto de fusión 190/
192°C, que es prácticamente insoluble en agua, pero soluble
en NaOH acuoso diluído.

La preparación del 2-benzofuroilisocianato, emplea-
do como material de partida, se efectúa poniendo en ebulli-
20 ción a reflujo durante 3 horas 12,2 g de benzofuran-2-car-
boxamida en 40 ml de cloruro de etileno con 14,5 g de clo-
ruro de oxalilo, evaporando en vacío el cloruro de oxalilo
en exceso y fraccionando en vacío el residuo sólido de con-
centración por evaporación. Con punto de ebullición a 0,03
25 mm de Hg = 102/104°C se obtienen 9,48 g de 2-benzofuroilis-
cianato.

EJEMPLO 46

1-(N-3,4-metilendioxibenzoil-carbamoil-2-cianaziridina

0,26 g de 2-cianaziridina, disueltos en 5 ml de -
 tolueno, se incorporan a 0°C en una solución agitada de -
 0,73 g de 3,4-metilendioxibenzoilisocianato y 25 ml de to-
 5 lueno, se sigue agitando a 0°C durante 1 hora, se filtra -
 con succión a la temperatura ambiente el material separado
 (0,65 g) y éste se pone en ebullición brevemente con isopro-
 panol, quedando sin disolver 0,2 g de la sustancia deseada
 10 Δ Punto de fusión 145-153°C (a 172°C masa fundida transparen-
 te)7. Esta estaba acompañada por un poco de 3,4-metilendio-
 xibenzamida.

La preparación del 3,4-metilendioxibenzoilisocia-
 nato empleado como material de partida se efectúa poniendo
 en ebullición a reflujo durante 3 horas 1,65 g de 3,4-meti-
 15 lendioxibenzamida (Punto de fusión 165/167°C) y 15 ml de --
 cloruro de oxalilo, separando por destilación el cloruro de
 oxalilo en exceso, y fraccionando el residuo sólido de con-
 centración por evaporación en vacío a aproximadamente 0,03
 mm de Hg. Se obtienen 0,98 g de 3,4-metilendioxibenzoilisig
 20 cianato sólido, fuertemente higroscópico.

EJEMPLO 471-(N-para-fenilbenzoil-carbamoil)-2-cianaziridina

Una solución de 0,83 g de 2-cianaziridina en 20 -
 ml de tolueno se incorpora en porciones en una solución --
 25 agitada de 2,70 g de 4-fenilbenzoilisocianato en 40 ml de
 tolueno, se continúa agitando a la temperatura ambiente --
 durante 1 hora, se filtra con succión el producto de reac-

ción separado, se le tritura dos veces con éter absoluto y se obtienen de este modo 2,4 g del compuesto deseado (punto de fusión 168/172°C). El 4-fenilbenzoilisocianato empleado se obtiene poniendo en ebullición a reflujo durante 3 horas

5 19,7 g de 4-fenilbenzamida (punto de fusión 223/224°C) en 40 ml de cloruro de etileno con 19 g de cloruro de oxalilo separando del material no disuelto, concentrando por evaporación en vacío el filtrado, y fraccionando en vacío el residuo de concentración por evaporación. Con punto de ebullición a 0,01 mm de Hg = 148/154°C se obtienen de este modo -

10 11,4 g.

EJEMPLO 48

De manera análoga a como se describe en el Ejemplo 12 se prepararon los siguientes compuestos:

- 15 a) 1-(N-n-butóxicarbonil-carbamoil)-2-cianaziridina punto de fusión 98-100°C, a partir de 2-cianaziridina y n-butóxicarbonilisocianato (Punto de ebullición a 15 mm de -- Hg = 54-56°C).
- 20 b) 1-(N-para-fluorobenzoil-carbamoil)-2-cianaziridina punto de fusión 172-174°C, a partir de 2-cianaziridina y para-fluorobenzoilisocianato.
- c) 1-(N-orto-metilsulfonilbenzoil-carbamoil)-2-cianaziridina punto de fusión 138-140°C, a partir de orto-metilsulfonilbenzoilisocianato y 2-cianaziridina (punto de ebullición a 0,1 mm de Hg = 152-154°C).
- 25 d) 1-(N-metoxiacetil-carbamoil)-2-cianaziridina punto de fusión 136-138°C, a partir de metoxiacetilisocianato (obte

nido a partir de cloruro de metoxiacetilo + isocianato - de plata) (punto de ebullición a 12 mm de Hg = 58-60°C) y 2-cianaziridina.

- 5 e) 1-(N-meta-trifluorometilbenzoil-carbamoil)-2-cianaziridina punto de fusión 158-160°C, a partir de meta-trifluorometilbenzoilisocianato y 2-cianaziridina (punto de ebullición a 0,3 mm de Hg = 54-56°C).
- 10 f) 1-(N-orto-metilmercaptobenzoil-carbamoil)-2-cianaziridina punto de fusión 130-131°C, a partir de orto-metilmercaptobenzoilisocianato y 2-cianaziridina (punto de ebullición a 0,3 mm de Hg = 130-132°C).
- 15 g) 1-(N-ciclopropanocarbonil-carbamoil)-2-cianaziridina -- punto de fusión 135-138°C, a partir de ciclopropilcarbonilisocianato (a partir de cloruro de ciclopropilcarbonilo + isocianato de plata) (punto de ebullición a 500 mm de Hg = 108-110°C) y 2-cianaziridina.
- 20 h) 1-(N-ciclobutanocarbonil-carbamoil)-2-cianaziridina punto de fusión 147-150°C, a partir de ciclobutilcarbonilisocianato (a partir de cloruro de ciclobutilo + isocianato de plata) (punto de ebullición a 120-130 mm de Hg = 97°C) y 2-cianaziridina.
- 25 i) 1-(N-fenoxicarbonil-carbamoil)-2-cianaziridina punto de fusión 134-136°C, a partir de fenoxicarbonilisocianato y 2-cianaziridina, punto de ebullición a 14 mm de Hg = 94-96°C.
- j) 1-(N-fenilacetil-carbamoil)-2-cianaziridina punto de fusión 157-159°C, a partir de fenilacetilisocianato (a par

- tir de cloruro de fenilacetilo + isocianato de plata) -
(punto de ebullición a 0,3 mm de Hg = 62-66°C) y 2-cianaziridina.
5. k) 1-(N-difenilacetil-carbamoil)-2-cianaziridina punto de fusión 156-158°C, a partir de difenilacetilisocianato y 2-cianaziridina (punto de ebullición a 0,5 mm de Hg = 158-160°C).
- 10 l) 1-(N-fenoxiacetil-carbamoil)-2-cianaziridina punto de fusión 134-136°C a partir de fenoxiacetilisocianato y 2-cianaziridina (punto de ebullición a 1 mm Hg = 136°C).
- m) 1-(N-acetoxiacetil-carbamoil)-2-cianaziridina punto de fusión 153-155°C, a partir de acetoxiacetilisocianato y 2-cianaziridina (punto de ebullición a 14 mm de Hg = 80-83°C).
- 15 n) 1-(N-para-acetoxibenzoil-carbamoil)-2-cianaziridina punto de fusión 156-158°C, a partir de para-acetoxibenzoilisocianato y 2-cianaziridina (punto de ebullición a 0,1 mm de Hg = 115°C).

EJEMPLO 49

20 1-N-dimetoxifosforil-carbamoil-2-cianaziridina

A una solución de 1,62 g de 2-cianaziridina en 36 ml de éter absoluto se añade gota a gota una solución de 3,6 g de dimetoxifosforilisocianato en 18 ml de éter absoluto a 5-10°C. Después de continuar agitando durante 2 horas en un baño de hielo se deja llegar a la temperatura ambiente, se filtran con succión los cristales precipitados, y se lava con éter. De este modo se obtienen 1,85 g de punto de fu

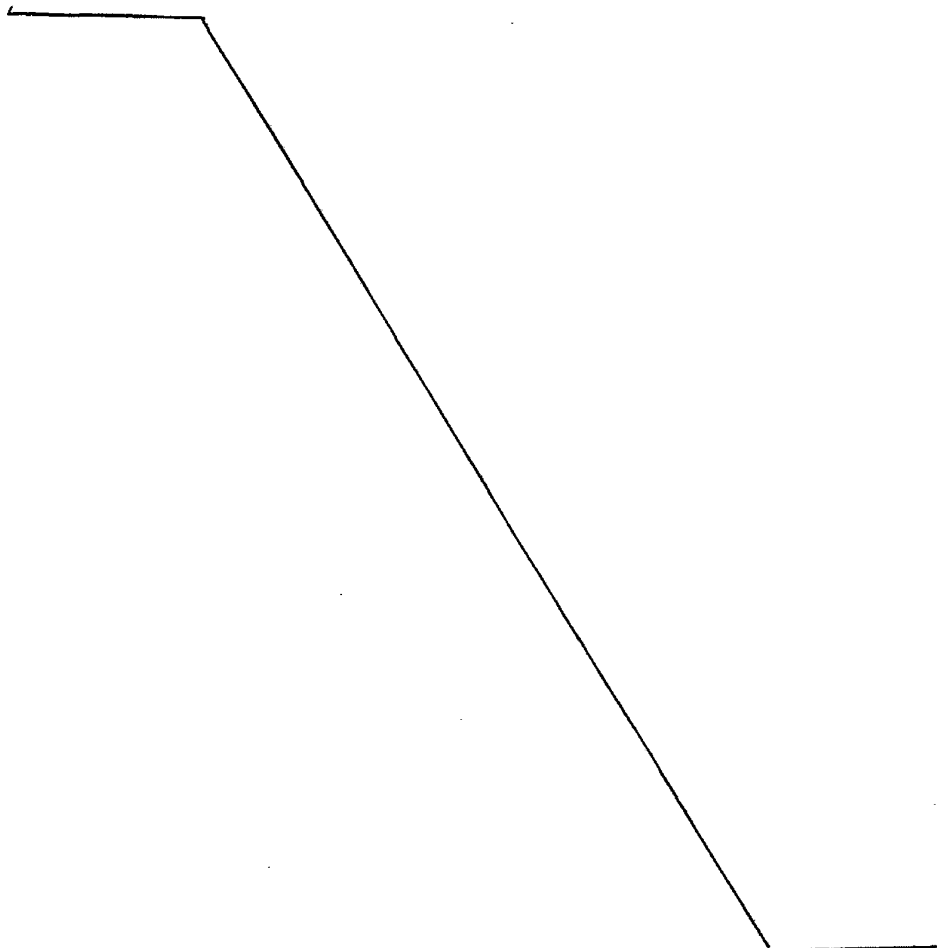
25

sión 72-76°C (con descomposición);

EJEMPLO 50

N,N'-etilfosfonil-di-(1-carbamoil-2-cianaziridina)

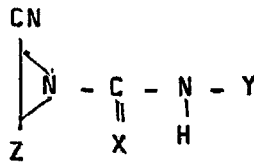
A una solución de 1,36 g de 2-cianaziridina en 140
5 ml de éter absoluto se añade gota a gota una solución de 1,6
g de etilfosfonildiisocianato en 160 ml de éter absoluto, -
con agitación y enfriamiento con hielo. El producto blanco
separado es inmediatamente filtrado con succión, lavado con
éter y secado. De este modo se obtienen 2,1 g de un producto
10 homogéneo según cromatografía en capa delgada de punto de fu
sión 44-48°C (hinchamiento).



- REIVINDICACIONES -

1.- Procedimiento para la preparación de 1-(N-acil-carbamoyl)-2-cianaziridinas con efecto cancerostático y es timulador de inmunidad de la fórmula general I

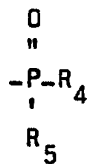
5



(I),

en la que X representa un átomo de oxígeno o azufre; Z re-
 presenta hidrógeno, un grupo alcoholo inferior con 1 a 4 --
 átomos de carbono o un grupo fenilo e Y representa el gru-
 po $-\text{CO}-\text{R}_1$, $-\text{SO}_2-\text{R}_2$, $-\text{SO}-\text{R}_3$, $-\text{S}-\text{R}_3$ o

10

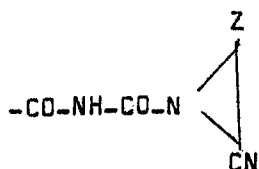


15

en que R_1 significa hidrógeno, un grupo nitrilo, un grupo
 alcoxi, alcoxycarbonilo o N,N-dialcoholaminocarbonilo infe-
 rior, un grupo N-alcohol-N-fenil-amino o N,N-dialcoholamino
 inferior, un grupo alcoholo saturado o insaturado, que even-
 tualmente puede estar sustituido una o varias veces con ha-
 lógeno, con nitrilo o con un grupo N-acilamino, N,N-dialco-
 hilamino, alcosi, alcoxycarbonilo, acilosil, N,N-dialcohola
 minocarbonilo, alcoholisufonilo o alcoholmercapto inferior

o un grupo fenilo o naftilo, fenilmercapto o feniloxi, eventualmente sustituido con halógeno, nitro, fenilo, alcoholo, alcoxi o alcoholmercapto inferior, o un grupo dialcoxifosforiloxi o dialcoxifosfono inferior, un grupo cicloalcoholo, 5 N-succinimido o N-ftalimido, o un radical heterocíclico aromático eventualmente sustituido una o varias veces con halógeno, nitro, fenilo, nitrilo, trifluorometilo o un grupo -- alcoholo, alcoxi, alcoxi-carbonilo, alcoholulfonilo, alcoholmercapto o alcoholoxi inferior, o el radical

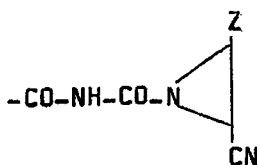
10



15

un radical fenilo, fenoxi, o naftaleno eventualmente hidrogenado, que eventualmente puede estar sustituido una o varias veces con halógeno, trifluorometilo, sulfamilo, nitro nitrilo, fenilo o un grupo alcoholo, N-acilamino, alcoholmercapto, alcoholulfonilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalcoholo, N,N-dialcoholamino, N,N-dialcoholaminocarbonilo, N,N-dialcoholaminocarbonilalcoholo, acilo, aciloxi o aciloxialcoholo inferior, un grupo metilendioxi, o con el radical

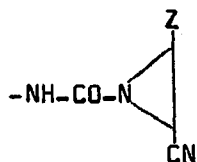
20



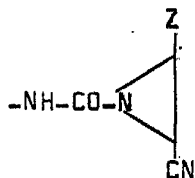
o un radical cicloalcohilo o un radical heterocíclico saturado o aromático que eventualmente puede estar sustituido una o varias veces con halógeno, nitro, nitrilo, trifluorometilo, fenilo o un grupo alcoholilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcoholilmercapto, aciloxi o alcoholilsulfonilo inferior;

5 R_2 significa un grupo alcoholilo inferior, saturado o insaturado, que eventualmente puede estar sustituido una o varias veces con átomos de halógeno, con un grupo alcoxicarbonilo o aciloxi inferior, un grupo cicloalcohilo, un grupo amino, un grupo dialcoholilamino inferior, un grupo fenilo, que eventualmente puede estar sustituido una o varias veces con un

10 grupo alcoholilo o alcoxi inferior, halógeno o un grupo nitro, o con el radical

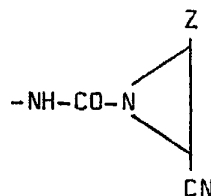


15 o significa el radical



o un radical heterocíclico saturado o aromático, que eventualmente puede estar sustituido una o varias veces con halógeno, nitro, nitrilo, trifluorometilo, fenilo o un grupo

alcohilo, alcoxi, alcohilsulfonilo, aciloxi, alcoholmercap
to o alcoxycarbonilo inferior; R_3 significa un grupo alcoh*u*
lo inferior o trifluorometilo o un grupo fenilo, que even-
tualmente puede estar sustituido una o varias veces con un
5 grupo alcohilo, aciloxi, alcoholmercapto, alcohilsulfonilo,
alcoxycarbonilo o alcoxi inferior, halógeno un grupo tri-
fluorometilo o un grupo nitro; y R_4 y R_5 , que son iguales o
diferentes, significan radicales alcohilo o alcoxi inferior-
es o radicales fenilo o fenoxi eventualmente sustituidos
10 con halógeno, grupos alcohilo o alcoxi inferior significan
el radical



pudiendo formar R_4 y R_5 también conjuntamente un grupo al-
coholendioxi inferior con 1 a 4 átomos de carbono, así co-
15 mo sus sales farmacológicamente compatibles, caracterizado
porque se hacen reaccionar 2-cianarizidinas de la fórmula
II

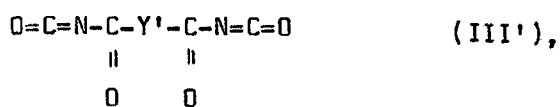


(II),

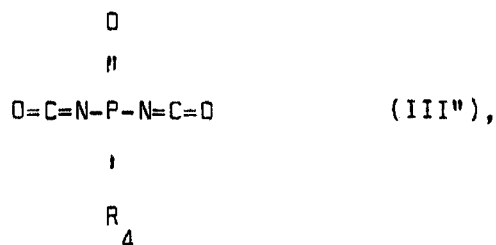
en la que Z tiene los significados anteriores, con isociana
20 tos o isotiocianatos de la fórmula III



en la que X a Y tienen los significados antedichos, o con diisocianatos de la fórmula general III'



5 en la que Y' representa un grupo alcohileno inferior con 1 a 12 átomos de carbono o un grupo fenilo, o con diisocianatos de la fórmula III''



10 en que R tiene el significado antedicho, en un disolvente inerte.

2.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 1-(N-ACIL-CARBAMOIL)-2-CIANAZIRIDINAS CON EFECTO CANCEROSTATICO Y ESTIMULADOR DE INMUNIDAD".

Tal como se describe y reivindica en la presen-

te Memoria Descriptiva, que consta de cincuenta y seis -
hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 4 de Octubre de 1.977

CARLOS FERNANDEZ CANDELA
D P