



ESPAÑA

(9) ES	(11) NÚMERO <b>464855</b>	(10) A 1
	(21)	
	(22) FECHA DE PRESENTACION	

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NÚMERO		
P 26 56 323.5	11 Diciembre 1976	Alemania
P 27 40 248.8	7 Septiembre 1977	"

(4) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D/A61K	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
-------------------------	---	--

(64) TITULO DE LA INVENCION  
"Procedimiento para la preparación de derivados de ésteres de ácidos l-aziridin-carboxílicos".

(71) SOLICITANTE (S)  
DIEHRINGER MANNHEIM GmbH.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE  
Mannheim-Waldhof, (Alemania)

(72) INVENTOR (ES)  
Dr.rer.nat.Elmar Bosies, Dr.rer.nat.Ruth Heerdt, Dr. phil. Rudi Gall, Dr.rer.nat. Uwe Bicker y Anna Elisabeth Ziegler.

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE  
Carlos Fernández Candelas

UNE A - 4 MOD. 3108

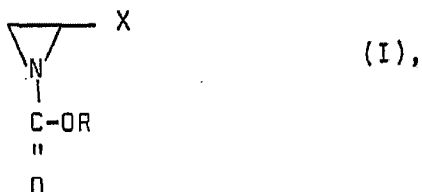
Como todo el Documento a título  
con el que se deposita en la pre-  
sente descripción y según el con-  
tenido de la Memoria adjunta. LICÉSE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA

-5 JUL. 1978

En Tetrahedron Letters 1964, 2497, se describe, por parte de W. Lwowski y otros, el éster etílico de ácido 2-ciano-1-aziridin-carboxílico así como un procedimiento para su preparación, pero no está contenida ninguna indicación acerca de un efecto farmacológico. Dentro del marco de los trabajos acerca de la 2-ciano-1-aziridin-carboxamida, que es un agente terapéutico estimulador de inmunidad en el caso de infecciones bacterianas y virales (véase solicitud alemana -- P 25 28 460.0), se ha encontrado ahora que el éster etílico de ácido 2-ciano-1-aziridin-carboxílico es un producto intermedio apropiado para la preparación de este agente terapéutico.

Sorprendentemente se encontró, además de ello, que el éster etílico de ácido 2-ciano-1-aziridin-carboxílico manifiesta un pronunciado efecto estimulador de inmunidad. Se estableció por lo tanto la misión de desarrollar y mejorar adicionalmente este tipo de compuestos, así como buscar procedimientos mejorados para la preparación de las sustancias conocidas y de otras nuevas.

Son ahora objeto del presente invento nuevos modos de procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula general I



25

en la que X significa un grupo nitrilo, carbamilo o alcoxi

carbonilo; R significa un radical alcohol saturado o insaturado, de cadena recta o ramificada, que eventualmente puede estar sustituido con halógeno, grupos alcoxi, amino, carbamoiloxi, cicloalcohol, hidroxilo o imido o con un radical heterocíclico, o significa un radical cicloalcohol, arilo, aralcohol, ariloxialcohol o ariltioalcohol, pudiendo el grupo arilo estar sustituido en cada caso eventualmente con halógeno, un radical alcohol, alcoxi, hidroxilo, amino, nitrilo, ciano, acilo, carbalcoxi, tioalcohol, alcohol sulfonilo, fenilo o trifluorometilo; así como la utilización de estos compuestos para la preparación de medicamentos con efecto estimulador de inmunidad.

Como alcohol ha de entenderse en todos los casos una cadena recta o ramificada con 1 a 5 átomos de carbono. Preferiblemente encuentra utilización el grupo metilo, etilo, isobutilo, butilo secundario, butilo terciario y n-pentilo. Las cadenas alcohol pueden estar sustituidas eventualmente con halógenos, tales como flúor, cloro y bromo, o con un radical amino o hidroxilo. Como otros sustituyentes encuentran utilización el radical carbamoiloxi, preferiblemente el radical 2-ciano-1-aziridin-carboniloxi, un grupo imido, tal como por ejemplo el grupo ftalimido, un radical heterocíclico, especialmente el radical 2-tetrahidrofurilo o 2-tetrahidrotienilo, o grupos alcoxi o cicloalcohol. Como alcoxi de los sustituyentes X y R ha de entenderse en todos los casos una agrupación con 1 a 5 átomos de carbono, preferiblemente el grupo metoxi, etoxi e isopropoxi. Como ci-

cicloalcohilo han de entenderse radicales con 3 a 10 átomos de carbono, especialmente los radicales ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo, así como agrupaciones cicloalcohilo puenteadas, tales como por ejemplo el radical bornilo. Como grupos alcohilo insaturados han de entenderse sobre todo los radicales alilo y crotilo.

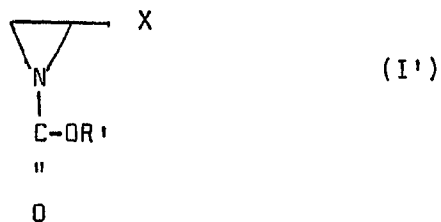
Como radical arilo encuentran utilización, sobre todo, radicales aromáticos con 6 a 10 átomos de carbono, tales como los radicales fenilo y naftilo.

Aralcohilo debe significar preferiblemente el grupo bencilo y fenetilo, ariloxialcohilo debe significar el grupo 2-fenoxietilo y ariltioalcohilo debe significar el grupo 2-feniltioetilo.

Como radical tialcohilo encuentra utilización, sobre todo, el radical metiltio. Alcohilsulfonilo debe ser especialmente el grupo metilsulfonilo. En el caso del radical acilo se trata preferiblemente del radical formilo y acetilo. Como halógeno se entiende flúor, cloro y bromo. El grupo arilo puede estar sustituido en todos los casos, una o varias veces con los sustituyentes expuestos.

Además, son objeto del invento todas las formas estereoisómeras de un compuesto de la fórmula general I, que resultan como consecuencia de los átomos de carbono asimétricos.

Son objeto del invento, además, los nuevos compuestos de la fórmula general I'.



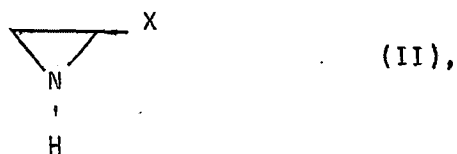
en la que X significa un grupo nitrilo, carbamoilo o alco-  
 xicarbonilo; R' significa un radical alcoholo saturado o -  
 insaturado, de cadena recta o ramificada, que eventualmen-  
 5 te puede estar sustituido con halógeno, grupos alcoxi, ami-  
 no, carbamoiloxi, cicloalcoholo, hidroxilo o imido, o con un  
 radical heterocíclico, o significa un radical cicloalcoholo,  
 arilo, aralcoholo, ariloxialcoholo o ariltioalcoholo,-  
 pudiendo el grupo arilo estar sustituido en cada caso even-  
 10 tualmente con halógeno, un radical alcoholo, alcoxi, hidro-  
 xilo, amino, nitro, ciano, acilo, carbalcoxi, tioalcoholo, al-  
 cohilsulfonilo, fenilo o trifluorometilo, no debiendo R' ser  
 igual a etilo en el caso de que X signifique el grupo ni-  
 trilo.

15 Tal como ya se ha indicado, los compuestos de la -  
 fórmula general I poseen sorprendentemente un pronunciado  
 efecto estimulador de inmunidad. Además de ello, en el ca-  
 so de que X signifique un grupo nitrilo, son valiosos pro-  
 ductos intermedios para la preparación de 2-ciano-1-aziri-  
 20 din-carboxamida. Para ello, compuestos de la fórmula gene-  
 ral I, en los que X significa un grupo nitrilo, son hechos  
 reaccionar con amoníaco para formar 2-ciano-1-aziridin-car-  
 boxamida.

Los compuestos de la fórmula general I puedan ser

preparados de acuerdo con procedimientos en sí conocidos, -  
preferiblemente

a) haciendo reaccionar un derivado de aziridina de la fórmula general II

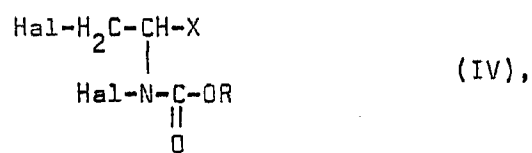


en la que X tiene los significados arriba indicados, con un éster de ácido halogenofórmico de la fórmula general III



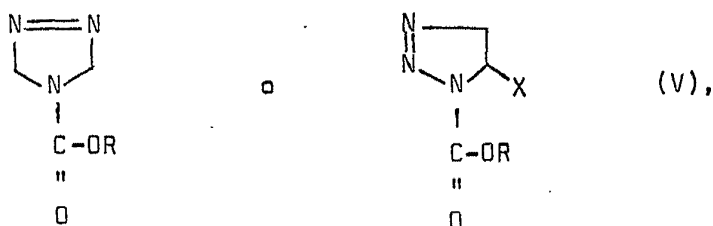
en la que R tiene los significados arriba indicados y Hal  
debe ser cloro o bromo; o

b) tratando con reactivos que desprenden halógeno a un compuesto de la fórmula general IV



en la que X, R y Hal tienen los significados arriba indicados; o

c) transformando a un compuesto de la fórmula general V



en la que X y R tienen los significados arriba indicados,

por separación catalítica o fotoquímica de nitrógeno, en un compuesto de la fórmula general I, y a continuación transformando eventualmente compuestos de la fórmula general I en otros compuestos de la fórmula general I.

5           La posterior transformación de compuestos de la fórmula general I en otros compuestos de la fórmula general I puede efectuarse, por un lado, mediante transformación del sustituyente X. En este caso, por ejemplo compuestos en que X = alcoxicarbonilo pueden ser transformados mediante -  
10   reacción con amoníaco en compuestos en que X = carbamoilo, pudiendo ser transformados éstos a su vez con agentes deshidratantes en compuestos en que X = nitrilo.

          Compuestos de la fórmula general I, en que X = alcoxycarbonilo y carbamoilo, pueden ser utilizados, por lo -  
15   tanto, también como productos intermedios para la preparación de compuestos de la fórmula general I, en la que X significa nitrilo, habiéndose de tomar en consideración especialmente ésteres de ácido 2-carbamoil-1-aziridin-carboxílico de la fórmula general I.

20           La transformación de la agrupación éster en la agrupación amida se puede realizar del mejor de los modos con amoníaco gaseoso en un disolvente orgánico, preferiblemente en metanol o etanol. Se utilizan preferiblemente cantidades equimolares de amoníaco y se hace transcurrir -  
25   la reacción a 0 hasta +5°C. La amida deseada es aislada desde la mezcla de reacción, por ejemplo mediante cromatografía en columna.

Para la transformación del grupo carbamoilo en el grupo nitrilo se emplean agentes deshidratantes conocidos de la bibliografía, utilizándose sobre todo la mezcla de trifenilfosfina, tetracloruro de carbono y trietilamina. Como disolvente se utilizan usualmente hidrocarburos halogenados tales como por ejemplo cloruro de metileno o cloroformo. El nitrilo deseado es aislado desde la mezcla de reacción en general por destilación.

Por otro lado, por ejemplo también los sustituyentes R y R' pueden ser transformados unos en otros según los métodos generales de la transesterificación, siendo necesaria en general una pequeña adición de una sustancia básica, por ejemplo de un hidróxido de metal alcalino o alcalino-térreo o de un alcoholato de metal alcalino.

Adicionalmente, los nuevos compuestos de la fórmula general I' pueden ser preparados por reacción de nitrenos de la fórmula general VI



en la que R' tiene los significados arriba mencionados, con compuestos de la fórmula general VII



en la que X tiene los significados arriba mencionados.

Nitrenos de la fórmula general VI, que pueden ser preparados de modo intermedio por fotólisis de ésteres de -

ácido azidofórmico o por  $\alpha$ -eliminación con ayuda de bases tales como trietilamina a partir de N-para-nitrobencenosulfoniloxiuretanos reaccionan sin más con los derivados de ácido acrílico empleados, para formar las aziridinas deseadas de la fórmula general I' (por ejemplo Tetrahedron Letters, 1964, 2497; J. Am. Chem. Soc. 87, 3630 [1965 7]).

En el caso del modo de procedimiento a) se pueden hacer reaccionar los participantes en la reacción en disolventes inertes tales como, por ejemplo, dietiléter, cloruro de metileno, benceno o tolueno en presencia de una base. Como bases se utilizan, sobre todo, aminas terciarias tales como por ejemplo trietilamina o trietanolamina. Igualmente, sin embargo, se puede trabajar en un sistema de dos fases, tal como agua/dietiléter, pasando a utilizarse en tal caso de modo predominante bases inorgánicas, especialmente carbonato de sodio. Como ésteres de ácidos halogenofórmicos se emplean en general los ésteres de ácido clorofórmico. Estos están descritos parcialmente en la bibliografía, pero en caso contrario son preparados de acuerdo con un método en sí conocido por reacción del correspondiente alcohol o fenol con fosgeno en presencia de una base tal como piridina o N,N-dimetilanilina. Los ésteres de ácido clorofórmico son purificados en general por destilación, pero eventualmente son hechos reaccionar adicionalmente en forma de producto bruto.

Los compuestos dihalogenados empleados en el modo de procedimiento b) son nuevos y pueden ser preparados

por reacción del correspondiente compuesto no halogenado - en el átomo de nitrógeno con agentes de halogenación, tales como por ejemplo hipohalogenito de sodio o hipoclorito de butilo terciario. Para la separación de los dos átomos de halógeno para formar el derivado de aziridina de la fórmula general I se pueden utilizar agentes de deshalogenación habituales, preferiblemente zinc o sodio.

Los derivados de triazolina empleados en el modo de procedimiento c) son nuevos y pueden ser preparados por reacción de derivados de ácido diazoacético, tales como por ejemplo éster etílico de ácido diazoacético o diazoacetoni-trilo, con metilenuretanos. La separación de nitrógeno se efectúa o bien por iluminación en un disolvente, tal como por ejemplo dietiléter o acetona, o bien catalíticamente. Como catalizadores se utilizan metales nobles o seminobles, preferiblemente polvo de cobre.

Para la preparación de agentes farmacéuticos con efecto estimulador de inmunidad, los compuestos de la fórmula general I son mezclados de manera en sí conocida con sustancias excipientes farmacéuticas apropiadas y son moldeados por ejemplo a la forma de tabletas o grageas, o son suspendidos o disueltos, con adición de adecuadas sustancias auxiliares, en agua o en aceite, tal como por ejemplo aceite de oliva, y son envasados en cápsulas enchufables. Dado que la sustancia activa es inestable en ácidos, el preparado es provisto con un revestimiento que sólo es soluble en el medio alcalino del intestino delgado o se aña-

de a la mezcla 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 elevado peso molecular (tales como polietilenglicoles); preparados apropiados para administración por vía oral pueden contener en caso deseado sustancias saporíferas y edulcorantes.

Como medio para inyección entra en utilización - preferiblemente agua, que contiene los aditivos usuales en el caso de soluciones para inyección tales como agentes estabilizadores, inductores de disolución o tampones débilmente alcalinos. Tales aditivos son, por ejemplo, tampón de fosfato o de carbonato, etanol, agentes formadores de complejos (tales como ácido etilendiaminotetraacético y sus sales no tóxicas) polímeros de elevado peso molecular (tales como poli(óxido de etileno líquido), con el fin de efectuar la regulación de la viscosidad.

Además de los compuestos mencionados en los siguientes ejemplos son preferidos en el sentido de la presente solicitud además los siguientes:

25 éster 1-cloroetilico de ácido 2-ciano-1-aziridin-carboxílico;

éster 1,2-dicloroetilico de ácido 2-ciano-1-aziridin-carboxílico;

- éster 1,2,2,2-tetracloroetílico de ácido 2-ciano-1-aziridin-carboxílico;
- éster 2-metilfenílico de ácido 2-ciano-1-aziridin-carboxílico;
- 5 éster 2-metoxifenílico de ácido 2-ciano-1-aziridin-carboxílico;
- éster 2-clorofenílico de ácido 2-ciano-1-aziridin-carboxílico;
- 10 éster 3-clorofenílico de ácido 2-ciano-1-aziridin-carboxílico;
- éster 2,4,6-tribromofenílico de ácido 2-ciano-1-aziridin-carboxílico;
- éster 2-nitrofenílico de ácido 2-ciano-1-aziridin-carboxílico;
- 15 éster 2-aminofenílico de ácido 2-ciano-1-aziridin-carboxílico;
- éster 3-aminofenílico de ácido 2-ciano-1-aziridin-carboxílico;
- 20 éster 4-aminofenílico de ácido 2-ciano-1-aziridin-carboxílico;
- éster 2-hidroxifenílico de ácido 2-ciano-1-aziridin-carboxílico;
- éster 4-hidroxifenílico de ácido 2-ciano-1-aziridin-carboxílico;
- 25 éster 2-trifluorometilfenílico de ácido 2-ciano-1-aziridin-carboxílico;
- éster 3-trifluorometilfenílico de ácido 2-ciano-1-aziridin-carboxílico;
- 30 éster 4-nitrobencílico de ácido 2-ciano-1-aziridin-carboxílico;
- éster 2-hidroxietílico de ácido 2-ciano-1-aziridin-carboxílico;
- éster ciclopropílico de ácido 2-ciano-1-aziridin-carboxílico;
- 35 éster 2,2,2-trifluoroetílico de ácido 2-ciano-1-aziridin-carboxílico;

- éster 2-propoxietílico de ácido 2-ciano-1-aziridin-carboxí-  
lico;
- éster bencílico de ácido 2-carbamoil-1-aziridin-carboxílico;
- 5 éster ciclohexílico de ácido 2-carbamoil-1-aziridin-carboxí-  
lico;
- éster 4-clorofenílico de ácido 2-carbamoil-1-aziridin-carbo-  
xílico;
- éster isopropílico de ácido 1-etoxicarbonil-2-aziridin-carbo-  
xílico;
- 10 éster fenílico de ácido 2-etoxicarbonil-1-aziridin-carboxíli-  
co;
- éster 2,2,2-tricloroetílico de ácido 2-isopropoxicarbonil-  
1-aziridin-carboxílico;
- 15 éster alílico de ácido 2-etoxicarbonil-1-aziridin-carboxíli-  
co.

Los siguientes ejemplos muestran algunas de las nu-  
merosas variantes de procedimiento que pueden ser utiliza-  
das para la síntesis de los compuestos según el invento. Sin  
embargo, no deben constituir ninguna limitación del objeto  
20 del invento.

EJEMPLO 1:

Ester fenílico de ácido 2-ciano-1-aziridin-carboxílico

A 6,8 g de 2-cianaziridina en 70 ml de agua se -  
añade a la temperatura ambiente, simultáneamente, una solu-  
25 ción de 12,6 g de éster fenílico de ácido clorofórmico en  
40 ml de dietiléter y 40 ml de solución de carbonato de so-  
dio 2 N. Se continúa agitando durante 2 horas a la tempera-  
tura ambiente, se separan las fases, la capa en éter se ex-  
trae dos veces con agua, se seca y se concentra la fase or-

gánica. El residuo se recristaliza en diisopropiléter.

Rendimiento: 10,3 g  $\hat{=}$  67%; p.f.: 60 - 62°C.

De manera análoga, por reacción de 2-cianaziridina

1. con éster metílico de ácido clorofórmico se obtiene el  
 5 éster metílico de ácido 2-ciano-1-aziridin-carboxílico.  
 p.e.<sub>0,02</sub>: 70 - 72°C.
2. con éster 2,2,2-tricloroetílico de ácido clorofórmico se  
 obtiene el  
 10 éster 2,2,2-tricloroetílico de ácido 2-ciano-1-aziridin-  
carboxílico.  
 p.e.<sub>0,1</sub> : 138 - 139°C ; p.f.: 86-88°C (en diisopropil-  
 éter)
3. con éster alílico de ácido clorofórmico se obtiene el  
éster alílico de ácido 2-ciano-1-aziridin-carboxílico.  
 p.e.<sub>0,2</sub> : 102 - 105°C.
- 15 4. con éster butílico terciario de ácido cloroformico (em -  
 pleado en forma de solución etérea) se obtiene el  
éster butílico terciario de ácido 2-ciano-1-aziridin-  
carboxílico.  
 p.e.<sub>0,01</sub> : 57 - 59°C.
- 20 5. con éster n-pentílico de ácido clorofórmico (p.e.<sub>100</sub> :  
 98 - 100°C) se obtiene el  
éster n-pentílico de ácido 2-ciano-1-aziridin-carboxílico.  
 p.e.<sub>0,01</sub> : 93°C.
- 25 6. con éster ciclohexílico de ácido clorofórmico (p.e.<sub>4</sub> :  
 47°C) se obtiene el  
éster ciclohexílico de ácido 2-ciano-1-aziridin-carboxí-  
co  
 p.e.<sub>0,01</sub> : 97°C.

7. con éster bencílico de ácido clorofórmico se obtiene el  
éster bencílico de ácido 2-ciano-1-aziridin-carboxílico

P.e.<sub>0,01</sub> : 145-150°C.

8. con éster fenético de ácido clorofórmico (p.f.<sub>18</sub> : 120°C)

5 se obtiene el

éster fenético de ácido 2-ciano-1-aziridin-carboxílico

p.e.<sub>0,01</sub> : 130°C.

### EJEMPLO 2

Ester dietílico de ácido 1,2-aziridin-dicarboxílico

10 A 2 g de éster etílico de ácido 2-aziridin-carboxí-  
 lico y 1,7 g de trietilamina en 20 ml de benceno se añade -  
 gota a gota a 0°C una solución de 1,9 g de éster etílico de  
 ácido clorofórmico en 10 ml de benceno, luego se continúa -  
 agitando durante 2 horas a la temperatura ambiente, se ex--  
 15 trae tres veces con agua, se seca la fase bencénica y se --  
 concentra. El residuo es destilado a continuación.

Rendimiento: 2,0 g  $\hat{=}$  62%; p.e.<sub>0,2</sub> : 94°C.

### EJEMPLO 3

Ester fenílico de ácido 2-carbamoil-1-aziridin-carboxílico

20 A 2,6 g de 2-aziridin-carboxamida en 20 ml de agua  
 se añade gota a gota a 0°C, simultáneamente, una solución -  
 de 4,7 g de éster fenético de ácido clorofórmico en 20 ml -  
 de dietiléter y 30 ml de solución de carbonato de sodio 2N.  
 Se continua agitando durante 10 minutos más, con enfriamien  
 25 to con hielo, se filtra con succión el precipitado y se le  
 lava bien con éter.

Rendimiento: 4,4 g  $\approx$  71%. P.f.: 140-142° en tolueno.

#### EJEMPLO 4

##### Ester alílico de ácido 2-ciano-1-aziridin-carboxílico

A 2 g de 2-cianaziridina en 20 ml de benceno y 3 -  
5 g de trietilamina se añaden a 0°C 3,2 g de éster alílico de  
ácido clorofórmico en 20 ml de benceno. Se continúa agitando  
a la temperatura ambiente durante 2 horas, la solución ben-  
cenica se extrae dos veces con agua, se seca y se concentra  
la fase orgánica. Luego el residuo es destilado.

10 Rendimiento: 2,9 g  $\approx$  64,5%. P.e.<sub>0,2</sub> : 102 - 105°C.

De manera análoga, por reacción de la 2-cianaziri-  
dina con éster etílico de ácido clorofórmico se obtiene el  
éster etílico de ácido 2-ciano-1-aziridin-carboxílico.

p.e.<sub>0,01</sub> : 70 - 75°C.

#### 15 EJEMPLO 5

##### Ester etílico de ácido 2-carbamoil-1-aziridin-carboxílico

A 2,6 g de 2-aziridin-carboxamida en 20 ml de agua  
se añade gota a gota, enfriando con hielo simultáneamente,  
una solución de 3,25 g de éster etílico de ácido clorofórmi-  
20 co, en 20 ml de dietiléter y 15 ml de solución de carbonato  
de sodio 2 N. Se continúa agitando durante 1 hora con enfria-  
miento, se separan las capas, se concentra la fase acuosa y  
se extrae el residuo por ebullición con etanol. La solución  
en etanol es filtrada, concentrada y el residuo es recrista-  
25 lizado en tolueno.

Rendimiento: 2,6 g  $\approx$  56% p.f. 125 - 128°C.

De manera análoga, por reacción de la 2-aziridin-carboxamida con éster metílico de ácido cloroformico se obtiene el

éster metílico de ácido 2-carbamoil-1-aziridin-carboxílico

5 P.f. : 117 - 120°C (en tolueno).

EJEMPLO 6

Preparación de 2-ciano-1-aziridin-carboxamida a partir de éster fenílico de ácido 2-ciano-1-aziridin-carboxílico

10 1,9 g de éster fenílico de ácido 2-ciano-1-aziridin-carboxílico son disueltos en 30 ml de dietiléter y son añadidos gota a gota a 20 ml de amoníaco líquido. Se agita durante 2 horas a la temperatura del amoníaco hirviendo; se deja llegar la solución a la temperatura ambiente durante

15 la noche y se filtra con succión la 2-ciano-1-aziridin-carboxamida precipitada.

Rendimiento: 0,85 g  $\approx$  77%; P.f.: 74 - 76°C.

EJEMPLO 7

Éster metílico de ácido 2-ciano-1-aziridin-carboxílico

20 A una solución de 27,5 g de trifenilfosfina, 10,1 g de trietilamina y 15,4 g de tetracloruro de carbono en 300 ml de cloruro de metileno se añaden 14,4 g de éster metílico de ácido 2-carbamoil-1-aziridin-carboxílico y se hace hervir a reflujo durante 4 horas la mezcla. Se filtra, se

25 extrae la solución dos veces con agua, se seca la fase orgánica y se la concentra. El residuo es destilado.

Rendimiento: 3,4 g  $\approx$  27%. P.e. 0,02 : 70 - 72°C.

EJEMPLO 8,Éster etílico de ácido 2-carbamoil-1-aziridin-carboxílico

A 4,67 g (0,025 moles) de éster dietílico de ácido 1,2-aziridin-dicarboxílico en 30 ml de etanol se disuelve en etanol la cantidad equimolar de amoníaco gaseoso y se deja  
 5 reposar la solución durante la noche en la nevera. Se concentra y se aísla el deseado éster etílico de ácido 2-carbamoil-1-aziridin-carboxílico mediante cromatografía en columna (200 g de gel de sílice, agente eluyente acetona/tolueno en volumen 1/1).  
 10

Rendimiento: 1,4 g  $\hat{=}$  32%; p.f. : 125-128°C.

EJEMPLO 9

Preparación de 2-ciano-1-aziridin-carboxamida a partir de  
éster etílico de ácido 2-ciano-1-aziridin-carboxílico

15 4 g de éster etílico de ácido 2-ciano-1-aziridin-carboxílico se añaden a una solución de 0,7 g de amoníaco gaseoso en 80 ml de agua. La mezcla es agitada a la temperatura ambiente durante 4 horas, es extraída tres veces con dietiléter y la fase acuosa es a continuación liofilizada.  
 20 El residuo se recristaliza en etanol con adición de dietiléter.

Rendimiento: 1,5 g  $\hat{=}$  29%; p.f. : 74 - 76°C.

EJEMPLO 10Éster etílico de ácido 2-ciano-1-aziridin-carboxílico

25 A 2,11 g de 2-(N-carboetoxi-N-cloro-amino)-3-cloropropionitrilo (sustancia oleosa; preparada por reacción de clorhidrato de 2-amino-3-cloropropionitrilo (punto de fu--

si3n 153-155°C) con 3ster etílico de 3cido clorof3rmico en presencia de carbonato de sodio y subsiguiente reacci3n con hipoclorito de butilo terciario) en 25 ml de etanol se aña-  
 5 den 0,33 g de polvo activado de zinc y algo de cloruro de zinc, se continúa agitando durante 12 horas a la temperatura ambiente, se filtra con succi3n, se concentra el filtrado y se destila el residuo.

Rendimiento: 0,11 g  $\pm$  8%; p.e.<sub>0,01</sub> : 78 - 80°C.

#### EJEMPLO 11

- 10 Tal como se describe en el ejemplo 1, por reacci3n de 2-cianoaziridina
1. con 3ster isobutílico de 3cido clorof3rmico se obtiene el 3ster isobutílico de 3cido 2-ciano-1-aziridin-carboxílico  
 p.e.<sub>0,1</sub> : 108-110°C.
  - 15 2. con 3ster ciclopropilmetílico de 3cido clorof3rmico (p.e.<sub>12</sub> : 45 - 46°C) se obtiene el 3ster ciclopropilmetílico de 3cido 2-ciano-1-aziridin-carboxílico  
 p.e.<sub>0,1</sub> : 107 - 109°C.
  - 20 3. con 3ster but-2-enílico de 3cido clorof3rmico (p.e.<sub>0,1</sub> : 25 - 28°C) se obtiene el 3ster but-2-enílico de 3cido 2-ciano-1-aziridin-carboxílico como producto oleoso.
  - 25 4. con 3ster ciclopentílico de 3cido clorof3rmico (p.e.<sub>16</sub> : 60 - 61°C) se obtiene el 3ster ciclopentílico de 3cido 2-ciano-1-aziridin-carboxílico como producto oleoso.

5. con éster bornílico de ácido clorofórmico (p.e.<sub>12</sub> : 108 -110°C) se obtiene el éster bornílico de ácido 2-ciano-1-aziridin-carboxílico p.e.<sub>0,1</sub> : 153°C.
- 5 6. con éster 2-fluoroetílico de ácido clorofórmico (p.e. 110 - 113°C) se obtiene el éster 2-fluoroetílico de ácido 2-ciano-1-aziridin-carboxílico p.e.<sub>0,1</sub> : 120°C.
- 10 7. con éster 2-cloroetílico de ácido clorofórmico (p.e.<sub>40</sub> : 83 - 86°C) se obtiene el éster 2-cloroetílico de ácido 2-ciano-1-aziridin-carboxílico producto oleoso.
- 15 8. con éster 2-bromoetílico de ácido clorofórmico se obtiene el éster 2-bromoetílico de ácido 2-ciano-1-aziridin-carboxílico producto oleoso.
- 20 9. con éster 2-metoxietílico de ácido clorofórmico se obtiene el éster 2-metoxietílico de ácido 2-ciano-1-aziridin-carboxílico p.e.<sub>0,1</sub> : 119-120°C.
- 25 10. con éster tetrahidrofurfurílico de ácido clorofórmico - (p.e.<sub>0,2</sub> : 68°C) se obtiene el éster tetrahidrofurfurílico de ácido 2-ciano-1-aziridin-carboxílico

como producto oleoso.

11. con bis-éster de ácido clorofórmico de etilen-glicol-1,2  
(p.e.<sub>34</sub> : 110°C) se obtiene el  
1,2-bis-(2-cianaziridin-1-carboniloxi)7-etano  
5 producto oleoso.
12. con éster 2-fenoxietílico de ácido clorofórmico (p.e.<sub>0,1</sub> :  
97 - 99°C se obtiene el  
éster 2-fenoxietílico de ácido 2-ciano-1-aziridin-carbo-  
xílico  
10 producto oleoso.
13. con éster 2-fenil-tioetílico de ácido clorofórmico se ob-  
tiene el  
éster 2-fenil-tioetílico de ácido 2-ciano-1-aziridin-  
carboxílico  
15 producto oleoso.
14. con éster 1-naftílico de ácido clorofórmico (p.e.<sub>0,1</sub> :  
86-90°C) se obtiene el  
éster 1-naftílico de ácido 2-ciano-1-aziridin-carboxílico  
producto oleoso.
- 20 15. con éster 4-metilfenílico de ácido clorofórmico (p.e.<sub>30</sub> :  
105-106°C) se obtiene el  
éster 4-metilfenílico de ácido 2-ciano-1-aziridin-carbo-  
xílico  
p.f. : 88 - 90°C (en isopropanol).
- 25 16. con éster 2,4-dimetilfenílico de ácido clorofórmico  
(p.e.<sub>12</sub> : 100 -101°C) se obtiene el  
éster 2,4-dimetilfenílico de ácido 2-ciano-1-aziridin-  
carboxílico

p.f. 90 - 91°C (en etanol).

17. con éster 4-butil secundario-fenílico de ácido clorofórmico

(p.e.<sub>12</sub> : 122-123°C) se obtiene el

éster 4-butil secundario-fenílico de ácido 2-ciano-1-  
5 aziridin-carboxílico

p.f.: 74 - 75°C (en ligroína).

18. con éster 4-bifenílico de ácido clorofórmico se obtiene

el

éster 4-bifenílico de ácido 2-ciano-1-aziridin-carboxíli-  
10 co

p.f. 107 - 109°C.

19. con éster 4-metoxifenílico de ácido clorofórmico (p.e.<sub>12</sub> :

115-117°C) se obtiene el

éster 4-metoxifenílico de ácido 2-ciano-1-aziridin-car-  
15 boxílico

p.f. : 54 - 57°C) (en diisopropiléter).

20. con éster 4-cloro-2-metoxifenílico de ácido clorofórmico

(p.e.<sub>20</sub> : 138-140°C) se obtiene el

éster 4-cloro-2-metoxifenílico de ácido 2-ciano-1-aziri-  
20 din-carboxílico

p.f. 114 - 115°C (en isopropanol).

21. con éster 2-fluorofenílico de ácido clorofórmico (p.e.<sub>12</sub> :

68 - 70°C) se obtiene el

éster 2-fluorofenílico de ácido 2-ciano-1-aziridin-car-  
25 boxílico

p.f. : 55 - 56°C (en isopropanol/agua).

22. con éster 4-trifluorometilfenílico de ácido clorofórmico

(p.e.<sub>12</sub> : 82 - 84°C) se obtiene el

éster 4-trifluorometilfenílico de ácido 2-ciano-1-aziridin-carboxílico

p.f. 75 - 77°C (en diisopropiléter).

23. con éster 4-clorofenílico de ácido clorofórmico (p.e.<sub>12</sub> :  
5 97 - 99°C) se obtiene el

éster 4-clorofenílico de ácido 2-ciano-1-aziridin-carboxílico

p.f. 79 - 82°C (en diisopropiléter).

24. con éster 2,4-diclorofenílico de ácido clorofórmico  
10 (p.e.<sub>g</sub> : 112 - 117°C) se obtiene el

éster 2,4-diclorofenílico de ácido 2-ciano-1-aziridin-dicarboxílico

p.f. 82 - 84°C.

25. con éster 2,4,5-triclorofenílico de ácido clorofórmico  
15 (p.f.: 58 - 60°C) se obtiene el

éster 2,4,5-triclorofenílico de ácido 2-ciano-1-aziridin-carboxílico

p.f. 100 - 103°C (en diisopropiléter).

26. con éster 4-bromofenílico de ácido clorofórmico (p.e.<sub>12</sub> :  
20 111-113°C) se obtiene el

éster 4-bromofenílico de ácido 2-ciano-1-aziridin-carboxílico

p.f.: 96 - 100°C (en diisopropiléter).

27. con éster 3-nitrofenílico de ácido clorofórmico (p.e.<sub>0,5</sub> :  
25 120 - 122°C) se obtiene el

éster 3-nitrofenílico de ácido 2-ciano-1-aziridin-carboxílico

p.f. 98 - 100°C (en isopropanol).

28. con éster 4-nitrofenílico de ácido clorofórmico se obtiene el  
tiene el  
éster 4-nitrofenílico de ácido 2-ciano-1-aziridin-carboxílico  
5 p.f. 107 - 111°C (en diisopropiléter).
29. con éster 4-metiltiofenílico de ácido clorofórmico  
(p.e. 108°C) se obtiene el  
éster 4-metiltiofenílico de ácido 2-ciano-1-aziridin-carboxílico  
10 p.f. 73 - 75°C (en isopropanol).
- 30 con éster 2-metilsulfonilmetílico de ácido clorofórmico  
(p.f. 100 - 103°C) se obtiene el  
éster 2-metilsulfonilfenílico de ácido 2-ciano-1-aziridin-carboxílico  
15 p.f. 145 - 150°C (en isopropanol).
31. con éster 3-formilfenílico de ácido clorofórmico (p.e.<sub>0,4</sub> :  
125°C) se obtiene el  
éster 3-formilfenílico de ácido 2-ciano-1-aziridin-carboxílico  
20 producto oleoso.
32. con éster 4-acetilfenílico de ácido clorofórmico  
(p.e.<sub>5</sub> : 121-123°C) se obtiene el  
éster 4-acetilfenílico de ácido 2-ciano-1-aziridin-carboxílico  
25 p.f. 104 - 107°C.
33. con éster 4-carbometoxifenílico de ácido clorofórmico  
(p.f. 47 - 50°C) se obtiene el  
éster 4-carbometoxifenílico de ácido 2-ciano-1-aziridin

-carboxílico

p.f. 86 - 87°C (en isopropanol).

34. con éster 4-cianofenílico de ácido clorofórmico

(p.e.<sub>0,1</sub> : 92 - 94°C) se obtiene el

5 éster 4-cianofenílico de ácido 2-ciano-1-aziridin-carbo  
xílico

p.f. 95 - 99°C (en acetato de etilo : ligroína).

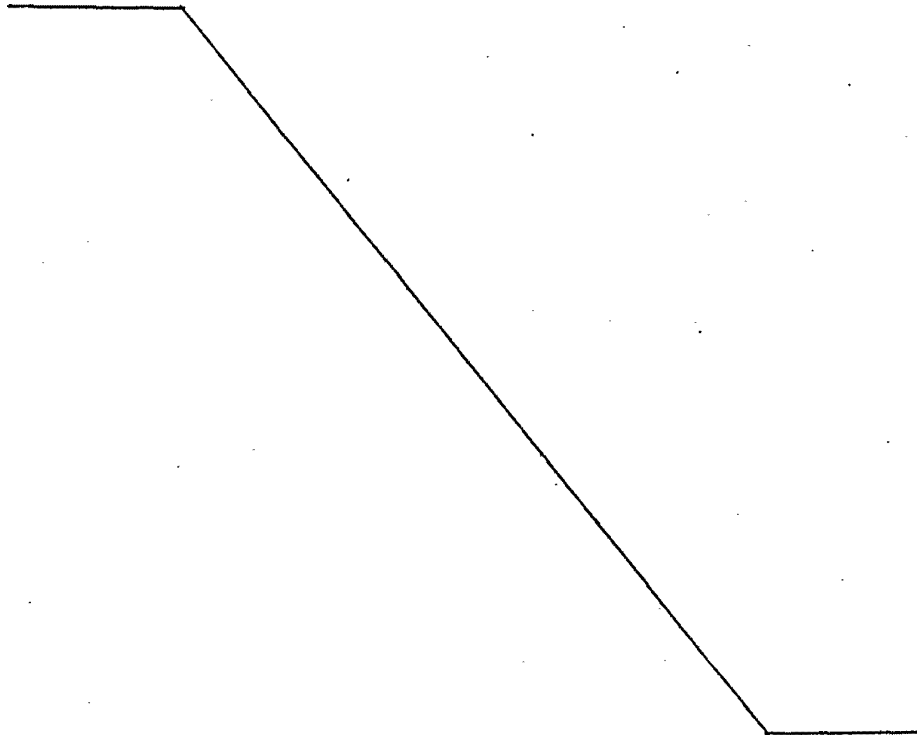
35. con éster 2-ftalimidoetílico de ácido clorofórmico

(p.f.: 75 - 77°C) se obtiene el

10 éster 2-ftalimidoetílico de ácido 2-ciano-1-aziridin-  
carboxílico

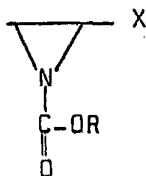
p.f.: 160 - 163°C (etanol).

Los compuestos que resultan como "producto oleoso"  
fueron caracterizados por espectroscopia de resonancia mag-  
15 nética nuclear (RMN) y de masas.



## - REIVINDICACIONES -

1.- Procedimiento para la preparación de derivados de ésteres de ácidos 1-aziridin-carboxílicos de la fórmula general I

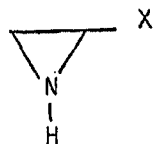


(I),

en la que X significa un grupo nitrilo, carbamilo o alcoxi carbonilo; R significa un radical alcoholo saturado o insaturado, de cadena recta o ramificada, que eventualmente puede estar sustituido con halógeno, grupos alcoxi, amino, carbamoilo, cicloalcoholo, hidroxilo o imido, o con un radical heterocíclico, o significa un radical cicloalcoholo, arilo, aralcoholo, ariloxialcoholo o ariltioalcoholo, pudiendo el grupo arilo estar sustituido en cada caso eventualmente con halógeno con un radical alcoholo, alcoxi, hidroxilo, amino, -

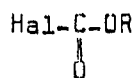
10 nitro, ciano, acilo, carbalcoxi, tioalcoholo, alcoholosulfonilo, fenilo o trifluorometilo; caracterizado porque no debiendo R' ser igual a etilo en el caso en X signifique un grupo

15 nitrilo, a) se hace reaccionar un derivado de aziridina de la fórmula general II



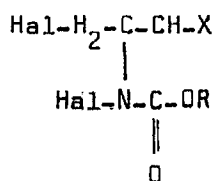
(II),

en la que X tiene los significados antes indicados, con un éster de ácido halogenofórmico de la fórmula general III



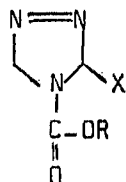
(III),

5 en la que R tiene los significados arriba indicados y Hal debe ser cloro o bromo; o b) se trata con reactivos que desprenden halógeno a un compuesto de la fórmula general IV

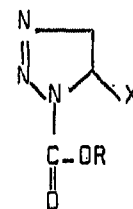


(IV),

10 en la que X, R y Hal tienen los significados arriba indicados; o c) se transforma un compuesto de la fórmula general V



6



(V),

en la que X y R tienen los significados antes indicados, mediante separación catalítica o fotoquímica de nitrógeno, en un compuesto de la fórmula general I, y a continuación se transforman eventualmente compuestos de la fórmula general I.

2. Procedimiento según la reivindicación anterior, caracterizado porque se llevan a reacción nitrenos de la fórmula general VI



en la que R' tiene los significados antes indicados, con compuestos de la fórmula general VII



en la que X tiene los significados antes mencionados.

3. "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE ESTERES DE ACIDOS 1-AZIRIDIN-CARBOXILICOS".

6

Tal como se describe y reivindica en la presente  
Memoria Descriptiva que consta de veintiocho hojas escritas  
a máquina por una sola cara.

Madrid, ~~7~~ DIC. 1977.

CARLOS FERNÁNDEZ CANDELAR  
PP

