



ESPAÑA

19 ES	11	NUMERO	488656	10 A1
	21	FECHA DE PRESENTACION		

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

## PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO P 29 06 603.3	21 febrero 1979	Alemania

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C02D 203/22	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	---	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION "Procedimiento para la preparación de derivados de ácidos aziridin-2-carboxílicos sustituidos en N".
---

71 SOLICITANTE (ES) BOEHRINGER MANNHEIM GMBH.
--

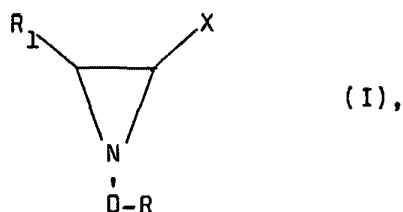
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Mannheim-Waldhof, (Alemania)
---

72 INVENTOR (ES) Dr. rer. nat. Elmar Bosies, Dr. rer. nat. Wolfgang Kampe, Dr. rer. nat. Max Thiel, Dr. rer. nat. Uwe Bicker, Dr. med. Dietmar Boerner.
--

73 TITULAR (ES)
-----------------

74 REPRESENTANTE Carlos Fernández Candelas
---

Objeto del presente invento es un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de ácidos aziridin-2-carboxílicos sustituidos en N, de la fórmula general I



5 en que ,

X significa un grupo carboxilo, un grupo nitrilo, un grupo alcóxicarbonilo o un grupo carbaóilo eventualmente sustituido;

R significa hidrógeno, un radical alcoholo saturado o una o  
 10 varias veces insaturado, que puede estar sustituido una o -  
 varias veces con halógeno, con grupos alcoxi, hidroxí, dial-  
 cohilamino, dialcoholaminooxi, cicloalcoholamino, acilamino,  
 acilo, nitro, alcoholmercapto, alcoholulfínilo, alcoholsul-  
 fonilo, nitrilo, carboxilo, alcóxicarbonilo, carbamoóilo, con  
 15 grupos cicloalcoholo o cicloalquenilo que eventualmente lle-  
 van radicales alcoholo, alcoxi o alcóxicarbonilo, eventual-  
 mente interrumpidos por heteroátomos, los cuales grupos es-  
 tán eventualmente puenteados, o puede estar sustituido con  
 un grupo arilo, heteroarilo, ariloxi, ariltio, aciloxi, al-  
 20 cóxicarbonilamino e isotioureido, un radical cicloalcoholo  
 o cicloalquenilo eventualmente sustituido con grupos alco-  
 hilo, alcoxi u oxo, eventualmente interrumpido por hete-  
 roátomos, los cuales radicales están eventualmente puentea

dos, o un radical arilo o heteroarilo, que pueden estar sustituidos en cada caso una o varias veces con halógeno, con un radical alcoxi, alcoholo, hidroxilo, alcoxycarbonilo, carbamoilo, dialcoholamino, cicloalcoholamino, acilamino, nitro, ciano, acilo, alcoholmercapto, alcoholisulfinilo, alcoholisulfonilo, sulfamoilo, fenilo, trifluorometilo, arilosilo, aciloxi o metilendioxi; y

$R_1$  significa hidrógeno o un radical alcoholo o fenilo, en donde, en el caso de que X signifique un grupo carbamoilo o alcoxycarbonilo y  $R_1$  signifique hidrógeno, R no debe ser el grupo metilo, etilo, isopropilo o bencilo, así como sus sales farmacológicamente compatibles.

Los compuestos de la fórmula general I poseen átomos de carbono asimétricos y pueden aparecer en forma de isómeros cis-trans. Objeto del invento son todas las formas estereoisómeras así como sus mezclas. La separación eventualmente a realizar de las formas estereoisómeras se lleva a cabo según procedimientos en sí conocidos.

De las memorias de publicación alemanas 27 27 550, 26 56 323 y 27 31 264 se conocen derivados de ácidos aziridin-2-carboxílicos con efecto inmunoestimulante, que están acilados en el átomo de nitrógeno del anillo.

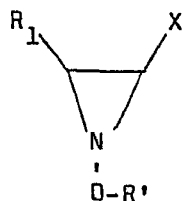
Se ha hallado ahora con sorpresa que una clase de derivados de ácidos aziridin-2-carboxílicos, los cuales en el átomo de nitrógeno del anillo, en lugar del grupo acilo llevan un sustituyente alcoxi, ariloxi o heteroariloxi, manifiestan una inmunoestimulación claramente mejor y adicio-

nalmente no tienen ningún efecto secundario digno de mención. Estas sustancias son, por lo tanto, idóneas excelentemente para combatir enfermedades, que están ligadas con una debilitación del sistema de inmunidad.

5 Además de ello se halló en la experimentación con animales que las sustancias conformes al invento poseen una actividad contra tumores malignos y, por lo tanto, son apropiadas como coadyuvantes para una inmunoterapia de tumores malignos. Además se encontró que estas sustancias  
10 son también capaces de disminuir o compensar parcialmente la toxicidad para la médula ósea de radiaciones de rayos X o de agentes citostáticos.

Compuestos de la fórmula general I, en los cuales  $R_1$  significa hidrógeno y X significa un grupo alcoxicarbonylo o un grupo carbamoylo, son compuestos parcialmente co-  
15 nocidos en la bibliografía (véase por ejemplo Chem. Abstracts 81, 25 474 t y 85, 192 460 z). Sin embargo, de estas citas bibliográficas no pueden deducirse datos acerca de una actividad farmacológica de estos compuestos.

20 Objeto del presente invento son modos de procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula general I así como la utilización de derivados de ácidos aziridin-2-carboxílicos sustituidos en el átomo de nitrógeno del anillo, de la fórmula general I'



(I')

en que,

X significa un grupo carboxilo, un grupo nitrilo, un grupo alcoxycarbonilo o un grupo carbamoilo eventualmente sustituido,

5 R' significa hidrógeno, un radical alcoholo saturado o una o varias veces insaturado, que puede estar sustituido una o varias veces con halógeno, con grupos alcoxi, hidroxi, dialcoholamino, dialcoholaminox, cicloalcoholamino, acilamino, acilo, nitro, alcoholmercapto, alcoholsulfinilo, alcoholulfonilo, nitrilo, carboxilo, alcoxycarbonilo, carbamoilo, con grupos cicloalcoholo o cicloalquenilo que eventualmente llevan radicales alcoholo, alcoxi o alcoxycarbonilo, eventualmente interrumpidos por heteroátomos, los cuales grupos están eventualmente puenteados, o puede estar sustituido con un grupo arilo, heteroarilo, ariloxi, ariltio, aciloxi, alcoxycarbonilamino o isotioureido, un radical cicloalcoholo o cicloalquenilo eventualmente sustituido con grupos alcoholo, alcoxi u oxo, eventualmente interrumpido por heteroátomos, los cuales radicales están eventualmente puenteados, o un radical arilo o heteroarilo, que pueden estar sustituidos en cada caso con halógeno, con un radical alcoxi, alcoholo, hidroxi, alcoxycarbonilo, carbamoilo, dialcoholamino, cicloalcoholamino, acilamino, nitro, ciano, acilo, alcoholmercapto, alcoholsulfinilo, alcoholulfonilo, sulfamoilo, fenilo, trifluorometilo, ariloxi, aciloxi o metilendioxi, y

25  $R_1$  significa hidrógeno, o un radical alcoholo o fenilo,

así como sus sales farmacológicamente compatibles, para combatir enfermedades ligadas con una debilitación del sistema de inmunidad.

El efecto inmunoestimulador de los compuestos conformes al invento puede ser comprobado:

1. por el aumento de los leucocitos después de administración por vía oral e intravenosa de las sustancias antes mencionadas;
2. por el aumento de la transformación de linfocitos, medido con ayuda de la incorporación de timidina marcada radioactivamente en linfocitos humanos después de incubación con las sustancias antes mencionadas (véase para ello, K. Resch en "Praxis der Immunologie" editor: K. O. Vorländer, Thieme-Verlag, Stuttgart 1976), y
3. con ayuda de una infección experimental con animales en el caso de ratones.

Con la última investigación se ha puesto de manifiesto con sorpresa que la administración adicional de las sustancias de la fórmula general I' además de un agente quimioterapéutico que actúa bacteriostáticamente, conocido, - por ejemplo cloramfenicol, manifiesta un efecto terapéutico más claro que la administración única del agente quimioterapéutico bacteriostático.

Por lo tanto, son objeto del invento, también, medicamentos que, además de un compuesto de la fórmula general I' y de sustancias excipientes y auxiliares apropiadas, contienen un agente quimioterapéutico, habiendo de entender

se como agentes quimioterapéuticos sustancias usuales en el comercio con efecto antimicrobiano, por ejemplo penicilinas, cefalosporinas, sulfonamidas, antibióticos-amnoglicósidos, tetraciclinas, etc. El efecto sinérgico se manifiesta claramente por ejemplo en el caso de la combinación de medicamentos de que arriba se habla, que contiene un inmunestimulante del grupo de los compuestos de la fórmula general I' y el agente quimioterapéutico clo-ramfenicol que actúa bacteriostáticamente.

10 Como los radicales alcoholo presentes en la definición de los sustituyentes X, R, R' y R<sub>1</sub> como tales o en combinación con otras agrupaciones, por ejemplo en grupos alcoxi, alcoxycarbonilo, dialcoholamino, dialcoholaminoxí, alcoholmercapto, alcoholulfínilo y alcoholulfonilo, han de entenderse cadenas hidrocarbonadas rectas o ramificadas con 1-8, preferiblemente 1-6 átomos de carbono. Preferiblemente hallan utilización los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo normal, butilo secundario, butilo terciario, pentilo normal y hexilo normal. Como sustituyente dialcoholamino se prefiere el grupo dimetilamino, como radical dialcoholaminoxí se prefiere el grupo 2-cianaziridín-1-iloxi y como radical acilamino se prefieren los grupos formamido, acetamido y benzamido.

25 Como un radical alcoholo una o varias veces insaturado en calidad de sustituyente R o R' han de entenderse radicales con 3-8, preferiblemente 3-5 átomos de carbono, pudiendo estar los enlaces dobles y/o triples en un lu

gar cualquiera de la cadena insaturada. Se prefieren especialmente los radicales vinilo, alilo, metilalilo, crotilo, 1-metilprop-2-enilo, propargilo, 2-butinilo, 1-metilbut-2-inilo y 3-pentinilo.

5            Como radicales cicloalcohilo o cicloalquenilo en la definición de los sustituyentes R y R' han de considerarse radicales con 3-10 átomos de carbono, especialmente los radicales ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, así como agrupaciones cicloalcohilo puenteadas con 1-3 átomos de carbono, tales como, por ejemplo los radicales norbornilo y adamantilo. Los radicales cicloalcohilo o cicloalquenilo R y R', interrumpidos por heteroátomos, son preferiblemente los radicales tetrahydrofurilo, tetrahidropirano, tiano, los radicales piperidinilo, morfolinilo y pirrolidinilo eventualmente sustituidos, así como el radical metilpiperazinilo.

15            Como radicales arilo en la definición de los sustituyentes R y R' han de considerarse, por sí solos o en agrupaciones ariloxi o ariltio, radicales carbocíclicos aromáticos, preferiblemente los radicales fenilo, naftilo, entraceno, fenantrenilo y fluorenilo.

20            Como un grupo heteroarilo en calidad de sustituyentes R y R' se entiende un sistema de anillo aromático de 5 a 6 miembros con uno o varios heteroátomos, seleccionado del grupo de oxígeno, azufre, nitrógeno, que puede estar alcoholado o acilado, el cual puede estar condensado con uno o dos anillos benceno o con otro heterociclo aromático. Se

prefieren los radicales piridilo, quinoleílo, furilo, tienilo, benzofurilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, pirimidinilo, piridazinilo, s-triazolilo, s-triazinilo y purinilo.

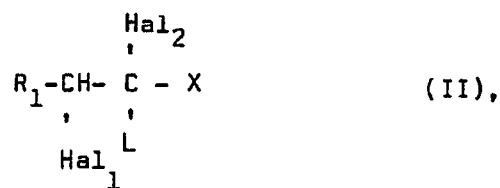
5 Halógeno, en el sentido del presente invento debe ser flúor, cloro y bromo.

Como radicales acilo en la definición de los sustituyentes R y R' han de considerarse, por sí solos o en una agrupación acilamino y aciloxi, radicales de ácidos de ácidos  
10 dos carboxílicos y ácidos sulfónicos orgánicos. Se prefieren los radicales formilo, acetilo, benzoilo, furoilo así como tosilo y metilsulfonilo.

El grupo carbamoilo del sustituyente X puede estar sustituido eventualmente con grupos alcoholo inferior, cicloalcoholo, arilo y acilo.  
15

Los compuestos de la fórmula general I pueden ser preparados conforme a modos de procedimiento en sí conocidos. En especial, estos modos de procedimientos están caracterizados porque de modo en sí conocido

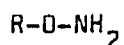
20 a) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general II



en que R<sub>1</sub> y X tienen los significados arriba mencionados, Hal<sub>1</sub> y Hal<sub>2</sub> son cloro o bromo, L significa hidrógeno, pudiendo ser Hal<sub>1</sub> y L conjuntamente también una línea de va

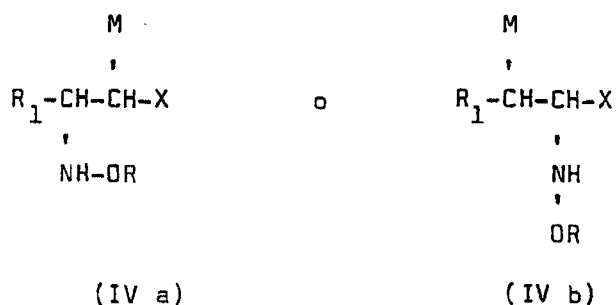
lencia,

con un derivado de hidroxilamina de la fórmula general III



en que R tiene los significados arriba mencionados; o

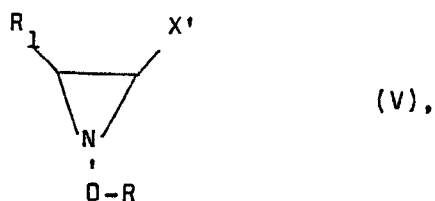
- 5 b) se trata con un reactivo que desprende M-H a un compuesto de la fórmula general IVa ó IVb o sus sales



en las cuales,

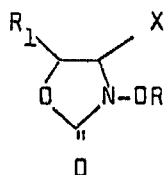
- 10  $R_1$ , R y X tienen los significados arriba mencionados y M debe significar cloro, bromo o el grupo A-Z, en donde A debe representar oxígeno o azufre y Z debe representar hidrógeno o una agrupación fácilmente eliminable junto con oxígeno o azufre; o

- 15 c) se trata con un reactivo que desprende agua o alcohol a un compuesto de la fórmula general V



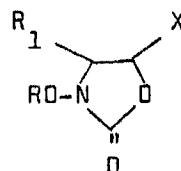
en donde R y R<sub>1</sub> tienen los significados arriba indicados y X' representa el grupo -CH=NOR<sub>2</sub>, representando R<sub>2</sub> hidrógeno o un grupo alcohol; o

d) se somete a una termólisis a una oxazolidinona de la fórmula general VIa ó VIb



(VI a)

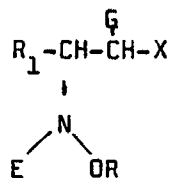
ó



(VI b),

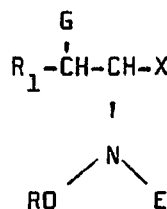
en las cuales R, R<sub>1</sub> y X tienen los significados arriba indicados; o

e) se trata con un reactivo que desprende E-G a un compuesto de la fórmula general VIIa ó VIIb



(VII a)

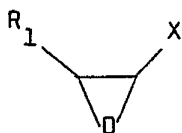
ó



(VII b),

en las cuales R, R<sub>1</sub> y X tienen los significados arriba indicados y G significa hidrógeno, cloro o bromo y E significa cloro, bromo, un grupo trialcoholamino o un radical de ácido arilsulfónico; o

f) se hace reaccionar un epóxido de la fórmula general VIII



(VIII),

en que  $R_1$  y X tienen los significados arriba mencionados,  
 con un derivado de hidroxilamina de la fórmula general -  
 III, a continuación, en caso deseado en un compuesto de la  
 fórmula general I, obtenido según uno de los modos de pro-  
 cedimiento precedentes se convierte un determinado sustitu-  
 yente X ó R en otro sustituyente X ó R definido por la rei-  
 vindicación y, eventualmente, un compuesto de la fórmula ge-  
 neral I, así obtenido, se transforma en una sal farmacoló-  
 gicamente compatible.

En el caso de los modos de procedimiento a) y b),  
 como reactivo que comprende halogenuro de hidrógeno se em-  
 plean bases, sobre todo aminas terciarias tales como trie-  
 tilamina, trietanolamina, diazabiccicloalquenos, etc. En es-  
 te caso hallan utilización alcoholes tales como metanol, -  
 etanol y butanol pero también disolventes inertes tales co-  
 mo cloruro de metileno, dioxano, benceno o tolueno. Se pue-  
 den emplear muy bien igualmente disolventes tales como di-  
 metilformamida o dimetilsulfóxido. Además de ello, en algu-  
 nos casos, hallan utilización sobre todo alcoholatos tales  
 como metilato de sodio o etilato de sodio en el correspon-  
 diente alcohol. En el caso del modo de procedimiento b), so-  
 bre todo cuando el grupo A-Z significa el grupo OH, se ha -  
 acreditado como agente desprendedor de agua trifenilfosfina  
 en presencia de tetracloruro de carbono y trietilamina, em-

pleándose entonces como disolvente por lo general cloruro de metileno o cloroformo. La separación de agua se consigue, sin embargo, también con ácido sulfúrico.

En el caso del modo de procedimiento c) se pueden  
5 aplicar los métodos usuales conocidos en la bibliografía para la transformación de un grupo oximo en el grupo nitrilo tales como por ejemplo la separación de agua o de alcohol con ayuda de cloruro de tionilo, pentacloruro de fósforo, pentóxido de fósforo, anhídrido de ácido trifluoroacético, diciclohexilcarbodiimida, etc. En este caso -  
10 se emplean como bases auxiliares aminas tales como trietilamina, piridina, etc. La reacción con trifenilfosfina discurre en condiciones muy moderadas en presencia de tetracloruro de carbono y trietilamina. Como disolvente se  
15 utiliza en este caso preferentemente cloruro de metileno o cloroformo.

Las oxazolidinonas de la fórmula general VIa ó VIb son termolizadas, en el modo de procedimiento d), por lo general sin disolvente en presencia de bases, tales como  
20 por ejemplo trietanolamina o diciclohexiletilamina, siendo eliminado por destilación el producto de reacción durante la termólisis. Las temperaturas de termólisis están usualmente entre 170°C y 250°C.

En el caso del modo de procedimiento e) se emplean  
25 como reactivos que desprenden E-G, en el caso de que G sea igual a hidrógeno, preferiblemente alcoholatos tales como metilato de metal alcalino o etilato de metal alcali-

no en los correspondientes alcoholes. Sin embargo, pueden utilizarse también aminas terciarias tales como trietilamina, trietanolamina, dicitclohexiletamina o diazabicycloundeceno en disolventes tales como metanol, etanol, benceno, tolueno, dietiléter o dioxano. En el caso de que E y G sean cloro o bromo, se puede emplear agentes de deshalogenación utilizables para la separación, preferiblemente zinc o sodio.

En el caso del modo de procedimiento f) se puede hacer reaccionar un epóxido de la fórmula general VIII con derivados de hidroxilamina de la fórmula general III y deshidratar el aminoalcohol resultante en tal caso, igual a como se describe en el caso del modo de procedimiento b), para formar un derivado de aziridina de la fórmula general I. No obstante, para la transformación del epóxido en una aziridina se pueden utilizar muy bien igualmente compuestos tales como  $R-O-N-P(O)(OAlk)_2$  o  $Ph_3P=N-OR$ , en donde R tiene los significados arriba indicados, y Ph debe ser fenilo y Alk debe ser alcohol inferior tal como metilo o etilo.

Como transformaciones posteriores en compuestos de la fórmula general I de un sustituyente R ó X en otro sustituyente R ó X se expondrán a modo de ejemplo:

la reacción de compuestos en que X = alcoxicarbonilo para formar compuestos en que X = carbamoilo,

la transformación de sustancias en que X = carbamoilo para formar compuestos en que X = nitrilo,

la saponificación de un grupo nitrilo X en compuestos de la fórmula general I para formar un grupo carbamoilo o carboxilo X,

5 la esterificación de un radical carboxilo X para formar un grupo alcoxicarbonilo X, o como inversión de esta reacción la saponificación de compuestos en que X = alcoxicarbonilo o carbamoilo para formar sustancias en que

10 X = carboxilo así como la esterificación de compuestos en que R = OH para formar compuestos de la fórmula general I, en los cuales el sustituyente R tiene los demás significados arriba indicados.

La transformación de la agrupación éster en la agrupación amido puede ser realizada con amoníaco gaseoso 15 en un disolvente orgánico, preferiblemente en metanol o etanol, o con amoníaco acuoso a 0° hasta +25°C. La amida deseada precipita o es aislada desde la mezcla de reacción por ejemplo por cromatografía en columna.

20 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 toman usualmente hidrocarburos halogenados tales como por ejemplo cloruro de metileno o 25 cloroformo, o también acetonitrilo. El nitrilo deseado es aislado desde la mezcla de reacción en general por destilación.

La saponificación de un grupo nitrilo en un grupo carbamoilo o carboxilo, la esterificación de un radical - carboxilo para formar un grupo alcoxicarbonilo, así como la saponificación de un grupo alcoxicarbonilo o carbamoilo en un radical carboxilo, se efectúan en general según métodos conocidos de la bibliografía.

La esterificación de derivados de ácidos 1-hidroxiaziridín-2-carboxílicos para formar los correspondientes derivados alcóxílicos, ariloxílicos o heteroariloxílicos se efectúa también según métodos en sí conocidos, preferiblemente por reacción con compuestos  $R''Y$ , en los cuales  $R''$  tiene los significados arriba indicados para  $R$  excepto hidrógeno, e  $Y$  representa un radical ácido reactivo, preferiblemente halógeno o el grupo mesiloxi o tosiloxi. Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente en alcoholes, por ejemplo metanol o etanol, en presencia de los correspondientes alcoholatos de metales alcalinos. Sin embargo, puede trabajarse también en disolventes tales como dimetilsulfóxido o dimetilformamida en presencia de hidruros, tales como por ejemplo hidruro sódico.

Los productos de partida, necesarios para la preparación de los compuestos conformes al invento, son sustancias conocidas o pueden ser preparados por analogía a los métodos descritos para la preparación de los compuestos conocidos.

Los compuestos de la fórmula IVa pueden ser obtenidos por ejemplo mediante reacción por adición de deriva-

dos de hidroxilamina sustituidos en O, con derivados de ácido acrílico activados, preferiblemente activados con bromo, según métodos usuales. Las oximas de la fórmula general V pueden obtenerse de modo conocido a partir de los correspondientes aldehidos y de los derivados de hidroxilamina. Para la preparación de compuestos de la fórmula VI se ciclizan preferiblemente derivados de serina o de isoserina sustituidos en N-OR, con fosgeno, ésteres de ácido clorofórmico, etc.

10            Para la preparación de agentes farmacéuticos con efecto inmunoestimulador, los compuestos de la fórmula general I' son mezclados de modo en sí conocido con sustancias excipientes farmacéuticas apropiadas y son conformados por ejemplo a la forma de tabletas o grageas o suspensidos o disueltos, con adición de sustancias auxiliares adecuadas, en agua o aceites, tales como por ejemplo aceite de oliva, y envasados en cápsulas enchufables. Puesto que la sustancia activa es inestable frente a ácidos, el preparado es provisto con un revestimiento que sólo es soluble al llegar al medio alcalino del intestino delgado, o se le añade 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 cálcico, 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.

5            Como medio para inyección entra en utilización preferiblemente agua, que contiene los aditivos usuales en el caso de soluciones inyectables, tales como agentes estabilizadores, inductores de disolución o tampones debilmente alcalinos. Tales aditivos son, por ejemplo, di-  
10 metilsulfóxido, dimetilformamida, N-metilpirrolidona, tam-  
pón de fosfato o carbonato, etanol, formadores de comple-  
jos (tales como ácido etilendiaminotetraacético y sus sa-  
les no tóxicas), polímeros de elevado peso molecular (ta-  
les como poli(óxido de etileno)líquido) con el fin de regu-  
15 lar la viscosidad.

Para combatir enfermedades que están ligadas con una debilitación del sistema de inmunidad, los compuestos farmacológicamente activos de la fórmula general I' son  
20 empleados en dosis individuales de 1 a 600, preferiblemen-  
te de 50 a 500 mg, pudiendo ser administradas estas dosis  
individuales, dependiendo de las necesidades, una o varias  
veces por día.

Para combinaciones de medicamentos, en las cuales los compuestos de la fórmula general I' se presentan jun-  
25 tamente con un agente quimioterapéutico, entran en consi-  
deración en general las mismas formas de preparados galéni-  
cos que para las sustancias individuales arriba expuestas.

Ambas sustancias activas, un inmunestimulante así como el agente quimioterapéutico se presentan en general en la forma de preparado en la proporción 10:1 hasta 1:10, habiéndose manifestado como ventajosa una proporción equimolar de los dos componentes.

Un preparado apropiado consta, por ejemplo, de 100 mg de cloramfenicol como agente quimioterapéutico y 33,3 mg de 2-ciano-1-etoxiaziridina así como sustancias excipientes apropiadas tales como almidón y es producido en forma de tabletas de 250 mg, que son ingeridas por vía oral por lo general dos veces por día.

En el sentido de la presente solicitud, además de los compuestos mencionados en los siguientes ejemplos, se prefieren también los seguidamente mencionados:

- 15 2-cian-1-hidroxiaziridina
- 2-cian-1-n-propoxiaziridina
- 1-sec-butoxi-2-cianaziridina
- 1-ter.-butoxi-2-cianaziridina
- 2-cian-1-pentiloxiaziridina
- 20 2-cian-1-hexiloxiaziridina
- 1-(3-cloropropoxi)-2-cianaziridina
- 2-cian-1-(2,2,2-tricloroetoxi)-aziridina)
- 2-cian-1-(2-fluoroetoxi)-aziridina
- 2-cian-1-(2-hidroxietoxi)-aziridina
- 25 2-cian-1-(2,3-dihidroxipropoxi)-aziridina
- 2-cian-1-(2-metoxietoxi)-aziridina
- 2-cian-1-tetrahidrofurfuriloxiaziridina

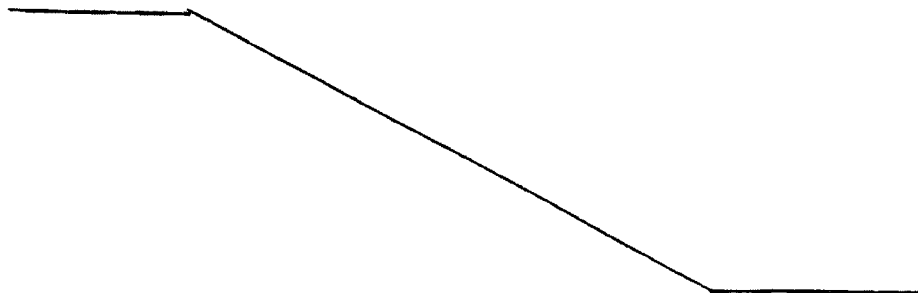
- 2-cian-1-(tetrahidropiran-2-iloxi)-aziridina  
 2-cian-1-(2-fenoxietoxi)-aziridina  
 1-(2-acetoxietoxi)-2-cianaziridina  
 2-cian-1-(3-N,N-dimetilaminopropoxi)-aziridina  
 5 1,2-bis-(2-cian-1-aziridiniloxi)-etano  
 2-cian-1-(2-morfolinoetoxi)-aziridina  
 1-(2-acetamidoetoxi)-2-cianaziridina  
 1-(2-benzamidoetoxi)-2-cianaziridina  
 1-(1-acetilpiperidin-4-ilmetoxi)-2-cianaziridina  
 10 2-cian-1-(2-oxazolidinon-5-ilmetoxi)-aziridina  
 2-cian-1-(2-nitroetoxi)-aziridina  
 2-cian-1-(3-metilmercaptopropoxi)-aziridina  
 2-cian-1-(2-metilsulfiniletoxi)-aziridina  
 2-cian-1-(2-metilsulfoniletoxi)-aziridina  
 15 5-2-(2-cianaziridin-1-iloxi)-etil7-isotiourea  
 2-cian-1-(tian-3-iloxi)-aziridina  
 2-cian-1-(2-fenilmercaptoetoxi)-aziridina  
 2-cian-1-(2-cianetoxi)-aziridina  
 ácido 2-cianaziridin-1-il-oxiacético  
 20 éster etílico de ácido 2-cianaziridin-1-il-oxiacético  
 amida de ácido 2-cianaziridin-1-il-oxiacético  
 éster metílico de ácido 2-(2-cian-aziridin-1-il-oxi)-pro-  
 piónico  
 2-cian-1-metáililoxiaziridina  
 25 2-cian-1-(1-metil-prop-2-eniloxi)-aziridina  
 1-(but-2-eniloxi)-2-cianaziridina  
 1-cianamiloxi-2-cianaziridina  
 2-cian-1-propargiloxiaziridina

- 1-(but-2-iniloxi)-2-cianaziridina  
2-cian-1-(1-metil-prop-2-iniloxi)-aziridina  
2-cian-1-(pent-3-iniloxi)-aziridina  
2-cian-1-ciclopropilmetoxi-aziridina  
5 2-cian-1-(ciclohex-3-enilmetoxi)-aziridina  
2-cian-1-ciclohexiloxiaziridina  
2-cian-1-(4-metil-ciclohexiloxi)-aziridina  
2-cian-1-(4-metoxi-ciclohexiloxi)-aziridina  
2-cian-1-norborniloxiaziridina  
10 2-cian-1-fenoxiaziridina  
2-cian-1-(3-trifluorometilbenciloxi)-aziridina  
2-cian-1-(3-fluorobenciloxi)-aziridina  
2-cian-1-(4-cianobenciloxi)-aziridina  
1-(4-ter.-butilbenciloxi)-2-cianaziridina  
15 2-cian-1-(4-nitrobenciloxi)-aziridina  
1-(3-carboetoxibenciloxi)-2-cianaziridina  
1-(3-carbamoilbenciloxi)-2-cianaziridina  
2-cian-1-(2-metilmercaptobenciloxi)-aziridina  
2-cian-1-(2-metilsulfinilbenciloxi)-aziridina  
20 2-cian-1-(2-metilsulfonilbenciloxi)-aziridina  
2-cian-1-(4-sulfonamidobenciloxi)-aziridina  
2-cian-1-(4-fenilbenciloxi)-aziridina  
2-cian-1-(3,4-diclorobenciloxi)-aziridina  
2-cian-1-(3,4-metilendioxibenciloxi)-aziridina  
25 2-cian-1-(2-metoxi-4-nitrobenciloxi)-aziridina  
2-cian-1-(2-hidroxi-5-nitrobenciloxi)-aziridina  
2-cian-1-(3,4,5-trimetoxibenciloxi)-aziridina

- 1-(4-acetamidobenciloxi)-2-cianaziridina  
 1-benzhidriloxi-2-cianaziridina  
 2-cian-1-(2-naftiloxi)-aziridina  
 2-cian-1-(2-furilmetoxi)-aziridina  
 5 2-cian-1-(3-teniloxi)-aziridina  
 2-cian-1-(2-piridilmetoxi)-aziridina  
 2-cian-1-(2-pirimidinilmetoxi)-aziridina  
 2-cian-1-metoxi-3-metilaziridina  
 1-metoxi-2-cian-3-fenil-aziridina  
 10 D-(+)-2-cian-1-(L-(-)-1-feniletoksi)-aziridina  
 D-(+)-2-cian-1-(D-(+)-1-feniletoksi)-aziridina  
 L-(-)-2-cian-1-(L-(-)-1-feniletoksi)-aziridina; y  
 L-(-)-2-cian-1-(D-(+)-1-feniletoksi)-aziridina.

Los siguientes ejemplos muestran algunas de las nu  
 15 merosas variantes de procedimiento que pueden ser utilizadas  
 para la síntesis de los compuestos conformes al invento. Sin  
 embargo, no deben constituir ninguna limitación del objeto  
 del invento.

La estructura de las sustancias descritas en los -  
 20 ejemplos siguientes ha sido confirmada por análisis de mi-  
 crocombustión, de resonancia magnética nuclear y de espec-  
 tro de masas.



EJEMPLO 12-cian-1-etoxiaziridina

A 2,29 g de clorhidrato de 2-bromo-3-etoxiaminopropionitrilo (p. f.: 97-100°C) en 30 ml de tolueno se añaden  
 5 2,98 g de trietanolamina y se deja hervir a reflujo durante 5 horas. El tolueno es eliminado luego en el evaporador rotatorio, el residuo es tratado con éter, es filtrado y el filtrado es concentrado. El residuo se recoge en un poco  
 10 de ácido clorhídrico 2 N enfriado con hielo, se extrae tres veces con éter, la fase etérea se lava a neutralidad con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. Luego el residuo es destilado.

Rendimiento: 0,6 g ( $\hat{=}$  53% de la teoría) de 2-cian-1-etoxiaziridina de p. e.  $0,1$ : 38-40°C.

15

De modo análogo, a partir de

a) clorhidrato de 3-benciloxiamino-2-bromopropionitrilo (p. f.: 128-130°C) se obtiene la 1-benciloxi-2-cianaziridina (p. e.  $0,1$ : 113-115°C),

b) clorhidrato de 2-bromo-3-isopropoxiaminopropionitrilo (p. f. : 100-104°C) se obtiene la 2-cian-1-isopropoxiaziridina (p. e.  $0,1$ : 28-29°C)

 20
EJEMPLO 22-cian-1-etoxiaziridina

A 4,7 g de 2,3-dibromopropionitrilo en 10 ml de etanol se añade gota a gota con agitación a 20°C una solución  
 25

de 3,3 g de trietanolamina en 10 ml de etanol. Después de 1 hora se añaden gota a gota simultáneamente una solución de 1,8 g de O-etilhidroxilamina en 10 ml de etanol y una solución de 3,3 g de trietanolamina en 10 ml de etanol y se deja hervir a reflujo durante 120 horas. Después del enfriamiento se filtra con succión, el filtrado se concentra, el residuo se recoge en dietiléter, se extrae por agitación dos veces con ácido clorhídrico 2N enfriado con hielo, se lava a neutralidad con hielo/agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. El residuo es luego destilado.

Rendimiento: 0,44 g ( $\hat{=}$  17% de la teoría) de 2-cian-1-etoxiaziridina de p. e. 0,1: 38-40°C.

### EJEMPLO 3

#### 15 2-cian-1-etoxiaziridina

A 1,93 g de 2-bromo-3-etoxiaminopropionitrilo (sustancia oleosa) en 20 ml de cloruro de metileno se añaden a 0°C 1,52 g de diazabícloundeceno y se deja reposar la solución durante 48 horas en frigorífico. Luego se concentra, el residuo se mezcla agitando con éter se filtra y el filtrado se concentra. El residuo se recoge en un poco de ácido clorhídrico 2 N enfriado con hielo, se extrae tres veces con éter, la fase etérea se lava a neutralidad con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. El residuo es luego destilado.

Rendimiento: 0,4 g ( $\hat{=}$  36% de la teoría) de 2-cian-1-etoxiaziridina de p. e.<sub>0,1</sub>: 38-40°C.

#### EJEMPLO 4

##### 1-(4-clorobenciloxi)-2-cianaziridina

5           A 4,7 g de 2,3-dibromopropionitrilo en 10 ml de etanol se añade gota a gota a 20°C con agitación una solución de 3,3 g de trietanolamina en 10 ml de etanol. Después de 1 hora se filtra con succión, se añade al filtrado una solución de 3,46 g de 4-clorobenciloxiamina en 20  
10 ml de etanol y se deja agitando durante la noche a temperatura ambiente. A continuación se concentra, el residuo se recoge en 50 ml de cloruro de metileno y se mezcla a 0°C con 3,34 g de diazabicycloundeceno. La solución se deja reposar durante 48 horas en frigorífico, se concentra, el  
15 residuo se mezcla agitando con éter, se filtra con succión y el filtrado se concentra. El residuo se vierte sobre una columna de gel de sílice (100 g; agente eluyente éter/ligroína en la proporción 1/1). El producto obtenido de este modo es luego mezclado agitando con ligroína y filtrado  
20 con succión.

Rendimiento: 1,69 g ( $\hat{=}$  37% de la teoría) de 1-(4-clorobenciloxi)-2-cianaziridina de p. f. 41-45°C.

De manera análoga, por reacción de 2,3-dibromopropionitrilo con

25 a) fenetoxiamina se obtiene la 2-cian-1-fenetoxiaziridina

(sustancia oleosa)

b) 2-metilbenciloxiamina se obtiene la 2-cian-1-(2-metilben-  
ciloxi)-aziridina (p. f. 45-49°C)

5 c) 3,4-dimetoxi-benciloxiamina se obtiene la 2-cian-1-(3,4-  
dimetoxibenciloxi)-aziridina (p. f. 45-48°C)

d) 2-fluorobenciloxiamina se obtiene la 2-cian-1-(3-fluoro-  
benciloxi)-aziridina (p. e.<sub>0,1</sub>: 138-40°C).

#### EJEMPLO 5

#### Ester etílico de ácido 1-etoxiaziridina-2-carboxílico

10 A 69,6 g de éster etílico de ácido 2,3-dibromopropi-  
piónico en 140 ml de etanol se añaden 40 g de trietanolami-  
na en 40 ml de etanol. Después de 1 hora se añade gota a -  
gota simultáneamente una solución de 16,3 g de O-etilhidro-  
xilamina en 30 ml de etanol y 40 g de trietanolamina en 80  
15 ml de etanol y se deja agitando durante 12 horas a tempera-  
tura ambiente. El precipitado es filtrado con succión y el  
filtrado es calentado a reflujo durante 20 horas. El preci-  
pitado es filtrado nuevamente con succión, el filtrado es  
concentrado y purificado sobre una columna de gel de sílice  
20 (100 g de gel de sílice; agente eluyente: acetona/tolueno  
en la proporción 1/1). Se obtiene un aceite de color ama-  
rillo, que es destilado.

Rendimiento: 25,5 g ( $\hat{=}$  60% de la teoría) de éster etílico  
de 1-etoxi-aziridin-2-carboxílico de p. e.<sub>0,1</sub>: 38-40°C.

25 De manera análoga, a partir de éster etílico de -

ácido 2,3-dibromopropiónico y

- a) O-Metilhidroxilamina se obtiene el éster etílico de ácido 1-metoxiaziridin-2-carboxílico, p. e. 0,2: 42°C,
- 5 b) O-isopropilhidroxilamina se obtiene el éster etílico de ácido 1-isopropoxiaziridin-2-carboxílico,
- c) O-n-butilhidroxilamina se obtiene el éster etílico de ácido 1-n-butoxiaziridin-2-carboxílico,
- d) O-bencilhidroxilamina se obtiene el éster etílico de ácido 1-benciloxiaziridin-2-carboxílico,
- 10 e) O-alilhidroxilamina se obtiene el éster etílico de ácido 1-aliloxiaziridin-2-carboxílico.

#### EJEMPLO 6

##### 1-etoxiaziridin-2-carboxamida

22 g de éster etílico de ácido 1-etoxiaziridin-2-carboxílico (preparación véase Ejemplo 5) se disuelven en 15 100 ml de etanol/100 ml de amoníaco concentrado y se deja reposar durante 3 días a temperatura ambiente. La solución es concentrada, y purificada sobre una columna de gel de sílice (200 g de gel de sílice; agente eluyente: acetona/tolueno en la proporción 1/1). El producto puede ser recristalizado en acetona.

20

Rendimiento: 14,5 g ( $\hat{=}$  80% de la teoría) 1-etoxiaziridin-2-carboxamida de p. f.: 50-54°C.

De manera análoga

- a) a partir del éster etílico de ácido 1-metoxiaziridin-2-carboxílico (véase Ejemplo 5a) se obtiene la 1-metoxiaziri-
- 25

din-2-carboxamida; p. f. 83-86°C

b) a partir del éster etílico de ácido 1-isopropoxiaziridin-2-carboxílico (véase Ejemplo 5b) se obtiene la 1-isopropoxiaziridin-2-carboxamida; p. f. 118-120°C.

5 c) a partir del éster etílico de ácido 1-n-butoxiaziridin-2-carboxílico (véase Ejemplo 5c) se obtiene la 1-n-butoxiaziridin-2-carboxamida; p. f. 64-67°C.

d) a partir del éster etílico de ácido 1-benciloxiaziridin-2-carboxílico (véase Ejemplo 5d) se obtiene la 1-benciloxiaziridin-2-carboxamida; p. f. 87-90°C,

e) a partir del éster etílico de ácido 1-aliloxiaziridin-2-carboxílico (véase Ejemplo 5e) se obtiene la 1-aliloxiaziridin-2-carboxamida; p. f. 57-60°C.

#### EJEMPLO 7

##### 15 1-aliloxi-2-cianaziridina

A una suspensión de 6,9 g de 1-aliloxi-2-aziridin-carboxamida (preparación, véase Ejemplo 6e) en 110 ml de cloruro de metileno se añaden con agitación a temperatura ambiente 25,6 g de trifenilfosfina, 14,8 g de tetracloruro de carbono y 9,8 g de trietilamina. Se deja agitando duran

20 te 20 horas, se concentra en el evaporador rotatorio, el residuo se recoge en dietiléter, se filtra, el filtrado se concentra y el residuo oleoso se vierte sobre una columna de gel de sílice (100 g de gel de sílice; agente eluyente:

25 acetona/tolueno en la proporción 1/1 y se obtienen 2,6 g de producto bruto que a continuación es destilado.

Rendimiento: 1,9 g ( $\hat{=}$  32% de la teoría) de 1-aliloxi-2-cianaziridina de p. e.<sub>0,1</sub>: 58-59°C.

De manera análoga a partir de

- a) 1-metoxiaziridin-2-carboxamida (véase Ejemplo 6a) se obtiene la 2-cian-1-metoxiaziridina (p. e.<sub>0,1</sub>: 31-32°C),
- b) 1-etoxiaziridin-2-carboxamida (véase Ejemplo 6) se obtiene la 2-cian-1-etoxiaziridina (p. e.<sub>0,1</sub>: 38-40°C),
- c) 1-isopropoxiaziridin-2-carboxamida (véase Ejemplo 6b) se obtiene la 2-cian-1-isopropoxiaziridina (p. e.<sub>0,1</sub>: 28-29°C),
- d) 1-n-butoxiaziridin-2-carboxamida (véase Ejemplo 6c) se obtiene la 1-n-butoxi-2-cianaziridina (p. e.<sub>0,1</sub>: 83-84°C)
- e) 1-benciloxiaziridin-2-carboxamida (véase Ejemplo 6d) se obtiene la 1-benciloxi-2-cianaziridina (p. e.<sub>0,1</sub>: 113-115°C).

#### EJEMPLO 8

##### Acido 1-etoxiaziridin-2-carboxílico (sal sódica)

1,59 g de éster etílico de ácido 1-etoxiaziridin-2-carboxílico (preparación véase Ejemplo 5) se deja agitando durante 4 horas en una mezcla de 10 ml de etanol y 20 ml de lejía de sosa 0,5 N a temperatura ambiente. La solución es liofilizada, el residuo es recogido en agua, extraído con éter y la solución acuosa es nuevamente liofilizada.

Rendimiento: 0,7 g ( $\hat{=}$  46% de la teoría) de sal sódica de ácido 1-etoxiaziridin-2-carboxílico de p.f. 170°C (descom-

posición).

De manera análoga,

a partir de éster etílico de ácido 1-metoxiaziridin-2-carboxílico (preparación véase Ejemplo 5a) se obtiene la sal  
 5 sódica de ácido 1-metoxiaziridin-2-carboxílico de p. f. -  
 203°C (descomposición).

#### EJEMPLO 9

Análogamente al Ejemplo 4, por reacción de 2,3-di-  
 bromopropionitrilo con

- 10 a) O-(2-bromoetil)-hidroxilamina se obtiene la 1-(2-bromo-  
 etoxi)-2-cianaziridina (sustancia oleosa)
- b) O-(2-hidroxietil)-hidroxilamina se obtiene la 2-cian-1-  
 (2-hidroxietoxi)-aziridina (sustancia oleosa)
- 15 c) O-(2-tetrahidropiranyl)-hidroxilamina se obtiene la 2-  
 cian-1-(2-tetrahidropiranyloxi)-aziridina (sustancia oleo-  
 sa)
- d) O-(2-fenoxietil)-hidroxilamina se obtiene la 2-cian-1-  
 (2-fenoxietoxi)-aziridina (sustancia oleosa)
- e) 1,2-bis-(aminoxi)-etano se obtiene el 1,2-bis-(2-cian-  
 20 1-aziridiniloxi)-etano (sustancia oleosa)
- f) O-(2-metil-2-propanil)-hidroxilamina se obtiene la 2-  
 cian-1-(2-metil-2-propeniloxi)-aziridina, p. e.<sub>0,1</sub>: 65-  
 67°C.
- g) O-(3-propinil)-hidroxilamina se obtiene la 2-cian-1-(3-  
 25 propiniloxi)-aziridina (sustancia oleosa)
- h) O-ciclohexil-hidroxilamina se obtiene la 2-cian-1-ciclo-

hexiloxi-aziridina (sustancia oleosa)

- i) O-(4-cianobencil)-hidroxilamina se obtiene la 2-cian-1-(4-cianobenciloxi)-aziridina p. f. (48-51°C (ligroína)
- k) O-(2-piridilmetil)-hidroxilamina se obtiene la 2-cian-1-(2-piridilmetoxi)-aziridina (sustancia oleosa).
- 5 l) O-(etoxicarbonilmetil)-hidroxilamina se obtiene el éster etílico de ácido 2-cianaziridin-1-il-oxiacético (sustancia oleosa).
- m) O-(4-metilbencil)-hidroxilamina se obtiene la 2-cian-1-(4-metilbenciloxi)-aziridina p. f. 20°C.
- 10 n) O-(3- $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluorometilbencil)-hidroxilamina se obtiene la 2-cian-1-(3- $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluorometilbenciloxi)-aziridina (sustancia oleosa)
- o) O-(5-cloro-2-metoxibencil)-hidroxilamina se obtiene la 1-(5-cloro-2-metoxibenciloxi)-2-cianaziridina, p.f. 62-64°C.
- 15 p) O-(4-metoxibencil)-hidroxilamina se obtiene la 2-cian-1-(4-metoxibenciloxi)-aziridina, p.f. 44-46°C.
- q) O-(2,4-diclorobencil)-hidroxilamina se obtiene la 2-cian-1-(2,4-diclorobenciloxi)-aziridina, p.f. 40-44°C.
- 20 r) O-(3,4-diclorobencil)-hidroxilamina se obtiene la 2-cian-1-(3,4-diclorobenciloxi)-aziridina, p.f. 48-50°C.
- s) O-(pirimidin-2-ilmetil)-hidroxilamina se obtiene la 2-cian-1-(pirimidin-2-ilmetoxi)-aziridina
- t) O-(pirimidin-4-ilmetil)-hidroxilamina se obtiene la 2-cian-1-(pirimidin-4-ilmetoxi)-aziridina.
- 25

EJEMPLO 10

2-cian-3-metil-1-(2-metilbenciloxi)-aziridina

A 11,3 g de 2,3-dibromobutironitrilo en 100 ml de etanol se añaden con agitación 7,5 g de trietanolamina en 50 ml de etanol. Después de 1 hora se añaden simultáneamente 7,5 g de trietanolamina en 50 ml de etanol y 8,7 g de clorhidrato de O-(2-metilbencil)-hidroxilamina (sólido). Después de 24 horas se filtra con succión, el filtrado se concentra, el residuo se agita con éter, se filtra y se concentra de nuevo. Se obtienen 10 g de un aceite, que es disuelto en 100 ml de cloruro de metileno absoluto y mezclado a 0°C con 5,4 g de diazabicycloundeceno. La mezcla se deja reposar durante 48 horas en frigorífico, se elimina el cloruro de metileno, el residuo se agita con éter, se filtra y se concentra. El aceite así obtenido se separa sobre una columna de gel de sílice (400 g; agente eluyente: éter/ligroína en la proporción 1/1)- Se obtiene 1,06 g <sup>^</sup> 15% de un aceite.

Los datos de resonancia magnética nuclear y (RMN) y el espectro de masas confirman la estructura de la 2-cian-3-metil-1-(2-metilbenciloxi)-aziridina.

EJEMPLO 11

Análogamente al Ejemplo 4, por reacción de 2,3-dibromopropionitrilo con O-(3-fluorobencil)-hidroxilamina se obtiene la 2-cian-1-(3-fluorobenciloxi)-aziridina (véase Ejemplo 4 d). Mediante separación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (agente eluyente: éter/ligroína

en la proporción 1:1) se pueden separar los dos invertómeros y de este modo se obtiene

- a) trans-2-cian-1-(3-fluorobenciloxi)-aziridina (sustancia oleosa) y
- 5 b) cis-2-cian-1-(3-fluorobenciloxi)-aziridina (sustancia oleosa).

Los dos invertómeros resultan en la proporción 5:1 (trans/cis). Son caracterizados inequívocamente por los espectros RMN.

10 EJEMPLO 12

Los siguientes ejemplos conciernen a preparados farmacéuticos que contienen compuestos de la fórmula I o sus sales.

EJEMPLO A (Tabletas)

15	Sustancia activa	X mg	X = hasta 40,0 mg
	Lactosa	hasta 60,0 mg	
	Polivinilpirrolidona	2,0 mg	
	Celulosa microcristalina	8,0 g	
20	Sodio-carboximetil-amilopectina	4,0 mg	
	Acido silícico, altamente disperso	0,5 mg	
	Talco	5,0 mg	
	Estearato de magnesio	0,5 mg	
25	Peso final	<u>80,0 mg</u>	

Para sustancias activas líquidas, dosificaciones hasta 40 mg

	Sustancia activa	X mg	X = hasta 40,0 mg
	Acido silícico altamente disperso hasta	100,0 mg	
	Lactosa	135,0 mg	
5	Polivinilpirrolidona	10,0 mg	
	Celulosa microcristalina	25,0 mg	
	Sodio carboximetil-amilopectina	10,0 mg	
10	Acido silícico altamente disperso	2,0 mg	
	Talco	15,0 mg	
	Estearato de magnesio	<u>3,0 mg</u>	
	Peso final	300,0 mg	

Las sustancias activas y las sustancias auxiliares son mezcladas, eventualmente granuladas y comprimidas en máquinas usuales para formar núcleos de grageas. Los núcleos de grageas son revestidos con una película soluble en los jugos intestinales, resistente a los jugos estomacales (por ejemplo un polímero aniónico de ácido metacrílico y éster metílico de ácido metacrílico)

	Sustancia activa	X mg	X = hasta 40,0 mg
	Lactosa hasta	60,0 mg	
	Oxido de magnesio	100,0 mg	
	Polivinilpirrolidona	2,0 mg	
25	Celulosa microcristalina	8,0 mg	
	Sodio carboximetil amilopectina	4,0 mg	
	Acido silícico, altamente disperso	0,5 mg	
30	Talco	0,5 mg	
	Estearato de magnesio	<u>0,5 mg</u>	
	Peso final	180,0 mg	

La sustancia activa y las sustancias auxiliares son mezcladas, eventualmente granuladas y comprimidas para formar

tabletas.

EJEMPLO B (Solución inyectable)

Como preparados para la forma inyectable, que contiene 2-cian-1-metoxi-aziridina, se pueden indicar soluciones acuosas de polietilenglicol 400, etilenglicolmonoetiléter, etanol, así como una solución de la sustancia activa en Miglyol 812-aceite neutro, debiendo utilizarse la sustancia auxiliar últimamente mencionada sólo para administración intramuscular. Estos preparados fueron concebidos de manera tal que ni el valor del pH, ni la capacidad de tamponamiento, ni la basicidad de valoración no se desvían intensamente de los valores fisiológicos.

Estos preparados inyectables soportan una esterilización en un autoclave durante 20 minutos a 121°C sin experimentar modificaciones químicas.

EJEMPLO

	2-cian-1-metoxiaziridina	40 mg	40 mg	40 mg	40 mg
	Polietilenglicol 400	1 g			
	Agua	3 g	3 g	4 g	
20	Etilenglicolmonoetiléter		2 g	1 g	
	Miglyol 812-aceite neutro				3 g
	Etanol	1 g			

Los disolventes son mezclados conjuntamente con la sustancia activa en un recipiente a presión. La solución así obtenida es filtrada de modo estéril sobre capas de filtración Fibrafix AF. Los primeros 15 litros son fracción -

previa y son devueltos a la carga. La filtración a través de membrana se lleva a cabo directamente en la máquina envasadora a través de filtros de membrana Sartorius, con anchura de poros 0,2  $\mu$ m. A continuación se efectúa el envasado de la solución en ampollas de 5 ml. La solución es esterilizada en un autoclave durante 20 minutos a 121°C.

#### EJEMPLO C (Cápsulas de gelatina blanda)

La sustancia activa es soluble en compuestos orgánicos, tales como Miglyol 812 (triglicéridos de ácidos grasos saturados con una longitud de cadena C = 30), mezclas de etanol en agua, polietilenglicol 400 en agua o etilenglicolmonoetiléter en agua, y puede ser tratada en tales soluciones para formar cápsulas de gelatina blanda. También la sustancia activa puede ser tratada en mezclas con cera, aceite de haba de soja, lecitina y grasas hidrogenadas, para formar una receta clásica de gelatina blanda.

#### EJEMPLO C

	2-cian-1-metoxiaziridina	40 mg	40 mg	40 mg	40 mg	40 mg
20	Cera de abejas	20 mg				
	Aceite de haba de soja hidrogenado	140 mg				
	Lecitina de soja	70 mg				
	Polietilenglicol 400		210 mg			180 mg
25	Miglyol 812		100 mg	100 mg	200 mg	35 mg
	Etilenglicolmonoetiléter			210 mg	50 mg	
	Eter etílico de ácido acético				43 mg	85 mg

La sustancia activa es mezclada con las cantidades correspondientes de las sustancias auxiliares antes mencionadas y es tratada en una máquina especial para formar cápsulas de gelatina blanda de diferentes tamaños y dosificaciones.

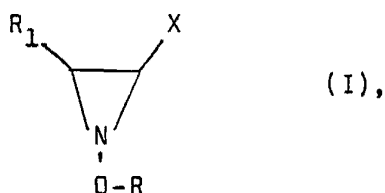
5 EJEMPLO D (Gotas y zumos

	2-cian-1-metoxiaziridina	2,5 ml	2,5 ml	2,5 ml	2,5 ml	2,5 ml	2,5 ml
	Poliethylenglicol 400	-	9,5 ml	10,5 ml	7,5 ml	-	7,5 ml
10	Ester etílico de ácido acético	-	8,0 ml	5,0 ml	-	2,5 ml	-
	Etilenglicolmonoetiléter	12,0 ml	-	-	9,0 ml	3,0 ml	3,0 ml
15	Miglyol 812	5,5 ml	-	2,0 ml	1,0 ml	12,0 ml	-
	Agua						7,0 ml
	2-cian-1-metoxiaziridina		2,5 ml	2,5 ml	2,5 ml	2,5 ml	
	Poliethylenglicol 400		-	-	12,0 ml	-	
20	Etilenglicolmonoetiléter		2,0 ml	-	-	-	52,0 ml
	Ester etílico de ácido acético		-	-	-	-	43,0 ml
	Miglyol 812		-	154,0 ml	-	-	80,0 ml
25	Agua		134,0 ml			143,0 ml	

La sustancia activa es mezclada con las cantidades correspondientes de las sustancias auxiliares antes mencionadas. La mezcla es filtrada de modo estéril a través de capas de filtración Fibrafix AF así como a través de filtros de membrana con una anchura de poros de 0,2  $\mu$ m. El envasado se efectúa en frascos para gotas de 20 ml o frascos para zumos de 200 ml.

- REIVINDICACIONES -

1.- Procedimiento para la preparación de derivados de ácidos aziridin-2-carboxílicos sustituidos en N, de la fórmula general I



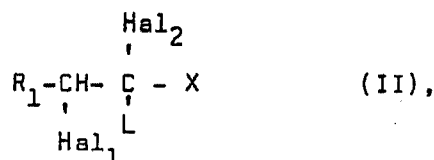
5 en la que X significa un grupo carboxilo, un grupo nitrilo, un grupo alcoxicarbonilo o un grupo carbamoilo eventualmente sustituido, R significa hidrógeno, un radical alcohol saturado o una o varias veces insaturado que puede estar sustituido una o varias veces con halógeno, con grupos alcoxi, hidroxí,

10 hidroxí, dialcoholamino, dialcoholaminosi, cicloalcoholamino, acilamino, acilo, nitro, alcoholmercaptó, alcoholulfínílo, alcoholulfonilo, nitrilo, carboxilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo, con grupos cicloalcoholo o cicloalquenilo que eventualmente llevan radicales alcoholo, alcoxi o alcoxicarbonilo;

15 eventualmente interrumpidos por heteroátomos, los cuales grupos están eventualmente puenteados, o puede estar sustituido con un grupo arilo, heteroarilo, ariloxi, ariltio, aciloxi, alcoxicarbonilamino o isotioureido, un radical cicloalcoholo o cicloalquenilo eventualmente sustituido

20 con grupos alcoholo, alcoxi u oxo, eventualmente interrumpidos por heteroátomos, los cuales radicales están eventualmente puenteados, o un radical arilo o heteroarilo, que pueden estar sustituidos en cada caso una o varias veces con -

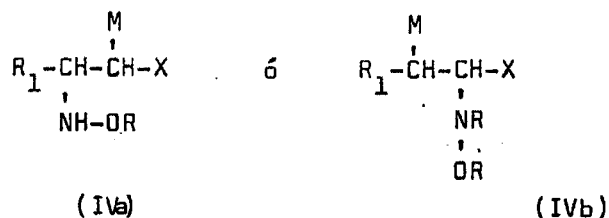
helógeno, con un radical alcoxi, alcoholo, hidroxilo, alcoxi-carbonilo, carbamoilo, dialcoholamino, cicloalcoholamino, -acilamino, nitro, ciano, acilo, alcoholmercapto, alcoholsulfinilo, alcoholulfonilo, sulfamoilo, fenilo, trifluorometilo, ariloxi, aciloxi o metilendioxi, y  $R_1$  significa hidrógeno o un radical alcoholo o fenilo en donde, en el caso de que X signifique un grupo carbamoilo o alcoxicarbonilo y  $R_1$  signifique hidrógeno, R no debe ser el grupo metilo, etilo, isopropilo o bencilo, así como sus sales farmacológicamente compatibles, caracterizado porque, a) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general II



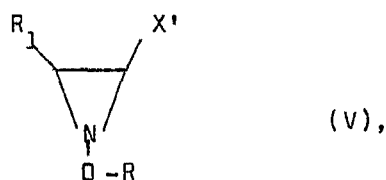
en la que  $R_1$  y X tienen los significados arriba indicados,  $\text{Hal}_1$  y  $\text{Hal}_2$  son cloro o bromo, L significa hidrógeno, en donde  $\text{Hal}_1$  y L pueden ser conjuntamente también una línea de valencia, con un derivado de hidroxilamina de la fórmula general III



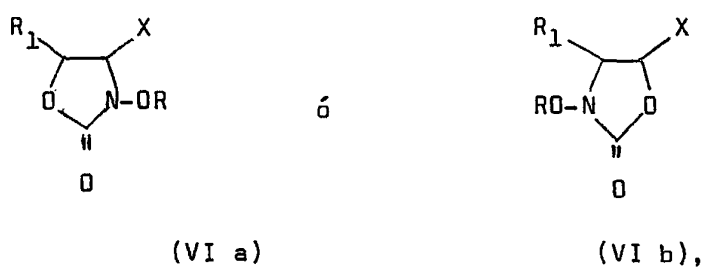
en la que R tiene los significados arriba indicados; o b) se trata con un reactivo que separa M-H a un compuesto de la fórmula general IVa ó IVb o sus sales



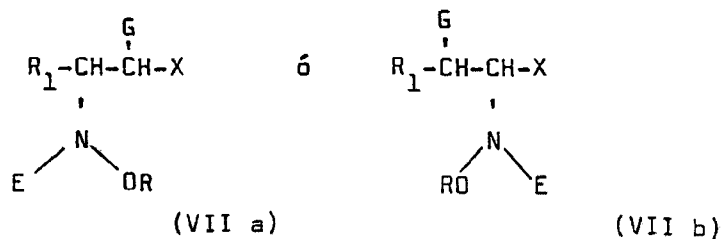
en las cuales  $R_1$ , R y X tienen los significados arriba indicados y M debe significar cloro, bromo o el grupo A-Z, en donde A debe representar oxígeno o azufre y Z debe representar hidrógeno o una agrupación fácilmente eliminable juntamente con oxígeno o azufre, o c) se trata con un reactivo que desprende agua o alcohol a un compuesto de la fórmula general V



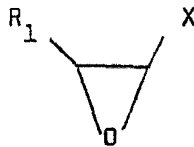
en la que R y  $R_1$  tienen los significados arriba indicados y X' representa el grupo  $-CH=NOR_2$ , en donde  $R_2$  representa hidrógeno o un grupo alcohilo; o d) se somete a una termólisis a una oxazolidinona de la fórmula general VIa ó VIb



en las cuales R,  $R_1$  y X tienen los significados arriba indicados, o e) se trata con un reactivo que desprende E-G a un compuesto de la fórmula general VIIa ó VIIb



en las cuales R, R<sub>1</sub> y X tienen los significados arriba indicados y G significa hidrógeno, cloro o bromo y E significa cloro, bromo, un grupo trialcoholamino o un radical éster de ácido arilsulfónico, o f) se hace reaccionar un epóxido de la fórmula general VIII



(VIII),

en la que R<sub>1</sub> y X tienen los significados arriba indicados, con un derivado de hidroxilamina de la fórmula general III, a continuación en caso deseado, en un compuesto de la fórmula general I obtenido según uno de los precedentes modos de procedimiento, se convierte un determinado sustituyente X o R en otro sustituyente X o R definido por la reivindicación, y eventualmente un compuesto de la fórmula general I así obtenido, se transforma en una sal farmacológica mente compatible.

## 2.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE ACIDOS AZIRIDIN-2-CARBOXILICOS SUSTITUIDOS EN N".

Tal como se describe y reivindica en la presente

*mfe*

Memoria Descriptiva, que consta de cuarenta y una hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 15 FEB. 1980

CARLOS FERNANDEZ CAMOELAS  
P P

