

CASTELLANOS & Co.  
ABOGADOS  
Calle 94 A No. 7 A - 09  
Bogotá, D.C., COLOMBIA

181

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
No. 05.117248-00008-0000  
Fecha: 2009-11-10 13:39:52 Dep. 2020 NUECREACIONI  
Tra. 11 PATENTEIYH Eve. 378 FASENACIONALI  
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 15

Señora

Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Desarrollo Industria y Turismo

E.

S.

D.

Re.: Expediente No. 05.117.248

Solicitud de Patente PCT Entrada en Fase Nacional, para:  
**METODO PARA LA SINTESIS DE COMPUESTO HETEROCICLICOS A PARTIR  
DE DERIVADOS DE TIOUREA**

Solicitante: SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GmbH

### RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

LUIS PATIÑO LEIVA, mayor de edad, identificado y domiciliado como aparece al pie de mi firma, en atención a su oficio No. 9359 notificado el 14 de agosto de 2009, atentamente me permito dar repuesta al mismo de la siguiente manera:

#### Titulo de la invención

El titulo de la invención reivindicada ha sido modificado como  
**METODO PARA LA SINTESIS DE COMPUESTO HETEROCICLICOS A PARTIR DE  
DERIVADOS DE TIOUREA.**

#### Novedad

La posibilidad de que X sea oxigeno ha sido eliminada en el nuevo pliego reivindicatorio. Por lo tanto, la objeción por novedad debe tenerse como superada.

106  
182

**CASTELLANOS & Co.**  
ABOGADOS  
Calle 94 A No. 7 A - 09  
Bogotá, D.C., COLOMBIA

**Nivel inventivo**

Argumenta su Despacho que "para el experto en la materia en base a las enseñanzas de D1, utilizar compuestos alternos y análogos cuando X es azufre o nitrógeno empleando los mismos sitios reactivos, con reactivos análogos del cloruro de sulfonilo e hidróxido de sodio y obtener el proceso de la solicitud presentada".

Con el fin de superar la objeción por falta de nivel inventivo de la presente invención, presento a consideración de su Despacho los siguientes argumentos que desvirtúan las objeciones planteadas.

En primer lugar, la etapa clave de la reacción de ciclización descrita en la presente invención es la reacción con el cloruro de sulfonilo (TsCl). Sobre este punto, pongo de presente a su Despacho que es muy relevante con cual de las posiciones (azufre de la tiourea, nitrógeno de la tiourea o con X = nitrógeno o azufre) de la molécula va a reaccionar el TsCl. En efecto, la carbodiimida y el producto final se obtienen solamente si el TsCl reacciona con el azufre de la tiourea tal como se observa en el esquema 2 del artículo adjunto (Bull. Korean Chem. Soc. 2002, Vol 23, No. 1, 19-20).

Por su parte, el artículo de Kim et al (Tetrahedron 57 (2001) 7137-7141) el cual adjunto al presente memorial muestra que el producto de la reacción de ciclización es muy sensible a pequeños cambios en el material de partida así como las condiciones de reacción; por ejemplo, la base utilizada (tabla 1) o el patrón de sustitución del material de partida (tabla 2, esquema 1 y 2 en Kim et al y tabla 1 y esquemas 1 y 2 en Lee et al).

En este orden de ideas, una persona versada en la materia no podría y no sabría que productos serían obtenidos mediante el cambio de las propiedades nucleofílicas del grupo X, esto es,

182  
183

**CASTELLANOS & Co.**

ABOGADOS  
Calle 94 A No. 7 A - 09  
Bogotá, D.C., COLOMBIA

mediante el uso de NR5 o azufre en lugar de oxígeno, toda vez que dicha persona versada no sabría en que posición de la molécula reacciona el TsCl y tampoco sabría si la carbodiimida se formaría finalmente.

En consecuencia, solicito a su Despacho conceder el privilegio de patente a la presente invención toda vez que las objeciones de novedad y nivel inventivo han sido debidamente superadas.

**Anexos**

- Nuevo capítulo reivindicatorio
- Formulario de modificaciones
- (2) artículos [Kim et al y Lee et al]
- Recibo de pago

De la Señora Jefe,



Luis Patiño Leyva

C.C. No. 2.930.616 de Bogotá

T.P.A. No. 2698 del C. Sup. de la Judicatura

Calle 94A No. 7A-09

Teléfonos: 7560770

182, 183

188  
184



**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

①

SOLICITUD DE:



Corrección de Error Material



Modificación a una solicitud

②

SOLICITANTE

Nombre: **SANOPI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH**

Dirección: Bruningsstrasse 50  
Frankfurt am main  
Alemania

Nacionalidad o Domicilio: Frankfurt am main  
Alemania

Lugar de Constitución: Alemania

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número

③

REPRESENTANTE  
O APODERADO

Nombre: **LUIS PATIÑO LEYVA**

Dirección: Calle 94A No. 7A-09

Teléfono: 756 07 70 Fax: 755 01 58

E-mail: [gustavo\\_hollmann@etb.net.co](mailto:gustavo_hollmann@etb.net.co)

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número

2.930.616

TPA

2698

④

Número de Expediente:

**05.117.248**

⑤

Descripción de la corrección o modificación solicitada:

Presento nuevo pliego reivindicatorio con 7 reivindicaciones sobre el cual solicito se efectúe el examen de patentabilidad de la solicitud.

⑥

Comprobante de pago No.

09-79,945

Fecha

26 de octubre de 2009

⑦

Anexos:



Comprobante de pago de la tasa.



Poderes si fuere el caso, junto con la sustitución de los mismos a mi favor.



Documento que acredite la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas



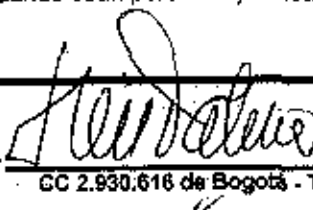
Nuevo capítulo reivindicatorio

⑧

NOMBRE

LUIS PATIÑO LEIVA

FIRMA

  
CC 2.930.616 de Bogotá - TPA 2698 CSJ

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página - LPL

10 10 10

72213  
106

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-117248-00008-0000

Fecha: 2009-11-10 13:39:52 Dep. 2020 NUECREACION  
Tra. 11 PATENTEYII Eve: 379 FASENACIONALI  
Act. 444 RESPUESTARQUE Folios: 15

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 79,945  
FECHA : OCTUBRE 26 DE 2009

==== CONSIGNACION ====

| DEPOSITANTE        | TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO | FECHA PGO  | Vr. PAGO     |
|--------------------|--------------|-----------------|-----------|----------|------------|--------------|
| ALVARO CASTELLANOS | CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062/5438/ | 21970445 | 23/10/2009 | 4,789,000.00 |

==== CONCEPTO ====

| CANT. BENEFICIARIA                           | CONCEPTO                      | TOTAL CONCEPTO |
|----------------------------------------------|-------------------------------|----------------|
| 1 50005-01-93 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA | 12 MARCAS Y LEYAS COMERCIALES | 111,000.00     |
|                                              | TOTAL :                       | \$ 111,000.00  |

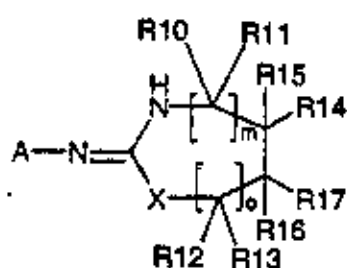
SON: CIENTO ONCE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

# REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar heterociclos de la fórmula I



5

en la que

X es azufre o  $\text{NR}^5$

en el que  $\text{R}^5$  es hidrógeno o alquilo-( $\text{C}_1\text{-C}_4$ );

m y o

10

son, cada uno independientemente, cero, 1 ó 2;

A es fenilo, naftilo o heteroarilo, todos los cuales pueden estar sustituidos con 1, 2, 3, 4 ó 5 radicales  $\text{R}^{11}$

15

en los que  $\text{R}^{11}$  se selecciona, en cada caso independientemente, del grupo de alquilo-( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), F, Cl, Br, I, CN,  $\text{NO}_2$ , OH, O-alquilo-( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), COO-alquilo-( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ) y algunos o todos los átomos de hidrógeno de los radicales alquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor;

o

alquilo-( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), alqueno-( $\text{C}_2\text{-C}_5$ ), alquino-( $\text{C}_2\text{-C}_5$ ), cicloalquilo-( $\text{C}_3\text{-C}_8$ ), cicloalqueno-( $\text{C}_4\text{-C}_8$ ),

20

en los que estos radicales pueden estar, cada uno independientemente, sustituidos con alquilo-( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ) o cicloalquilo-( $\text{C}_3\text{-C}_8$ ), y algunos o todos los átomos de hidrógeno de los radicales alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo y cicloalqueno pueden estar sustituidos con átomos de flúor,

$\text{R}^{14}$ ,  $\text{R}^{15}$ ,  $\text{R}^{16}$  y  $\text{R}^{17}$

25

son, cada uno independientemente, hidrógeno, F o alquilo-( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ),

en los que algunos o todos los átomos de hidrógeno de los radicales alquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor;

o

$\text{R}^{14}$  y  $\text{R}^{16}$

30

forman, juntos, un enlace,

y

$\text{R}^{15}$  y  $\text{R}^{17}$

con los dos átomos de carbono a los que están unidos forman un carbociclo aromático de seis miembros, en el cual uno o dos átomos de carbono pueden estar sustituidos con nitrógeno, o un anillo de tiofeno

35

en el que el carbociclo aromático de seis miembros y el anillo de tiofeno pueden estar sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 radicales  $\text{R}^7$

en el que  $\text{R}^7$  se selecciona, en cada caso independientemente, del grupo de alquilo-( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), F, Cl, Br, I, CN,  $\text{NO}_2$ , OH, O-alquilo-( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ) y COO-alquilo-( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), y algunos o todos los átomos de hidrógeno de los radicales alquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor;

40

o  
 $R^{14}$  y  $R^{16}$

son, cada uno independientemente, hidrógeno o alquilo-( $C_1-C_4$ )

5 en el que algunos o todos los átomos de hidrógeno de los radicales alquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor;

y  
 $R^{15}$  y  $R^{17}$

10 con los dos átomos de carbono a los que están unidos forman un carbociclo saturado de 5, 6, 7 u 8 miembros, en el cual uno o dos átomos de carbono pueden estar sustituidos, en cada caso independientemente, con O, S, NH y N-alquilo-( $C_1-C_4$ ), y pueden estar sustituidos con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 radicales  $R^6$

15 en los que  $R^6$  se selecciona, en cada caso independientemente, del grupo de alquilo-( $C_1-C_4$ ), O-alquilo-( $C_1-C_4$ )-COO-alquilo-( $C_1-C_4$ ), y algunos o todos los átomos de hidrógeno de los radicales alquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor;

$R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$  y  $R^{13}$

son, cada uno independientemente, hidrógeno, F o alquilo-( $C_1-C_4$ ),

20 en los que algunos o todos los átomos de hidrógeno de los radicales alquilo pueden estar sustituidos con átomos de flúor;

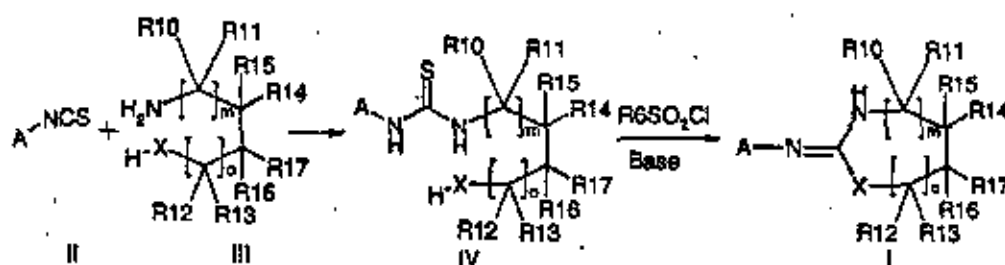
en el que A o el anillo formado a partir de  $R^{15}$  y  $R^{17}$  juntos, en el que m es cero, es un sistema de anillo aromático, o ambos son sistemas de anillos aromáticos;

y

25 excluyendo los compuestos en los que A es fenilo o alquilo-( $C_1-C_4$ ) no sustituido,  $R^{14}$  y  $R^{15}$  son, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo-( $C_1-C_4$ ) o bencilo,  $R^{16}$  y  $R^{17}$  son, cada uno, hidrógeno y m y o son, cada uno, cero;

y sus tautómeros y sales,

que comprende



30

a) hacer reaccionar un isotiocianato de la fórmula II con una amina primaria de la fórmula III para dar una tiourea de la fórmula IV, y

35 b) convertir la tiourea de la fórmula IV, usando un cloruro de sulfonilo  $R^6SO_2Cl$ , en presencia de una base, en el compuesto de la fórmula I,

en los que, en los compuestos de las fórmulas II, III y IV

A, X, n, m y  $R^{10}$  a  $R^{17}$  son, cada uno, como se han definido anteriormente en la fórmula I y  $R^6$  es alquilo-( $C_1-C_4$ ), trifluorometilo o fenilo, que está no sustituido o sustituido con metilo, trifluorometilo, F, Cl Br o un soporte polímero.

40

2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el cual la reacción se lleva a cabo como una reacción de un solo recipiente.

3. El procedimiento de la reivindicación 1 y/o 2, en el que las etapas a) y b) se efectúan, cada una de ellas independientemente, de forma continua o por lotes.

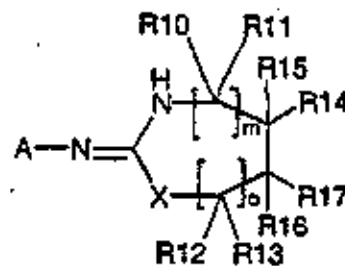
4. El procedimiento de una o más de las reivindicaciones 1 a 3, en el cual X es  $\text{NR}^5$ .

5. El procedimiento de una o más de las reivindicaciones 1 a 4, en el cual A es fenilo, tienilo o isoxazolilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido como se especifica en la reivindicación 1.

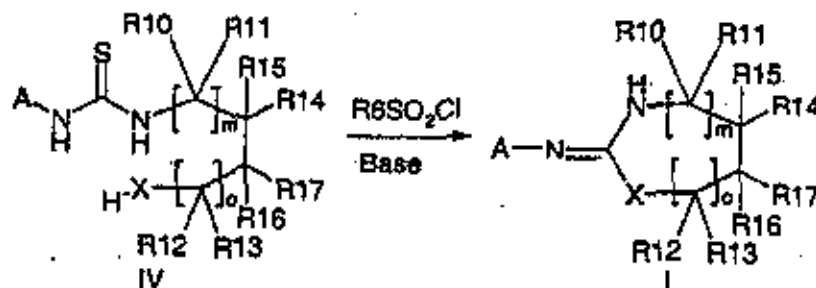
6. El procedimiento de una o más de las reivindicaciones 1 a 5, en el cual  $\text{R}^6$  es fenilo o p-metilfenilo.

7. El procedimiento de una o más de las reivindicaciones 1 a 6, en el cual la base usada en la etapa b) es hidróxido sódico o hidróxido de potasio.

8. Un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula I, según se ha definido en la reivindicación 1



que comprende convertir una tiourea de la fórmula IV, usando un cloruro de sulfonilo  $\text{R}^6\text{SO}_2\text{Cl}$ , en presencia de una base, en el compuesto de la fórmula I



en el cual A, X, o, m,  $\text{R}^6$  y  $\text{R}^{10}$  a  $\text{R}^{17}$  son, cada uno, como se han definido en la reivindicación 1.

493  
189

# Investigation of the Cyclization of *N*-(2-Hydroxyethyl)-*N'*-phenylthioureas: Mitsunobu Conditions vs TsCl/NaOH System

Gue-Jae Lee, Jae Nyung Kim,<sup>†</sup> and Taek Hyeon Kim\*

Faculty of Applied Chemistry, Chonnam National University, Kwangju 500-757, Korea

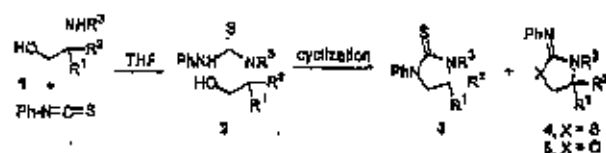
<sup>†</sup>Department of Chemistry, Chonnam National University, Kwangju 500-757, Korea

Received October 3, 2001

**Keywords:** *N*-(2-Hydroxyethyl)-*N'*-phenylthioureas, Mitsunobu reaction, TsCl/NaOH.

The Mitsunobu reaction is a mild way to convert an alcohol into a wide range of functionality.<sup>1</sup> In general, this method proves efficacious for the acidic component (pKa ~ 8) of the form of amides,<sup>2</sup> phthalimides,<sup>3</sup> *N*-alkylsulfonamides,<sup>4</sup> *N*-methyltrifluoromethanesulfonamides,<sup>5</sup> or hydrazoic acid,<sup>6</sup> providing useful yields under neutral reaction conditions. In the intramolecular Mitsunobu reaction of *N*-(2-hydroxyethyl)amides and *N*-(2-hydroxyethyl)thioamides having ambident nucleophile, *O*-cyclized products<sup>7</sup> and *S*-cyclized product<sup>8</sup> are generally obtained in preference to *N*-cyclized products, respectively. Recently we reported that 2-phenylamino-2-oxazolines were prepared by the cyclization of *N*-(2-hydroxyethyl)-*N'*-phenylthioureas using TsCl and NaOH.<sup>9</sup> This reaction proceeded via cyclodesulfurization to regiocontrolled *O*-alkylation products. To the best of our knowledge, no Mitsunobu reaction of *N*-(2-hydroxyethyl)-*N'*-phenylthioureas has been reported in the literature so far.<sup>9</sup> Therefore, the behavior of ambident nucleophile in the Mitsunobu-mediated intramolecular cyclization of *N*-(2-hydroxyethyl)thioureas **2** was investigated to compare the results using TsCl and NaOH (Scheme 1). In addition, mechanistic investigation of Mitsunobu conditions and TsCl/NaOH system was also disclosed.

*N*-(2-hydroxyethyl)thioureas **2** as substrates were readily prepared from reaction of the corresponding 1,2-aminoalcohols with phenyl isothiocyanate in THF at room temperature in good yields.<sup>10</sup> The Mitsunobu reaction was achieved with diisopropyl azodicarboxylate (DIAD) and triphenylphosphine in THF. The reactions were complete within 30 min at room temperature. The intramolecular Mitsunobu reaction of various substrates **2a–2h** was examined. The results are shown in Table 1. The Mitsunobu reaction furnished mainly the mixture of *N*- and *S*-cyclization (entries 1–8). In the case of **2d** and **2e** a small amount of *O*-alkylation products were formed (entries 4–5). On the other hand, using TsCl and NaOH the regioselectivity of cyclization was depending on the *N*-substituted group. That is, **2a–2e**



Scheme 1

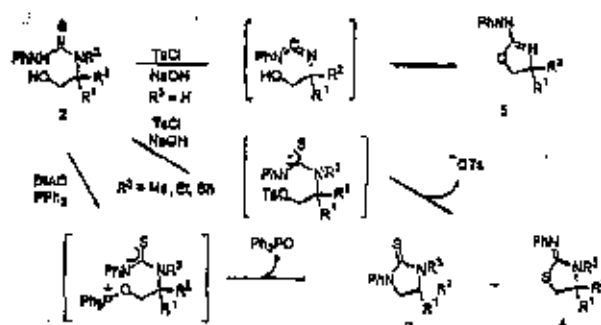
Table 1. Cyclization of *N*-(2-hydroxyethyl)-*N'*-phenylthioureas **2**

| Entry | Substrate | R1       | R2 | R3 | Product ratios <sup>a</sup> |                        |         |
|-------|-----------|----------|----|----|-----------------------------|------------------------|---------|
|       |           |          |    |    | Mitsunobu reaction          | TsCl/NaOH <sup>b</sup> |         |
| 1     | 2a        | H        | H  | H  | 3a/4a/5a                    | 69/31/0                | 0/0/100 |
| 2     | 2a        | Me       | H  | H  | 3b/4b/5b                    | 72/28/0                | 0/0/100 |
| 3     | 2c        | Et       | H  | H  | 3c/4c/5c                    | 79/21/0                | 0/0/100 |
| 4     | 2d        | (S)-i-Pr | H  | H  | 3d/4d/5d                    | 70/13/17               | 0/0/100 |
| 5     | 2e        | Me       | Me | H  | 3e/4e/5e                    | 51/32/17               | 0/0/100 |
| 6     | 2f        | H        | H  | Me | 3f/4f/5f                    | 80/20/0                | 57/43/0 |
| 7     | 2g        | H        | H  | Et | 3g/4g/5g                    | 89/11/0                | 70/30/0 |
| 8     | 2h        | H        | H  | Bn | 3h/4h/5h                    | 95/5/0                 | 69/31/0 |

<sup>a</sup>The ratio of the crude mixtures was determined by <sup>1</sup>H NMR. <sup>b</sup>Per isolated yields, see: Ref. 9. <sup>c</sup>For procedure for Mitsunobu reaction, see: Ref. 14.

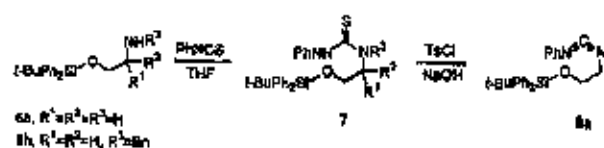
prepared from *N*-unsubstituted aminoalcohols (*R*<sup>3</sup> = H) proceeded to the regiocontrolled *O*-cyclization (entries 1–5) and **2f–2h** prepared from *N*-substituted aminoalcohols gave the mixture of *N*- and *S*-cyclization as the Mitsunobu reaction rather than *O*-cyclization (entries 6–8). The significant difference of the reaction pathway of various thioureas **2** was unique to TsCl/NaOH system and was not observed in the Mitsunobu condition.

Mitsunobu of thioureas such as **2** almost might proceed through *N*- or *S*-nucleophilic attack of thiourea upon the oxyphosphonium intermediate to produce the mixture of *N*- and *S*-alkylation product as delineated in Scheme 2. A small amount of *O*-alkylation in **2d–2e** might occur through carbodiimide intermediate.<sup>9</sup> Using TsCl and NaOH the mechanism



Scheme 2

190



Scheme 3

for the formations of *O*-, *N*-, and *S*-cyclized products could be proposed as follows. The reaction might proceed to two directions such as the cyclodesulfurization or the cyclodehydration to be strongly influenced by the R<sup>3</sup> group of thioureas (Scheme 2): (i) in the case of 2a-2e (R<sup>3</sup>=H), the reaction pathway of carbodiimide<sup>11</sup> intermediate is leading to oxazoline derivatives 5. (ii) in the case of 2f-2h (R<sup>3</sup>=Me, Et, and Bn), the tosylate is formed and anion delocalized on nitrogen and sulfur can attack the tosylate to provide the mixture of *N*-cyclized product 3 and *S*-cyclized product 4. The remarkable *O*-cyclization selectivity in *N*-phenylthioureas 2a-2e may be due to a carbodiimide intermediate because a carbodiimide intermediate can be formed only in case of R<sup>3</sup>=H. To confirm the proposed pathway, *O*-*t*-butyldiphenylsilyl (TBDPS) protected thiourea 7 was prepared from *O*-TBDPS protected aminoalcohols 6 and phenyl isothiocyanate,<sup>12</sup> followed by cyclization using TsCl and NaOH (Scheme 3). In the case of 7a the carbodiimide intermediate was isolated as expected.<sup>13</sup> With 7h no reaction such as tosylation occurred and the starting material was recovered. Thus, 7h prepared from *N*-substituted aminoalcohols did not provide carbodiimide or tosylated thiourea. From these results our proposed reaction mechanism in TsCl and NaOH might be possible.

In conclusion, our study on *N*-(2-hydroxyethyl)-*N*-phenylthioureas demonstrates the main formation of *N*-cyclized product from thioureas 2 under Mitsunobu conditions. Cyclization of 2a-2e under TsCl/NaOH results in regiocontrolled 2-amino-2-oxazolines via carbodiimide intermediate.

**Acknowledgment.** This work was supported by the grant No. (2001-1-12300-004-1) from the Basic Research Program of the Korea Science and Engineering Foundation and by the grant from the Brain Korea 21 program of the Ministry of Education.

## References

- For general reviews, see: (a) Mitsunobu, O. *Synthesis* 1981, 1. (b) Hughes, D. L. *Org. React.* 1992, 42, 335.
- Corrins, D. L.; Gao, J. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 2819.
- Walker, M. A. *J. Org. Chem.* 1995, 60, 5352.
- Edwards, M. L.; Sismarik, D. M.; McCarthy, J. R. *Tetrahedron Lett.* 1990, 31, 3417.
- Fukuyama, T.; Iow, C. K.; Cheung, M. *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 6373.
- Pahlano, E.; Golding, B. T.; Sadeghi, M. M. *Synthesis* 1987, 190.
- (a) Rouah, D. M.; Patel, M. M. *Synth. Commun.* 1983, 13, 675. (b) Galeotti, N.; Montague, C.; Poncet, J.; Jouin, P. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 2807. (c) Wipf, P.; Miller, C. P. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 6267.
- Kim, T. H.; Lee, N.; Lee, G.-J.; Kim, I. N. *Tetrahedron* 2001, 57, 7137.
- For simple thiourea under Mitsunobu reaction to carbodiimide, see: (a) Mitsunobu, O.; Kato, K.; Kakesa, R. *Tetrahedron Lett.* 1969, 2473. (b) Mitsunobu, O.; Kato, K.; Tomari, M. *Tetrahedron* 1970, 26, 5731.
- Kim, T. H.; Min, J. K.; Lee, G.-J. *Bull. Korean Chem. Soc.* 2000, 21, 919.
- For the preparation of carbodiimides from thioureas with MsCl/Et<sub>3</sub>N/DMAF, see: Fell, J. B.; Coppola, G. M. *Synth. Commun.* 1995, 25, 43.
- Preparation of *N*-(*t*-butyldiphenylsilyloxyethyl)thiourea 7a. To a stirred solution of 2-(*t*-butyldiphenylsilyloxy)ethylamine 6a (0.21 g, 0.63 mmol) in THF (5 mL) under nitrogen at room temperature was added triethylamine (0.11 mL, 0.76 mmol) and phenyl isothiocyanate (0.08 mL, 0.76 mmol). The reaction mixture was stirred for 5 min and evaporated. The crude product was purified by column chromatography to give the requisite product 7a. Yield 90%; R<sub>f</sub> = 0.5 (ethyl acetate/hexane 1 : 4); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.02 (1H, bs, PhNH), 7.54-7.25 (15H, m, 3Ph), 6.67 (1H, bs, NH), 3.82-3.76 (4H, m, C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>), 0.92 (9H, s, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 180.4, 136.0, 135.3, 130.2, 129.9, 127.8, 127.3, 125.3, 62.0, 47.4, 26.6, 19.0.
- Phenyl *t*-butyldiphenylsilyloxyethylcarbodiimide 8a. To a stirred solution of thiourea 7a (0.10 g, 0.23 mmol) in THF (5 mL) at room temperature was added a solution of NaOH (0.02 g, 0.55 mmol) in water (1 mL) and TsCl (0.05 g, 0.28 mmol) in THF (2 mL) dropwise for 5 min with a syringe. The reaction mixture was stirred for 1 h at room temperature, quenched with water (20 mL), and extracted with ether (20 mL × 3). The organic layer was dried, filtered, evaporated, and purified by flash column chromatography to give the carbodiimide product 8a. Yield 70%; R<sub>f</sub> = 0.8 (ethyl acetate/hexane 1 : 4); IR (CDCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 2142 (N=C=N); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.68-7.65 (4H, m, 2Ph), 7.42-7.32 (6H, m, 2Ph), 7.28-7.22 (2H, m, Ph), 7.13-7.08 (3H, m, Ph), 3.84 (2H, t, OCH<sub>2</sub>, J = 5.4 Hz), 3.48 (2H, t, CH<sub>2</sub>N, J = 5.4 Hz), 1.02 (9H, s, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 140.5, 136.9, 135.6, 133.3, 129.7, 129.2, 127.7, 124.5, 123.8, 63.8, 49.0, 26.7, 19.1.
- Kim, T. H.; Lee, N.; Kim, I. N. *Bull. Korean Chem. Soc.* 2001, 22, 761.

191



Tetrahedron 57 (2001) 7131–7143

TETRAHEDRON

## A mild cyclodesulfurization of *N*-(2-hydroxyethyl)-*N'*-phenylthioureas to 2-phenylamino-2-oxazolines using TsCl/NaOH

Taek Hyeon Kim,<sup>a,\*</sup> Namgun Lee,<sup>a</sup> Gue-Jae Lee<sup>b</sup> and Jae Nyoung Kim<sup>b</sup><sup>a</sup>Faculty of Applied Chemistry, College of Engineering, Chonnam National University, Kwangju 500-757, South Korea<sup>b</sup>Department of Chemistry, College of Natural Science, Chonnam National University, Kwangju 500-757, South Korea

Received 2 May 2001; accepted 22 June 2001

**Abstract**—An efficient synthesis of 2-phenylamino-2-oxazolines **3** via cyclodesulfurization of *N*-(2-hydroxyethyl)-*N'*-phenylthioureas **2** by a one-pot reaction using *p*-toluenesulfonyl chloride (TsCl) and NaOH in very good yields is described. © 2001 Elsevier Science Ltd. All rights reserved.

### 1. Introduction

2-Amino-2-oxazolines are of particular interest as biological active molecules such as a potent adrenoceptor agonist,<sup>1</sup> imidazoline receptor agonist,<sup>2</sup> and octopaminergic agonist.<sup>3</sup> This interest has stimulated considerable research in the preparation of a variety of compounds. 2-Amino-2-oxazolines are generally prepared by the following methods: the cyclization of *N*-(2-haloethyl)ureas<sup>4,5</sup> or *N*-(2-hydroxyethyl)guanidine,<sup>6</sup> the ring opening of aziridines with isocyanates,<sup>7</sup> the reaction between 2-aminoalcohol and cyano bromide,<sup>8</sup> the cyclization of *N*-(2-hydroxyethyl)thiopseudoureas with sodium ethoxide in reflux,<sup>9,10</sup> and the cyclodesulfurization of *N*-(2-hydroxyethyl)thioureas with mercuric oxide<sup>9</sup> or superoxide radical anion.<sup>10</sup> Each method has its advantages and disadvantages in any given situation, therefore, no one reagent has proven totally general. Thus, the development of other methods is necessary.

Recently we reported that 2-phenylamino-2-thiazolines **4** were synthesized by the selective *S*-cyclization of *N*-(2-hydroxyethyl)-*N'*-phenylthioureas **2** using TsCl and NaOH.<sup>11</sup> During the course of our development of a new chiral auxiliary using a chiral 2-phenylamino-2-thiazoline prepared according to this procedure (TsCl/NaOH), we found that this compound contained no sulfur atom in elemental analysis. Thus, the previous report has the wrongly proposed structure,<sup>11</sup> prompting us to embark on the detailed cyclization reaction of *N*-(2-hydroxyethyl)-*N'*-phenylthioureas **2** under TsCl/NaOH and corrections of

misassigned structures. The cyclization of *N*-(2-hydroxyethyl)thioureas system with TsCl in the presence of triethylamine resulted in the formation of thiazolines as cyclodehydration products.<sup>12</sup> In this article, we report that the cyclization of *N*-(2-hydroxyethyl)thioureas **2** with TsCl results in the oxazolines as cyclodesulfurization products as well as thiazolines depending on *N*-substituents.

### 2. Results and discussion

The starting *N*-(2-hydroxyethyl)thioureas **2** were readily obtained in high yields from the reaction of the corresponding 1,2-aminoalcohols with phenyl isothiocyanate, which provided exclusively the desired products under mild conditions, thus avoiding the need for *O*-protection.<sup>11</sup> First investigations of one-pot reactions of both **2a** and **2f** by the combination of TsCl (1.1 equiv.) with various basic metallic (*n*-BuOK, NaOH, and NaH) or non-metallic (Et<sub>3</sub>N and Et<sub>3</sub>N/DMAP) reagents were performed in THF (Table 1). Among them, the use of NaOH was found to be most effective in producing cyclization products (entry 2). Compound **2f** due to a *gem*-dimethyl effect cyclized quickly offering **3f** in high yields.<sup>13</sup> With **2a**, the cyclization did not occur in some conditions (entries 3–6) yielding the tosylated product. The structure of 2-oxazoline **3f** was wrongly proposed to *S*-cyclization product such as 2-thiazoline in our previous report, assigning the peak at  $\delta$  4.02 to the  $-N=C-SCH_2-$  proton in NMR.<sup>11</sup>

The cyclization of various substrates **2a–2i** using 1.1 equiv. of TsCl and 2.5 equiv. of NaOH was performed at room temperature and the results are shown in Table 2. With thioureas **2a–2i** prepared from *N*-unsubstituted aminoalcohols ( $R^1=H$ ), 2-phenylamino-2-oxazolines **3a–3f**

**Keywords:** cyclization; oxazolines; *p*-toluenesulfonyl chloride.

\* Corresponding author. Tel: +82-62-530-1891; fax: +82-62-530-1889; e-mail: thkim@chonnam.chonnam.ac.kr

0040-4039/01/\$ - see front matter © 2001 Elsevier Science Ltd. All rights reserved.  
PII: S0040-4039(01)00683-2



193

hexane/dichloromethane 1:1): IR (CDCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 1616, 1576; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 6.92–7.29 (5H, m), 3.56 (2H, t, *J* = 6.8 Hz), 3.13 (2H, t, *J* = 6.8 Hz), 3.03 (3H, s); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 159.4, 152.4, 128.8, 123.0, 122.1, 53.0, 33.8, 26.8; EIMS *m/z* 57 (55), 71 (25), 149 (100), 167 (46), 192 (M, 32). Anal. Calcd for C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>S: C, 62.46; H, 6.29; N, 14.57; S, 16.68. Found: C, 62.90; H, 6.23; N, 14.99; S, 16.35.

**3.2.8. 1-Methyl-3-phenyl-2-imidazolidinethione (5g).** White solid, mp 90–92°C; *R*<sub>f</sub> = 0.6 (ethyl acetate/hexane/dichloromethane 1:1:1); IR (CDCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 1336; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.21–7.54 (5H, m), 4.01 (2H, t), 3.73 (2H, t), 3.24 (3H, s); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 182.0, 141.0, 128.7, 126.1, 124.8, 48.7, 48.5, 35.2; EIMS *m/z* 51 (54), 57 (60), 77 (100), 91 (38), 192 (M, 11). Anal. Calcd for C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>S: C, 62.46; H, 6.29; N, 14.57; S, 16.68. Found: C, 62.69; H, 6.54; N, 15.01; S, 17.01.

**3.2.9. 3-Ethyl-2-phenyliminothiazolidine (4h).** Pale yellow oil. *R*<sub>f</sub> = 0.5 (ethyl acetate/hexane 3:7); IR (CDCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 1624, 1585; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 6.91–7.28 (5H, m), 3.58 (2H, t, *J* = 6.9 Hz), 3.57 (2H, q, *J* = 7.2 Hz), 3.10 (2H, t, *J* = 6.9 Hz), 1.22 (3H, t, *J* = 7.2 Hz); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 158.4, 152.4, 128.7, 122.8, 126.0, 124.9, 50.2, 41.1, 26.7, 11.9; EIMS *m/z* 51 (45), 56 (57), 77 (100), 206 (M, 1). Anal. Calcd for C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>S: C, 64.04; H, 6.84; N, 13.58; S, 15.54. Found: C, 63.54; H, 6.74; N, 13.20; S, 15.01.

**3.2.10. 1-Ethyl-3-phenyl-2-imidazolidinethione (5h).** White solid, mp 65–67°C (lit.<sup>19</sup> mp 69°C); *R*<sub>f</sub> = 0.4 (ethyl acetate/hexane 3:7); IR (CDCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 1346; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.19–7.55 (5H, m), 3.94–4.00 (2H, m), 3.78 (2H, q, *J* = 7.2 Hz), 3.65–3.72 (2H, m), 1.23 (3H, t, *J* = 7.2 Hz); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 181.1, 140.9, 128.6, 126.0, 124.9, 48.8, 45.5, 42.4, 11.8; EIMS *m/z* 51 (45), 77 (100), 106 (97), 206 (M, 91). HRMS (EI) Calcd for C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>S 206.0878. Found 206.0875.

**3.2.11. 3-Phenylmethyl-2-phenyliminothiazolidine (4i).** White solid, mp 93–95°C (lit.<sup>14</sup> mp 92–94°C); *R*<sub>f</sub> = 0.8 (ethyl acetate/hexane 1:1); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.36–7.24 (m, 7H), 7.04–6.97 (m, 5H), 4.71 (s, 2H), 3.49–3.44 (m, 2H), 3.10–3.06 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 159.0, 152.2, 137.2, 128.8, 128.6, 128.2, 127.4, 123.0, 122.0, 50.2, 50.1, 26.8; EIMS *m/z* 77.1 (57.6), 91.1 (100), 207.2 (32.7), 268.3 (44.7, M). Anal. Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>S: C, 71.60; H, 6.01; N, 10.44; S, 11.95. Found: C, 71.26; H, 5.88; N, 10.34; S, 11.74.

**3.2.12. 1-Phenyl-3-phenylmethyl-2-imidazolidinethione (5i).** White solid, mp 119–121°C (lit.<sup>14</sup> mp 125–126°C); *R*<sub>f</sub> = 0.7 (ethyl acetate/hexane 1:1); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.56–7.53 (m, 2H), 7.43–7.25 (m, 8H), 4.95 (s, 2H), 4.00–3.94 (m, 2H), 3.59–3.53 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 181.7, 140.9, 136.2, 129.0, 128.3, 127.6, 126.2, 124.9, 51.7, 48.8, 45.6; EIMS *m/z* 77.1 (51.4), 91.1 (100), 136.0 (32.1), 148.0 (34.9), 182.1 (14.2), 239.2 (9.8), 268.2 (29.4, M). Anal. Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>S: C, 71.60; H, 6.01; N, 10.44; S, 11.95. Found: C, 71.15; H, 5.90; N, 10.06; S, 11.50.

**3.2.13. 4,5-Dihydro-4,4-dimethyl-N-methyl-2-thiazolamine (8f).** Yield 90%; colorless oil. *R*<sub>f</sub> = 0.2 (ethyl acetate);

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 3.26 (2H, s), 2.94 (3H, s), 1.42 (6H, s); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 28.28, 31.38, 46.16, 73.11, 159.43; Anal. Calcd for C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>S: C, 49.96; H, 8.39; N, 19.42; S, 22.23. Found: C, 51.22; H, 8.51; N, 19.00; S, 21.85.

**3.2.14. 3-Phenylmethyl-2-methyliminothiazolidine (8j).** Yield 35%; colorless oil. *R*<sub>f</sub> = 0.5 (ethyl acetate); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.32–7.25 (m, 5H), 4.50 (s, 2H), 3.34–3.29 (m, 2H), 3.12–3.07 (m, 2H), 3.10 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 160.2, 137.7, 128.5, 128.0, 127.2, 50.3, 50.2, 41.4, 26.7; EIMS *m/z* 43.2 (74.5), 74.9 (100), 90.9 (89.9), 177.9 (43.5), 206.0 (58.7, M). Anal. Calcd for C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>S: C, 64.04; H, 6.84; N, 13.58; S, 15.54. Found: C, 63.83; H, 6.68; N, 13.42; S, 15.12.

**3.2.15. 1-Methyl-3-phenylmethyl-2-imidazolidinethione (9i).** Yield 18%; pale yellow solid, mp 109–111°C; *R*<sub>f</sub> = 0.8 (ethyl acetate); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.34–7.27 (m, 5H), 4.84 (s, 2H), 3.57–3.50 (m, 2H), 3.43–3.37 (m, 2H), 3.19 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 183.2, 136.5, 128.6, 128.2, 127.6, 51.8, 48.3, 45.4, 35.1; EIMS *m/z* 44.2 (88.7), 65.1 (73.2), 91.0 (100), 115.0 (34.6), 145.1 (30.1), 206.1 (74.3, M). Anal. Calcd for C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>S: C, 64.04; H, 6.84; N, 13.58; S, 15.54. Found: C, 63.90; H, 6.79; N, 13.10; S, 15.20.

**3.2.16. 3-Phenylmethyl-2-benzoyliminothiazolidine (10i).** Yield 60%; white solid, mp 83–84°C; *R*<sub>f</sub> = 0.1 (ethyl acetate/hexane 1:1); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.25–8.22 (m, 2H), 7.47–7.32 (m, 8H), 4.68 (s, 2H), 4.55–4.49 (m, 2H), 3.50–3.45 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 175.0, 159.7, 137.2, 135.3, 131.6, 129.7, 128.9, 128.3, 128.2, 127.9, 65.8, 49.1, 44.3; EIMS *m/z* 77.1 (75.7), 91.1 (100), 103.1 (75.0), 132.1 (25.5), 175.2 (17.9), 280.3 (13.9, M). Anal. Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 72.84; H, 5.75; N, 9.99. Found: C, 72.83; H, 5.63; N, 9.66.

**3.2.17. 3-Phenylmethyl-2-benzoyliminothiazolidine (11i).** Yield 5%; white solid, mp 122–124°C; *R*<sub>f</sub> = 0.5 (ethyl acetate/hexane 1:1); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.33–8.30 (m, 2H), 7.50–7.34 (m, 8H), 5.00 (s, 2H), 3.62–3.57 (m, 2H), 3.18–3.12 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 175.9, 172.2, 136.7, 135.8, 131.9, 129.7, 128.9, 128.2, 128.0, 51.2, 48.8, 26.9; EIMS *m/z* 77.1 (100), 91.1 (62.1), 105.1 (75.1), 191.2 (17.9), 296.4 (8.1, M). Anal. Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: C, 68.89; H, 5.44; N, 9.45; S, 10.82. Found: C, 68.47; H, 5.47; N, 9.2; S, 10.48.

**3.2.18. 1-Benzoyl-3-phenylmethyl-2-imidazolidinethione (12i).** Yield 14%; white solid, mp 113–114°C; *R*<sub>f</sub> = 0.8 (ethyl acetate/hexane 1:1); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.19–8.16 (m, 2H), 7.50–7.35 (m, 8H), 5.22 (s, 2H), 4.15–4.12 (m, 2H), 3.60–3.57 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 178.2, 177.4, 135.8, 134.2, 132.1, 129.6, 128.9, 128.2, 65.8, 57.5, 47.9; EIMS *m/z* 77.0 (100), 91.5 (77.4), 105.0 (85.2), 191.1 (28.2), 267.1 (21.8), 296.2 (25.9, M). Anal. Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: C, 68.89; H, 5.44; N, 9.45; S, 10.82. Found: C, 68.45; H, 5.12; N, 9.69; S, 10.40.

#### Acknowledgements

This work was supported by the grant No. (2000-1-12300-

140  
194

Compared to 2f, the cyclization of 6f yielded the mixture of S- and N-alkylation products without the oxazoline. Cyclization of 7f derived from benzoyl isothiocyanate led to the mixture of the O- (60%) and N-cyclized product (15%) with trace amount of S-cyclized product (5%). Benzoyl substituted 7f having N-substituted benzyl group, compared to 2f, provided the oxazoline as a main product to be considered to proceed via S-acylation. That is, 6f and 7f gave totally different mixtures from N-phenylthiourea 3. Thus, we abandoned any further efforts to establish the generality of this transformation.

The exact mechanistic explanation of this study remains unclear at the present time. The ratio, however, of O-, N-, and S-cyclized products seems to depend on the acidity of the thiourea moiety and steric hindrance around the sulfur atom. The substrate having more acidic thiourea moiety ( $\text{PhCONH} > \text{PhNH} > \text{MeNH}$ ) and the less hindered sulfur atom (N-unsubstituted  $>$  N-substituted) tends to undergo O-cyclization rather than N- and S-cyclization via S-acylation, giving the 2-oxazoline derivative mainly.

In conclusion, the eight closure of N-(2-hydroxyethyl)-N'-phenylthioureas 2 is proven to furnish 2-phenylamino-2-oxazolines 3 as well as 2-phenylamino-2-thiazolines 4 and 2-imidazolidinethiones 5 depending on the substituent of thioureas. We have found a new entry to the synthesis of 2-phenylamino-2-oxazolines by a mild one-pot cyclization of N-(2-hydroxyethyl)-N'-phenylthioureas prepared from N-unsubstituted 1,2-aminodichloroethane and phenyl isothiocyanate. We believe that this methodology will be applicable to the combinatorial approach to 2-arylamino-2-oxazolines, which is expected to have biological activities as mentioned above. Additionally, chiral 2-phenylamino-2-oxazoline like 3d and 3e may be applicable to chiral auxiliaries as an Evans-type of 2-oxazolidinone.<sup>17</sup>

### 3. Experimental

#### 3.1. General

<sup>1</sup>H- and <sup>13</sup>C NMR spectra were recorded using 300 and 75 MHz NMR spectrometer; chemical shifts are reported in ppm using TMS as an internal standard. Melting points were measured in a glass capillary apparatus and uncorrected. Mass spectra were recorded on a HP 5983B GC/Mass spectrometer. Elemental analysis was performed in the Korea Basic Science Institute, Kwangju, Korea. Analytical TLC was performed on 0.25 mm precoated silica gel plates. Flash chromatography was carried out with 230–400 mesh silica gel.

#### 3.2. Cyclization of N-(2-hydroxyethyl)thioureas

To a stirred solution of thiourea (0.88 mmol) in THF (10 mL) under nitrogen at room temperature was added a solution of NaOH (88 mg, 2.2 mmol, 250 M%) in water (3 mL) and TeCl (0.18 g, 0.97 mmol, 110 M%) in THF (5 mL) dropwise for 5 min with a syringe. The reaction mixture was stirred for 30 min at room temperature, quenched with water (30 mL), and extracted with ether (50 mL  $\times$  3). The organic layer was dried, filtered, evapo-

rated, and purified by flash column chromatography to give the cyclized product.

**3.2.1. 4,5-Dihydro-N-phenyl-2-oxazolamine (3a).** White solid, mp 121–123°C (lit.<sup>5a</sup> mp 119–120°C);  $R_f$  = 0.2 (ethyl acetate); <sup>1</sup>H NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.24–7.26 (4H, m), 6.94–7.00 (1H, m), 4.36 (2H, t,  $J$  = 8.2 Hz), 3.81 (2H, t,  $J$  = 8.2 Hz); <sup>13</sup>C NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  157.9, 141.4, 128.9, 122.2, 119.7, 67.4, 49.8. Anal. Calcd for  $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$ : C, 66.65; H, 6.21; N, 17.27. Found: C, 67.10; H, 6.39; N, 17.75.

**3.2.2. 4,5-Dihydro-4-methyl-N-phenyl-2-oxazolamine (3b).** White solid, mp 108–110°C (lit.<sup>5a</sup> mp 111°C);  $R_f$  = 0.3 (ethyl acetate); IR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1687; <sup>1</sup>H NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.20–7.28 (4H, m), 6.94–7.00 (1H, m), 4.43 (1H, t,  $J$  = 8.0 Hz), 4.10–4.17 (1H, m), 3.87 (1H, t,  $J$  = 7.5 Hz), 1.27 (3H, d,  $J$  = 6.3 Hz); <sup>13</sup>C NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  156.8, 142.8, 128.8, 122.2, 120.4, 73.6, 55.3, 21.2. Anal. Calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$ : C, 68.16; H, 6.86; N, 15.90. Found: C, 68.35; H, 6.67; N, 16.41.

**3.2.3. 4,5-Dihydro-4-ethyl-N-phenyl-2-oxazolamine (3c).** White solid, mp 100–102°C (lit.<sup>5a</sup> mp 100–101°C);  $R_f$  = 0.2 (ethyl acetate); IR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1703; <sup>1</sup>H NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.13–7.29 (4H, m), 6.94–7.03 (1H, m), 4.37–4.43 (1H, m), 3.88–3.99 (2H, m), 1.49–1.67 (2H, m), 0.93 (3H, t,  $J$  = 7.4 Hz); <sup>13</sup>C NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  156.8, 143.1, 128.7, 122.1, 120.6, 71.9, 60.8, 28.5, 9.7. Anal. Calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ : C, 69.45; H, 7.42; N, 14.73. Found: C, 69.82; H, 7.75; N, 15.16.

**3.2.4. (4S)-4,5-Dihydro-N-phenyl-4-phenylmethyl-2-oxazolamine (3d).** Colorless oil,  $R_f$  = 0.3 (ethyl acetate/hexane 1:1);  $[\alpha]_D^{25} = +3.6$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c$  = 0.7); IR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1687; <sup>1</sup>H NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.19–7.33 (9H, m), 6.95–6.99 (1H, m), 4.25–4.30 (2H, m), 4.13–4.04 (1H, m), 3.00 (1H, dd,  $J$  = 5.2, 13.5 Hz), 2.73 (1H, dd,  $J$  = 7.4, 13.5 Hz); <sup>13</sup>C NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  157.8, 143.1, 138.5, 130.1, 129.7, 129.5, 127.5, 123.2, 120.9, 72.4, 63.0, 42.9. Anal. Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ : C, 76.16; H, 6.39; N, 11.10. Found: C, 76.35; H, 6.74; N, 11.40.

**3.2.5. (4S)-4,5-Dihydro-4-(1-methylethyl)-N-phenyl-2-oxazolamine (3e).** White solid, mp 65–67°C;  $R_f$  = 0.3 (ethyl acetate/hexane 1:1);  $[\alpha]_D^{25} = +3.1$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c$  = 0.8); IR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1680; <sup>1</sup>H NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.19–7.27 (4H, m), 6.94–6.99 (1H, m), 4.28 (1H, dd,  $J$  = 8.2, 8.2 Hz), 3.99 (1H, dd,  $J$  = 6.5, 8.2 Hz), 3.64–3.71 (1H, m), 1.60–1.71 (1H, m), 0.88 (3H, d,  $J$  = 6.7 Hz), 0.81 (3H, d,  $J$  = 6.8 Hz); <sup>13</sup>C NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  156.9, 143.3, 128.8, 122.2, 120.8, 70.3, 63.1, 33.1, 18.7, 18.0. Anal. Calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ : C, 70.56; H, 7.90; N, 13.71. Found: C, 71.01; H, 7.45; N, 13.52.

**3.2.6. 4,5-Dihydro-4,4-dimethyl-N-phenyl-2-oxazolamine (3f).** White solid, mp 115–116°C (lit.<sup>5a</sup> mp 114–116°C);  $R_f$  = 0.3 (ethyl acetate); IR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1687; <sup>1</sup>H NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.14–7.27 (4H, m), 6.93–7.00 (1H, m), 4.02 (2H, s), 1.33 (6H, s); <sup>13</sup>C NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  157.7, 142.4, 128.8, 122.1, 120.4, 78.6, 61.9, 28.0. Anal. Calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ : C, 69.45; H, 7.42; N, 14.73. Found: C, 69.80; H, 7.72; N, 15.04.

**3.2.7. 3-Methyl-2-phenyliminothiazolidine (4g).** White solid, mp 88–89°C (lit.<sup>5a</sup> mp 89°C);  $R_f$  = 0.4 (ethyl acetate)

199  
195

004-1) from the Basic Research Program of the Korea Science and Engineering Foundation and by the grant from the Brain Korea 21 program of the Ministry of Education.

### References

- (a) Wong, W. C.; Wang, D.; Forray, C.; Vayase, P. J.-J.; Branchek, T. A.; Gluchowski, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1994, 4, 2317–2322. (b) Wong, W. C.; Sun, W.; Cui, W.; Chen, Y.; Forray, C.; Vayase, P. J.-J.; Branchek, T. A.; Gluchowski, C. *J. Med. Chem.* 2000, 43, 1699–1704.
- Brieva, G.; Domenici, M.; Molinas, A.; Feldman, J.; Yibirica, E.; Belcourt, A.; Boasquer, P. *Eur. J. Pharmacol.* 1989, 168, 373–377.
- (a) Hirashima, A.; Pan, C.; Katafuchi, Y.; Taniguchi, E.; Eto, M. *J. Pesticide Sci.* 1996, 21, 419–424. (b) Hirashima, A.; Tomita, J.; Pan, C.; Taniguchi, E.; Eto, M. *Bioorg. Med. Chem.* 1997, 5, 2121–2128. (c) Hirashima, A.; Pan, C.; Tomita, J.; Kawanabe, E.; Taniguchi, E.; Eto, M. *Pestic. Biochem. Physiol.* 1997, 58, 319–328.
- Najer, H.; Chahrier, P.; Giadelli, R. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1959, 1611–1617; *Chem. Abstr.*, 1960, 54, 9889.
- (a) Adcock, B.; Lawson, A.; Miles, D. H. *J. Chem. Soc.* 1961, 5120–5127. (b) Fishbein, L.; Gallagher, J. A. *J. Org. Chem.* 1966, 31, 434–435.
- (a) Heine, H. W.; Kanyon, W. G.; Johnson, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1961, 83, 2570–2574. (b) Pfeil, E.; Milzner, K. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1996, 35, 667. (c) Heine, H. W.; Kaplan, M. S. *J. Org. Chem.* 1967, 32, 3069–3073.
- (a) Wittekind, R. R.; Rosenau, J. D.; Poos, G. I. *J. Org. Chem.* 1961, 26, 444–446. (b) Poos, G. I.; Curson, F. R.; Rosenau, J. D.; Roszkowski, A. P.; Kalley, N. M.; McGowan, J. J. *Med. Chem.* 1963, 6, 266–272.
- Klayman, D. L.; Shine, R. J.; Murray Jr., A. R. *J. Pharm. Sci.* 1970, 59, 1515–1518.
- (a) Dains, F. B.; Brawster, R. Q.; Malm, I. L.; Miller, A. W.; Maneval, R. V.; Saltzberger, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1925, 47, 1981–1989. (b) Jan, T.; Heaven, H. V.; Groves, W.; McLean, R. A.; Lova, B. *J. Med. Chem.* 1975, 18, 90–99.
- Kim, Y. I.; Kim, Y. H. *Synlett* 1997, 1324–1326.
- (a) Kim, T. H.; Min, J. K.; Lee, G.-J. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 8201–8204. (b) Kim, T. H.; Min, J. K.; Lee, G.-J. *Bull. Korean Chem. Soc.* 2000, 21, 919–922. (c) Kim, T. H.; Min, J. K.; Lee, G.-J. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 2413.
- Wipf, P.; Fritch, P. C. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 5397–5400.
- Jung, M. E. *Synlett* 1990, 186–190.
- Thioureas 2 under hydrochloric acidic conditions were usually converted into the *S*-cyclized product<sup>16</sup> and treatment of 2i with phosphorus hexaethyl triamide produced along with the mixture of *S*-cyclized iminothiazolidine and *N*-cyclized imidazolidinethione in the yield of 36 and 26%, respectively, see: Mitrakh, L. I.; Polonskaya, L. Yu.; Gvozdevskii, A. N.; Berdyugla, V. V.; Vasil'ev, A. M.; Ivanova, T. M. *J. Gen. Chem. USSR (Engl. Transl.)*, 1989, 59, 1058–1059; *Zh. Obshch. Khim.*, 1989, 59, 1195–1196; *Chem. Abstr.*, 1990, 112, 55701.
- All reaction conditions surveyed in Table 1 was applied to 2b, which gave the mixture of 4b and 5b with the following ratios: *t*-BuOK (49/22), NaH (57/38), Et<sub>3</sub>N (0/72), and DMAP (0/50). It is noteworthy that the use of triethylamine and DMAP gave the regioselective *S*-cyclized product without *N*-cyclization.
- For a regiocontrolled *N*-cyclization reaction of *N*-(3-hydroxyethyl)ureas using TsCl and *t*-BuOK, see: Kim, T. H.; Lee, G.-J. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 2941–2943.
- Chiral 2-alkyl or aryl-2-oxazolines have been extensively used in asymmetric synthesis as both ligands and auxiliaries.<sup>17</sup> Azabicyclo[3.2.1]oct-2-ene (oxazolines) as a ligand was attached to a soluble support and successfully applied in asymmetric catalysis, see: Gloa, M.; Reiser, O. *Org. Lett.*, 2000, 2, 2045–2048. So far chiral 3d and 3e were not reported as chiral auxiliaries and we will publish its result in another paper.
- Reviews: (a) Gant, T. G.; Meyers, A. I. *Tetrahedron* 1994, 50, 2297–2360. (b) Ghosh, A. K.; Mathivanan, P.; Cappiello, J. *Tetrahedron: Asymmetry* 1998, 9, 1–45.
- Timmer, F. (Farbenfabriken Bayer, A.-G.) *Ger.* 1,126,392, Mar. 29, 1982; *Chem. Abstr.*, 1982, 57, 9889.



**Industria y Comercio**

**SUPERINTENDENCIA**

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

D2

SOLICITUD

**PATENTE DE INVENCION**

**PCT**  
**04-120498**

21. EXPEDIENTE No.

64. TITULO Tiofenos sustituidos, metodo para su  
producción, su uso como un medicamento  
o reactivo de diagnóstico y un medicamento  
que los comprende.

61. CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D 409/12 A61K31/4168.

71. SOLICITANTE Aventis Pharma Deutschland GmbH

DOMICILIO Frankfurt, Alemania

61. APODERADO Gustavo Hollmann Berthel

22. BOGOTA, D.C., 30 de noviembre de 2004

SS

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE**  
**PCT**  
**ENTRADA EN FASE NACIONAL**

① **SOLICITUD DE:**  
☒ Patente de Invención, ☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

② **SOLICITANTE**  
(71)

Nombre: **AVANTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH**  
Dirección: **Brüningstrasse 60,**  
**65929 Frankfurt, Alemania**  
Nacionalidad o Domicilio: **Frankfurt, Alemania**  
Lugar de Constitución: **Alemania**  
Teléfono: Fax:  
E-mail:

**IDENTIFICACION**

C.C. ☐ NIT ☐  
C.E. ☐ Otro ☐  
Cual

Número

③ **REPRESENTANTE**  
**O APODERADO**

Nombre: **GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO**  
Dirección: **Cra. 11ª No. 94-76 - Of. 308**  
Teléfono: **6161948** Fax: **6163978**  
E-mail:

**IDENTIFICACION**

C.C. ☒ NIT ☐  
C.E. ☐ Otro ☒  
Cual

Número **2.678.023** TP **5909**

④ **INVENTOR (ES)**  
(72)

Nombre: **LANG, Hans-Jochen**  
Dirección: **Rüdesheimer Strasse 7,**  
Nacionalidad o Domicilio: **65719 Hofheim, Alemania**

**PCT (86)**

Solicitud Internacional No. **PCT/EP03/05465** Fecha **Mayo 26 de 2003**

Publicación Internacional No. **WO 03/101984 A1** Fecha **Diciembre 11 de 2003**

⑤ **Título (54)** **TIOFENOS SUSTITUIDOS, METODO PARA SU PRODUCCION, SU USO COMO UN MEDICAMENTO O REACTIVO DE DIAGNOSTICO Y UN MEDICAMENTO QUE LOS COMPRENDE.**

⑦ **Clasificación Internacional (51)** **C07D 409/12 / A61K31/4168**

⑧ **PRIORIDAD:**

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen  
**Alemania**

(32) Fecha  
**Junio 4, 2002**

(31) Número de Solicitud  
**102 24 892.3**

⑨ **Comprobante de pago No.** **04 - 91,210**

**Fecha** **Noviembre 24, 2004**

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

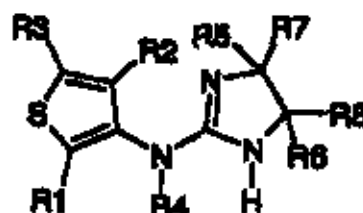
37 198  
28

# **TIOFENOS SUSTITUIDOS, MÉTODO PARA SU PRODUCCIÓN, SU USO COMO UN MEDICAMENTO O REACTIVO DE DIAGNÓSTICO Y UN MEDICAMENTO QUE LOS COMPRENDE**

5           Tiofenos sustituidos, método para su preparación, su producción, su uso como un medicamento o reactivo de diagnóstico y un medicamento que los contiene.

La invención se refiere a compuestos del tipo de los derivados de tiofeno sustituidos de fórmula I. Medicamentos que comprendan compuestos de este tipo se usan para prevenir o tratar diversos trastornos. De este modo, los compuestos se pueden  
10           usar, entre otros, para el tratamiento de trastornos respiratorios y ronquidos, y para mejorar las vías respiratorias, para el tratamiento de trastornos graves y crónicos, de trastornos desencadenados por sucesos lequémicos y/o de infusión y por sucesos proliferativos o fibróticos, para el tratamiento o la profilaxia de trastornos del sistema nervioso central y del metabolismo de los lípidos, y de la diabetes, coagulación sanguínea e infección por parásitos.

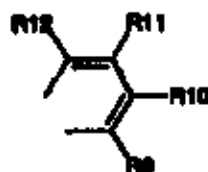
La invención se refiere a compuestos de fórmula I



en la que:

- 20           R1 y R2   son, independientemente uno de otro, H, F, Cl, Br, I, CN, NO<sub>2</sub>, -(X)<sub>n</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-Z, cicloalquilo que tiene 3, 4, 5, ó 6 átomos de carbono, alquienilo que tiene 2, 3 ó 4 átomos de carbono, alquienilalquilo que tiene 3 ó 4 átomos de carbono, etínilo o alquienilalquínilo que tiene 3 ó 4 átomos de carbono;
- n        es cero o 1;
- X        es oxígeno, NH, N-CH<sub>3</sub>, S(O)<sub>k</sub>;
- k        es cero, 1 ó 2;
- 25           q        es cero, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;
- Z        es hidrógeno o C<sub>m</sub>F<sub>2m+1</sub>;
- m        es cero, 1, 2, 3 ó 4;

- R3 es hidrógeno, metilo, F, Cl, Br, I, CN, S(O)<sub>n</sub>-CH<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -O-CH<sub>3</sub>;  
 k es cero, 1 ó 2;
- R4 es hidrógeno, cicloalquilo que tiene 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono, alquenilo que tiene 2, 3 ó 4 átomos de carbono, alquenalquilo que tiene 3 ó 4 átomos de carbono, etínico o alquilalquínico que tiene 3 ó 4 átomos de carbono, -C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>-Y;
- 5 r es cero, 1, 2, 3 ó 4;  
 Y es hidrógeno o trifluorometilo;
- R5 y R6 son hidrógeno o, juntos, un enlace;
- 10 R7 y R8 son, independientemente uno de otro, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquínico (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) o cicloalquénico (C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>)
- o
- R7 y R8 son, juntos, una cadena de alqueno que comprenda de 3 a 8 átomos de carbono;
- 15 en la que ninguno, alguno o todos sus átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados por átomos de flúor;
- o
- R7 y R8 son, juntos, un radical



- 20 en el que R5 y R6 forman, juntos, un enlace;
- R10 y R11 son, independientemente uno de otro, hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, CN, OH, -O-CH<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, o -CF<sub>3</sub>;
- R9 y R12 son hidrógeno o F;
- o
- 25 uno de los sustituyentes R9 y R12 es hidrógeno;  
 y el otro es F, Cl, Br, I, CN, NO<sub>2</sub>, OOH, CO-NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, SO<sub>2</sub>-NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, alquenilo que tiene 2, 3 ó 4 átomos de carbono, alquenalquilo que tiene 3 ó 4 átomos de carbono, etínico, alquilalquínico que tiene 3 ó 4 átomos de carbono o -(X)<sub>n</sub>-C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>-Z;
- 30

226  
57  
29x

- R13 y R14 son, idénticos o diferentes, hidrógeno o alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono;
- o
- 8 R13 y R14 forman, junto con el nitrógeno al que están unidos, un anillo saturado de 5, 6 ó 7 miembros;
- n es cero o 1;
- X es oxígeno, NH, N-CH<sub>3</sub>, S(O)<sub>k</sub>;
- 10 k es cero, 1 ó 2;
- q es cero, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;
- y
- Z es hidrógeno o C<sub>m</sub>F<sub>2m+1</sub>;
- m es cero, 1, 2, 3 ó 4;
- 15 y sus sales farmacéuticamente aceptables, y sus sales del ácido trifluoroacético.
- Una realización se refiere a compuestos de fórmula I en la que:
- R1 y R2 son, independientemente uno de otro, H, F, Cl, Br, I, CN, NO<sub>2</sub>, -(X)<sub>n</sub>-C<sub>q</sub>H<sub>2q+1</sub>-Z, cicloalquilo que tiene 3, 4, 5, ó 6 átomos de carbono, alquienilo que tiene 2, 3 ó 4 átomos de carbono, alquienialquilo que tiene 3 ó 4 átomos de carbono, etnilo o alquialquienilo que tiene 3 ó 4 átomos de carbono;
- 20 n es cero o 1;
- X es oxígeno, NH, N-CH<sub>3</sub>, S(O)<sub>k</sub>;
- k es cero, 1 ó 2;
- q es cero, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;
- 25 Z es hidrógeno o C<sub>m</sub>F<sub>2m+1</sub>;
- m es cero, 1, 2, 3 ó 4;
- R3 es hidrógeno, metilo, F, Cl, Br, I, CN, S(O)<sub>k</sub>-CH<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -O-CH<sub>3</sub>;
- R4 es hidrógeno, cicloalquilo que tiene 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono, alquienilo que tiene 2, 3 ó 4 átomos de carbono, alquienialquilo que tiene 3 ó 4 átomos de carbono, etnilo o alquialquienilo que tiene 3 ó 4 átomos de carbono, -C<sub>q</sub>H<sub>2q+1</sub>-Z;
- 30 q es cero, 1, 2, 3 ó 4;
- Z es hidrógeno o trifluorometilo;
- R5 y R6 son hidrógeno o, juntos, un enlace;
- 35 R7 y R8 son, independientemente uno de otro, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquienilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>),

alquínilo ( $C_2-C_6$ ), cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ) o cicloalquénilo ( $C_4-C_6$ )

o

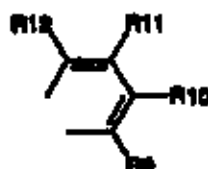
R7 y R8 son, juntos, una cadena de alquilano que comprende de 3 a 8 átomos de carbono;

5

en la que ninguno, alguno o todos sus átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados por átomos de flúor;

o

R7 y R8 son, juntos, un radical



10

en el que R5 y R6 forman, juntos, un enlace;

R9, R10 y R11 son, independientemente uno de otro, hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, CN, OH,  $-O-CH_3$ ,  $NO_2$ ,  $NH_2$  o  $-CF_3$ ;

R9 y R12 son hidrógeno;

o

15

uno de los sustituyentes R9 y R12

es hidrógeno;

y el otro es F, Cl, Br, I, CN,  $NO_2$ ,  $COOH$ ,  $CO-NR_{13}R_{14}$ ,  $SO_2-NR_{13}R_{14}$ , alquénilo que tiene 2, 3 ó 4 átomos de carbono, alquenilalquilo que tiene 3 ó 4 átomos de carbono, etnilo, alquilalquínilo que tiene 3 ó 4 átomos de carbono o  $-(X)_m-C_6H_{4m}-Z$ ;

20

R13 y R14 son, idénticos o diferentes, hidrógeno o alquilo que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono;

25

n es cero o 1;

X es oxígeno, NH,  $N-CH_3$ ,  $S(O)_k$ ;

k es cero, 1 ó 2;

q es cero, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;

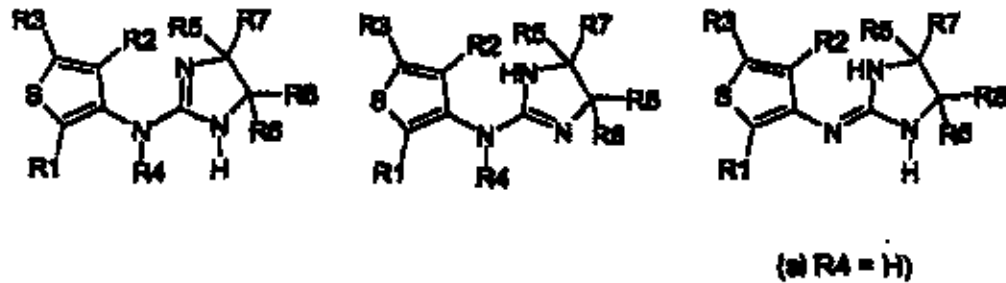
y

30

Z es hidrógeno o  $C_mF_{2m+1}$ ;

m es cero, 1, 2, 3 ó 4;

tautómeros o como una mezcla de estructuras tautómeras. Esto se refiere, por ejemplo, a los siguientes tautómeros:



5

Los radicales alquilo pueden ser de cadena lineal o ramificados. Esto también se aplica cuando portan sustituyentes o están presentes como sustituyentes de otros radicales, por ejemplo, en radicales fluoroalquilo o radicales alcood. Ejemplos de radicales alquilo son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo (= 1-metil-etilo), n-butilo, isobutilo (= 2-metilpropilo), sec-butilo (= 1-metilpropilo), terc-butilo (= 1,1-dimetiletilo), n-pentilo, isopentilo, terc-pentilo, neopentilo o hexilo. Radicales alquilo preferidos son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, n-pentilo, n-hexilo. En los radicales alquilo, uno o más átomos de hidrógeno, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ó 9, pueden estar sustituidos por átomos de flúor. Ejemplos de tales radicales fluoroalquilo son trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, heptafluoroisopropilo. Los radicales alquilo sustituidos pueden estar sustituidos en cualquier posición.

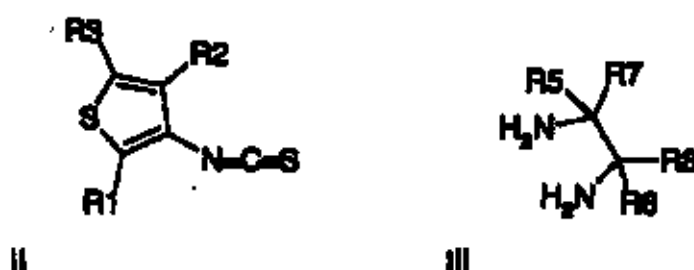
Los radicales alqueno pueden ser de cadena lineal o ramificados. Esto también se aplica cuando están presentes como sustituyentes, por ejemplo, en alquenalqueno. Los radicales alqueno pueden estar insaturados en diferentes posiciones. Ejemplos de radicales alqueno son etenilo, propenilo o butenilo.

Los radicales alquino pueden ser de cadena lineal o ramificados. Esto también se aplica cuando están presentes como sustituyentes, por ejemplo, en alquinalquino. Los radicales alquino pueden estar insaturados en diferentes posiciones. Ejemplos de radicales alquino son etinilo, propinilo o butinilo.

Ejemplos de radicales cicloalquilo son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. Los radicales cicloalquilo sustituidos pueden estar sustituidos en cualquier posición. Los radicales cicloalquilo pueden estar presentes, también, ramificados, como alquilocicloalquilo o cicloalquilalquilo.

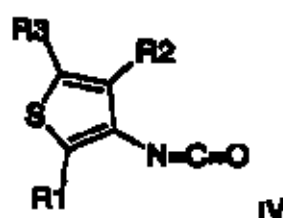
También se describen métodos para preparar compuestos conforme a la invención. De este modo, las sustancias descritas por la fórmula I pueden prepararse de

forma conocida por los especialistas en la técnica a partir de los compuestos precursores isotiocianato II y las diaminas III apropiadas.



El derivado de urea que se forma como intermedio se cicla usando yoduro de metilo (Synthesis, 1974, 41-42) o carbodilimida (Synthesis, 1977, 884-885) o usando cloruro de p-toluenosulfonilo para dar el compuesto de fórmula I correspondiente. Si los isotiocianatos II empleados aquí no están disponibles de forma comercial, pueden prepararse de forma conocida en la bibliografía a partir de los derivados de aminotiofeno correspondientes, usando métodos conocidos por los especialistas en la técnica, por ejemplo, por tratamiento con tiobaceno (J. Med. Chem., 1975, 18, 80-89) o tiocarbonyldimidazol (Justus Liebigs Ann. Chem., 1962, 657, 104).

Además de los isotiocianatos II descritos anteriormente, también es posible hacer reaccionar con éxito los isocianatos IV



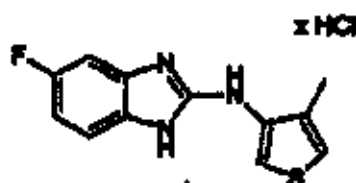
con aminas del tipo de la fórmula III para dar los compuestos de fórmula I. Aquí, el derivado de urea que se forma como intermedio, se cicla usando óxido de fósforo para dar los compuestos de fórmula I correspondientes.

En la presente invención fue posible demostrar, sorprendentemente, que los compuestos descritos son inhibidores potentes de intercambiador sodio/protón (NHE), en particular, del intercambiador sodio/protón del subtipo 3 (NHE3).

Los inhibidores del NHE3 conocidos hasta la fecha son derivados de compuestos del tipo de aciguanidina (documento EP625178), del tipo de norbornilamina (documento DE199 60 204), del tipo 2-guandinoquinazolina (documento WO0179186) o

ml/min.

Ejemplo 1: hidrocioruro de 3N-(5-fluoro-2-benzimidazolil)-4-metil-3-tienilamina



## a) isotiocianato de 4-metil-3-tienilo

5 Se obtuvo haciendo reaccionar cantidades equimolares de 3-amino-4-metilfenilo y N,N'-tiocarbonildimidazol en tetrahidrofurano (THF) anhidro agitando la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 5 horas y permitiendo después a la mezcla permanecer a temperatura ambiente durante toda la noche. El isotiocianato de 4-metil-3-tienilo se aisló eliminando el disolvente por destilación a presión reducida usando un evaporador rotatorio, disolviendo el residuo en acetato de etilo y lavando repetidamente la fase orgánica con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente orgánico se destiló después a presión reducida usando un evaporador rotatorio, para dar isotiocianato de 4-metil-3-tienilo como un residuo oleoso marrón. El isotiocianato de 4-metil-3-tienilo puede usarse sin purificación adicional.

## 15 b) N-(2-amino-5-fluorofenil)-N'-(4-metil-3-tienil)tiourea

Se añadieron 0,02 moles de 4-fluoro-1,2-diaminobenceno a una solución de 0,02 moles de isotiocianato de 4-metil-3-tienilo en 80 ml de THF anhidro. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se dejó estar toda la noche, y después se destiló el disolvente a presión reducida usando un evaporador rotatorio y el residuo oleoso se purificó en una columna de gel de sílice usando una mezcla de proporciones idénticas de tolueno y acetato de etilo.

Sólido cristalino marrón. P.f. 180°C.

## c) Hidrocioruro de 3N-(5-fluoro-2-benzimidazolil)-4-metil-3-tienilamina

se añadió un exceso molar (aproximadamente, de 1,5 a 4 moles) de yoduro de metilo a 1,5 g (0,0053 moles) de N-(2-amino-5-fluorofenil)-N'-(4-metil-3-tienil)tiourea en 50 ml de etanol anhidro, y la mezcla se hirvió a refluxo durante 5 horas. La mezcla se dejó estar toda la noche a temperatura ambiente y después se destiló el etanol a presión reducida usando un evaporador rotatorio, se añadió agua al residuo y se ajustó el pH a 8-9 usando una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla se ex-

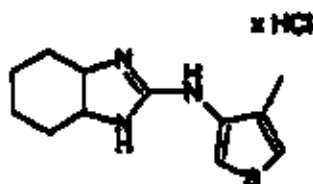
205  
63  
JG

b) Hidrocloruro de 3N-(4-metil-2-benzimidazolil)-4-metil-3-tienilamina

se obtuvo de forma análoga el procedimiento descrito en el ejemplo 1 c) a partir de N-(2-amino-3-metilfenil)-N'-(4-metil-3-tienil)tiourea y yoduro de metilo. Precipitado amorfo que cristaliza en acetona. Sólido cristalino, punto de descomposición: 320°C.

5

Ejemplo 9: hidrocloruro de trans-3N-(3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-2-benzimidazolil)-4-metil-3-tienilamina (racemato)



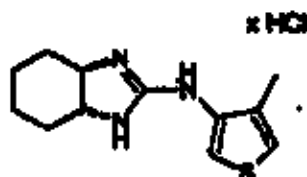
Trans-N-(2-aminociclohexil)-N'-(4-metil-3-tienil)tiourea (racemato)

se obtuvo de forma análoga a la reacción descrita en el ejemplo 1 b) a partir de isotiocianato de 4-metil-3-tienilo y trans-1,2-diaminociclohexano racémico. Sólido cristalino, p.f. 205-210°C.

a) Hidrocloruro de trans-3N-(3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-2-benzimidazolil)-4-metil-3-tienilamina (racemato)

Se suspendieron 0,6 g de trans-N-(2-aminociclohexil)-N'-(4-metil-3-tienil)tiourea racémico en 60 ml de tolueno y se disolvieron calentando a 90°C. Se dejó enfriar la mezcla a 70°C, se añadió, gota a gota, una solución de 0,376 g de dicitohexadecarbo-  
 15 dimida en 5 ml de tolueno anhidro y la mezcla se agitó durante un total de, aproximadamente, 10 horas a 70°C y durante 2-3 días a temperatura ambiente. El sólido cristalino se filtró, se eliminó el disolvente a presión reducida usando un evaporador rotatorio y el residuo oleoso resultante se disolvió en un poco de acetato de etilo. Siguiendo  
 20 a la adición de una solución anhidra de cloruro de hidrógeno en éter dietílico, se formó un precipitado viscoso que cristalizó después de la adición un poco de etanol. Sólido cristalino, p.f.: 261-264°C.

25 Ejemplo 10: hidrocloruro de trans-R,R-3N-(3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-2-benzimidazolil)-4-metil-3-tienilamina



109 200  
219

4 horas, a reflujo durante 5 horas y a temperatura ambiente durante otros 3 días. Cualquier precipitado que se hubo formado se eliminó por filtración, y se eliminó, aproximadamente,  $\frac{1}{2}$  del volumen del disolvente por destilación a presión reducida. Siguiendo adición de, aproximadamente, 100 ml de agua, se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante otros 15 minutos y se filtraron los cristales incoloros y se se-  
6 caron en corriente de aire. P.f.: 62-64°C.

e) 3-amino-4-clorotiofeno

Se añadieron 18,02 g de 3-amino-4-clorotiofeno-2-carboxilato de metilo a una solución de 11,1 g de KOH y 180 ml de agua y se hirvió entonces la mezcla a reflujo  
10 durante 3 horas y, después de enfriar, se añadió, gota a gota a una solución, que estaba a 60°C, de 15 ml de ácido clorhídrico concentrado y 30 ml de agua. Esto resultó en un vigoroso desprendimiento de CO<sub>2</sub>. Después de agitación adicional a 60°C durante, aproximadamente, 40 minutos, la mezcla se dejó enfriar, se añadió una capa de 50-  
15 100 ml de metil ter-butil éter, se alcalinizó la mezcla usando solución acuosa concentrada de hidróxido de sodio y la fase acuosa se extrajo en un embudo de decantación. La fase acuosa se extrajo dos veces más con metil ter-butil éter, y los extractos orgánicos combinados se lavaron una vez con agua en un embudo de decantación. La fase orgánica se secó, se destiló el disolvente y el residuo amorfo-oleoso se cromatografió en una columna de gel de sílice usando una mezcla de 1 parte de acetato de etilo y 1  
20 parte de tolueno.

f) isotiocianato de 4-cloro-3-tienilo

Se añadieron 1,48 g de tiocarbonyldimidazol a una solución de 1,1 g de 3-amino-4-clorotiofeno en 20 ml de THF anhidro, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se destiló el sólido a presión reducida, se disolvió el residuo en  
25 acetato de etilo, se trató dos veces la fase orgánica con agua en un embudo de decantación y entonces se secó, y se destiló de nuevo el disolvente a presión reducida. Esto dio el isotiocianato de 4-cloro-3-tienilo como un aceite oscuro que se hizo reaccionar más sin etapas adicionales de purificación.

g) N-(2-aminofenil)-N'-(4-cloro-3-tienil)ourea

Se añadieron 0,86 g de 1,2-diaminobenceno (o-fenilendiamina) a una solución de 1,4 g de isotiocianato de 4-cloro-3-tienilo en 40 ml de THF anhidro, se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante, aproximadamente, 20 horas y se destiló el disolvente a presión reducida. El residuo se trató con agua y se extrajo con acetato de etilo, se destiló de nuevo el disolvente y se purificó el residuo usando cromatografía en  
35 columna de gel de sílice a media presión, usando una mezcla 1:1 de acetato de etilo y

110 207  
21

tolueno. Sólido marrón-amarillo.

h) 4-cloro-3N-(2-benzimidazolilamino)tiófeno

Se añadió una solución de 0,169 g de hidróxido de sodio en 5 ml de agua, seguido de una solución de 0,383 g de cloruro de p-toluenesulfonilo en 10 ml de THF, a una solución de 0,8 g de N-(2-aminofenil)-N'-(4-cloro-3-fenil)tiourea en 25 ml de THF anhidro. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas, se destiló entonces el disolvente a presión reducida y se trató el residuo con agua y se extrajo con acetato de etilo. Después de la eliminación del disolvente por destilación, el producto se purificó por cromatografía en gel de sílice a media presión, usando una mezcla de 20 partes de acetato de etilo, 10 partes de n-heptano y 3 partes de ácido acético glacial como eluyente.

Para la caracterización, se convirtió una pequeña porción del 4-cloro-3N-(2-benzimidazolilamino)tiófeno, en acetato de etilo, usando solución de cloruro de hidrógeno en éter, en el hidrocioruro de 4-cloro-3N-(2-benzimidazolilamino)tiófeno y se caracterizó. Cristales incoloros. P.f.: 255-260°C.

i) Hidrocioruro de 2,4-dicloro-3N-(2-benzimidazolilamino)tiófeno

Se añadió una solución de 0,16 g de N-clorosuccinimida en 5 ml de ácido acético glacial a una solución de 0,3 g de 4-cloro-3N-(2-benzimidazolilamino)tiófeno en 10 ml de ácido acético glacial. La mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 15 minutos y a temperatura ambiente durante, aproximadamente, 4 horas, se destiló entonces el ácido acético a presión reducida y se trató el residuo con agua. Se alcalinizó la mezcla usando una solución acuosa de hidróxido de sodio y después se extrajo con acetato de etilo, el extracto se lavó con agua, la fase orgánica se secó y el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo se purificó en condiciones de media presión por cromatografía en columna usando una mezcla de 20 partes de acetato de etilo, 10 partes de n-heptano y 3 partes de ácido acético glacial como eluyente y entonces se precipitó con acetato de etilo por adición de una solución de cloruro de hidrógeno en éter dietílico. Producto cristalino incoloro. P.f. 264-265°C.

Ejemplo 53: Hidrocioruro de 2-bromo-4-cloro-3N-(2-benzimidazolilamino)tiófeno

# Investigation of the Cyclization of *N*-(2-Hydroxyethyl)-*N'*-phenylthioureas: Mitsunobu Conditions vs TsCl/NaOH System

Gue-Jae Lee, Jae Nyoung Kim,<sup>\*</sup> and Taek Hyeon Kim<sup>\*</sup>

Faculty of Applied Chemistry, Chonnam National University, Kwangju 500-757, Korea

<sup>\*</sup>Department of Chemistry, Chonnam National University, Kwangju 500-757, Korea

Received October 3, 2001

**Keywords :** *N*-(2-Hydroxyethyl)-*N'*-phenylthioureas, Mitsunobu reaction, TsCl/NaOH.

The Mitsunobu reaction is a mild way to convert an alcohol into a wide range of functionality.<sup>1</sup> In general, this method proves efficacious for the acidic component (pKa ~ 8) of the form of amides,<sup>2</sup> phthalimides,<sup>3</sup> *N*-alkylsulfonamides,<sup>4</sup> *N*-methyltrifluoromethanesulfonamides,<sup>5</sup> or hydrazoic acid,<sup>6</sup> providing useful yields under neutral reaction conditions. In the intramolecular Mitsunobu reaction of *N*-(2-hydroxyethyl)amides and *N*-(2-hydroxyethyl)thioamides having ambident nucleophile, *O*-cyclized products<sup>7</sup> and *S*-cyclized product<sup>7b</sup> are generally obtained in preference to *N*-cyclized products, respectively. Recently we reported that 2-phenylamino-2-oxazolines were prepared by the cyclization of *N*-(2-hydroxyethyl)-*N'*-phenylthioureas using TsCl and NaOH.<sup>8</sup> This reaction proceeded via cyclodesulfurization to regiocontrolled *O*-alkylation products. To the best of our knowledge, no Mitsunobu reaction of *N*-(2-hydroxyethyl)-*N'*-phenylthioureas has been reported in the literature so far.<sup>9</sup> Therefore, the behavior of ambident nucleophile in the Mitsunobu-mediated intramolecular cyclization of *N*-(2-hydroxyethyl)thioureas **2** was investigated to compare the results using TsCl and NaOH (Scheme 1). In addition, mechanistic investigation of Mitsunobu conditions and TsCl/NaOH system was also disclosed.

*N*-(2-hydroxyethyl)thioureas **2** as substrates were readily prepared from reaction of the corresponding 1,2-aminoalcohols with phenyl isothiocyanate in THF at room temperature in good yields.<sup>10</sup> The Mitsunobu reaction was achieved with diisopropyl azodicarboxylate (DIAD) and triphenylphosphine in THF. The reactions were complete within 30 min at room temperature. The intramolecular Mitsunobu reaction of various substrates **2a–2h** was examined. The results are shown in Table 1. The Mitsunobu reaction furnished mainly the mixture of *N*- and *S*-cyclization (entries 1–8). In the case of **2d** and **2e** a small amount of *O*-alkylation products were formed (entries 4–5). On the other hand, using TsCl and NaOH the regioselectivity of cyclization was depending on the *N*-substituted group. That is, **2a–2e**

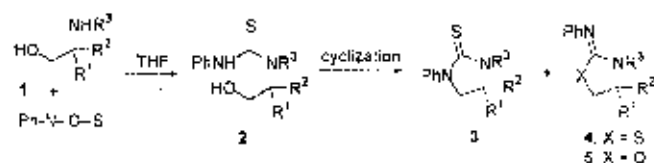
**Table 1.** Cyclization of *N*-(2-hydroxyethyl)-*N'*-phenylthioureas **2**

| Entry | Substrate | R1                | R2 | R3 | Product ratios <sup>a</sup> |                        |
|-------|-----------|-------------------|----|----|-----------------------------|------------------------|
|       |           |                   |    |    | Mitsunobu reaction          | TsCl/NaOH <sup>b</sup> |
| 1     | <b>2a</b> | H                 | H  | H  | <b>3a/4a/5a</b> 69/31/0     | 0/0/100                |
| 2     | <b>2a</b> | Me                | H  | H  | <b>3b/4b/5b</b> 72/28/0     | 0/0/100                |
| 3     | <b>2c</b> | Et                | H  | H  | <b>3c/4c/5c</b> 79/21/0     | 0/0/100                |
| 4     | <b>2d</b> | ( <i>S</i> )-i-Pr | H  | H  | <b>3d/4d/5d</b> 70/13/17    | 0/0/100                |
| 5     | <b>2e</b> | Me                | Me | H  | <b>3e/4e/5e</b> 51/32/17    | 0/0/100                |
| 6     | <b>2f</b> | H                 | H  | Me | <b>3f/4f/5f</b> 80/20/0     | 57/43/0                |
| 7     | <b>2g</b> | H                 | H  | Et | <b>3g/4g/5g</b> 89/11/0     | 70/30/0                |
| 8     | <b>2h</b> | H                 | H  | Bn | <b>3h/4h/5h</b> 95/5/0      | 69/31/0                |

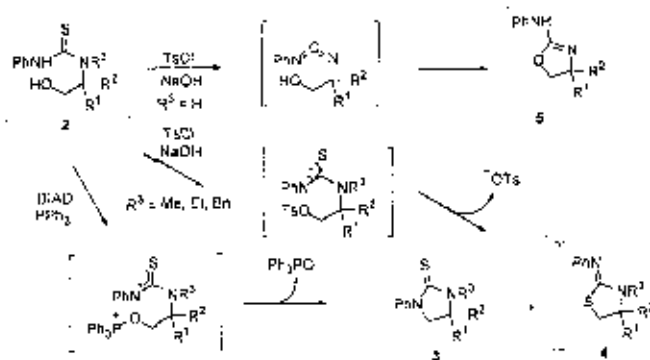
<sup>a</sup>The ratio of the crude mixtures was determined by <sup>1</sup>H NMR. <sup>b</sup>For isolated yields, see: Ref. 8. <sup>c</sup>For procedure for Mitsunobu reaction, see: Ref. 14.

prepared from *N*-unsubstituted aminoalcohols (*R*<sup>3</sup> = H) proceeded to the regiocontrolled *O*-cyclization (entries 1–5) and **2f–2h** prepared from *N*-substituted aminoalcohols gave the mixture of *N*- and *S*-cyclization as the Mitsunobu reaction rather than *O*-cyclization (entries 6–8). The significant difference of the reaction pathway of various thioureas **2** was unique to TsCl/NaOH system and was not observed in the Mitsunobu condition.

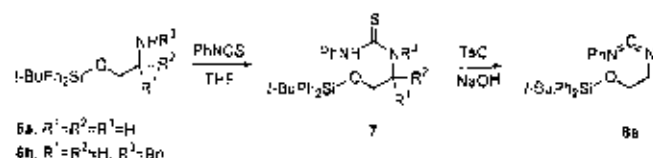
Mitsunobu of thioureas such as **2** almost might proceed through *N*- or *S*-nucleophilic attack of thiourea upon the oxyphosphonium intermediate to produce the mixture of *N*- and *S*-alkylation product as delineated in Scheme 2. A small amount of *O*-alkylation in **2d–2e** might occur through carbodiimide intermediate.<sup>9</sup> Using TsCl and NaOH the mechanism



**Scheme 1**



**Scheme 2**



Scheme 3

for the formations of *O*-, *N*-, and *S*-cyclized products could be proposed as follows. The reaction might proceed to two directions such as the cyclodesulfurization or the cyclodehydration to be strongly influenced by the  $R^3$  group of thioureas (Scheme 2): (i) in the case of **2a-2e** ( $R^3=H$ ), the reaction pathway of carbodiimide<sup>11</sup> intermediate is leading to oxazoline derivatives **5**. (ii) in the case of **2f-2h** ( $R^3=Me$ ,  $Et$ , and  $Bn$ ), the tosylate is formed and anion delocalized on nitrogen and sulfur can attack the tosylate to provide the mixture of *N*-cyclized product **3** and *S*-cyclized product **4**. The remarkable *O*-cyclization selectivity in *N*-phenylthioureas **2a-2e** may be due to a carbodiimide intermediate because a carbodiimide intermediate can be formed only in case of  $R^3=H$ . To confirm the proposed pathway, *O*-(*t*-butyldiphenylsilyl) (TBDPS) protected thiourea **7** was prepared from *O*-TBDPS protected aminoalcohols **6** and phenyl isothiocyanate,<sup>12</sup> followed by cyclization using  $TsCl$  and  $NaOH$  (Scheme 3). In the case of **7a** the carbodiimide intermediate was isolated as expected.<sup>13</sup> With **7h** no reaction such as tosylation occurred and the starting material was recovered. Thus, **7h** prepared from *N*-substituted aminoalcohols did not provide carbodiimide or tosylated thiourea. From these results our proposed reaction mechanism in  $TsCl$  and  $NaOH$  might be possible.

In conclusion, our study on *N*-(2-hydroxyethyl)-*N'*-phenylthioureas demonstrates the main formation of *N*-cyclized product from thioureas **2** under Mitsunobu conditions. Cyclization of **2a-2e** under  $TsCl/NaOH$  results in regiocontrolled 2-amino-2-oxazolines via carbodiimide intermediate.

**Acknowledgment.** This work was supported by the grant No. (2001-1-12300-004-1) from the Basic Research Program of the Korea Science and Engineering Foundation and by the grant from the Brain Korea 21 program of the Ministry of Education.

## References

1. For general reviews, see: (a) Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1. (b)

- Hughes, D. L. *Org. React.* **1992**, 42, 335.
- Comins, D. L.; Gao, J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 2819.
- Walker, M. A. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 5352.
- Edwards, M. L.; Stermerick, D. M.; McCarthy, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 3417.
- Fukuyama, T.; Jow, C. K.; Cheung, M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6373.
- Fabiano, E.; Golding, B. T.; Sadoghi, M. M. *Synthesis* **1987**, 190.
- (a) Roush, D. M.; Patel, M. M. *Synth. Commun.* **1985**, 15, 675. (b) Galeotti, N.; Montagne, C.; Poncet, J.; Jouin, P. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 2807. (c) Wipf, P.; Miller, C. P. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6267.
- Kim, T. H.; Lee, N.; Lee, G.-J.; Kim, J. N. *Tetrahedron* **2001**, 57, 7137.
- For simple thiourea under Mitsunobu reaction to carbodiimide, see: (a) Mitsunobu, O.; Kato, K.; Kakase, F. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 2473. (b) Mitsunobu, O.; Kato, K.; Tomari, M. *Tetrahedron* **1970**, 26, 5731.
- Kim, T. H.; Min, J. K.; Lee, G.-J. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2000**, 21, 919.
- For the preparation of carbodiimides from thioureas with  $MsCl/Et_3N/DMAc$ , see: Feil, J. B.; Coppola, G. M. *Synth. Commun.* **1995**, 25, 43.
- Preparation of *N*-(*t*-butyldiphenylsilyloxyethyl)thiourea **7a**. To a stirred solution of 2-(*t*-butyldimethylsilyloxy)ethylamine **6a** (0.21 g, 0.63 mmol) in THF (5 mL) under nitrogen at room temperature was added and triethylamine (0.11 mL, 0.76 mmol) and phenyl isothiocyanate (0.08 mL, 0.76 mmol). The reaction mixture was stirred for 5 min and evaporated. The crude product was purified by column chromatography to give the requisite product **7a**. Yield 90%;  $R_f=0.5$  (ethyl acetate/hexane 1 : 4);  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.02 (1H, bs, PhNH), 7.54-7.25 (15H, m, 3Ph), 6.67 (1H, bs, NH), 3.82-3.76 (4H, m,  $C_2H_4$ ), 0.92 (9H, s,  $(CH_3)_3$ );  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  180.4, 136.0, 135.3, 130.2, 129.9, 127.8, 127.3, 125.3, 62.0, 47.5, 26.6, 19.0.
- Phenyl *t*-butyldiphenylsilyloxyethylcarbodiimide **8a**. To a stirred solution of thiourea **7a** (0.10 g, 0.23 mmol) in THF (5 mL) at room temperature was added a solution of  $NaOH$  (0.02 g, 0.55 mmol) in water (1 mL) and  $TsCl$  (0.05 g, 0.28 mmol) in THF (2 mL) dropwise for 5 min with a syringe. The reaction mixture was stirred for 1 h at room temperature, quenched with water (20 mL), and extracted with ether (20 mL  $\times$  3). The organic layer was dried, filtered, evaporated, and purified by flash column chromatography to give the carbodiimide product **8a**. Yield 70%;  $R_f=0.8$  (ethyl acetate/hexane 1 : 4); IR ( $CDCl_3$ ,  $cm^{-1}$ ) 2142 ( $N=C=N$ );  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.68-7.65 (4H, m, 2Ph), 7.42-7.32 (6H, m, 2Ph), 7.28-7.22 (2H, m, Ph), 7.13-7.08 (3H, m, Ph), 3.84 (2H, t,  $OCH_2$ ,  $J=5.4$  Hz), 3.48 (2H, t,  $CH_2N$ ,  $J=5.4$  Hz), 1.02 (9H, s,  $(CH_3)_3$ );  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  140.5, 136.9, 135.6, 133.3, 129.7, 129.2, 127.7, 124.5, 123.8, 63.8, 49.0, 26.7, 19.1.
- Kim, T. H.; Lee, N.; Kim, J. N. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2001**, 22, 761.

## Carbodiimide Chemistry: Recent Advances

ANDREW WILLIAMS\* and IBRAHIM T. IBRAHIM

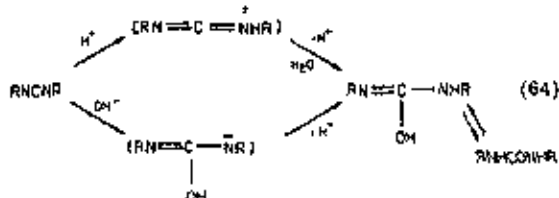
University Chemical Laboratories, Canterbury, Kent, England

Received March 30, 1991

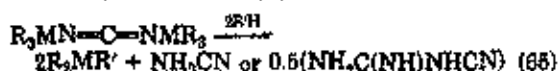
## Contents

|                                                      |     |                                                                      |     |
|------------------------------------------------------|-----|----------------------------------------------------------------------|-----|
| I. Introduction                                      | 590 | d. Sulfur Nucleophiles                                               | 602 |
| II. Synthesis and Formation of Carbodiimides         | 590 | e. Phenols                                                           | 602 |
| A. General                                           | 590 | f. Carboxylic Acids                                                  | 603 |
| B. Metal and Metal Oxide Preparations from Thioureas | 590 | g. Reactions with Metals                                             | 604 |
| C. Oxidation of Thioureas                            | 591 | h. Reactions Involving Dimethyl Sulfoxide                            | 605 |
| D. Reaction of Thioureas with Acid Halides           | 592 | i. Solid-Phase Oxidations                                            | 606 |
| a. Phosgene                                          | 592 | D. Reactions of Carbodiimide Involving the Nitrogen as a Nucleophile | 606 |
| b. Sulfur Acid Halides                               | 592 | a. Alkylation                                                        | 606 |
| c. Phosphorus Halides                                | 592 | b. Acylation                                                         | 606 |
| E. Synthesis from Urea and Thioureas by Elimination  | 592 | E. Reduction                                                         | 607 |
| a. Heterocyclic Halides                              | 592 | F. Miscellaneous Reactions                                           | 607 |
| b. Simple Elimination Reactions                      | 592 | V. Metal Insertion Reactions                                         | 609 |
| F. Fragmentation Reactions                           | 593 | VI. Formation of Heterocycles                                        | 609 |
| a. Five-, Six-, and Seven-Membered Rings             | 593 | A. Cycloaddition Reactions                                           | 609 |
| b. Four-Membered-Ring Heterocycles                   | 593 | a. Condensation with $C\equiv N$                                     | 609 |
| G. Catalytic Methods                                 | 594 | b. Condensation with $C=O$                                           | 609 |
| a. Phosphorus Catalysts                              | 594 | c. Condensation with Isocyanates                                     | 609 |
| b. Solid-Phase Catalysts Based on Phosphorus         | 594 | d. Condensation with Acyl Isocyanates                                | 610 |
| c. Organometallic Catalysts                          | 594 | e. Condensation with Sulfonyl Isocyanates                            | 610 |
| H. Tiemann Rearrangements                            | 594 | i. Condensation with Isothiocyanates                                 | 610 |
| I. Syntheses through Combination of N and CN         | 595 | f. Condensation with $C\equiv C$                                     | 610 |
| J. Exchange Reactions                                | 595 | g. Condensation with PN and PC                                       | 612 |
| K. Synthesis from Cyanamide and Its Derivatives      | 595 | h. Condensation with PN and PC                                       | 612 |
| III. Structure and Physical Properties               | 598 | i. Miscellaneous Cycloaddition Reactions                             | 612 |
| A. Structure                                         | 598 | B. Incorporation of Carbodiimides into Heterocycles                  | 613 |
| B. Electronic Structure                              | 598 | a. Full Incorporation                                                | 614 |
| C. Stereochemistry                                   | 597 | b. Incorporation of CN                                               | 614 |
| D. Nuclear Magnetic Resonance                        | 597 | c. Incorporation of One Element                                      | 615 |
| E. Infrared Spectroscopy                             | 598 | VII. Carbodiimides in Biological Chemistry                           | 616 |
| F. Photoelectron Spectroscopy                        | 598 | A. General                                                           | 616 |
| G. Ultraviolet Spectroscopy                          | 598 | B. Modification and Inactivation of Proteins and Enzymes             | 616 |
| H. Mass Spectroscopy                                 | 598 | C. Modification of Carboxyl Groups in Proteins                       | 616 |
| I. Miscellaneous Physical Properties                 | 598 | D. Modification of Carboxyl Groups in ATPases                        | 616 |
| IV. Chemical Properties                              | 599 | E. Use of Carbodiimide as a Biological Tool                          | 616 |
| A. General Properties                                | 599 | a. Attachment of Biological Materials to Solid or Polymer Supports   | 616 |
| B. Isomerization                                     | 599 | b. Carbodiimide as a "Fixing" Agent                                  | 616 |
| C. Addition of HX                                    | 599 | c. Cross-Linking of Proteins                                         | 616 |
| a. Water and Alcohols                                | 599 | d. Spin-Labeling with Carbodiimides                                  | 616 |
| b. Nitrogen Nucleophiles                             | 600 | e. Peptide Sequence Determination                                    | 616 |
| c. Carbon Nucleophiles                               | 601 | f. Carbodiimides as Biological Effectors                             | 616 |
|                                                      |     | g. Other Membrane Activities                                         | 616 |
|                                                      |     | h. Action on Nucleotides and Nucleosides                             | 616 |

reaction but is catalyzed by oxonium ions and hydroxide ions; the mechanisms are proposed to involve cationic and anionic intermediates, respectively (eq 64).<sup>207,208</sup>

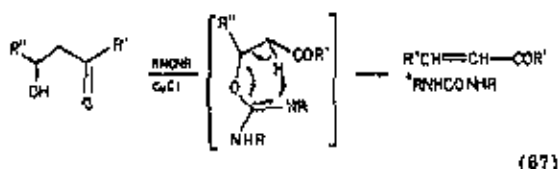
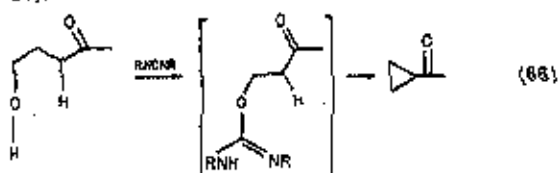


Carbodiimides of the group 4 elements are readily hydrolyzed or reacted with alcohols to yield cyanamides, its dimer, or melamine (eq 65).<sup>209,210,211</sup>

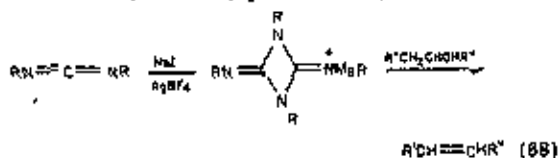


Carbodiimides react with alcohols to yield *O*-alkylisoureas. The reaction is carried out with the alkoxide,<sup>212-214</sup> without catalyst,<sup>215-217</sup> with copper salts as catalyst,<sup>218-220</sup> and with  $\text{HBF}_4$ ,<sup>221</sup>  $\text{ZnCl}_2$ ,<sup>222</sup> or  $\text{Pd}^{II}$  halides.<sup>223</sup> The product *O*-alkylisourea has been used in situ as an alkylating agent.<sup>213,214-217,220</sup> The alkylation of phenols with alcohols in the presence of carbodiimides has been shown to progress through the *O*-alkylisourea;  $^{18}\text{O}$ -enriched alcohol transfers the isotopic label to the oxygen of the final urea product.<sup>215</sup>

Dicyclohexylcarbodiimide may be used as an intramolecular dehydration reagent for ketols (eq 66, 67).<sup>225,226</sup>

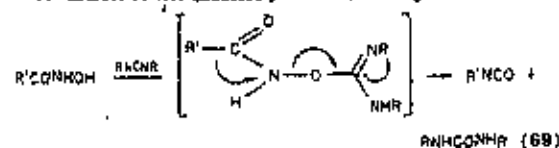


Carbodiimidium compounds<sup>231</sup> may also be used in alcohol dehydration (eq 68). The syn elimination in-



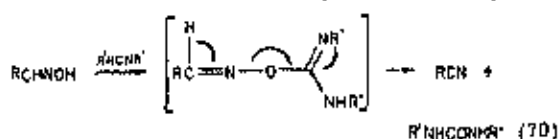
icates the existence of an intramolecular pathway.<sup>230</sup> Carbodiimides have also been used as dehydrating agents.<sup>232b</sup>

Addition of the alcohol portion of an hydroxamic acid

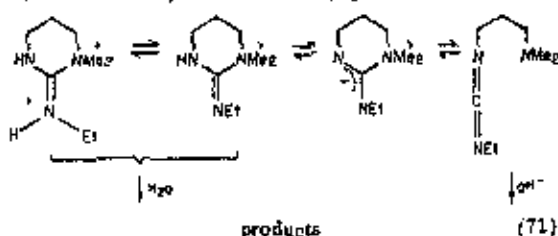


results in elimination with rearrangement to yield isocyanate (eq 69).<sup>232</sup>

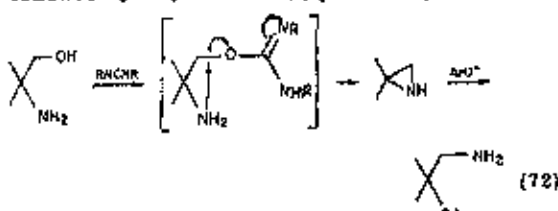
Oximes eliminate water to yield nitriles (eq 70).<sup>233</sup>



Comparison of the reactivity to hydrolysis of the water-soluble carbodiimide (1-ethyl-3-[3-(dimethylamino)propyl]carbodiimide with that of the quaternary ammonium derivative indicates that the carbodiimide form is only involved in the hydroxide-catalyzed hydrolysis.<sup>234</sup> Hydrolysis at neutral and acid pH involves attack on the cyclic tautomer (eq 71).



Reaction of carbodiimide with 2-amino alcohols in the presence of phenolate ion leads to aziridine formation followed by alkylation of the phenol (eq 72).<sup>235</sup>

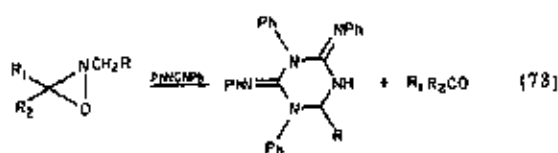


The epimerization reaction reported in the earlier review<sup>2</sup> has been extended to galactose.<sup>236</sup>

## b. Nitrogen Nucleophiles

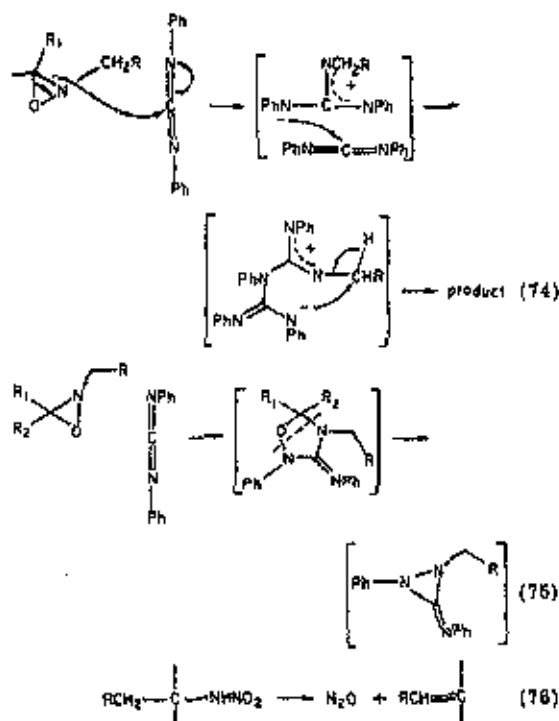
Reaction with amines to form guanidines in general requires no catalyst.<sup>237,238</sup> Tetrafluoroboric acid has been used as a catalyst for reaction with amines and hydrazines.<sup>241</sup> Piperidylguanidines from 4-aminopiperidines and dicyclohexylcarbodiimides have been used as stabilizers for polymers.<sup>239,240</sup>

An interesting reaction occurs with the tertiary amine oxaziridine (eq 73).<sup>242</sup> The reaction is thought to in-

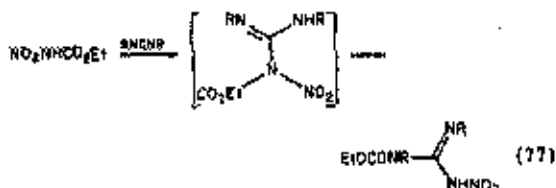


volve amine attack on the carbodiimide (eq 74).<sup>242,243</sup> The reaction is thought to involve the formation of a cyclic intermediate (eq 75) since the guanidine has marked  $\gamma$ - $\delta$  bond character.

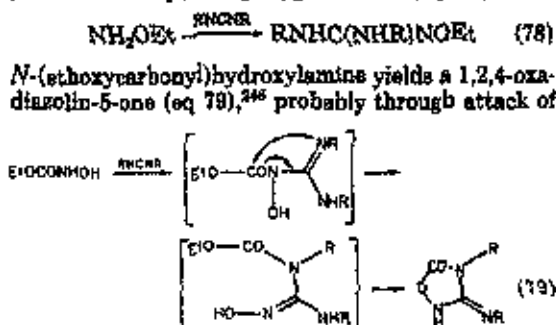
Nitrogen attacking as its anion is observed in the reaction of nitramine with dicyclohexylcarbodiimide.<sup>243</sup> Urea, nitrous oxide, and an olefin result (eq 76).



Other reactions with nitramine nucleophiles involve the formation of a nitroguanidine from *N*-nitrourethanes (eq 77),<sup>244</sup> presumably via an acyl-shift reaction from

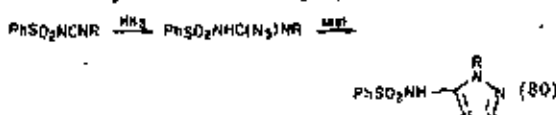


the initially formed adduct. *O*-Alkylhydroxylamines yield the corresponding oxyguanidines (eq 78),<sup>245</sup> and



nitrogen on the central carbon followed by an acyl shift and a cyclization. Reactions of carbodiimides with other hydroxylamines are noted.<sup>247-250</sup>

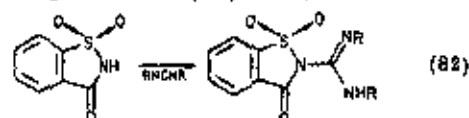
Cyanoguanidines may be formed from cyanamide and carbodiimides.<sup>251</sup> Hydrazoic acid reacts with carbodiimides to yield tetrazoles (eq 80).<sup>252</sup> Reaction of car-



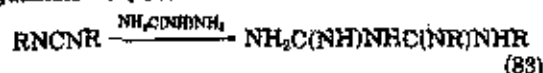
bodiimides with tosylazide is catalyzed by copper powder (eq 81),<sup>253</sup> and reaction with sulfonamides gives



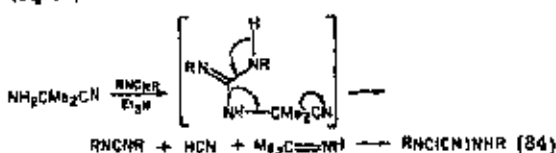
substituted guanidines (eq 82).<sup>254</sup> 1,2-Disubstituted



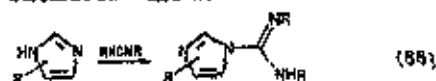
biguanidines may be prepared from carbodiimides and guanidine (eq 83).<sup>255,256</sup>



Anilines react with carbodiimides to give the corresponding *N*-arylguanidines<sup>257,258</sup> and (dimethylamino)-acetonitrile reacts to give  $\alpha$ -cyano-*N,N*-dialkylformamidine, probably through an initial guanidine adduct (eq 84).<sup>259</sup> Imidazole and its derivatives react with

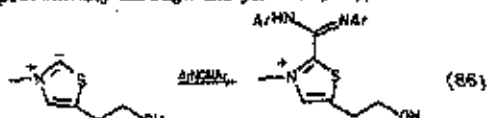


carbodiimides to the corresponding guanidine (eq 85).<sup>260</sup> Polyguanidines have been prepared by the addition of biscarbodiimides with diamines.<sup>260b</sup>



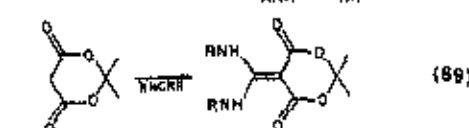
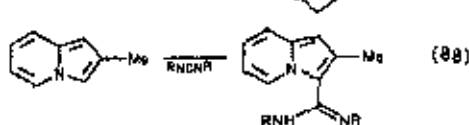
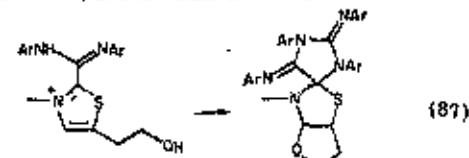
#### c. Carbon Nucleophiles

Carbon nucleophiles form C-C bonds with carbodiimides. Reaction with thiazolium salts yields a 1:1 adduct, presumably through the ylide (eq 86),<sup>261</sup> and a 1:2



adduct is obtained with concomitant saturation of the thiazoline ring (eq 87).

Similar addition reactions occur between indolizine, Meldrum's acids, and carbodiimides (eq 88 and 89).<sup>262,263</sup>



**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2020  
Bogotá, D.C.,

Abogado  
**LUIS PATIÑO LEYVA**  
Apoderado

ASUNTO                      Radicación      05-117248  
                                 Trámite          002  
                                 Evento          001  
                                 Actuación      430  
                                 Oficio          3045  
                                 Folios          23

Patente de Invención      ☒      Patente de Modelo de Utilidad      ☐

Vía Nacional      ☐

Vía PCT (fase nacional)      ☒      Cap. I      ☐      Cap. II      ☒

No. Sol. Internacional      PCT/EP2004/004955

Fecha de Presentación Interna.      10 de Mayo de 2004

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

**1. Documentos estudiados**

Descripción:                      Folios: 33 a 57 y 62 como se radicó inicialmente

Reivindicaciones:              Folios 58 a 61 como se radicó inicialmente  
                                 Folios 53 a 56 modificadas  
                                 Folios 190 a 192 modificadas

Prioridad:                      Folios: 01  
                                 22 de Mayo de 2003, DE, 10323701.1

Respuesta del solicitante:      Folios: 185 a 187

**2. Análisis de la Prioridad**

La fecha de prioridad del 22 de Mayo de 2003 y su correspondiente documento, son aceptados para el estudio de patentabilidad.

**3. Objeto de la invención**

Título de la invención: método para la síntesis de compuestos heterocíclicos \*

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en proporcionar un procedimiento de preparación para obtener compuestos heterocíclicos, a partir de isotiocianatos y aminas primarias, y que al obtener la tiourea correspondiente y en presencia de una base y ácido sulfónico obtener un compuesto heterocíclico con un anillo de más de cinco miembros.

**Problema Técnico Planteado:** proporcionar un procedimiento de preparación de compuestos heterociclos de más de cinco miembros y que los correspondientes intermedios de tiourea, portadores de al menos de un sustituyente arilo en uno de los nitrógenos de la tiourea, de lugar al cierre del anillo de forma selectiva proporcionando, con la pérdida del azufre de la tiourea, un producto de ciclización.

**Solución:** un procedimiento de preparación de compuestos heterocíclicos a partir de isotiocianatos y aminas primarias, obteniendo la tiourea correspondiente y posteriormente en presencia de una base y ácido sulfónico obtener un compuesto heterocíclico con un anillo de más de cinco miembros.

IPC: C07D 233/50, 265/08, 235/30, 409/12, 495/04, 413/12, 277/18, 265/18

#### 4. De la solicitud de Patente

El título de la solicitud se encuentra de forma general y amplia, se sugiere expresar el objeto de la solicitud presentada.

El solicitante al referirse por ejemplo a las sustituciones de R15 y R17, enuncia que el carbociclo aromático de de seis miembros y el anillo de tiofeno, afirma que *pueden estar* sustituidos con 1, 2, 3, 4 radicales R7, sin embargo no afirma si pueden estar o no sustituidos o sólo están sustituidos.

#### 5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

- Fecha de presentación de la solicitud prioritaria: 22 de Mayo de 2003

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es: 22/05/2003 se encontraron los siguientes documentos del estado de la técnica relacionados, que pueden afectar la patentabilidad del objeto de la presente solicitud:

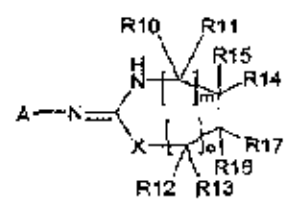
| Nº | Documento                                                 | Título                                                                                                                                     | Fecha de publicación                                                                                                           |
|----|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| D2 | CO: 04-120498<br>WO 03/101984                             | Tiofenos sustituidos, método para su producción, su uso como un medicamento o reactivo como diagnóstico y un medicamento que los comprende | Publicación Internacional:<br>11/12/2003<br>Fecha de prioridad:<br>04/06/2002<br>Fecha de solicitud en Colombia:<br>30/11/2004 |
| D3 | Bull Korean Chem. Soc., 2002, Vol 23, No 1, páginas 19-20 | Investigation of the cyclization of N-(2-hydroxyethyl)-N'-phenylthioureas: Mitsunobu conditions vs TSCI/NaOH system                        | 2002                                                                                                                           |
| D4 | Chem Rev., 198, Vol 81 No 4                               | Carbodiimide Chemistry: recent advances                                                                                                    | 1981                                                                                                                           |

# 6. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

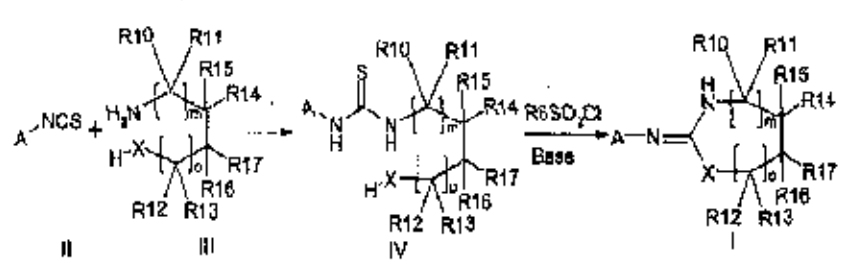
## Novedad (artículo 16 D486)

La reivindicación 1 consiste en:

Un procedimiento para preparar heterociclos de la fórmula I:



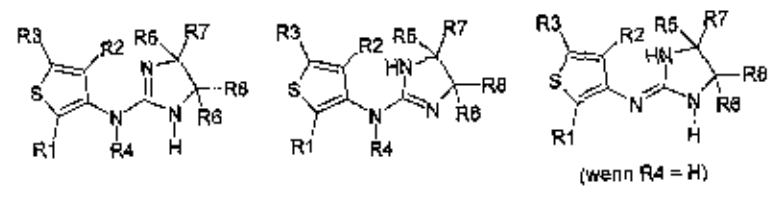
Que comprende:



- a) Hacer reaccionar un isotiocianato de la fórmula II con una amina primaria de la fórmula III para dar una tiourea de la fórmula IV y
- b) Convertir la tiourea de la fórmula IV, usando un cloruro de sulfonilo  $R_6SO_2Cl$ , en presencia de una base, en el compuesto de la fórmula I

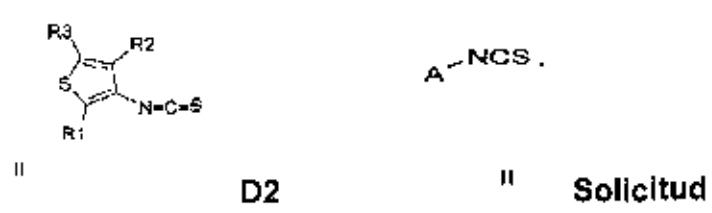
Cuando X es nitrógeno

D2 da a conocer un proceso de preparación de los compuestos de fórmula I (ver tautómeros) (Ver página 64, línea 4),

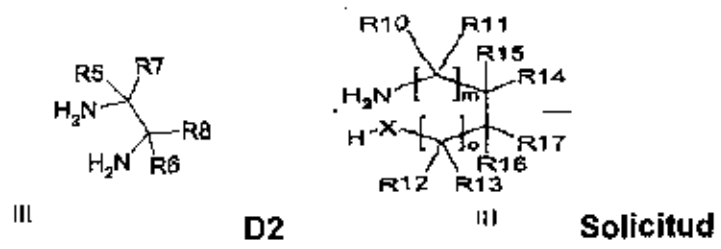


D2 describe el método para la preparar compuestos de fórmula I, partir de los compuestos precursores de isocianato II y las diaminas apropiadas y donde el derivado de tiourea que se forma como intermedio se cicla usando p-toluensulfonilo. (Ver página 65, líneas 1-6)

Cuando realizan los reemplazos sobre el anillo de tiofeno (heteroarilo), del compuesto isocianato de fórmula II de D2: cuando R1 y R2 son independientemente uno de otro, H, F, Cl, Br, I, CN entre otros (Ver página 57, líneas 19-20) y R3 es hidrógeno, metilo, F, Cl, Br, CN (Ver página 58, líneas 1-2) se obtiene el compuesto II del procedimiento de la solicitud presentada (Ver reivindicación 1-Folio 191).



Cuando realizan los reemplazos en la amina del compuesto III de D2, cuando R7 y R8 son juntos un radical, R5 y R6 forman juntos un enlace



O R7 y R8 forman un cicloalquilo, R5 y R6 forman juntos un enlace; donde dicho anillos pueden estar sustituidos. (Ver página 58, líneas 17-30 y página 59,1-15); se forman las aminas primarias de fórmula III, que hacen parte del procedimiento de preparación de la solicitud presentada (Ver reivindicación 1, página 191, líneas 29-30)

Y donde una vez formado el compuesto tiourea intermedio se cicla en presencia de cloruro de p-toluensulfonilo (Ver página 65, líneas 1-6-D2) en medio de una base (Ver página 110, líneas 3-4, ejemplos); correspondiendo con el proceso de preparación del compuesto de fórmula I de la solicitud presentada.

Por lo tanto el procedimiento de preparación de la solicitud presentada, tal como es

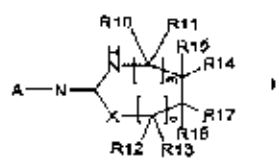
- a) Hacer reaccionar un isotiocianato de la fórmula II con una amina primaria de la fórmula III para dar una tiourea de la fórmula IV y
- b) Convertir la tiourea de la fórmula IV, usando cloruro de p-toluen de sulfonilo, en presencia de una base, en el compuesto de la fórmula I,

cuando se emplean los compuestos con los reemplazos anteriormente mencionados, se había divulgado previamente en D2, sin ser la reivindicación 1 nueva.

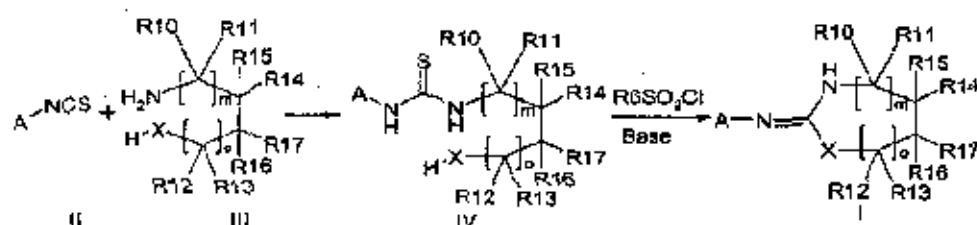
**Nivel inventivo (artículo18 D486)**

La reivindicación 1 consiste en:

Un procedimiento para preparar heterociclos de la fórmula I:



Que comprende:



- Hacer reaccionar un isotiocianato de la fórmula II con una amina primaria de la fórmula III para dar una tiourea de la fórmula IV y
- Convertir la tiourea de la fórmula IV, usando cloruro de sulfonilo R<sub>6</sub>SO<sub>2</sub>Cl, en presencia de una base, en el compuesto de la fórmula I

El Estado de la técnica más cercano es **D3**, que da a conocer un procedimiento de preparación, donde los compuestos N-(2-hidroetil)-N'-feniltioureas son ciclizados con cloruro de toluensulfonilo, en presencia de una base (hidróxido de sodio) (Ver página 19, columna 1, últimos párrafos y esquemas) y donde X es azufre.

El proceso de preparación objeto de esta solicitud, se diferencia del método de **D3**, puesto que el anillo A puede ser diferente de fenilo, las diferentes sustituciones utilizadas en los anillos y X además puede ser es nitrógeno.

El hecho de incluir estas sustituciones y otros anillos aromáticos en los compuestos empleados en el proceso de preparación, causa un procedimiento alternativo para obtener compuestos heterociclos de más de cinco miembros.

El Problema Técnico Objetivo era proporcionar un procedimiento alternativo de preparación de compuestos heterociclos de más de cinco miembros.

La reivindicación es obvia, porque el Experto en la Materia enfrentado al problema de "proporcionar un procedimiento alternativo de preparación de compuestos heterociclos de más de cinco miembros" incluiría "otros anillos aromáticos análogos del fenilo sustituidos" como que son conocidos por el experto en la materia en el campo de la química orgánica en el proceso que enseña **D3**, logrando de esta forma el proceso de preparación objeto de esta solicitud, cuando X es azufre.

**D4** enseña la forma de resolver el problema técnico cuando X es nitrógeno, pues divulga que puede ser empleado como agente nucleofílico en las reacciones de ciclización (Ver páginas 600 y 601).

Las reivindicaciones dependientes 2-8, no mencionan alguna característica que haga inventiva al proceso de preparación de la reivindicación 1, por lo cual se consideran que no tienen nivel inventivo.

De acuerdo con lo anterior el procedimiento de preparación de la solicitud presentada se deriva de forma obvia del estado de la técnica, careciendo por lo tanto de nivel inventivo.

## 7. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

| N° | Documento N°                                              | Reivindicaciones afectadas | Requisito que afecta |
|----|-----------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------|
| D2 | CO: 04-120498<br>WO 03/101984                             | 1                          | Novedad              |
| D3 | Bull Korean Chem. Soc., 2002, Vol 23, No 1, páginas 19-20 | 1-8                        | Nivel Inventivo      |
| D4 | Chem Rev., 198, Vol 81 No 4                               | 1-8                        | Nivel Inventivo      |

### 8. Respuesta a los argumentos del solicitante

El solicitante se refiere en el Folio 186 a que la reacción de ciclización se refiere al cloruro de sulfonilo, con el fin de corregir el nombre del reactivo, las siglas TsCl se refieren al cloruro de p-toluénsulfonilo (Ver <http://en.wikipedia.org/wiki/TsCl>)

El solicitante anexa el artículo de Kim et al (Tetrahedron 57, (2001), 7137-7141) y se refiere en el Folio 186 (Ver último párrafo), a que una persona versada en la materia no podría, ni sabría qué productos serían obtenidos mediante el cambio de las propiedades del grupo X, esto es mediante el empleo de NR<sup>5</sup> o azufre, en vez de oxígeno, ni sabría en qué posición de la molécula reacciona con el TsCl y tampoco sabría si la carbodiimida se formaría finalmente.

En cuanto a lo anterior, es evidente que de acuerdo con D3, el sustituyente X ya sugería que puede ser reemplazado por otros átomos, los cuales de acuerdo con los conocimientos medios de un experto en la materia puede ser un átomo de nitrógeno, y que empleando D4, se produce finalmente la carbodiimida, en el procedimiento objeto de la invención presentada, careciendo por lo tanto de nivel inventivo.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de 60 días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

**ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL**  
Directora de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 12.1.2011

|                                  |                                                |
|----------------------------------|------------------------------------------------|
| <b>CONCEPTO TÉCNICO</b> No.04236 | <b>EXAMINADOR TÉCNICO</b><br>Código No. 202070 |
|----------------------------------|------------------------------------------------|