



F.E. 4-3-75

Int. Cl.: C⁶7C

Nº 404.315

404315 MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un.a

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: YAMANOUCI PHARMACEUTICAL CO. LTD.

RESIDENCIA: Nº 5-1, Nihonbashi-Honcho 2-chome

Chuo-ku, TOKYO (Japón)

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE

UN DERIVADO DE NITROSOUREA

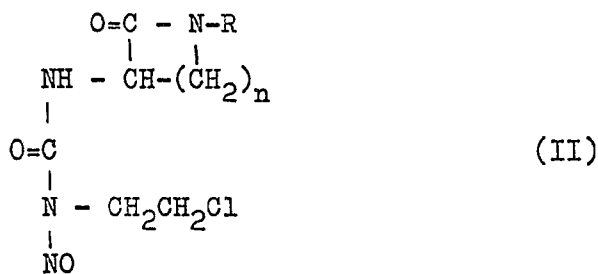
Prioridad: Patente japonesa n.º 46955/71 del 28-6-71
" 42496/72 27-4-72



404315

1 Esta invención se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de nitrosourea y más especialmente a un procedimiento de preparación de derivado de nitrosourea representado por la fórmula:

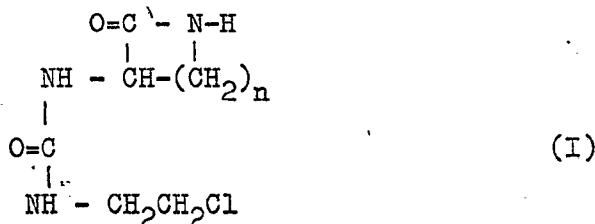
5



10

donde R representa un átomo de hidrógeno o un grupo nitroso y n representa un número entero de 2 a 10, por nitrosación de un derivado de urea representado por la fórmula:

15



donde n es el definido anteriormente.

20

Mediante ensayos en animales se ha confirmado que el derivado de nitrosourea de la fórmula (II) preparado por el procedimiento de esta invención es efectivo contra la leucemia y otros tumores y, por lo tanto, se espera que sea utilizado como agente antitumoral.

25

En el compuesto (II) de esta invención, n es un número de 2 a 10, y ejemplos de los anillos a formar incluyen un anillo de 2-oxopirrolidina (n=2), un anillo de 2-oxopiperidina (n=3), un anillo de 2-oxohexahidroazepina (n=4), un anillo de 2-oxooctahidroazocina (n=5), un anillo de 2-oxoazaciclononano (n=6), un anillo de 2-oxoazaciclo-

30

decano (n=7), un anillo de 2-oxoazacicloundecano (n=8),



404315 #9

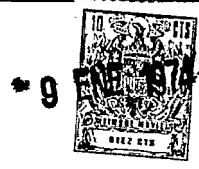
1 un anillo de 2-oxoazaciclododecano (n=9), y un anillo de
2-oxoazaciclotridecano (n=10).

Desde hace tiempo se sabe que los derivados
de nitrosourea ejercen una intensa acción de inhibición de
5 los neoplasmas malignos experimentales en animales y, en
especial es famosa la 1,3-bis (β -cloroetil)-1-nitrosourea
pero, como presentan actividad tóxica para el huésped, no
han sido todavía vendidos ni comercializados. Para superar
este inconveniente de la 1,3-bis (β -cloroetil)-1-nitrosou
10 rea, se han introducido modificaciones de su estructura.
Por ejemplo, se han sintetizado 3-ciclohexil-1-(β -cloroe
til)-1-nitrosourea y 3-(4-metilciclohexil)-1-(β -cloroetil)-
1-nitrosourea, pero todavía no se han obtenido resultados
satisfactorios con estos compuestos (J. Med. Chem., 9,
15 892-911 (1966).

A este nivel técnico, los inventores han
realizado diversas investigaciones sobre la obtención de
derivados de nitrosourea con pequeña toxicidad en compara
ción con la de compuestos conocidos anteriormente descri
20 tos y como resultado de las mismas, se ha descubierto que
el compuesto de esta invención representado por la fórmula
(II), derivado de la α -amino- ω -lactama del ácido α, ω -dia
minocarboxílico presenta pequeña toxicidad e intensa acti
vidad antitumoral en comparación con estos compuestos co
25 nocidos, según se ha demostrado en ensayos con animales.

El compuesto de esta invención de fórmula
(II) puede ser preparado por nitrosación del derivado de
úrea representado por la fórmula (I):

404315



1

5

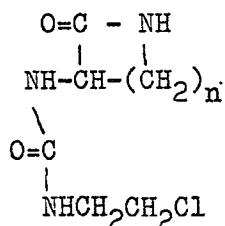
10

15

20

25

30



donde n es un número entero de 2 a 10.

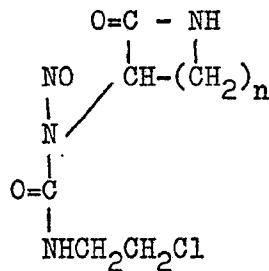
La nitrosación se lleva a cabo en la forma habitual, por ejemplo haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (I) con una cantidad equimolecular o en exceso de ácido nitroso. Como disolvente para la reacción se utiliza habitualmente ácido fórmico, ácido acético glacial, ácido clorhídrico o una solución diluída de este último en agua. La reacción se efectúa con refrigeración, preferiblemente a 0-5°C. El ácido nitroso empleado en la reacción anterior puede ser producido normalmente en el propio sistema de reacción, por ejemplo, puede ser formado por reacción de una sal metálica alcalina del mismo con nitrito sódico, o una solución acuosa de la sal, con un ácido orgánico, como ácido fórmico, ácido acético, etc., o con un ácido inorgánico, como el clorhídrico, sulfúrico, etc., utilizado como disolvente de la reacción.

Además, la nitrosación también puede ser efectuada haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula (I) con cloruro de nitrosilo (NOCl) en ácido acético, anhídrido acético o piridina, o haciendo reaccionar el compuesto con trióxido de nitrógeno (N₂O₃) o tetróxido de di-nitrógeno (N₂O₄) en ácido acético, en presencia de acetato sódico; o bien haciendo reaccionar el compuesto con nitrito de terc-butilo (t-BuONO) o nitrito de terc-amilo (t-AmONO) en ácido clorhídrico; o por reacción del compuesto con nitrito de formilo en ácido fórmico al 100 %.

404315

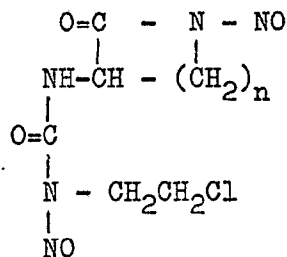


1 Además de esta reacción se forma ocasional
mente como subproducto el compuesto con un grupo nitroso
en posición 3 representado por la fórmula:



10 El compuesto (II) de esta invención con un
grupo nitroso en posición 1 se transforma, dejándolo repo
sar durante mucho tiempo bajo condiciones anhidras en pre
sencia de un ácido como ácido fórmico, ácido acético, etc.
en el compuesto arriba mencionado con un grupo nitroso en
la posición 3.

15 Cuando se utiliza una cantidad excesiva de
agente de nitrosación, como cloruro de nitrosilo, puede ob
tenerse el compuesto dinitroso representado por la fórmula:



25 El compuesto de esta invención representa
do por la fórmula (II) así preparado puede ser aislado y
purificado por un proceso químico ordinario como extrac
ción, recristalización, cromatografía en columna, etc.

30 El compuesto de esta invención representa
do por la fórmula (II) comprende la forma dl y los isóme
ros ópticamente activos de la forma d y de la forma l.

Cuando se utiliza un material de partida ópticamente acti

404315



1 vo, se obtiene el compuesto ópticamente activo. Cuando se utiliza como material de partida la forma dl, el producto puede ser sometido a resolución óptica.

5 Como ejemplos prácticos de los compuestos de esta invención citaremos los siguientes:

1-(β -cloroetil)-3-(2-oxo-3-pirrolidinil)-1-nitrosourea.

1-(β -cloroetil)-3-(2-oxo-3-piperidinil)-1-nitrosourea.

1-(β -cloroetil)-3-(2-oxo-N-nitroso-3-piperidinil)-1-nitrosourea.

10 1-(β -cloroetil)-3-(2-oxo-3-hexahidroazepinil)-1-nitrosourea

1-(β -cloroetil)-3-(2-oxooctahidroazocin-3-il)-1-nitrosourea

1-(β -cloroetil)-3-(2-oxoazaciclononan-3-il)-1-nitrosourea

1-(β -cloroetil)-3-(2-oxoazaciclododecan-3-il)-1-nitrosourea

1-(β -cloroetil)-3-(2-oxoazacicloundecan-3-il)-1-nitrosourea

15 1-(β -cloroetil)-3-(2-oxoazaciclododecan-3-il)-1-nitrosourea

1-(β -cloroetil)-3-(2-oxoazaciclotridecan-3-il)-1-nitrosourea.

Además, el material de partida de fórmula (I) utilizado en esta invención es un compuesto nuevo y puede ser preparado por reacción de la α -amino- ω -lactama de ácido α - ω -diaminocarboxílico, tal como ácido α , γ -diaminobutírico, ornitina, lisina, etc., con isocianato de β -cloroetilo.

25 El compuesto de esta invención puede ser administrado por vía oral en forma de tabletas, cápsulas, etc. o parenteralmente en forma de inyección intravenosa, etc. La dosis clínica del compuesto para un adulto es de 0,3 - 5 mg/kg en el caso de administración oral y de 0,2 - 4 mg/kg en el caso de administración parenteral. Su dosis es ajustada adecuadamente de acuerdo con el estado del pa

30

404315



1 ciente y su edad.

 A continuación ilustraremos la actividad an
itumoral y la baja toxicidad de los compuestos de la inven-
ción mediante la descripción de los experimentos I, II, III
5 IV, V, VI y VII en los que se compararon estas propiedades
con las de la 1,3-bis (β -cloroetil)-1-nitrosourea conoci-
da y la 1-(β -cloroetil)-3-(4-metilciclohexil)-1-nitrosourea.
Experimento I (Sarcoma de Crocker 180).

 Unos trozos pequeños de tejido tumoral, de
10 un tamaño aproximado de 1,5 mm³, son implantados subcutánea-
mente en la región axilar derecha de ratones ddN (ϕ , 18-22
g).

 Cada grupo está constituido por 10 ratones.
Veinticuatro horas después de la implantación, se inyectan
15 intraperitonealmente los compuestos (disueltos en etanol al
2% en ácido acético 0,005 N) una vez al día durante 5 días.
Los ratones supervivientes al cabo de 70 días después de la
implantación se encuentran en la tabla I.

TABLA I

20	<u>Compuesto</u>	<u>Dosis</u> (mg/kg x día)	<u>Supervivientes</u>
	Control		0/10
	1,3-bis(β -cloroetil)- 1-nitrosourea	10 x 5	4/10
25	1-(β -cloroetil)-3-(4- metilciclohexil)-1-ni- trosourea*	10 x 5	5/10
	L-1-(β -cloroetil)-3-(2- oxo-3-hexahidroazepinil) -1-nitrosourea	10 x 5	8/10
30	D-1-(β -cloroetil)-3-(2- oxo-3-hexahidroazepinil) -nitroso	10 x 5	8/10

404315



	<u>Compuesto</u>	<u>Dosis</u> (mg/jg x día)	<u>Supervivientes</u>
1	DL-1-(β-cloroetil)-3 -(2-oxo-3-hexahidro- azepinil)-1-nitrosou rea	10 x 5	8/10
5	DL-1-(β-cloroetil)-3 -(2-oxoazaciclododecan- 3-il)-1-nitrosourea*	10 x 5	8/10

Los compusstos, disueltos o suspendidos en una solución acuosa con 1% de sulfóxido de dimetilo, 1% de propilenglicol y 3% de un derivado de aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno (60) que se inyectan, llevan la señal* (De este punto en adelante la señal* tiene el mismo significado).

Experimento II (Sarcoma de Crocker 180).

La implantación del tumor y la inyección de los compuestos se realizan como en el caso anterior. Los resultados del experimento se encuentran en la Tabla II. Al final de la segunda y tercera semana después de la implantación se cuenta el número de ratones muertos y se miden los diámetros de los tumores a lo largo de dos ejes perpendiculares con un calibre. El tamaño del tumor se calcula utilizando la fórmula $a \times b$, donde a y b son el diámetro mayor y menor, respectivamente.

El índice tumoral (%) se calcula utilizando la fórmula:

$$T/C \times 100$$

C: tamaño medio del tumor de control.

T: tamaño medio del tumor tratado.

30

404315

404315

TABLA II

Resultado al final de la segunda semana Resultado al final de la tercera semana

Compuesto	Dosis (mg/Kg x día)	Número de muertes	Indice tumoral	Número de muertes	Indice tumoral
1,3-bis(β-cloroetil)-1-nitrosoare	10 x 5	1/10	1,85	2/10	0,94
" " " " " " " "	10 x 10	0/10	1,06	3/10	0,46
1-(β-cloroetil)-3-(4-metilciclohexil)-1-nitrosoare *	10 x 5	0/10	0,30	3/10	0
I-1-(β-cloroetil)-3-(2-oxo-3-hexahidroazepinil)-1-nitrosoare	10 x 5	0/10	0,16	0/10	0
" " " " " " " "	10 x 10	0/10	0,15	2/10	0
D-1-(β-cloroetil)-3-(2-oxo-3-hexahidroazepinil)-1-nitrosoare	10 x 5	0/10	0,24	0/10	0,34
DL-1-(β-cloroetil)-3-(2-oxo-3-hexahidroazepinil)-1-nitrosoare	10 x 5	0/10	0,30	0/10	0,11
DL-1-(β-cloroetil)-3-(2-oxo-octahidroazocin-3-il)-1-nitrosoare *	10 x 5	0/10	0,29	1/10	0,37
DL-1-(β-cloroetil)-3-(2-oxoazacilonon-3-il)-1-nitrosoare *	10 x 5	0/10	0,30	0/10	0
DL-1-(β-cloroetil)-3-(2-oxoazaciododecan-3-il)-1-nitrosoare *	10 x 5	0/10	0,15	1/10	0

1

6

10

15

20

25

30



15

404315

TABLA II

	Dosis (mg/Kg x día)	Resultado al final de la segunda semana		Resultado al final de la tercera semana	
		Número de muertes	Indice tumoral	Número de muertes	Indice tumoral
	10 x 5	1/10	1,85	2/10	0,94
	10 x 10	0/10	1,06	3/10	0,46
-1-	10 x 5	0/10	0,30	3/10	0
ro-	10 x 5	0/10	0,16	0/10	0
	10 x 10	0/10	0,15	2/10	0
ro-	10 x 5	0/10	0,24	0/10	0,34
dro	10 x 5	0/10	0,30	0/10	0,11
ro-	10 x 5	0/10	0,29	1/10	0,37
nonan	10 x 5	0/10	0,30	0/10	0
iecan	10 x 5	0/10	0,15	1/10	0

404315



1 Experimento III (Leucemia L-1210).

5 Unas células de Leucemia L-1210 (1×10^6)
son implantadas intraperitonealmente en ratones CDF₁ (o,
18-22 g.) Cada grupo está formado por 10 ratones. Las
condiciones de ensayo son las mismas que en los casos ante
10 riores, a excepción de que las administraciones se realizan
durante 10 días (una vez al día en el transcurso de 11
días). El tiempo de supervivencia (en días) de cada animal
es observado durante 65 días después de la implantación y
los aumentos en la duración de la vida (ADV) de los grupos
experimentales son calculados utilizando la siguiente fór-
mula, excluyendo los supervivientes de 5 días.

$$ADV = (T/C - 1) \times 100$$

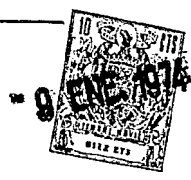
C: días de supervivencia media del grupo de control.

15 T: días de supervivencia media del grupo tratado.

20

25

30



404315

TABLA III

	Compuesto	Dosis mg/kg x día	% ADV	Supervi- vientes
1	1,3-bis (β -cloroetil -1-nitroso)urea	10 x 10	+180	1/10
5	" "	10 x 10	+225	4/10
	L-1-(β -cloroetil)-3- (2-oxo-3-hexahidro azepinil)-1-nitrosou rea	10 x 10	+340	7/10
10	D-1-(β -cloroetil)-3- (2-oxo-3-hexahidro azepinil)-1-nitrosou- rea	10 x 10	+407	4/10
	DL-(β -cloroetil)-3- (2-oxooctahidroazocin -3-il)-1-nitroso)urea*	10 x 10	+273	5/10
	DL-1-(β -cloroetil)-3- (2-oxo-3-hexahidroaze pinil)-1-nitroso)urea	10 x 10	+347	8/10
15	1-(β -cloroetil)-3-(4- metilciclohexil)-1-ni troso)urea *	10 x 10	+286	4/10
	DL-1-(β -cloroetil)-3- (2-oxoazaciclononan) -3-il)-1-nitroso)urea *	10 x 10	+314	7/10

Experimento IV (Sarcoma de Crocker 180).

20 La implantación del tumor y la inyección de los compuestos se realizan como en el experimento I. Las condiciones de ensayo son iguales a las del experimento I excepto el número de administraciones, que se reduce a una. Los ratones supervivientes al cabo de 30 días des-

25 pués de la implantación se encuentran en la tabla IV.

30

404315



TABLA IV

	<u>Compuesto</u>	<u>Dosis</u> (mg/kg)	<u>Supervivientes</u>
1	Control		0/10
5	DL-1-(β -cloroetil)-3-(2-oxo-3-piperidinil)-1-nitrosourea	7,7 10 13 16,9 22 28,6	8/10 10/10 10/10 10/10 10/10 9/10
10	DL-1-(β -cloroetil)-3-(2-oxo-3-hexahidroazepinil)-1-nitrosourea	10 13 16,9 22 28,6 37,2	5/10 9/10 10/10 10/10 9/10 10/10
15	DL-1-(β -cloroetil)-3-(2-oxooctahidroazocin-3-il)-1-nitrosourea *	10 13 16,9 22 28,6	6/10 8/10 9/10 7/10 9/10
20	DL-1-(β -cloroetil)-3-(2-oxoazaciclononan-3-il)-1-nitrosourea *	10 13 16,9 22 28,6 37,2	5/10 10/10 10/10 8/10 5/10 0/10
25	DL-1-(β -cloroetil)-3-(2-oxazaciclododecan-3-il)-1-notrosourea *	10 13 16,9 22 28,6 37,2	3/10 8/10 6/10 9/10 5/10 9/10
30	1,3-bis(β -cloroetil)-1-nitrosourea	10 13 16,9 22 28,6 37,2	1/10 3/10 6/10 7/10 8/10 9/10

404315



1 Experimento V (Sarcoma de Crocker 180).

La implantación del tumor y la inyección de los compuestos se realizan como en el experimento I. La tabla V ilustra sobre los resultados del experimento. Al final de la segunda semana después de la implantación, se cuenta el número de ratones muertos y se calculan los diámetros de los tumores, utilizando la fórmula $a \times b$, donde a y b son los diámetros mayor y menor, respectivamente.

5 El índice tumoral (%) se calcula utilizando la siguiente fórmula:

$$T/C \times 100$$

C: tamaño medio del tumor de control.

T: tamaño medio del tumor tratado.

10 Los resultados de los tratamientos se determina siguiendo la siguiente tabla según el método de K. Sujiura (Cancer Research, 27 (2), 179 (1967)):

<u>Símbolo</u>	<u>Grado de inhibición de tumores</u>	<u>Índice tumoral (%)</u>
-	ninguno	76-100
±	leve	51-75
+	moderado	26-50
++	mucho	8-25
+++	completo	0-7

25

30

404315 - 9



1

TABLA V

	Compuesto	Dosis (mg/kg)	Resultado al final de la segunda semana.		
			Indice tumoral	Resultado del Núm. de muertes	
5	DL-1-(β-cloroetil)-3-(2-oxo-3-piperidinil)-1-nitroso-urea	7,7	7,33	+++	0/10
		10	0,15	+++	0/10
		13	0,23	+++	0/10
		16,9	0,55	+++	0/10
		22	0,31	+++	0/10
		28,6	0,23		0/10
10	DL-1-(β-cloroetil)-3-(2-oxo-3-hexahidrozepinil)-1-nitroso-urea	10	20,23	++	0/10
		13	1,24	+++	0/10
		16,9	1,05	+++	0/10
		22	0,67	+++	0/10
		28,6	0,76	+++	0/10
		37,2	0,38	+++	0/10
15	DL-1-(β-cloroetil)-3-(2-oxooctahidroazocin-3-il)-1-nitroso-urea *	7,7	27,77	+	0/10
		10	9,73	++	0/10
		13	0,93	+++	0/10
		16,9	0,68	+++	0/10
		22	1,06	+++	2/10
		28,6	0,49	+++	5/10
20	DL-1-(β-cloroetil)-3-(2-oxoazaciclononan-3-il)-1-nitroso-urea *	10	2,46	+++	0/10
		13	0,68	+++	0/10
		16,9	0,68	+++	0/10
		22	0,89	+++	0/10
		28,6	0,82	+++	1/10
25	DL-1-(β-cloroetil)-3-(2-oxoazaciclododecan-3-il)-1-nitroso-urea *	10	32,43	+	0/10
		13	7,02	+++	1/10
		16,9	17,35	++	0/10
		22	6,4	+++	0/10
		28,6	1,44	+++	0/10
		37,2	1,44	+++	1/10
30	1,3-bis (β-cloroetil)-1-nitroso-urea	10	61,11	+	0/10
		13	56,21	+	0/10
		16,9	15,67	++	0/10
		22	9,36	++	1/10
		28,6	1,57	+++	0/10
		37,2	1,82	+++	0/10

404315



1 Experimento VI (Leucemia L-1210).

5 Se implantan intraperitonealmente células de leucemia L-1210 (1×10^6) en ratones CDF₁ (♀, 18-22 g). Cada grupo consiste en diez ratones. Las condiciones de en
 10 sayo son iguales a las del experimento III. El tiempo de supervivencia (en días) de cada animal es observado durante 30 días después de la implantación y los aumentos en la duración de vida (ADV) de los grupos experimentales son calculados utilizando la siguiente fórmula excluyendo los supervivientes de 30 días

$$ADV = (T/C-1) \times 100$$

C: días de supervivencia media del grupo de control.

T: días de supervivencia media del grupo tratado.

15

20

25

30

404315-9



TABLA VI

	Compuesto	Dosis (mg/kg)	% ADV	Supervivientes
1	DL-1-(β -cloroetil)-3-(2-oxo-3-piperidinil)-1-nitrosourea	11,5	+143	3/10
		15,0	+136	8/10
		19,5	---	10/10
5		25,4	+200	5/10
		33,0	+129	1/10
	DL-1-(β -cloroetil)-3-(2-oxo-3-hexahidropinil)-1-nitrosourea	15,0	+100	3/10
		19,5	+163	5/10
		25,4	---	10/10
		33,0	---	10/10
		42,9	+144	8/10
10	DL-1-(β -cloroetil)-3-(2-oxooctahidroazocin-3-il)-1-nitrosourea *	11,5	+143	2/10
		15,0	+143	3/10
		19,5	+114	5/10
		25,4	+229	9/10
		33,0	+243	7/10
	42,9	+ 71	2/10	
	DL-1-(β -cloroetil)-3-(2-oxoazaciclononan-3-il)-1-nitrosourea *	15,0	+186	3/10
		19,5	+229	9/10
		25,4	---	10/10
15		33,0	+ 86	9/10
		42,9	+ 36	4/10
	DL-1-(β -cloroetil)-3-(2-oxoazaciclodecán-3-il)-1-nitrosourea *	15,0	+ 86	0/10
		19,5	+186	1/10
		25,4	+157	1/10
		33,0	+157	9/10
		42,9	---	10/10
20	1,3-bis (β -cloroetil)-1-nitrosourea	15,0	+114	0/10
		19,5	+179	4/10
		25,4	---	10/10
		33,0	+200	8/10
		42,9	---	10/10

Experimento VII.

Se administra una solución de la muestra en una mezcla de etanol acuoso al 2% y ácido acético 0,005 N, por inyección subcutánea, una sola vez a ratas Donryu (δ , 110-130 g) y ratones ddN (δ , 19-22 g), consistiendo cada grupo en diez ratas o ratones. Se tienen los valores de DL₁₀ por observación del número de ratas y ratones muertos después de 60 días de la administración de la muestra. La tabla VII presenta los resultados.

404315



1

TABLA VII

<u>Compuesto</u>	<u>DL₁₀(mg/kg) ratones ddN</u>	<u>DL₁₀(mg/kg) ratas Donryu</u>
1,3-bis (β -cloroetil)- 1-nitroso \bar{u} rea	23,9	17,7
1-(β -cloroetil)-3-(4- metilciclohexil)-1- nitroso \bar{u} rea	24,0	---
DL-1-(β -cloroetil)-3- (2.oxo-3-hexahidroaze pinil)-1-nitroso \bar{u} rea	26,1	32,4
10 L-1-(β -cloroetil)-3- (2-oxo-3-hexahidroaze pinil)-1-nitroso \bar{u} rea	33,2	46,3
DL-1-(β -cloroetil)-3- (2-oxo-octahidroazocin -3-il)-1-nitroso \bar{u} rea *	26,6	26,7
DL-1-(β -cloroetil)-3- (2-oxo-azaciclononan- 3-il)-1-nitroso \bar{u} rea *	28,2	24,6
15 DL-1-(β -cloroetil)-3- (2-oxoazaciclododecan-3 -il)-1-nitroso \bar{u} rea *	32,2	16,1

5

10

15

20

Resulta evidente de los experimentos I, II, III, IV, V, VI y VII que el compuesto (II), objetivo de esta invención, tiene una toxicidad atenuada y una fuerte actividad antitumor comparándolo con el 1,3-bis(β -cloroetil)-1-nitroso \bar{u} rea y 1-(β -cloroetil)-3-(4-metilciclohexil)-1-nitroso \bar{u} rea.

25

Esta invención será ilustrada ahora prácticamente en los siguientes ejemplos.

EJEMPLO 1

30

a) En 25 ml de cloroformo, se disuelven 1,0 g de 3-amino-2-oxopirrolidina y, después de añadir gota a gota a la solución 25 ml de cloroformo conteniendo 1,5 g de isocianato de β -cloroetilo, agitando a 0-5°C, se sigue agi

404315 - 9



1 tando la mezcla durante una hora más a la temperatura ambiente. Los cristales así precipitados se recuperan por filtración para dar 1,8 g de 1-(β-cloroetil)-3-(2-oxo-3-pirrolidinil)- urea. Punto de fusión 207-209°C.

5 Análisis elemental como C₇H₁₂N₃O₂Cl :

	C %	H %	N %
Calculado:	40,88	5,88	20,43
Encontrado:	40,84	5,85	20,28

b) En 38 ml de ácido fórmico al 99% se disuelven 1,5 g de 1-(β-cloroetil)-3-(2-oxo-3-pirrolidinil) urea y, agitando la solución a 0-5°C, se añaden 2,1 g de nitrito sódico durante un período de 20 minutos. Después de agitar durante 30 minutos más, se añaden a la mezcla 50 ml de agua de hielo y el producto se extrae tres veces con 20 ml cada vez de cloroformo. Los extractos se combinan, se lavan tres veces con 10 ml de agua cada vez, se secan sobre sulfato sódico anhidro y se concentran a presión reducida. El residuo oleoso obtenido se cromatografía en columna de gel de sílice y el producto se desarrolla utilizando una mezcla de acetato de etilo y cloroformo (1:1 en volumen). Concentrando el efluente a presión reducida, se obtiene 1 g de 1-(β-cloroetil)-3-(2-oxo-3-pirrolidinil)-1-nitrosourea oleosa. Cuando el producto se somete a cromatografía en capa fina de gel de sílice, se obtienen manchas con unos valores R_f de 0,85 y 0,45 cuando se utiliza, respectivamente, una mezcla de acetato de etilo y metanol (19:1 en volumen) y una mezcla de acetato de etilo y cloroformo (1:1 en volumen).

30

404315



1	Análisis elemental como $C_7H_{11}N_4O_3Cl$:	Cl%
	Calculado:	15,11
	Encontrado:	15,36

EJEMPLO 2

5 En una mezcla de 4 ml de ácido acético y 2 ml de anhídrido acético se disuelven 110 mg de 1-(β -cloroetil)-3-(2-oxo-3-piperidinil)urea y, agitando la solución y enfriando con hielo, se añade gota a gota una solución de 230 mg de cloruro de nitrosilo en 1 ml de anhídrido acético. Después de agitar la mezcla durante 15 minutos, se añade agua de hielo a la mezcla de reacción y el producto se extrae con cloroformo. Cuando el extracto se lava con agua de hielo, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se concentra a presión reducida a la temperatura ambiente, precipitan cristales de color amarillo pálido. Los cristales se recuperan por filtración y se lavan con una mezcla de éter y éter de petróleo (1:1 en volumen) para dar 98 mg de cristales amarillos de 1-(β -cloroetil)-3-(2-oxo-N-nitroso-3-piperidinil)-1-nitroso-urea. Punto de fusión: 136°C (desec.)

	Análisis elemental como $C_8H_{12}N_5O_4Cl$		
		C%	H%
	Calculado:	34,61	4,36
	Encontrado:	34,43	4,51

EJEMPLO 3

25 a) Se disuelven 1,15 g de 3-amino-2-oxopiperidina en 30 ml. de cloroformo, y después de agregar a la solución, gota a gota, 10 ml de una solución de cloroformo que contiene 1,2 g de isocianato de β -cloroetilo, mientras se agita, a una temperatura comprendida entre 0

30

404315-9



1 y 5°C, se continúa agitando la mezcla toda la noche a tem-
 peratura ambiente. Los cristales formados se recuperan por
 filtración y se recrystaliza en metanol obteniéndose 1,52
 g. de 1-(β-cloroetil)-3-(2-oxopiperidinil)urea con punto de
 5 fusión 186 - 187,5°C.

Análisis elemental como C₈H₁₄N₃O₂Cl

	C%	H%	N%
Calculado:	43,73	6,44	19,13
Encontrado:	43,76	5,93	19,22

10 b) Se disuelven 1,1 g de 1-(β-cloroetil)-
 3-(2-oxo-3-piperidinil)urea en 40 ml de ácido fórmico al
 99% y a esta solución se añaden lentamente 0,7 g de nitri-
 to sódico durante un período de 30 minutos a temperatura
 comprendida entre 0 - 5°C, mientras se agita. Después de
 15 agitar la mezcla durante tres días a 10 - 13°C, se le añ-
 den 80 ml de agua de hielo y el producto se extrae tres ve-
 ces, con 40 ml de cloroformo cada vez. Los extractos se com-
 binan, se lavan tres veces con agua, se secan sobre sulfato
 sódico anhidro y se separa el cloroformo por destilación a
 20 presión reducida. El residuo así obtenido se disuelve en
 una cantidad pequeña de cloroformo y a esta solución se
 añade una mezcla de soluciones de éter de petróleo-acetona
 (5:1 en volumen) y los cristales formados se recuperan por
 25 filtración obteniéndose 1-(β-cloroetil)-3-(2-oxo-3-piperi-
 dinil)-1-nitrosourea. El filtrado se concentra, se le agre-
 ga una pequeña cantidad de éter de petróleo y acetona, y
 se deja reposar, formándose un cristal que se recupera por
 filtración obteniéndose más 1-(β-cloroetil)-3-(2-oxo-3-pi-
 peridinil)-1-nitrosourea. Punto de fusión 123-126 °C.

30



404315

1

EJEMPLO 4

5

10

15

20

25

30

Se disuelven 6 g de 1-(β -cloroetil)-3-(2-oxo-3-piperidinil)urea en 160 ml de ácido fórmico al 99% y después de agregar a la solución 2,46 g de nitrito sódico lentamente durante un período de 30 minutos, agitando, a 7°C, se continúa con la agitación de la mezcla durante cinco días más, a una temperatura de 5 a 7°C. Una vez terminada la reacción, el producto se seca por congelación y el residuo obtenido se extrae tres veces, con 70 ml de cloroformo cada vez. Los extractos se combinan, se lavan tres veces con solución acuosa saturada de cloruro sódico y una vez con agua fría, se secan sobre sulfato sódico anhidro, separándose después el disolvente por destilación a presión reducida. Al residuo obtenido se agregan acetona y una pequeña cantidad de éter de petróleo y los cristales formados se recuperan por filtración obteniéndose 3 g de 1-(β -cloroetil)-3-(2-oxo-3-piperidinil)-1-nitrosourea con un punto de fusión de 123-127°C.

Análisis elemental como $C_8H_{13}N_4O_3Cl$

	C%	H%	N%
Calculado:	38,64	5,27	22,53
Encontrado:	38,58	5,31	22,50

EJEMPLO 5

a) Se disuelven 1,1 g de 1-(β -cloroetil)-3-(2-oxo-3-piperidinil)urea en 20 ml de ácido fórmico al 99% y a esta solución se agregan gota a gota 8 ml de una solución acuosa que contiene 0,7 g de nitrito sódico, agitando, a 0 - 5°C. Después de agitar la mezcla durante 30 minutos se añaden a la misma 50 ml de agua, con lo cual se forma



404315

1 un material oleoso. El material oleoso se extrae dos ve-
ces con 10 ml de cloroformo cada vez. Los extractos se com-
binan, se lavan dos veces con 5 ml de agua cada vez, se se-
can sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se separa
5 por destilación a presión reducida. El material oleoso ob-
tenido se disuelve en una pequeña cantidad de metanol y se
deja enfriar la solución, con lo que cristaliza. Se recupe-
ran los cristales por filtración obteniéndose 0,85 g de
1-(-cloroetil)-3-(2-oxo-3-piperidinil)-3-nitrosourea con
10 punto de fusión 154-156°C.

Análisis elemental de $C_8H_{13}N_4O_3Cl$:

	C%	H%	N%
Calculado:	38,64	5,27	22,53
Encontrado:	38,51	4,88	22,75

15 b) Se disuelven 3,5 g de 1-(β -cloroetil)-3-
(2-oxo-3-piperidinil)-3-nitrosourea y en 80 ml de ácido
fórmico al 99-100%; después de dejar reposar la solución
durante tres días a 10 - 13°C, se le agregan 300 ml de agua
de hielo y el producto se extrae tres veces con 70 ml de
20 cloroformo cada vez. Los extractos se combinan, se lavan
tres veces con agua y se secan sobre sulfato sódico anhi-
dro, eliminándose el cloroformo por destilación a presión
reducida. El residuo se disuelve en una cantidad pequeña
de cloroformo, se le agrega una mezcla de soluciones de
25 éter de petróleo y acetona (5:1 en volumen) y los crista-
les formados se recuperan por filtración. Se disuelven los
cristales en cloroformo, se añade a la solución una peque-
ña cantidad de éter de petróleo, separándose los cristales
por filtración. Se concentra el filtrado y, después de aña
30

404315



1 dirle acetona y una pequeña cantidad de éter de petróleo, se deja reposar. Los cristales formados se recuperan por filtración, obteniéndose 1-(β-cloroetil)-3-(2-oxo-3-piperi
dinil)-1-nitroso-urea, con punto de fusión 123-126°C.

5 Análisis elemental como C₈H₁₃N₄O₃Cl

	C%	H%	N%
Calculado:	38,64	5,27	22,53
Encontrado:	38,49	5,18	22,49

EJEMPLO 6

10 a) En 30 ml de cloroformo se disuelven 1,28 g de L-3-amino-2-oxohexahidroazepina y, después de añadir gota a gota y agitando 1,2 g de isocianato de β-cloroetilo a la solución a 0-5°C, la mezcla se agita de nuevo durante
15 la noche a la temperatura ambiente. El precipitado así depositado se recupera por filtración y el disolvente se separa por destilación a presión reducida. Cuando se añade agua al material oleoso obtenido, precipitan unos cristales que se recuperan por filtración para dar 1,5 g de L-1-(β-cloroetil)-3-(2-oxo-3-hexahidroazepinil)urea con un punto de fu
20 sión de 167-169°C.

Análisis elemental como C₉H₁₆N₃O₂Cl:

	C%	H%	N%
Calculado:	46,24	6,91	17,99
Encontrado:	45,96	6,68	18,00

25 b) En 20 ml de ácido fórmico al 99% se disuelven 1,16 g de la L-1-(β-cloroetil)-3-(2-oxo-3-hexahidroazepinil)urea preparada anteriormente y, después de añadir gota a gota y agitando 0,7 g de nitrito sódico en 8 ml
30 de agua a la solución a 0-5°C, seguido de agitación duran-



404315

1 te 30 minutos, se añaden a la mezcla 50 ml de agua con lo
 que se forma una sustancia oleosa. Esta última se extrae
 tres veces con 10 ml de cloroformo cada vez y los extrac-
 5 tos se combinan, se lavan dos veces con 5 ml de agua cada
 vez y se secan sobre sulfato sódico anhidro. Después, el di-
 solvente se elimina por destilación a presión reducida y la
 sustancia oleosa obtenida se purifica sometiéndola a cromatografía de gel de sílice en columna, desarrollando con acetato de etilo como eluyente. La sustancia oleosa así
 10 purificada se disuelve en acetato de etilo y después se
 añade éter de petróleo a la solución, con lo que precipitan unos cristales. Estos se recuperan por filtración para dar 0,8 g de L-1-(β-cloroetil)-3-(2-oxo-3-hexahidroazepinil)-1-nitroso-urea. Punto de fusión 84-85,5°C.

15
$$[\alpha]_D^{25} = -61,7^\circ \text{ (c= 1,934, etanol).}$$

Análisis elemental como $C_9H_{15}N_4O_3Cl$:

	C%	H%	N%
Calculado:	41,15	5,75	21,34
20 Encontrado:	41,21	5,84	21,28

Siguiendo el ejemplo anterior pero empleando como material de partida D-1-(β-cloroetil)-3-(2-oxo-3-hexahidroazepinil)urea, se obtiene D-1-(β-cloroetil)-3-(2-oxo-3-hexahidroazepinil)-1-nitroso-urea.

25
$$[\alpha]_D^{23} = -63,6^\circ \text{ (c= 1,96, etanol)}$$

EJEMPLO 7

a) En 45 ml de cloroformo se disuelven 5,12 g de DL-3-amino-2-oxohexahidroazepina y, mientras se agita la solución a 0-5°C, se añaden gota a gota en atmós-
 30

404315



1 fera de nitrógeno una solución de 4,8 g de isocianato de
β-cloroetilo en 45 ml de cloroformo. Después de agitar la
mezcla durante 3 horas a la temperatura ambiente, los cris-
tales precipitados se recuperan por filtración para dar
5 9,0 g de DL-1-(β-cloroetil)-3-(2-oxo-3-hexahidroazepinil)
urea.

El punto de fusión del producto es de 179-
181°C (180-183°C cuando se emplea tetrahidrofurano como di-
solvente y 174-178°C cuando el producto se recristaliza en
10 metanol-benceno).

b) En 60 ml de ácido fórmico al 99% se di-
suelven 3,48 g de DL-1-(β-cloroetil)-3-(2-oxo-3-hexahidroa-
zepinil)-urea y, después de añadir a la solución, gota a
gota y agitando a 0-5°C, otra solución de 2,1 g de nitrito
15 sódico en 24 ml de agua, se agita la mezcla durante 30 mi-
nutos. A continuación se añaden 250 ml de agua fría a la
mezcla de reacción y el producto se extrae tres veces con
30 ml de cloroformo cada vez. Los extractos se combinan, se
lavan dos veces con 10 ml de agua cada vez, se secan sobre
20 sulfato sódico anhidro y se concentran a presión reducida.
Al residuo se añade una mezcla de acetato de etilo y éter
de petróleo y se recuperan por filtración los cristales
precipitados obteniéndose 3,5 g de DL-1-(β-cloroetil)-3-
(2-oxo-3-hexahidroazepinil)-1-nitrosourea. Cuando el pro-
ducto se recristaliza en etanol/éter de petróleo, se obtie-
nen dos clases de cristales con puntos de fusión de 100-
102°C y 108-110°C, respectivamente, de acuerdo con el cam-
bio de proporción de mezcla de ambos disolventes, pero los
dos cristales coinciden bien entre sí en sus valores Rf
30 por cromatografía en capa delgada, espectro de resonancia

404315-9



1 magnética nuclear y análisis elemental.

Análisis elemental como $C_9H_{15}N_4O_3Cl$:

	C%	H%	N%	Cl%
Calculado:	41,15	5,75	21,34	13,52
5 Encontrado (a):	41,15	5,76	21,30	13,50
" (b):	41,15	5,74	21,31	13,50

(a): cristales del producto con un punto de fusión de 100-102°C.

10 (b): cristales del producto con un punto de fusión de 108-110°C.

EJEMPLO 8

15 a) 1. Se prepara L-pirrolidincarboxilato de L-3-amino-2-oxohexahidroazepina por reacción de DL-3-amino-2-oxo-hexahidroazepina y ácido L-pirrolidincarboxílico (Helv. Chim. Acta, 41, 181-188 (1958)) y se filtra el producto de reacción. Cuando el filtrado se concentra y se añade al concentrado ácido D-tartárico, precipita D-tartrato de D-3-amino-2-oxohexahidroazepina. El rendimiento del producto es del 75% y el punto de fusión es superior

20 a 300°C.

$$[\alpha]_D^{25} = +26,4^\circ \text{ (c= 2,5 agua).}$$

El hidrocloreuro del producto:

$$[\alpha]_D^{25} = +26^\circ \text{ (c= 3,33, HCl 1N).}$$

25 [Hidrocloreuro de L-3-amino-2-oxohexahidroazepina:

$$[\alpha]_D^{25} = -24,5^\circ \pm 1,21 \text{ (c= 3,2, ClH 1N), Helv. Chim. Acta, } \underline{41}, 181-188 \text{ (1958)}] .$$

30 El D-tartrato de D-3-amino-2-oxohexahidroazepina se convierte en la amina libre utilizando una resi-

404315



1 na cambiadora de ión, Amberlite IRA-410 y agua destilada,
que no contenga dióxido de carbono gaseoso, como eluyente,
en atmósfera de nitrógeno, tratando después la amina como
5 en el ejemplo 1-a), se obtiene D-1-(β -cloroetil)-3-(2-oxo-
3-hexahidroazepinil)urea.

Punto de fusión 176-176,5°C (recristalizado
en metanol-benceno).

$$[\alpha]_D^{25} = -15,7^\circ \text{ (c= 2,40, metanol)}$$

10 a) 2. En 20 ml de benceno anhidro se di-
suelven 0,6 g de L-3-amino-2-oxohexahidroazepina prepara-
da en la forma descrita en a) 1. y, agitando la solución a
0-5°C, se añade gota a gota y en atmósfera de nitrógeno una
15 solución de 4,8 g de isocianato de β -cloroetilo en 5 ml de
benceno anhidro. Después de agitar la mezcla durante 1 hora
y media a la temperatura ambiente, los cristales precipita-
dos se recuperan por filtración para dar 1,1 g de L-1-(β -
cloroetil)-3-(2-oxo-3-hexahidroazepinil)urea.

20 Después de recristalizado en metanol/bence-
no, el producto presenta un punto de fusión de 176-177°C.

$$[\alpha]_D^{25} = +15,8^\circ \text{ (c= 2,63, metanol)}$$

25 b) En 10 ml de ácido fórmico al 99% se di-
suelven 0,50 g de L-1-(β -cloroetil)-3-(2-oxo-3-hexahidroa-
zepinil)urea obtenida en a) 2. y, agitando la solución a
0-5°C, se añade gota a gota, a lo largo de un período de 30
minutos, una solución de 0,35 g de nitrito sódico en 4 ml
de agua. Después de agitar la mezcla durante 30 minutos,
se añaden a la misma 40 ml de agua fría y el producto de
reacción se extrae tres veces con 10 ml de cloroformo cada
30 vez. Los extractos se combinan, se lavan dos veces con



404315

1 5 ml de agua cada vez, se secan sobre sulfato de magnesio
 2 anhidro y se concentran a presión reducida. La sustancia
 3 oleosa así obtenida se somete a cromatografía en columna de
 4 gel de sílice y el producto se desarrolla utilizando aceta-
 5 to de etilo como eluyente. Concentrando el eluato y recris-
 6 talizando el producto en acetato de etilo/éter de petró-
 7 leo, se obtienen 0,35 g de L-1-(β-cloroetil)-3-(2-oxo-3-
 8 hexahidroazepinil)-1-nitrosourea. Punto de fusión 92,5-
 9 93,5°C.

10
$$[\alpha]_D^{25} = +69^\circ \text{ (c= 2,4, etanol)}$$

Análisis elemental como $C_9H_{15}N_4O_3Cl$:

	C%	H%	N%	Cl%
11 Calculado:	41,15	5,75	21,34	13,52
12 Encontrado:	41,11	5,78	21,29	13,54

13 Siguiendo el mismo ejemplo anterior pero em-
 14 pleando como material de partida D-1-(β-cloroetil)3-(2-oxo-
 15 3-hexahidroazepinil)urea, preparada como en a) 1., se ob-
 16 tiene D-1-(β-cloroetil)-3-(2-oxo-3-hexahidroazepinil)-1-
 17 nitrosourea. Punto de fusión= 91,5-92,5°C.

18
$$[\alpha]_D^{25} = -70^\circ \text{ (c= 2,6, etanol)}$$

Análisis elemental como $C_9H_{15}N_4O_3Cl$:

	C%	H%	N%	Cl%
19 Calculado:	41,15	5,75	21,34	13,52
20 Encontrado:	41,15	5,77	21,28	13,50

EJEMPLO 9

21 Se disuelven 4,2 g de D-1-(β-cloroetil)-3-
 22 (2-oxo-3-hexahidroazepinil)urea en 72 ml de diclorometano
 23 y 36 ml de solución de ácido fórmico al 99% y, mientras se
 24

404315



1 agita la solución a temperatura de $-5 - 0^{\circ}\text{C}$, se agrega go-
ta a gota una solución de 1,6 g de nitrito sódico en 5 ml
de agua. La mezcla se agita durante dos horas y media y des-
pues se le añaden 100 ml de agua. Se recupera la capa de
5 diclorometano formado y se extrae la capa acuosa dos veces
con 60 ml de diclorometano cada vez, mezclándose los extrac-
tos con el recuperado anteriormente.

La solución de diclorometano recuperada se
lava tres veces con 50 ml de agua cada vez, se seca sobre
10 sulfato de magnesio anhidro, eliminándose el disolvente por
destilación a presión reducida. El producto oleoso se di-
suelve en 20 ml de etanol y después de añadirse 100 ml de
éter de petróleo, se deja reposar la mezcla a una tempera-
tura de 4°C . Los cristales formados se recuperan por fil-
15 tración obteniéndose 3,8 g de D-1-(β -cloroetil)-3-(2-oxo-
3-hexahidroazepinil)-1-nitrosourea con punto de fusión de
92,5-93,5 $^{\circ}\text{C}$.

EJEMPLO 10

a) Se disuelven 3,0 g de 3-amino-2-oxooc-
20 tahidroazocina en 30 ml de cloroformo y, después de añadir
gota a gota y agitando 18 ml de cloroformo conteniendo 1,8
g de isocianato de β -cloroetilo a la solución a $0-5^{\circ}\text{C}$, du-
rante un período de 10 minutos, la mezcla se agita durante
15 minutos a la misma temperatura. Una vez terminada la
25 reacción, la solución clorofórmica se lava con 10 ml de
agua y se seca sobre sulfato sódico anhidro. La solución
clorofórmica se concentra a presión reducida y después se
añade n-hexano al residuo con lo que se forman cristales.
Estos últimos se recuperan por filtración y se recristali-
30 zan en una mezcla de cloroformo y n-hexano (1:5 en volumen)

404315



1 para dar 2,3 g de 1-(β-cloroetil)-3-(2-oxooctahidroazocin-3-il)urea. Punto de fusión: 170-173°C.

Análisis elemental como C₁₀H₁₈N₃O₂Cl:

	C%	H%	N%	Cl%
5 Calculado:	48,49	7,32	16,96	14,31
Encontrado:	48,20	7,24	16,62	14,25

b) En 15 ml de ácido fórmico al 99% se disuelven 0,75 g de 1-(β-cloroetil)-3-(2-oxooctahidroazocin-3-il)urea a 10°C y, después de añadir gota a gota una solución de 0,5 g de nitrito sódico en 6 ml de agua, se agita la mezcla durante 5 minutos a 10-12°C. Después se añaden a la mezcla de reacción 60 ml de agua de hielo y el producto se extrae tres veces con 10 ml de cloroformo cada vez. Los extractos se combinan, se secan sobre sulfato sódico anhidro y se concentran a presión reducida. Cuando la sustancia oleosa obtenida se disuelve en una pequeña cantidad de acetona y se añade éter de petróleo a la solución, se forman cristales. Los cristales se recuperan por filtración y se recristalizan en una mezcla de acetona y éter de petróleo (11:5 en volumen) para dar 0,7 g de 1-(β-cloroetil)-3-(2-oxooctahidroazocin-3-il)-1-nitrosourea con un punto de fusión de 102-103°C.

Análisis elemental como C₁₀H₁₇N₄O₃Cl:

	C%	H%	N%	Cl%
25 Calculado:	43,40	6,19	20,25	12,81
Encontrado:	43,72	5,85	20,14	12,77

EJEMPLO 11

a) En 30 ml de cloroformo se disuelven 0,9 g de 3-amino-2-oxoazaciclononano y, después de añadir

30

404315



1 gota a gota a la solución 0,8 g de isocianato de β -cloroetil
tilo en 20 ml de cloroformo, y agitando a 0-5°C durante un
período de 15 minutos, se continúa agitando la mezcla du-
5 rante 20 minutos más a la misma temperatura. Los cristales
formados se recuperan por filtración para dar 1,2 g de 1-
(β -cloroetil)-3-(2-oxoazaciclononan-3-il)urea. Punto de fu-
sión 186-188°C.

Análisis elemental como $C_{11}H_{20}N_3O_2Cl$:

	C%	H%	N%
10 Calculado:	50,48	7,70	16,05
Encontrado:	50,23	7,59	16,26

b) En 10 ml de ácido fórmico al 99% se di-
suelven 0,3 g de 1-(β -cloroetil)-3-(2-oxoazaciclononan-3-
il)urea y, agitando la solución a 0-5°C, se añaden, a lo
15 largo de un período de 15 minutos, 0,32 g de nitrito sódico.
Después se agita la mezcla durante 30 minutos más, se
añaden 10 ml de agua de hielo a la mezcla de reacción y el
producto se extrae tres veces con 10 ml de cloroformo cada
vez. Los extractos se combinan, se lavan tres veces con 5
20 ml de agua cada vez, se secan sobre sulfato sódico anhidro
y se concentran a presión reducida. La sustancia oleosa
así obtenida se disuelve en éter y después se añade n-hexa-
no a la solución, con lo que precipitan cristales. Estos
últimos se recuperan por filtración y se recrystalizan en
25 una mezcla de acetona y n-hexano (2:1 en volumen) para dar
0,15 g de 1-(β -cloroetil)-3-(2-oxo-azaciclononan-3-il)-1-
nitroso-urea. Punto de fusión: 146-147°C.

Análisis elemental como $C_{11}H_{19}N_4O_3Cl$:

	C%	H%	N%
30 Calculado:	45,44	6,59	19,27
Encontrado:	45,32	6,72	19,45

404315



EJEMPLO 12

1

5

10

15

20

25

30

a) En 10 ml de cloroformo anhidro se disuelven 350 mg de 3-amino-2-oxoazaciclododecano y la mezcla se enfría a 0-5°C. Después, agitando la solución a 0-5°C, se añade gota a gota y a lo largo de un período de 5 minutos una solución de 260 mg de isocianato de β-cloroetilo en 4 ml de cloroformo y se agita la mezcla durante una hora más a 7-8°C. El disolvente se elimina por destilación a presión reducida, se añaden 15 ml de benceno al residuo y los cristales precipitados se recuperan por filtración para dar 376 mg de 1-(β-cloroetil)-3-(2-oxoazaciclododecan-3-il)urea. Punto de fusión: 215-216,5°C.

Análisis elemental como C₁₂H₂₂N₃O₂Cl:

	C%	H%	N%	Cl%
Calculado:	52,26	8,04	15,24	12,86
Encontrado:	52,23	8,01	15,19	12,77

b) En 6 ml de ácido fórmico al 99%, enfriado a 10°C se disuelven 200 mg de 1-(β-cloroetil)-3-(2-oxoazaciclododecan-3-il)urea y, después de añadir a la solución, a lo largo de un período de tres minutos, una solución de 100 mg de nitrito sódico en 1,2 ml de agua, la mezcla se agita durante 7 minutos a 10°C. Después se añaden 40 ml de agua de hielo a la mezcla de reacción y los cristales formados se recuperan por filtración, se lavan con agua de hielo y se recristalizan en una mezcla de acetona y n-hexano (1:1 en voluemn) para dar 166 mg de 1-(β-cloroetil)-3-(2-oxoazaciclododecan-3-il)-1-nitrosourea. Punto de fusión 150-152°C.

404315.9



1 Análisis elemental como $C_{12}H_{21}N_4ClO_3$:

	C%	H%	N%	Cl%
Calculado:	47,29	6,95	18,38	11,63
Encontrado:	47,18	6,79	18,34	11,57

5

EJEMPLO 13

10

a) Se disuelven 621 mg de 3-amino-2-oxoaza-
cicloundecano en 20 ml de cloroformo y, mientras se agita
la solución en corriente de nitrógeno enfriando a tempera-
turas entre 0-5°C, se agrega gota a gota una solución de
520 mg de isocianato de β -cloroetilo en 8 ml de cloroformo
anhidro durante un período de 5 minutos. Después se agita
la solución durante 90 minutos a temperatura ambiente. Se
elimina el disolvente por destilación a presión reducida y,
después de añadir al residuo 30 ml de benceno, se recupe-
ran los cristales formados, por filtración, obteniéndose
525 mg de 1-(β -cloroetil)-3-(2-oxoazacicloundecano-3-il)
urea, con punto de fusión de 213-215°C.

15

Análisis elemental como $C_{13}H_{24}N_3O_2Cl$:

20

	C%	H%	N%	Cl%
Calculado:	53,88	8,35	14,50	12,23
Encontrado:	53,61	8,09	14,39	12,12

25

b) Se disuelven 200 mg de 1-(β -cloroetil)-
3-(2-oxoazacicloundecano-3-il)urea en 6 ml de ácido fórmico
al 99% a 10°C y a esta solución se agrega gota a gota
una solución de 100 mg de nitrito sódico en 1,2 ml de agua
a 10°C durante un período de tres minutos. Después de agi-
tar la mezcla durante 7 minutos a la temperatura indica-
da, se le agregan 40 ml de agua helada y luego se extrae
el producto tres veces con 10 ml de cloroformo cada vez.

30



404315⁷⁹

1 Los extractos se combinan, se lavan con agua, se secan sobre sulfato sódico anhidro y, a continuación, se concentran a presión reducida. El producto oleoso así obtenido se disuelve en acetona y, después de añadir éter de petróleo a

5 la solución, se deja reposar, con lo cual cristaliza. Los cristales se recuperan por filtración obteniéndose 180 mg de 1-(β -cloroetil)-3-(2-oxoazacicloudodecano-3-il)-1-nitrosourea. Punto de fusión 151,5-152,5°C.

Análisis elemental como $C_{13}H_{23}N_4O_3Cl$:

	C%	H%	N%	Cl%
Calculado:	48,98	7,27	17,57	11,12
Encontrado:	48,99	7,06	17,48	11,08

EJEMPLO 14

15 a) Se disuelven 1,3 g de 3-amino-2-oxoazacicloudodecano en 30 ml de cloroformo y, después de enfriar la solución a temperaturas entre 0-5°C, se le agrega gota a gota una solución de 1 g de isocianato de β -cloroetilo en 30 ml de cloroformo durante un período de cinco minutos, agitando al mismo tiempo. Se sigue agitando la mezcla durante

20 te una hora a temperatura ambiente. Los cristales formados se recuperan por filtración obteniéndose 1,8 g de 1-(β -cloroetil)-3-(α -oxoazacicloudodecano-3-il)urea con punto de fusión de 236-237°C.

Análisis elemental como $C_{14}H_{26}N_3O_2Cl$:

	C%	H%	N%
Calculado:	55,34	8,63	13,83
Encontrado:	55,26	8,45	13,98

30 b) Se disuelven 1,5 g de 1-(β -cloroetil)-3-(2-oxoazacicloudodecano-3-il)urea en 20 ml de ácido fórmico al

404315



1 99% mientras se agita a temperatura entre 0 y 5°C. A esta
solución se agregan 1,4 g de nitrito sódico durante un perío
do de 20 minutos. Después de agitar la mezcla durante 15 mi
5 nutos más, a la misma temperatura indicada anteriormente,
se le añaden 200 ml de agua, con lo que se forman crista-
les de color amarillo claro. Los cristales se recuperan por
filtración y se lavan con agua obteniéndose 1,24 g de 1-(β -
cloroetil)-3-(2-oxoazaciclododecano-3-il)-1-nitrosourea con
punto de fusión de 138-139°C.

10 Análisis elemental como $C_{14}H_{25}N_4O_3Cl$:

	C%	H%	N%
Calculado:	50,52	7,57	16,83
Encontrado:	50,61	7,53	16,65

EJEMPLO 15

15 a) En 12 ml de cloroformo anhidro se disuelven
650 mg de 3-amino-2-oxoazaciclodecano y, agitando la so
lución a 0-5°C en atmósfera de nitrógeno, se añade gota a
gota una solución de 338 mg de isocianato de β -cloroetilo
20 en 6 ml de cloroformo anhidro, durante un periodo de diez
minutos y después la mezcla se agita durante una hora a
7-8°C. Los cristales así formados se recuperan por filtra-
ción para dar 500 mg de 1-(β -cloroetil)-3-(2-oxoazaciclo-
tridecan-3-il)urea. Concentrando el filtrado a presión re-
ducida, se obtienen otros 250 mg de cristales del producto.
25 Punto de fusión 226-228°C.

Análisis elemental como $C_{15}H_{28}N_3O_2Cl$:

	C%	H%	N%	Cl%
Calculado:	56,68	8,88	13,22	11,15
Encontrado:	56,67	8,75	12,92	11,30

30



404315

974

1

b) En 15 ml de ácido fórmico al 99% se disuelven 500 mg de 1-(β-cloroetil)-3-(2-oxoazaciclotridecan-3-il)urea y, agitando la solución a 10°C, se añade gota a gota una solución de 0,25 g de nitrito sódico en 3 ml de agua. Después de agitar la mezcla durante 15 minutos más a la misma temperatura, se dispersa en 100 ml de agua y los cristales así depositados se recuperan para dar 500 mg de 1-(β-cloroetil)-3-(2-oxo-azaciclotridecan-3-il)-1-nitrosourea. El producto, después de recristalizar en una mezcla de cloroformo y hexano (5:1 en volumen) tiene un punto de fusión de 136-138°C.

5

10

Análisis elemental como C₁₅H₂₇N₄O₃Cl:

15

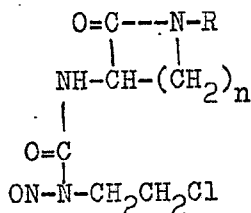
	C%	H%	N%	Cl%
Calculado	51,94	7,85	16,15	10,22
Encontrado:	52,10	7,83	16,39	10,33

En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

20

1. Un procedimiento de preparación de un derivado de nitrosourea representado por la fórmula:



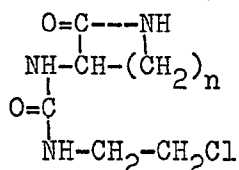
25

donde R representa un átomo de hidrógeno o un grupo nitroso y n representa un número entero de 2 a 10, cuyo procedimiento consiste en nitrosar el derivado de urea representado por la fórmula:

30



404315



donde n es el definido anteriormente.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1., en el que dicha nitrosación se efectúa haciendo reaccionar el derivado de urea citado y ácido nitroso en un disolvente.

3. Un procedimiento según la reivindicación 2., en el que dicho disolvente es ácido fórmico, ácido acético, ácido acético glacial o ácido clorhídrico.

4. Un procedimiento según la reivindicación 2., en el que dicho ácido nitroso se forma en el sistema de reacción a partir de nitrito sódico.

5. Un procedimiento según la reivindicación 1., en el que dicha nitrosación se efectúa haciendo reaccionar el derivado de urea citado y cloruro de nitrosilo en ácido acético, anhídrido acético, acetato sódico o piridina.

6. Un procedimiento según la reivindicación 1., en el que dicha nitrosación se efectúa por reacción del derivado de urea citado y trióxido de nitrógeno o tetróxido de dinitrógeno en ácido acético, en presencia de acetato sódico.

7. Un procedimiento según la reivindicación 1., en el que dicha nitrosación se efectúa haciendo reaccionar el derivado de urea citado y nitrito de terc-butilo o nitrito de terc-amilo en ácido clorhídrico.

8. Un procedimiento según la reivindicación 1., en el que dicha nitrosación se efectúa haciendo reaccionar dicho derivado de urea y nitrito de formilo en ácido





404315-9

1 fórmico.

9. Se reivindica por último como objeto sobre
el que ha de recaer la Patente de Invención que se solici
cita: "UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN DE UN DERIVADO DE
5 NITROSOUREA".

Todo tal y como queda descrito y reivindicado
en la presente Memoria Descriptiva que consta de treinta
y ocho páginas mecanografiadas.

10

Madrid, 27 de junio 1.972

BERNARDO UNGRIA

p.p.

15

20

25

30