

S/Ref.: 70885

N/Ref.: O.G. 30.423/AV

Int. Cl.: C07C/A61K

PATENTE DE INVENCION

440147

CONCEDIDA

- 9 MAR. 1977

MEMORIA DESCRIPTIVA

Sobre:

"UN PROCESO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE LA NITRO  
SOUREA".

-----

Solicitante: Sr. D. TETSUO SUAMI, de nacionalidad japonesa,  
con domicilio en No. 5-8, 3-chome, Nakamachi,  
Musashino-shi, - TOKYO (Japón).

-----

Inventores: D. Tetsuo Suami, japonés.  
D. Tomoya Machinami, japonés.  
D. Takashi Hisamatsu, japonés.

-----

Esta invención se refiere a nuevos derivados de la nitrosourea que presentan una alta actividad contra la leucemia y los tumores con una baja toxicidad y que son por consiguiente útiles en el tratamiento terapéutico de la leucemia y los tumores. Esta invención se refiere también a un proceso para la preparación de tales nuevos derivados de la nitrosourea y a su uso para fines farmacéuticos.

5.

Se ha propuesto ya y son por consiguiente conocidos muchos productos químicos que presentan una actividad inhibidora contra la leucemia y los tumores, pero que no son satisfactorios en su nivel de actividad y/o toxicidad.

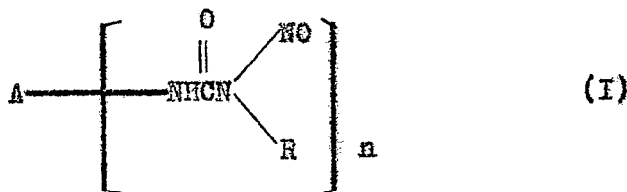
10.

Hemos descubierto ahora que ciertos nuevos derivados de la nitrosourea, según serán definidos más adelante, poseen una actividad inhibidora notablemente alta contra la leucemia y los tumores con una baja toxicidad según es puesto de manifiesto, por ejemplo, por ensayos in vivo.

15.

De acuerdo con un aspecto de esta invención, se proporciona a título de nuevos compuestos los derivados de la nitrosourea de la fórmula:

20.



25.

en la que A representa un grupo glicosilo, un residuo monovalente de glucósido de metilo del que se ha retirado el grupo 2-hidroxi, un residuo monovalente de alditol del que se ha retirado el grupo 2-hidroxi, un grupo carbamiloalquilo N-sustituído o un grupo ciclohexilo hidroxi-

30.

sustituido cuando n es 1, o A representa un residuo tetra valente de ribostamicina del que se ha retirado los cuatro grupos amino cuando n es 4 y R representa un grupo alquilo inferior o un grupo alquilo inferior halo-sustituido, con tal que R no sea un grupo metilo cuando A es un grupo glucosilo.

5.

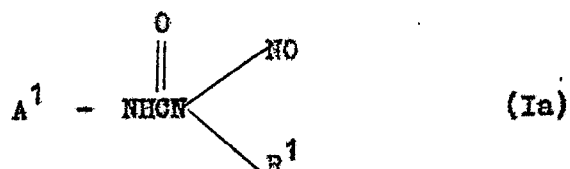
Cuando A representa un grupo glicosilo, puede derivarse no solamente de monosa sino también de biosa y se puede presentar bajo la forma de un derivado desoxi.

10.

De un modo similar, cuando A representa un residuo monovalente de glucósido de metilo, puede presentarse bajo la forma de un derivado desoxi.

De los nuevos derivados de la nitrosourea de la fórmula I de acuerdo con esta invención, el primer grupo de compuestos preferidos está representado por la fórmula Ia;

15.



20.

en la que A<sup>1</sup> representa un grupo β-D-glucopiranosilo y R<sup>1</sup> representa un grupo alquilo que tiene 2-4 átomos de carbono o un grupo alquilo halo-sustituido que tiene 1-4 átomos de carbono.

Ejemplos típicos de los compuestos de la fórmula

25.

la Ia incluyen:

La 1-etil-3-(β-D-glucopiranosil)-1-nitrosourea;

La 1-(β-D-glucopiranosil)-3-nitroso-3-n-propilurea;

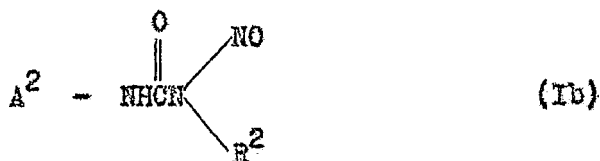
La 1-n-butyl-3-(β-D-glucopiranosil)-1-nitrosourea; y

La 1-(2-clorostil)-3-(β-D-glucopiranosil)-1-nitrosourea.

30.

El segundo grupo de compuestos preferidos de la

fórmula I está representado por la fórmula Ib:

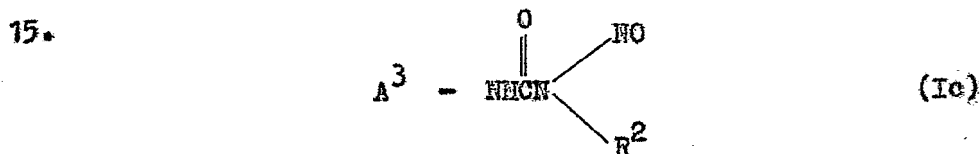


5. en la que  $A^2$  representa un grupo mannopiranosilo o un grupo galactopiranosilo y  $R_2$  representa un grupo alquilo que tiene 1-4 átomos de carbono o un grupo alquilo halo-sustituido que tiene 1-4 átomos de carbono.

10. Ejemplos típicos de los compuestos de la fórmula Ib incluyen:

La 1-(2-cloroetil)-3-( $\beta$ -D-mannopiranosil)-1-nitrosourea; y  
La 1-(2-cloroetil)-3-( $\beta$ -D-galactopiranosil)-1-nitrosourea.

El tercer grupo de compuestos preferidos de la fórmula I está representado por la fórmula Ic:



20. en la que  $A^3$  representa un grupo glicosilo o un grupo ciclohexilo hidroxil-sustituido y  $R^2$  representa un grupo alquilo que tiene 1-4 átomos de carbono o un grupo alquilo halo-sustituido que tiene 1-4 átomos de carbono.

25. En los compuestos de la fórmula Ic, el grupo glicosilo puede ser, por ejemplo, un grupo arabinosilo, xilosilo, lixosilo, talosilo, idosilo, galosilo, altrosilo o alosilo y el grupo ciclohexilo hidroxil-sustituido puede ser, por ejemplo, un grupo mono-hidroxiciclohexilo tal como un grupo 2-, 3- ó 4-hidroxiciclohexilo, un grupo di-hidroxiciclohexilo tal como un grupo 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-, ó 3,5-dihidroxiciclohexilo, un grupo tri-hidroxiciclohexilo tal como un grupo 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 3,4,5-, o
- 30.

3,4,6-trihidroxiciclohexilo o un grupo tetra-hidroxi-ciclohexilo tal como un grupo 2,3,4,5-, 2,3,4,6-, ó 2,3,5,6-tetrahidroxiciclohexilo.

Ejemplos típicos de los compuestos de la fórmula--

5. la Ic incluyen:

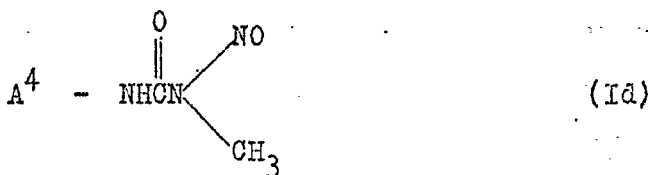
La 1-metil-1-nitroso-3-( $\beta$ -D-xilopiranosil)urea;

La 1-(2-cloroetil)-1-nitroso-3-( $\beta$ -D-xilopiranosil)urea;

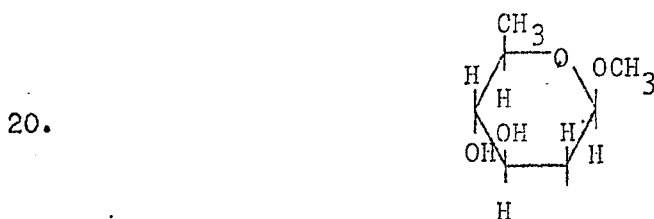
La 1-(1,3/2N-dihidroxiciclohexil)-3-metil-3-nitrosourea; y

La 1-(2-cloroetil)-3-(1,3/2N-dihidroxiciclohexil)-1-nitroso-  
10. sourea.

El cuarto grupo de compuestos preferidos de la fórmula I está representado por por la fórmula Id:



en la que  $A^4$  representa un grupo mannopiranosilo, el residuo 2,6-didesoxi-glucopiranosido de metilo de la fórmula:



o el residuo 2-desoxi-6-O-mesil- $\beta$ -D-glucopiranosido de metilo de la fórmula:



30.

en la que Ms representa un grupo mesilo.

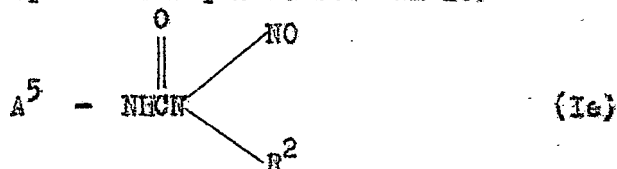
Ejemplos típicos de los compuestos de la fórmula Ia incluyen:

La 1-( $\beta$ -D-mannopiranosil)-3-metil-3-nitrosourea;

5. El metil 2,6-didesoxi-2-(N'-metil-N'-nitrosoureido)- $\beta$ -D-glucopiranosido; y

El metil-2-desoxi-6-O-mesil-2-(N'-metil-N'-nitrosoureido)- $\beta$ -D-glucopiranosido.

10. El quinto grupo de compuestos preferidos de la fórmula I está representado por la fórmula Ia:

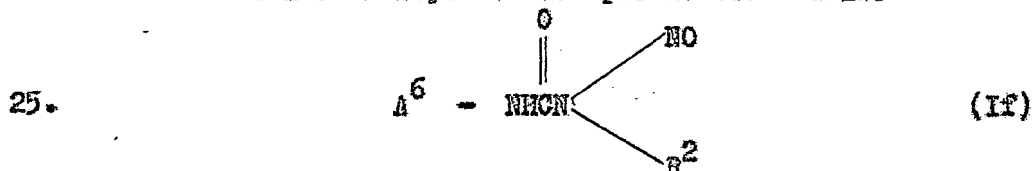


15. en la que  $A^5$  representa un grupo pentahidroxi-ciclohexilo y  $R^2$  representa un grupo alquilo que tiene 1-4 átomos de carbono o un grupo alquilo halo-sustituido que tiene 1-4 átomos de carbono.

Un ejemplo típico de los compuestos de la fórmula Ia incluyen:

20. La 1-(2-cloroetil)-1-nitroso-3-(1N,3,5/2,4,6-pentahidroxi-ciclohexil) urea.

El sexto grupo de compuestos preferidos de la fórmula I está representado por la fórmula Ib:



30. en la que  $A^6$  representa un grupo glicosilo derivado de la biosa y  $R^2$  representa un grupo alquilo que tiene 1-4 átomos de carbono o un grupo alquilo halo-sustituido que tiene 1-4 átomos de carbono.

Como grupo glicosilo derivado de la biosa se pue de mencionar el grupo maltosilo, lactosilo, suerosilo, ca lobiosilo, trehalosilo, gentioliosilo, melibiosilo, turanosilo, seforosilo o isosucrosilo.

5. Ejemplos típicos de los compuestos de la fórmula If incluyen:

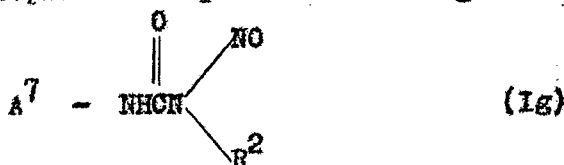
La 1-( $\beta$ -D-maltosil)-3-metil-3-nitrosourea;

La 1-(2-cloroetil)-3-( $\beta$ -D-maltosil)-1-nitrosourea;

La 1-( $\beta$ -D-lactosil)-3-metil-3-nitrosourea; y

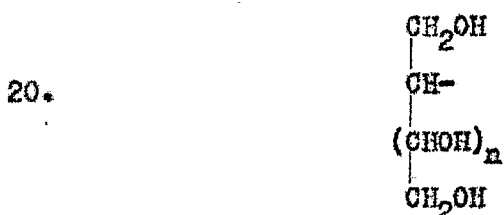
10. La 1-(2-cloroetil)-3-( $\beta$ -D-lactosil)-1-nitrosourea.

El séptimo grupo de compuestos preferidos de la fórmula I está representado por la fórmula Ig:



15.

en la que  $A^7$  representa un residuo monovalente de alditol del que se ha retirado el grupo 2-hidroxi que tiene la fórmula:



donde  $n$  representa 0 o un entero de 1-3 y  $R_2$  representa un grupo alquilo halo-sustituido que tiene 1-4 átomos de carbono.

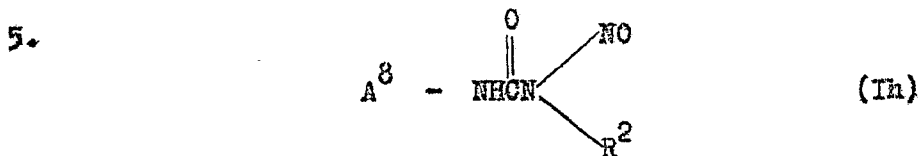
25.

El residuo monovalente de alditol tal como  $A^7$  puede ser cualquiera de los derivados de tritol, tetritol, pentitol y hexitol.

30. Ejemplos típicos de los compuestos de la fórmula Ig incluyen:

El N-carbamóil-N'-(2-cloroetil)-N'-nitroso-D-glucosaminol; y  
El N-carbamóil-N'-(2-cloroetil)-N'-nitroso-D-galactosaminol.

El octavo grupo de compuestos preferidos de la fórmula I está representado por la fórmula Ih:



en la que A<sup>8</sup> representa un grupo carbamóilalquilo N-sustituido de la fórmula:



en la que R<sup>3</sup> representa un grupo alquileno que tiene 2-5 átomos de carbono y R<sup>4</sup> representa un grupo alquilo que tiene 1-4 átomos de carbono o un grupo alquilo halo-sustituido que tiene 1-4 átomos de carbono y R<sup>2</sup> representa un grupo alquilo que tiene 1-4 átomos de carbono o un grupo alquilo halo-sustituido que tiene 1-4 átomos de carbono.

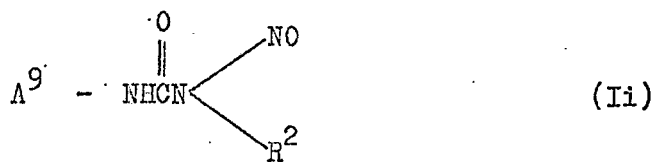
15. Como grupo alquileno R<sup>3</sup>, se puede mencionar los grupos etileno, trimetileno, propileno, tetrametileno, 1,2-dimetiletileno, pentametileno, 1-metiltetrametileno, 2-metiltetrametileno, 1,2-dimetiltrimetileno y 1,3-dimetiltrimetileno.

20. Ejemplos típicos de los compuestos de la fórmula Ih incluyen:

25. La (N-carbamóil-N'-metil-N'-nitroso)-(O-carbamóil-metil)-etanolamina; y

La [N-carbamóil-N'-(2-cloroetil)-N'-nitroso]/-(O-carbamóil-N'-2cloroetil)-etanolamina.

30. El noveno grupo de compuestos preferidos de la fórmula I está representado por la fórmula Ii:

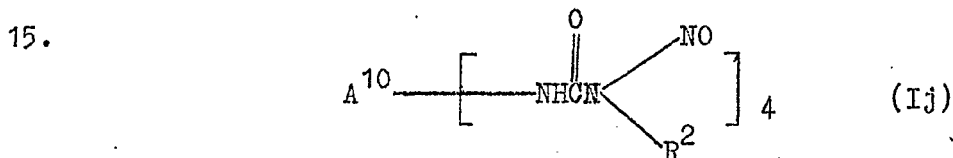


5. en la que  $A^9$  representa un grupo 6-desoxi-glucopiranosilo y  $R^2$  representa un grupo alquilo que tiene 1-4 átomos de carbono o un grupo alquilo halo-sustituido que tiene 1-4 átomos de carbono.

Ejemplos típicos de los compuestos de la fórmula Ii incluyen:

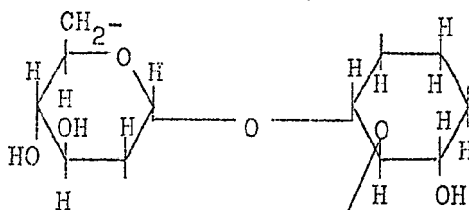
10. La 1-(6-desoxi- $\beta$ -D-glucopiranosil)-3-metil-3-nitrosourea; y La 1-(2-cloroetil)-3-(6-desoxi- $\beta$ -D-glucopiranosil)-3-nitrosourea.

El décimo grupo de compuestos preferidos de la fórmula I está representado por la fórmula Ij:

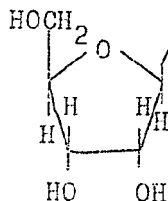


en la que  $A^{10}$  representa un residuo tetravalente de ribosamincina que tiene la fórmula:

20.



25.



30.

y R<sup>2</sup> representa un grupo alquilo que tiene 1-4 átomos de carbono o un grupo alquilo halo-sustituido que tiene 1-4 átomos de carbono.

5. Ejemplos típicos de los compuestos de la fórmula Ij incluyen:

La tetra-N-(N'-metil-N'-nitroso)carbamoil-ribostamicina; y  
La tetra-N-(N'-(2-cloroetil)-N'-nitroso)carbamoil-ribostamicina.

10. Los nuevos derivados de la nitrosourea de la fórmula I de acuerdo con esta invención han demostrado tener una elevada actividad inhibidora para la leucemia y los tumores con una baja toxicidad.

15. De acuerdo con otro aspecto de esta invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un derivado de la nitrosourea de la fórmula I en asociación con un transportador o diluyente farmacéutico.

20. La composición farmacéutica puede presentarse bajo cualquier forma farmacéutica conocida en la especialidad. Así pues, la naturaleza de la composición y el transportador o diluyente farmacéutico serán dependientes, evidentemente, de la vía de administración, por ejemplo oral o parenteralmente. En general, la combinación puede presentarse bajo una forma apropiada para la administración por inyección o por vía oral tal como en forma de ampolla, cápsula, pastilla, polvo, gránulo u otras.

25. Esta invención incluye también dentro de su alcance un método para el tratamiento terapéutico de la leucemia y enfermedades tumorales en el hombre y los animales que consiste en administrar a los pacientes una cantidad  
30. terapéuticamente efectiva, a intervalos apropiados, de un

- derivado de la nitrosourea de la fórmula I antes indicada. Se comprenderá que la cantidad realmente aplicada de los derivados de la nitrosourea usados variará de acuerdo con el compuesto particular usado, la composición particular formulada, el modo de aplicación, la vía de administración y otros. Serán tenidos en cuenta por los técnicos en la materia muchos factores que modifican la acción de la droga, por ejemplo, la edad, peso corporal, sexo, dieta, tiempo de administración, vía de administración, cadencia de metabolismo o excreción, combinación de la droga, sensibilidades y gravedad o estado de la enfermedad. La dosis de aplicación óptima para un grupo dado de condiciones puede ser determinada por los expertos en la materia usando ensayos convencionales para la determinación de la dosificación a la vista de las líneas maestras antes indicadas.
5.   
10.   
15.

Se investigó el efecto quimioterapéutico de una variedad de derivados de la nitrosourea de la fórmula I de acuerdo con esta invención sobre la leucemia L1210 en los ratones por el siguiente método y materiales.

20. Compuestos ensayados

<u>Compuesto Nº</u>	<u>Nombre</u>
1	1-(2-cloroetil)-3-( $\beta$ -D-glucopiranosil)-nitrosourea
2	1-(2-cloroetil)-3-( $\beta$ -D-mannopiranosil)-1-nitrosourea
25. 3	1-(2-cloroetil)-1-nitroso-3-( $\beta$ -D-xilopiranosil)urea
4	1-(2-cloroetil)-3-(1,3/2N-dihidroxiciclohexil)-1-nitrosourea.
5	1-(2-cloroetil)-1-nitroso-3-(1N,3,5/2,4,6-pentahidroxiciclohexil)urea
30. 6	Metil 2,6-didesoxi-2-(N'-metil-N'-nitrosoureido)- $\beta$ -D-glucopiranosido

Compuestos ensayados

<u>Compuesto No</u>	<u>Nombre</u>
7	1-(2-cloroetil)-3-( $\beta$ -D-galactopiranosil)-1-nitrosourea.
5. 8	1-(2-cloroetil)-3-( $\beta$ -D-lactosil)-1-nitrosourea.
9	N-carbamoil-N'-(2-cloroetil)-N'-nitroso-D-glucosaminol.
10	Daunomicina (Referencia 1)
11	1-( $\beta$ -D-glucopiranosil)-3-metil-3-nitrosourea (Referencia 2).
10. 12	N-carbamoil-N'-metil-N'-nitroso-D-glucosaminol (Referencia 3).

Animales usados en los ensayos

15. A	Ratones BDF <sub>1</sub> (aproximadamente de 6 semanas de edad; peso corporal : $22 \pm 1$ g); cada grupo experimental se compuso de 2 ratones machos.
B	Ratones BDF <sub>1</sub> (aproximadamente de 7 semanas de edad; peso corporal : $21 \pm 2$ g); cada grupo experimental se compuso de 3 ratones machos.
20. C	Ratones BDF (aproximadamente de 7 semanas de edad; peso corporal: $22 \pm 2$ g); cada grupo experimental se compuso de 2 ratones machos.
D	Ratones BDF (aproximadamente 6 semanas de edad; peso corporal $21 \pm 2$ g); cada grupo experimental se compuso de 3 ratones machos.
25. E	Ratones BDF <sub>1</sub> (aproximadamente 6 semanas de edad; peso corporal $20 \pm 1$ g); cada grupo experimental se compuso de 3 ratones hembras.
30. F	Ratones BDF <sub>1</sub> (aproximadamente de seis semanas de edad; peso corporal $21 \pm 1$ g); cada grupo experimental se compuso de 3 ratones machos.

Celulas tumorales inoculadas para los ensayos.

5. A Se inocularon por via intraperitoneal celulas de leucemia L1210 ( $2,1 \times 10^6$  células/0,05 ml/ratón).
- B Se inocularon por via intraperitoneal células de leucemia L1210 ( $1,9 \times 10^6$  células/0,05ml/ratón).
- C Se inocularon por via intraperitoneal celulas de leucemia L1210 ( $1,2 \times 10^6$  células/0,05 ml/ratón).

Procedimientos de ensayo.

10. A Se disolvió el compuesto del ensayo en una solución salina fisiológica y se administro por via intraperitoneal a un volumen de 0,1 ml/ratón. Se realizó la administración una vez al día, 24 horas después de la inoculación intraperitoneal de las células L1210, durante 3 días. Se determino el efecto del compuesto del ensayo mediante los días de supervivencia media de los ratones, el porcentaje de incremento en la duración de la vida y los descubrimientos anatómicos relativos al volumen de ascitis.
15. B El mismo que el usado en A con la excepción de que se continuó la administración de la droga durante 5 días.
- C El mismo que el usado en A con la excepción de que se suspendió el compuesto del ensayo en 0,5% de solución de GMC y que se continuó la administración de la droga durante 5 días.
20. D El mismo que el usado en A con la excepción de que se disolvió el compuesto del ensayo en agua destilada con vistas a su inyección.
25. Los resultados de los ensayos quedan resumidos en
- 30.

la Tabla 1. El incremento en el porcentaje de duración de la vida (ILS) fue calculado como sigue:

$$\text{Incremento de porcentaje de la duración de la vida (ILS)} = \frac{T - C}{C} \times 100$$

5. T: Los días de supervivencia media de los animales tratados.  
C: Los días de supervivencia media del control no tratado.

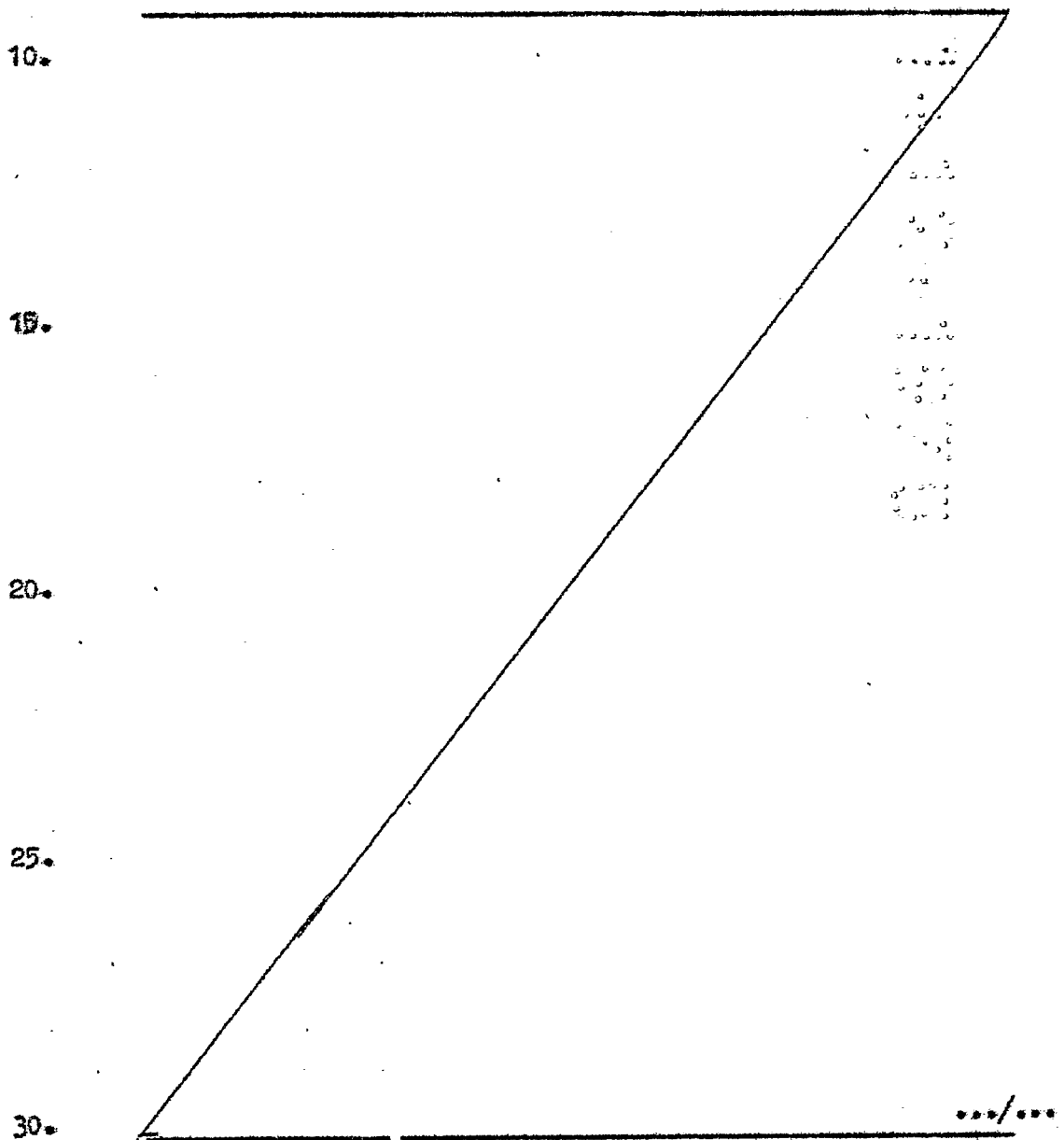


TABLA I

Compuesto No	Anticler	Tumor	Procedimiento de ensayo	Dosis mg/kg	Días de supervivencia tratado/control	ITS %	Volumen de ascitis tratado/control
1	A	A	A	10	95.9/9.3	931.1	0/4.7
				8	95.9/9.3	931.1	0/4.7
				6.25	>40.1/9.3	>331.2	0/4.7
				5	15.3/9.3	64.5	1.5/4.7
				4	40.3/9.3	333.3	0/4.7
				2	15.3/9.3	64.5	2.5/4.7
				1	12.9/9.3	38.7	5.0/4.7
				0.5	12.5/9.3	34.4	4.2/4.7
				0.2	12.0/9.3	29.0	4.2/4.7
				2	D	A	A
4	15.0/9	66.7	1.2/2.8				
2	14.7/9	63.0	1.2/2.8				
1	13.7/9	51.9	2.3/2.8				
0.5	13.0/9	44.4	3.0/2.8				

.../...

TABLE I (Continued)

Compound no	Animales	Tumor	Procedimiento de ensayo	Dosis mg/kg	Días de supervivencia tratado/control	ITS %	Volumen de ascitis tratado/control
3	D	A	A	16	9.0/11.0	-18.2	0/3.0
				8	> 60.0/11.0	>445.5	0/3.0
				4	> 60.0/11.0	>445.5	0/3.0
				2	> 24.0/11.0	>118.2	0/3.0
				1	17.0/11.0	54.5	0/3.0
4	B	B	A	16	13.0/10.3	26.2	0/2.7
				8	> 59.3/10.3	>475.7	0/2.7
				4	> 60.0/10.3	>482.5	0/2.7
				4	22.0/10.3	113.6	0.8/2.7
				2			
5	A	A	A	30	11.6/9.7	19.6	0/1.5
				20	> 61.1/9.7	>529.9	0/1.5
				10	15.5/9.7	59.8	0/1.5
				8	16.0/9.7	64.9	2.5/1.5
				6	14.0/9.7	44.3	2.0/1.5
				4	13.0/9.7	34.0	2.8/1.5
				2	12.5/9.7	28.9	4.0/1.5
1	12.0/9.7	23.7	4.5/1.5				
6	C	C	B	300	13.0/8.5	52.9	0.3/4.0
				200	15.1/8.5	77.6	2.0/4.0

\*\*\*

TABLE I (Continued)

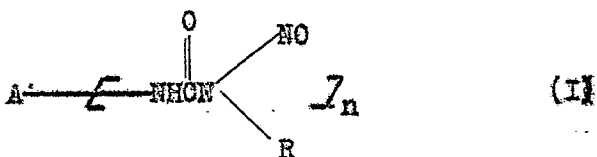
Compuesto No	Animales	Numero	Procedimiento de ensayo	Dosis mg/kg	Días de supervivencia Tratado/control	ITS %	Volumen de escaras Tratado/control
7	B	B	A	10	18.7/9.3	101.1	0/3.7
				8	>47.0/9.3	>405.4	0/3.7
				4	>47.0/9.3	>405.4	0/3.7
				2	14.7/9.3	58.1	0.8/3.7
				1	18.5/9.3	98.9	4.6/3.7
8	B	A	A	10	>47.0/9.7	>384.5	0/4.2
				5	14.3/9.7	47.4	1.0/4.2
				2.5	12.5/9.7	28.9	3.3/4.2
9	F	B	A	16	>53.7/10.7	>401.8	0/2.5
				8	18.0/10.7	68.2	0/2.5
10	C	C	C	2	13.6/8.5	60.0	
				1	12.6/8.5	48.3	
				0.5	12.8/8.5	50.6	
				0.25	10.2/8.5	20.0	
11	D	A	A	200	16.6/8.0	107.5	1.4/3.1
				150	14.1/8.0	83.4	1.9/3.1
				100	13.9/8.0	80.7	4.6/3.1
				50	12.0/8.0	55.6	2.8/3.1
12	F	B	D	400	13.4/10.7	25.0	3.4/2.5
				200	15.0/10.7	40.0	4.0/2.5
				100	13.9/10.7	30.0	3.0/2.5

Se observará claramente por los resultados de ensayo de la Tabla 1 que los nuevos derivados de la nitrosourea de acuerdo con esta invención dieron un incremento importante en la duración de la vida en el tratamiento terapéutico -

5. de la leucemia en comparación con la daunomicina que ha sido usada clínicamente para el tratamiento de la leucemia y sólo mostraron una ligera o ninguna acumulación de ascitis. Los nuevos derivados de la nitrosourea de acuerdo con esta invención se caracterizan además por su baja toxicidad, satisfaciendo así su aplicación práctica para tratar la leucemia y las enfermedades tumorales. Por ejemplo, un derivado típico de la nitrosourea, la 1-(2-cloroetil)-3-(β-D-glucopiranosil)-1-nitrosourea, mostró un valor LD<sub>50</sub> de aproximadamente 25 mg/kg en la administración intraperitoneal a los ratones EDF<sub>1</sub>.
- 10.

15. Los nuevos derivados de la nitrosourea de acuerdo con esta invención son preparados simplemente por nitrosación de los correspondientes derivados de la urea de un modo en sí conocido.

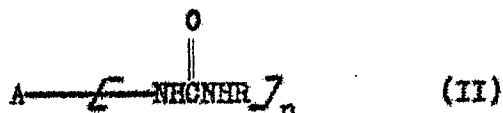
20. De acuerdo con otro aspecto de esta invención, se proporciona un proceso para la preparación de derivados de la nitrosourea de la fórmula:



25. en la que A representa un grupo glicosilo, un residuo monovalente de glucósido de metilo del que se ha retirado el grupo 2-hidroxi, un residuo monovalente de alditol del que se ha retirado el grupo 2-hidroxi, un grupo carbamoiloxialquilo n-sustituído o un grupo ciclohexilo hidroxi-sustituído cuando n es 1 o A representa un residuo tetravalente de ribostami-
- 30.

cina del que se han retirado los cuatro grupos amino cuando  $n$  es 4 y R representa un grupo alquilo inferior o un grupo alquilo inferior halo-sustituido, con tal que R no sea un grupo metilo cuando A es un grupo glucosilo que consiste en tratar un compuesto de la fórmula:

5.



en la que A, R y  $n$  tienen los significados definidos más arriba con un agente de nitrosación.

10.

En el proceso de esta invención, se puede llevar a cabo la reacción de nitrosación de un modo en sí conocido usando como agente de nitrosación un nitrito de metal alcalino, trióxido de nitrógeno, tetróxido de dinitrógeno y similares. Preferentemente, el nitrito de metal alcalino es el

15.

nitrito sódico o potásico. Se puede conducir usualmente la reacción a una temperatura de aproximadamente  $-10^{\circ}\text{C}$  a  $30^{\circ}\text{C}$  y preferentemente bajo condiciones ácidas, por ejemplo, a un valor de pH de aproximadamente 1 a 3. En estas condiciones, el tiempo de reacción es convenientemente de 1 a 12 ho

20.

ras aproximadamente. Como medio de reacción se puede usar convenientemente el agua, un ácido alcanoico inferior tal como ácido fórmico, acético o propiónico o una mezcla de los mismos.

25.

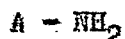
Después de completar la reacción de nitrosación, si se desea, el producto de reacción puede ser purificado por un método convencional, por ejemplo, usando una resina de intercambio catiónico, siendo liofilizado seguidamente y a continuación recristalizado a partir de un disolvente apropiado para dar el producto deseado con una elevada pureza.

30.

Los compuestos de la fórmula II a usar como mate-

rial de partida en el proceso de acuerdo con esta invención son también nuevos compuestos por sí mismos y pueden ser -- preparados generalmente haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula:

5.



en la que A tiene el significado definido más arriba con -- un alquilo inferior o un isocianato de alquilo inferior ha- losustituido de la fórmula:



10.

en la que R tiene el significado definido más arriba. Antes de la reacción, los grupos hidroxil alcohólicos contenidos en el grupo A pueden ser protegidos, si es necesario por una va- riedad de grupos OH-protectores en sí conocidos, típicamente acetilo.

15.

Como compuestos de la fórmula IV, puede usarse -- una amplia variedad de isocianatos. Ejemplos típicos de los isocianatos de la fórmula IV incluyen los isocianatos de meti- lo, etilo, n-propilo, i-propilo, N-butilo, i-butilo, sec-bu- tilo, terc-butilo, clorometilo,  $\beta$ -cloroetilo,  $\gamma$ -cloropropi- lo,  $\beta$ -cloropropilo,  $\delta$ -clorobutilo y  $\beta$ -bromoetilo.

20.

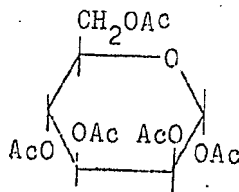
Así pues, los compuestos de partida de la fórmula II a usar para la preparación de los compuestos de la for- mula Ia, Ib, Ic donde A<sup>3</sup> representa un grupo glicosilo, Id donde A<sup>4</sup> representa un grupo mannopiranosilo e If pueden -- ser preparados en común por reacción de O-acetil-glicopirano- silamina con un isocianato de la fórmula IV en un disolven- te orgánico inerte tal como metanol seguido de la desace- tilación del producto de reacción. Como ejemplo típico de esta preparación, se explicará a continuación una vía a se- guir para la preparación de la 1-( $\beta$ -D-mannopiranosil)-3- metil-urea

25.

30.

Se usa penta-O-acetil-D-mannopiranososa de la fórmula:

5.

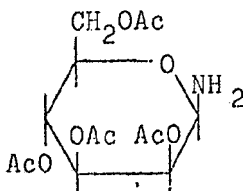


en la que Ac representa un grupo acetilo que puede ser preparada por un método conocido [E.A. Levene, y otros, J. --

10.

Biol. Chem., 90, 89 (1931)] como material de partida y se trata, por orden, con HBr y  $\text{NaN}_3$  en  $\text{CH}_3\text{CN}$  siendo posteriormente hidrogenada en presencia de catalizador de níquel -- Raney para producir el compuesto de la fórmula:

15.

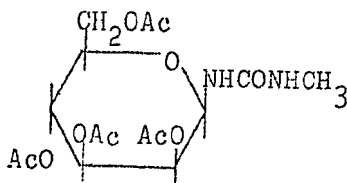


en la que Ac tiene el significado definido más arriba, que

20.

es tratado posteriormente con el compuesto  $\text{CH}_3\text{NC}=\text{O}$  para -- producir el compuesto de la fórmula:

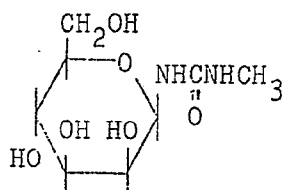
25.



en la que Ac tiene el significado definido más arriba, que es posteriormente desacetilado para dar el compuesto deseado de la fórmula:

30.

.../...

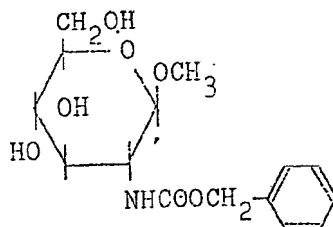


5. Los compuestos de partida de la fórmula II a --  
usar para la preparación de los compuestos de la fórmula  
Ia donde A<sup>4</sup> representa un residuo de metil 2,6-didesoxi-  
β-D-glucopiranosido de la fórmula:

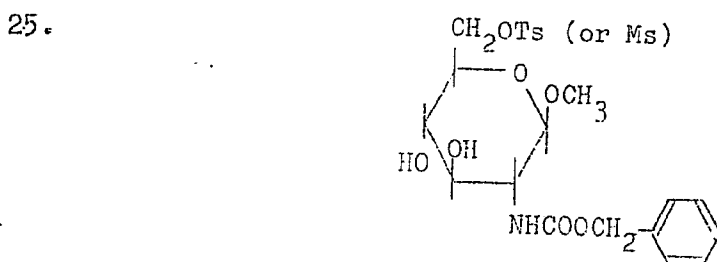


pueden ser preparados, por ejemplo, por el siguiente método.

15. Se usa el compuesto de la fórmula:



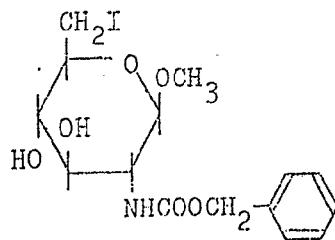
que puede ser preparado por un método conocido [A. Neuberger,  
y otros, J. Chem. Soc., 122 (1937)] como material de parti-  
da y se trata el mismo con cloruro de tosilo o cloruro de  
mesilo para formar el compuesto de la fórmula:



30. en la que Ts representa un grupo tosilo y Ms representa un

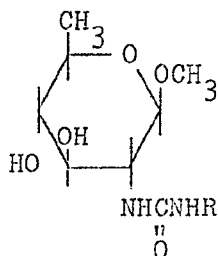
grupo mesilo, que es tratado con yoduro sódico para formar el compuesto de la fórmula:

5



que es posteriormente hidrogenado en presencia de catalizador de níquel Raney y se le hace reaccionar posteriormente con un isocianato de la fórmula IV para dar el compuesto deseado de la fórmula:

10.

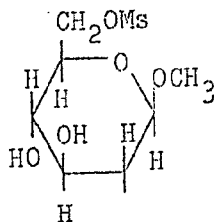


15.

en la que R tiene el significado definido anteriormente.

Se puede preparar los compuestos de la fórmula III a usar para la preparación de los compuestos de la fórmula Id donde A<sup>4</sup> es un residuo metil 2-desoxi-6-O-mesil-β-D-glucósido de la fórmula:

20.



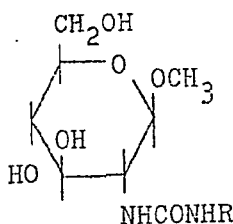
25.

en la que Ms representa el grupo mesilo, por ejemplo, por el siguiente método.

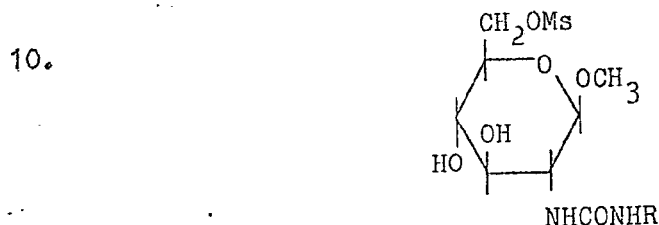
Se usa el compuesto de la fórmula:

30.

.../...



5. en la que R tiene el significado definido anteriormente, - que puede ser preparado por un método conocido [T. Suami, y otros : Bull. Chem. Soc. Japan, 43, 3013 (1970)] como material de partida y es mesilado el mismo con cloruro de mesilo para formar el compuesto deseado de la fórmula:



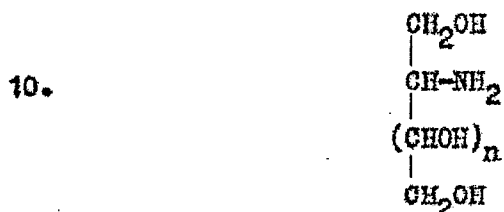
15. en la que Ms representa el grupo mesilo y R tiene el significado definido anteriormente.

20. Se puede preparar los compuestos de partida de la fórmula II a usar para la preparación de los compuestos de la fórmula Ic donde A<sup>3</sup> representa un grupo ciclohexilo hidroxil-sustituido simplemente por reacción de una ciclohexil amina hidroxil-sustituida con un isocianato de la fórmula IV. La ciclohexil amina hidroxil-sustituida de partida puede ser preparada por un método conocido [T. Suami y S. Ogawa: Bull. Chem. Soc. Japan, 37, 194 (1964)].

25. Se puede preparar los compuestos de partida de la fórmula II a usar para la preparación de los compuestos de la fórmula Ic del mismo modo que el mencionado en último lugar, es decir por reacción de una inosamina con un isocianato de la fórmula IV en un disolvente orgánico inerte tal como metanol. Como inosamina, puede usarse varios isómeros
30. incluyendo las escilo-, alo-, mio-, muc-, cis-, neo-, quiro-,

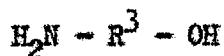
y *epi*-inosaminas. Alternativamente, puede usarse desoxi-  
inosaminas tales como mono-, di-, tri-, y tetra-desoxi-  
inosaminas para la reacción con un isocianato de la fór-  
mula IV.

5. Los compuestos de partida de la fórmula II a --  
usar para la preparación de los compuestos de la fórmula  
Ig pueden ser preparados por reacción de un aminoalditol  
de la fórmula:



15. con un isocianato de la fórmula IV en un disolvente inerte tal como agua, metanol, etanol y acetona. Se puede mencionar como ejemplos típicos de aminoalditoles los aminotritoles, aminotetritoles, aminopentitoles y aminohexitoles. Los aminohexitoles más típicos son el glucosaminol y el galactosaminol.

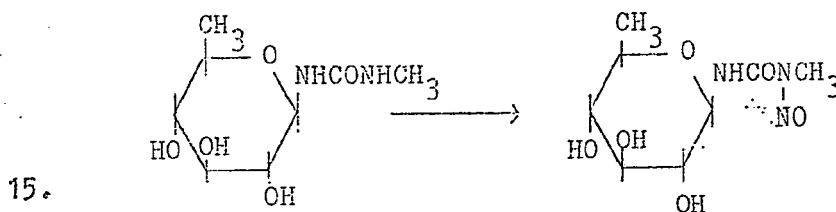
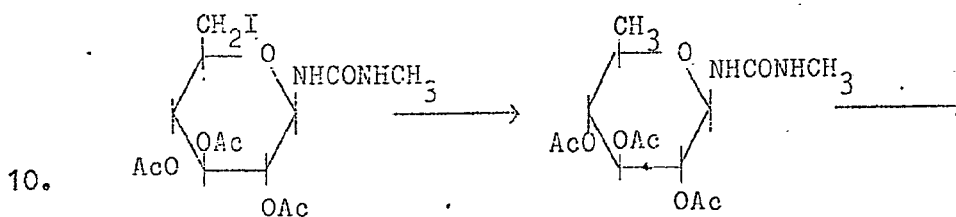
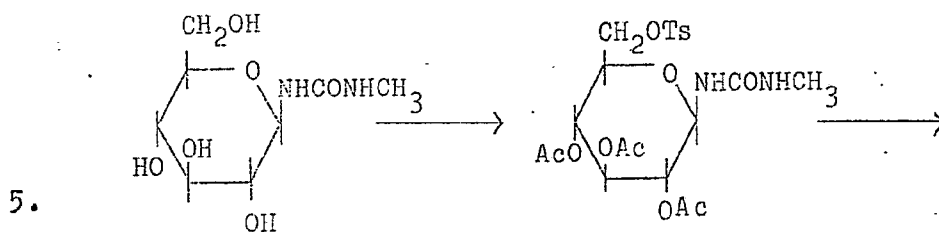
20. Los compuestos de partida de la fórmula II a --  
usar para la preparación de los compuestos de la fórmula  
Ih pueden ser preparados, por ejemplo, por reacción de una  
aleanolamina de la fórmula:



25. en la que  $\text{R}^3$  representa un grupo alquileo que tiene 2-5  
átomos de carbono con un isocianato de la fórmula IV en un  
disolvente orgánico inerte tal como metanol, etanol y acetona.

30. Los compuestos de partida de la fórmula II a --  
usar para la preparación de los compuestos de la fórmula --  
Ii pueden ser preparados, por ejemplo, por un método en sí

conocido que comprende los siguientes pasos:



20. Los compuestos de partida de la fórmula II a --  
usar para la preparación de los compuestos de la fórmula  
Ij pueden ser preparados simplemente por reacción de la ri  
bostamicina con un isocianato de la fórmula IV en un disol  
vente orgánico inerte tal como el metanol.

25. Los nuevos derivados de la nitrosourea de acuer-  
do con esta invención son también útiles como productos --  
intermedios para la preparación de otros determinados pro-  
ductos químicos útiles para fines farmacéuticos.

30. Los nuevos derivados de la nitrosourea de la fór  
mula I de acuerdo con esta invención pueden ser convertidos  
fácilmente en los correspondientes derivados de acetilo por  
tratamiento de los mismos con una mezcla de piridina y anhí  
drido acético.

La presente invención será ilustrada seguidamente con referencia a los siguientes Ejemplos a los que la presente invención no se limita en modo alguno.

Ejemplo 1

5. (a) 1-etil-3-( $\beta$ -D-glucopiranosil)-1-nitrosourea

- Se disolvió la 1-etil-3-( $\beta$ -D-glucopiranosil)urea (930 mg) en una mezcla de agua (4,3 ml) y ácido acético -- (4,3 ml), y se añadió a la solución 370 mg (1,5 equivalentes molares) de nitrito sódico en pequeñas porciones con agitación. Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente para completar la nitrosación. Se trató posteriormente la mezcla de reacción con 4 ml. de una resina de intercambio catiónico, Amberlite IR-120 (forma H<sup>+</sup>), para retirar de la misma el ion sodio. La mezcla de reacción fue secada posteriormente por congelación, dando 1,0 g. del compuesto del título como una sustancia amorfa de color amarillo pálido.  $[\alpha]_D^{26} - 2^{\circ}$  (c 1,0, H<sub>2</sub>O). Esta sustancia dió una sola mancha a Rf 0,82 en una cromatografía de capa delgada sobre gel de sílice usando cloroformo-metanol (3-2 por volumen) como eluyente.

Espectro N.M.R. (en D<sub>2</sub>O) :  $\tau$  4,74 (d, 1H, J 9 Hz, H-1)

8,99 (t 3H, J 7 Hz, C-CH<sub>3</sub>).

(b) 1-etil-3-(tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-1-nitrosourea.

25. Se disolvió la 1-etil-3-( $\beta$ -D-glucopiranosil)-1-nitrosourea (1,0 g) en una mezcla de piridina (6 ml) y anhídrido acético (6 ml), y la solución resultante fue dejada en reposo a temperatura ambiente durante la noche para completar la acetilación. La mezcla de reacción fue concentrada hasta la sequedad bajo una presión reducida, y el re
- 30.

sido fue cristalizado a partir de etanol. Se obtuvo el compuesto del título con un rendimiento de 1,0 g (67%). punto de fusión 116-118°C.  $[\alpha]_D^{24} -8^{\circ}$  (c 1,0, cloroformo)

Análisis elemental

5. Calculado para  $C_{17}H_{25}N_3O_{11}$ : C 45,63, H 5,64, N 9,39%  
Hallado : C 45,89, H 5,60, N 9,34%

Ejemplo 2

(a) 1-(β-D-glucopiranosil)-3-nitroso-3-n-propilurea

10. Se disolvió la 1-(β-D-glucopiranosil)-3-n-propilurea (1,50 g) en una mezcla de agua (10 ml) y ácido acético (2 ml), y se añadió a la solución resultante 560 mg (1,5 equivalentes molares) de nitrito sódico a temperatura ambiente bajo agitación para efectuar la nitrosación. Se trató la mezcla de reacción con Amberlite IR-120 (forma H<sup>+</sup>) para la retirada del ion sodio y luego fue concentrada hasta la sequedad por debajo de 35°C y bajo una presión reducida. La cristalización del residuo a partir de n-propanol dio 1,35 g. del compuesto del título. Rendimiento 80%. punto de fusión 112°C (descomposición con espumación).  $[\alpha]_D^{21} -6^{\circ}$
15. (c 1,0, H<sub>2</sub>O).

Análisis elemental

- Calculado para  $C_{10}H_{19}N_3O_7$ : C 40,95, H 6,54, N 14,33%  
Hallado : C 40,77, H 6,69, N 13,93%

25. Espectro IR: 3300 (atribuible a OH),  
1700 (atribuible a CO),  
1530 (atribuible a NH) y  
1490 cm<sup>-1</sup> (atribuible a N=O)

Espectro N.M.R: (en D<sub>2</sub>O) : τ 4,77 (d, 1H, J 9 Hz, H-1),  
9,22 (t, 3H, J 7 Hz, C-CH<sub>3</sub>).

30. (b) 1-(tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosil)-3-nitroso-3-n-propilurea

Se acetiló la 1-( $\beta$ -D-glucopiranosil)-3-nitroso-3-n-propilurea del mismo modo que en el Ejemplo 1(b), dando al compuesto del título. punto de fusión 111°C.  $[\alpha]_D^{24} - 10^\circ$  (c 0,5, cloroformo).

5. Ejemplo 3

(a) 1-n-butil-3-( $\beta$ -D-glucopiranosil)-1-nitrosourea

Se disolvió la 1-n-butil-3-( $\beta$ -D-glucopiranosil)urea (0,50 g) en una mezcla de agua (2 ml) y ácido acético (2 ml), y se añadió a la solución resultante nitrito sódico (186 mg, 1,5 equivalentes molares). Se condujo la nitración del mismo modo que en el Ejemplo 1(a). Se trató la mezcla de reacción con Amberlite IR-120 (forma  $H^+$ ) para la retirada del catión sodio y posteriormente fue secada por congelación, dando 0,5 g. del compuesto del título bajo la forma de una sustancia vítrea de color amarillo pálido.  $[\alpha]_D^{26} - 1,5^\circ$  (c 1,0,  $H_2O$ ). Esta sustancia dio una sola mancha a  $R_f$  0,51 en una cromatografía de capa delgada sobre gel de sílice usando cloroformo-metanol (4:1 por volumen) como eluyente.

20. Espectro N.M.R. (en  $D_2O$ ):  $\delta$  4,74 (d, 1H, J 7,5 Hz, H-1),  
9,13 (t, 3H, J 6,5 Hz, O- $CH_3$ ).

(b) 1-n-butil-3-(tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-1-nitrosourea

25. Se acetiló la 1-n-butil-3-( $\beta$ -D-glucopiranosil)-1-nitrosourea del mismo modo que en el Ejemplo 1(b). Se obtuvo el compuesto del título. punto de fusión 127-128°C.  $[\alpha]_D^{24} - 12^\circ$  (c 1,0, cloroformo).

Ejemplo 4

1-(2-cloroetil)-3-( $\beta$ -D-glucopiranosil)-1-nitrosourea

30. Se mezcló una solución de 0,60 g. de 1-(2-cloroetil)-3-( $\beta$ -D-glucopiranosil)urea en 15 ml de ácido fórmico

- al 99% con 282 mg de nitrito sódico bajo enfriamiento con hielo y agitación. La mezcla fue agitada durante 1 hora - bajo enfriamiento con hielo para efectuar la nitrosación. La mezcla de reacción, después de la adición de 15ml de agua fría a la misma, fue enfriada con hielo durante 30 minutos y posteriormente tratada con 5 ml de Amberlite IR-120 (forma H<sup>+</sup>) para la retirada del catión sodio. La mezcla de reacción así tratada fue concentrada hasta la sequedad por debajo de 30°C separando por destilación el disolvente bajo una presión reducida. El residuo fue recogido en un pequeño volumen de n-propanol y la solución fue mezclada con un volumen de éter de petróleo para dar un precipitado. El precipitado que se depositó fue recogido por filtración y posteriormente secado en un desecador bajo vacío, dando 0,65 g. del compuesto del título bajo una forma sólida y amorfa de color amarillo pálido. Rendimiento 92%, punto de fusión 85°C (descomposición).  $[\alpha]_D^{16} -142$  (c 0,5, metanol).
- 5.
- 10.
- 15.

Análisis elemental

- Calculado para C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>ClO<sub>7</sub>: C 34,46, H 5,14, N 13,40, Cl 11,30%
20. Hallado: C 34,36, H 5,09, N 13,20, Cl 11,33%

(b) 1-(2-cloroetil)-3-(tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosil)-1-nitrosourea

- Se trató la 1-(2-cloroetil)-3-(β-D-glucopiranosil)-1-nitrosourea con anhídrido acético del mismo modo que en el Ejemplo 1(a), dando el compuesto del título. punto de fusión 103-105°C  $[\alpha]_D^{17} -202$  (c 0,5, metanol).
- 25.

Ejemplo 5

1-(2-cloroetil)-3-(β-D-mannopiranosil)-1-nitrosourea

- Se disolvió la 1-(2-cloroetil)-3-(β-D-mannopira
- 30.

- nosil)urea (500 mg) en 10 ml. de ácido fórmico al 99%, y se mezcló la solución resultante con 250 mg. de nitrito sódico en un baño de hielo bajo agitación, mientras que se añadía el nitrito sódico en pequeñas porciones a dicha solución. La mezcla fue agitada durante 1 hora y posteriormente mezclada con 10 ml. de agua fría, seguido de la agitación durante 30 minutos más para completar la nitrosación. La solución de reacción fue tratada con 20 ml. de Amberlite IR-120 (forma H<sup>+</sup>) y después fue agitada durante 20 minutos para la retirada del catión sodio. Después de ello se separó por filtración de resina de intercambio catiónico de la mezcla de reacción y se concentró el filtrado hasta la sequedad por evaporación del disolvente bajo una presión reducida. Se obtuvo un producto sólido cristalino. Este producto sólido fue digerido con etanol para dar el compuesto del título. Rendimiento 308 mg. (55,9%). punto de fusión - 98-100°C. (descomposición con espumación).

$\alpha$ -D-7<sup>25</sup>-10<sup>2</sup> (c 0,5, H<sub>2</sub>O).

Análisis elemental

20. Calculado para C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>O<sub>10</sub> (peso molecular 313,69): C 34,46,  
H 5,14  
N 13,40, Cl 11,30%  
Hallado: C 35,21, H 5,61  
N 11,69, Cl 12,07%

25. Ejemplo 6

(a) 1-(2-cloroetil)-3-(β-D-galactopiranosil)-1-nitrosourea

- Se añadieron lentamente a una solución de 300 mg. de 1-(2-cloroetil)-3-(β-D-galactopiranosil)urea, en 2 ml. de ácido fórmico al 99%, 150 mg. de nitrito sódico en un baño de hielo bajo agitación. La mezcla fue agitada durante 1 hora bajo enfriamiento con hielo para completar la nitrosación.
- 30.

- La mezcla de reacción fue mezclada con 50 ml. de éter etílico para depositar una sustancia oleosa. La fase de éter etílico fue separada de la sustancia oleosa por decantación. Se repitió tres veces la operación de adición de éter etílico y de separación de la fase de éter etílico de la sustancia oleosa por decantación, usando 50 ml., 20 ml., y 20 ml de éter, respectivamente. Posteriormente, se recogió la sustancia oleosa en 30 ml. de alcohol metílico, y la solución resultante fue mezclada con 3 ml. de Amberlite IR-120 (forma H<sup>+</sup>). La mezcla fue filtrada para retirar la resina de intercambio catiónico, y el filtrado fue concentrado bajo una presión reducida, depositándose cristales de compuesto del título. Rendimiento 210 mg. (63,6%). punto de fusión 145°C (descomposición con espumación).  $[\alpha]_D^{21,0} + 13,02$  (c 0,5, H<sub>2</sub>O). Espectro IR. : 1720, 1535 (ureido) y 1495 cm<sup>-1</sup> (nitrosamina).
- 5.
- 10.
- 15.

Espectro N.M.R.:  $\delta$  3,52 (t, 2H, J 7 Hz, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Cl)  
 $\delta$  4,28 (t, 2H, J 7 Hz, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Cl)  
 $\delta$  6,03 (t, 1H, J<sub>NH</sub> = J<sub>1,2</sub> 9 Hz, H-1)  
 $\delta$  10,57 (d, 1H, J 9 Hz, NH)

20.

Análisis elemental

Calculado para C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>ClO<sub>7</sub> (peso molecular 313,5): C 34,46,  
H 5,14,  
N 13,40, Cl 11,30%

Hallado : C 34, 58, H 5,09  
N 13,12, Cl 11,22%

25.

(b) 1-(2-cloroetil)-3-(tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosil)-1-nitrosourea

- Se disolvió la 1-(2-cloroetil)-3-(β-D-galactopiranosil)-1-nitrosourea (115mg) en 2 ml. de piridina anhidra, y a la so-
- 30.

- lución resultante se añadió, gota a gota, 1 ml. de anhídri  
do acético bajo enfriamiento con hielo y agitación. La mez  
cla fue agitada durante 5 horas bajo enfriamiento con hie  
lo para completar la acetilación. La mezcla de reacción de  
5. la acetilación fue concentrada hasta la sequedad bajo una  
presión reducida, y el residuo fue cristalizado a partir  
del agua, dando el compuesto del título. Rendimiento 138 mg.  
(78, 1%). punto de fusión 69-70°C.  $[\alpha]_D^{19,5} + 5,02$  (c 0,5,  
cloroformo).
10. Ejemplo 7
- (a) 1-metil-3-( $\beta$ -D-xilopiranosil)urea
- Se disolvió azida de 2,3,4-tri-O-acetil- $\beta$ -D-xilo  
piranosilo (1,03 g; 3,4 mmol) en acetato de etilo (10 ml)  
y fue sometida a la hidrogenación catalítica en presencia  
15. de óxido de platino (29 mg) como catalizador a temperatura  
ambiente durante 1 hora, siendo la presión de hidrógeno ini  
cial de 3,51 Kg. por cm<sup>2</sup>, transformándose así el grupo azi  
do en grupo amino.
- La cromatografía en capa delgada del producto de  
20. reacción sobre gel de sílice usando tolueno-metil etil que  
tona (1:1 en volumen) como eluyente no dio mancha a Rf 0,84  
que es la del material de partida, pero dio una sola man  
cha a Rf 0,39.
- Después de la retirada del catalizador por fil  
25. tración, la mezcla de reacción fue lavada con acetato de  
etilo (10 ml) y se combinó el filtrado con los líquidos de  
lavado, añadiéndole después isocianato de metilo (0,8 ml;  
12,8 mmol) y la mezcla resultante fue agitada durante 1,5  
horas bajo enfriamiento con hielo y posteriormente fue de  
30. jada en reposo durante la noche a temperatura ambiente.

La cromatografía de capa delgada del producto de reacción sobre gel de sílice usando benceno-etanol (5:1 en volumen) como eluyente no dio mancha a Rf 0,62 que es la del material de partida, pero dio una mancha principal a Rf 0,53.

Después de la retirada del disolvente por destilación bajo una presión reducida, se cristalizó el producto de reacción a partir del isopropanol para dar cristales crudos (979 mg). punto de fusión 165-168°C. La recristalización a partir de isopropanol dio 1-metil-3-(2,3,4-tri-O-acetil- $\beta$ -D-xilopiranosil)urea (801 mg) en estado puro. -- Rendimiento 70,7%. punto de fusión 170-172°C.  $[\alpha]_D^{20} + 43^{\circ}$  (c 1,4, cloroformo).

El compuesto así obtenido (560 mg) fue disuelto en metanol (1,5 ml), al que se añadió metóxido 0,1N sódico (2ml) y la mezcla resultante fue almacenada durante la noche en un refrigerador para efectuar la desacetilación. El precipitado así depositado fue recogido por filtración para dar cristales crudos (284 mg). La recristalización a partir del metanol dio el compuesto del título (205 mg). -- Rendimiento 61,9%. punto de fusión 197,5-198,0°C (con descomposición).  $[\alpha]_D^{20} - 27,3^{\circ}$  (c 0,7, H<sub>2</sub>O).

Análisis elemental

Calculado para C<sub>7</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: C 40,77, H 6,84, N 13,59%

Hallado : C 40,50, H 6,67, N 13,26%

(b) 1-metil-1-nitroso-3-( $\beta$ -D-xilopiranosil)urea

Se disolvió 1-metil-3-( $\beta$ -D-xilopiranosil)urea - (418 mg, 2,0 mmol) y nitrito sódico (174 mg, 2,5 mmol) en agua (3 ml) y a la mezcla resultante se añadió ácido acético glacial (0,5ml) bajo agitación y enfriamiento con hielo y se mantuvo bajo las mismas condiciones durante 2 horas

más y luego se almacenó durante la noche en un refrigerador.

La cromatografía de capa delgada del producto de reacción sobre gel de sílice usando cloroformo-metanol (3:1 en volumen) no dio mancha a  $R_f$  0,19 que es la del material de partida, pero dio una sola mancha a  $R_f$  0,60.

5.

Después de un tratamiento con Amberlite IR-120 - (forma  $H^+$ ) de un modo conocido para la retirada del catión sodio seguido por una destilación bajo una presión reducida para la retirada del disolvente usado, se obtuvo un residuo cristalino. La digestión del residuo con etanol dio el compuesto del título (299 mg). Rendimiento 62,7%. punto de fusión 109-110°C (con descomposición).  $[\alpha]_D^{18}$  -26,8° (c 0,6,  $H_2O$ ).

10.

Espectro IR. ( $cm^{-1}$ ): 1485 (N-NO)

15.

Análisis elemental

Calculado para  $C_7H_{13}N_3O_6$  : C 35,74, H 5,57, N 17,87%

Hallado : C 35,92, H 5,54, N 17,65%

(c) 1-metil-1-nitroso-3-(2,3,4-tri-O-acetil- $\beta$ -D-xilopiranosil)urea

20.

Se disolvió 1-metil-1-nitroso-3-( $\beta$ -D-xilopiranosil)urea (110 mg) en una mezcla de piridina (1 ml) y anhídrido acético (1 ml) y la mezcla resultante fue dejada en reposo a temperatura ambiente para efectuar la acetilación. La mezcla de reacción fue concentrada después bajo una presión reducida para dar un residuo cristalino que se cristalizó posteriormente del etanol, dando el compuesto del título (147 mg). Rendimiento 87,0%. punto de fusión 127-127,5°C (con descomposición).  $[\alpha]_D^{20}$  -25,4° (c 0,7, cloroformo).

25.

Espectro I.R. ( $cm^{-1}$ ): 1495 (N-NO).

30.

Ejemplo 8

(a) 1-(2-cloroetil)-3-( $\beta$ -D-xilopiranosil)urea

5. Se disolvió azida de 2,3,4-tri-O-acetil- $\beta$ -D-xilo  
piranosilo (1,94 g, 6,4 mmol) en acetato de etilo (15 ml)  
y fue sometida la misma a la hidrogenación catalítica en pre  
sencia de óxido de platino (45 mg) como catalizador a tempe  
ratura ambiente durante 1 hora a una presión de hidrógeno  
inicial de 3,51 Kg por cm<sup>2</sup>, transformándose así el grupo -  
azida en grupo amino.

10. La cromatografía en capa delgada del producto de  
reacción sobre gel de sílice usando tolueno-metil etil que  
tona (1:1 en volumen) como eluyente no dio mancha a Rf 0,84  
que es la del compuesto de partida, sino una sola mancha a  
Rf 0,39.

15. Después de la retirada del catalizador por filtra  
ción, la mezcla de reacción fue lavada con acetato de etilo  
(10 ml) y se combinó el filtrado con los líquidos de lava  
do, a lo que se añadió isocianato de 2-cloroetilo (1,5 ml,  
17,7 mmol) y la mezcla resultante fue agitada durante 1,5  
horas bajo enfriamiento con hielo.

20. La cromatografía en capa delgada del producto de  
reacción sobre gel de sílice usando tolueno-metil etil que  
tona (1:1 en volumen) como eluyente dio una mancha princi  
pal a Rf 0,52 y una pequeña mancha a Rf 0,40.

25. La mezcla de reacción fue concentrada bajo una -  
presión reducida para retirar el disolvente usado dejando  
un jarabe, al que se añadió metóxido 0,1M sódico (7 ml) y  
la mezcla homogénea así formada fue dejada en reposo en un  
refrigerador para efectuar la desacetilación. El precipitado  
así depositado fue recogido por filtración para dar crist  
30. les crudos (1,25 g). La recristalización a partir de metanol

dio el compuesto del título (768 mg). Rendimiento 46,9%. punto de fusión 153-155°C (con descomposición)  $[\alpha]_D^{21} -11,0^\circ$  (c 1,1, H<sub>2</sub>O).

5. La recristalización posterior dio una muestra de pureza analítica. punto de fusión 159,5-160°C (con descomposición).

$[\alpha]_D^{20} -13,0^\circ$  (c 0,7, H<sub>2</sub>O).

(b) 1-(2-cloroetil)-1-nitroso-3-(β-D-xilopiranosil)urea

10. Se disolvió 1-(2-cloroetil)-3-(β-D-xilopiranosil)urea (314 mg, 1,2 mmol) en ácido fórmico al 99% (3 ml), al que se añadió después nitrito sódico (173 mg, 2,5 mmol) y la mezcla resultante fue agitada durante 2 horas bajo enfriamiento con hielo.

15. La cromatografía en capa delgada del producto de reacción sobre gel de sílice usando cloroformo-etanol (2:1 en volumen) como eluyente no dio mancha a R<sub>f</sub> 0,31 que es la del compuesto de partida, pero dio una mancha principal a R<sub>f</sub> 0,63.

20. A la mezcla de reacción se añadió agua (1 ml) y la mezcla, después de permanecer en reposo durante 5 minutos, fue tratada con Amberlite IR-120 (forma H<sup>+</sup>) para retirar el ion sodio de la misma. Después de una destilación bajo una presión reducida para la retirada del disolvente usado, seguido de la digestión con éter etílico, se obtuvo  
25. una masa sólida, amorfa e higroscópica (264 mg). Rendimiento 75,5%, punto de fusión 84-85°C (con descomposición). —  
 $[\alpha]_D^{22} -8,0^\circ$  (c 0,5, H<sub>2</sub>O).

Análisis elemental

Calculado para C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>Cl: C 33,87, H 4,97, N 14,81, Cl 12,50%

30. Hallado : C 34,17, H 5,10, N 14,44 Cl 12,80%

(c) 1-(2-cloroetil)-1-nitroso-3-(2,3,4-tri-O-acetil- $\beta$ -D-xilopiranosil)urea

5. Se acetiló la 1-(2-cloroetil)-1-nitroso-3-( $\beta$ -D-xilopiranosil)urea (99 mg) con anhídrido acético y piridina del mismo modo que en el Ejemplo 1(b). La cristalización a partir de una mezcla de cloroformo y n-propanol dio el compuesto del título (42 mg). Rendimiento 29,4%. punto de fusión 124,5-125°C (con descomposición).  $[\alpha]_D^{17}$  -19,02 (c 0,9, cloroformo).

10. Ejemplo 9

(a) 1-(1,3/2N-dihidrox ciclohexil)-3-metilurea

15. Se disolvió 2  $\alpha$ -amino-1  $\beta$ , 3  $\beta$ -ciclohexanodiol (378 mg) en agua (10 ml), a lo que se añadió después isocianato de metilo (0,35 ml, 2 equivalentes molares) bajo agitación y enfriamiento con hielo. Después de completar la adición, se continuó la agitación durante 1,5 horas más. La mezcla de reacción fue concentrada posteriormente bajo una presión reducida y el residuo fue recristalizado a partir de etanol para dar el compuesto del título en forma de agujas (368 mg). punto de fusión 170-173°C. La concentración del licor madre bajo una presión reducida dio otra cosecha del compuesto del título (96 mg). punto de fusión 169-172°C. Rendimiento total 464 mg (86%).

20. (b) 1-(1,3/2N-dihidrox ciclohexil)-3-metil-3-nitrosourea

25. Se disolvió 1-(1,3/2N-dihidrox ciclohexil)-3-metilurea (308 mg, 1,6 mmol) y nitrito sódico 190 mg, 2,8 mmol) en agua (5 ml), a lo que se añadió después ácido acético - glacial (1 ml) bajo agitación y enfriamiento con hielo. Después de la agitación durante 1 hora más bajo enfriamiento con hielo, se dejó en reposo la mezcla de reacción durante

30.

una noche en un refrigerador.

- Los cristales de color amarillo pálido que se depositaron a partir de la mezcla de reacción fueron recogidos por filtración para dar el compuesto del título (65 mg).
5. punto de fusión 65-67°C (con descomposición). El filtrado fue tratado con Amberlite IR-120 (forma H<sup>+</sup>) para la retirada del catión sodio y posteriormente destilados bajo una presión reducida para la retirada del disolvente usado, dejando un residuo cristalino. El residuo fue digerido con etanol -
10. para dar otra cosecha del compuesto del título (203 mg) en forma de cristales amarillo pálido. punto de fusión 64-65°C (con descomposición). Rendimiento total 268 mg (75,4%). Espectro IR. (cm<sup>-1</sup>): 1715 (amida I), 1545 (amida II), 1475 (N-NO).
15. Análisis elemental  
Calculado para C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: C 44,23, H 6,96, N 19,34%  
Hallado : C 44,61, H 6,69, N 18,77%
- (c) 1-(1,3-di-O-acetil-1,3/2N-dihidrox ciclohexil)-3-metil-3-nitrosourea
20. Se disolvió 1-(1,3/2N-dihidrox ciclohexil)-3-metil-3-nitrosourea (105 mg) en una mezcla de anhídrido acético - (1 ml) y piridina (1 ml) y la mezcla resultante fue dejada en reposo durante la noche a temperatura ambiente. Después de tratar la mezcla de reacción como en el Ejemplo 1(b), el
25. residuo cristalino obtenido fue digerido con éter etílico - para dar el compuesto del título (123 mg). Rendimiento 84,5% punto de fusión 119-120°C (con descomposición).

Ejemplo 10

- (a) 1-(2-cloroetil)-3-(1,3/2N-dihidrox ciclohexil)urea
30. Se suspendió 2 $\alpha$ -amino-1 $\beta$ ,3 $\beta$ -ciclohexanodiol -

(557 mg) en 2-metoxietanol (30 ml) conteniendo metil cello-  
solve y se añadió a la mezcla resultante isocianato de 2-clo-  
roetilo (1 ml, 2,7 equivalentes molares) en pequeñas por-  
ciones bajo agitación y enfriamiento con hielo. Se continuó  
5. la agitación durante 1,5 horas más para dar una solución --  
transparente que fue concentrada posteriormente bajo una pre-  
sión reducida, dando un residuo cristalino. La recristali-  
zación a partir de una mezcla de metanol y n-propanol dio  
el compuesto del título (670 mg). Rendimiento 67%. punto de  
10. fusión 125-126,5°C. (con descomposición).

(b) 1-(2-cloroetil)-3-(1,3/2N-dihidroxiciclohexil)-1-nitro-  
urea

Se disolvió 1-(2-cloroetil)-3-(1,3/2N-dihidroxi-  
ciclohexil)urea (426 mg, 1,8 mmol) en ácido fórmico al 99%  
15. (6 ml), a lo que se añadió después nitrito sódico (204 mg,  
3,0 mmol) bajo agitación y enfriamiento con hielo y la mez-  
cla resultante fue agitada durante 2 horas más bajo enfria-  
miento con hielo.

El producto de la reacción era una solución de co-  
20. lor amarillo y transparente y su cromatografía de capa del-  
gada sobre gel de sílice usando cloroformo-etanol (6:1 en -  
volamen) como eluyente no dio mancha a Rf 0,51 que es la del  
compuesto de partida, sino una mancha principal a Rf 0,71.

A la mezcla de la reacción se añadió agua (2 ml)  
25. y la mezcla resultante, después de permanecer en reposo du-  
rante 5 minutos, fue tratada con Amberlite IR-120 (forma H<sup>+</sup>)  
para la retirada del catión sodio y posteriormente destila-  
da bajo una presión reducida para la retirada del disolven-  
te usado, dejando un residuo. La recristalización a partir  
30. de una mezcla de etanol y éter etílico dio el compuesto del

título (281 mg) en forma de cristales de color amarillo pálido. Rendimiento 58,7%. punto de fusión 125-125,5°C (con descomposición).

Espectro IR. ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1700 (amida I), 1555 (amida II), 1500 (N-NO).

5.

Análisis elemental

Calculado para  $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_4\text{Cl}$ : C 40,68, H 6,07, N 15,82, Cl 13,34%

Hallado : C 40,51, H 5,87, N 15,70, Cl 13,13%

(c) 1-(2-cloroetil)-3-(1,3-di-O-acetil-1,3/2N-dihidroxiciclohexil)-1-nitrosourea

10.

Se disolvió 1-(2-cloroetil)-3-(1,3/2N-dihidroxiciclohexil)-1-nitrosourea (116 mg) en una mezcla de anhídrido acético (1 ml) y piridina (1 ml) y la mezcla resultante fue dejada en reposo durante la noche a temperatura ambiente. -

15.

La mezcla de reacción fue destilada posteriormente bajo una presión reducida para retirar el disolvente usado, dejando un residuo cristalino que fue digerido con etanol para dar el compuesto del título (132 mg). Rendimiento 86,4%. punto de fusión 151-152°C (con descomposición).

20.

Ejemplo 11

1-( $\beta$ -D-mannopiranosil)-3-metil-3-nitrosourea

Se disolvió 1-( $\beta$ -D-mannopiranosil)-3-metil-urea (200 mg) en una mezcla de 1,5 ml. de ácido acético glacial a 3,5 ml. de agua, y la solución resultante fue mezclada con 99 mg. de nitrito sódico. La mezcla así obtenida fue agitada durante 3 horas a temperatura ambiente para efectuar la nitrosación. La mezcla de reacción fue tratada con Amberlite IR-120 (forma  $\text{H}^+$ ) para retirar el catión sodio de la misma. La mezcla de reacción así tratada fue concentrada después - por destilación bajo presión reducida a una temperatura de

30.

menos de 30°C para retirar el disolvente, con lo que se depositó un producto cristalino. Este producto cristalino fue recogido por filtración y lavado con n-propanol, dando 180 mg. del compuesto del título. Rendimiento 78%. punto de fusión 103°C (con descomposición).  $[\alpha]_D^{26} -12,62$  (c 0,99, H<sub>2</sub>O).

5.  $[\alpha]_D^{26} -12,62$  (c 0,99, H<sub>2</sub>O).

Análisis elemental

Calculado para C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>: C 36,23, H 5,70, N 15,84%

Hallado : C 35,92, H 5,70, N 15,67%

Ejemplo 12

10. Metil 2,6-didesoxi-2-(N'-metil-N'-nitroso-ureido)-β-D-glucopiranosido

Se disolvió metil 2,6-didesoxi-2-(N'-metil-ureido)-β-D-glucopiranosido (124 mg) de la fórmula:



20. en una mezcla de 0,5 ml. de ácido acético glacial y 2,5 ml. de agua, y la solución resultante fue mezclada con 55 mg. de nitrito sódico a temperatura ambiente y bajo agitación para efectuar la nitrosación. La mezcla de reacción así obtenida fue dejada entonces en reposo durante la noche en un refrigerador, con lo que se depositó un producto cristalino.

25. Este producto cristalino fue recogido por filtración y posteriormente lavado con etanol, dando 80 mg. de metil 2,6-didesoxi-2-(N'-metil-N'-nitroso-ureido)-β-D-glucopiranosido -- que era el producto deseado. Se trató entonces el licor

30. madre con Amberlite IR-120 (forma H<sup>+</sup>) para retirar el ion sodio, y el licor madre así tratado fue concentrado por desti-

lación del disolvente bajo presión reducida. La cristalización del residuo a partir de etanol dio 45 mg. del producto deseado como segunda cosecha. Rendimiento 125 mg (90%).  $[\alpha]_D^{28} - 14^\circ$  (c 0,52, H<sub>2</sub>O).

5. Análisis elemental

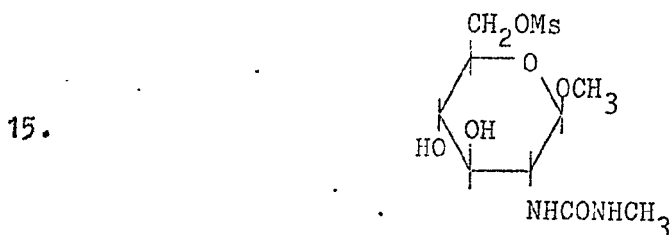
Calculado para C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>: C 41,06, H 6,51, N 15,96%

Hallado : C 41,03, H 6,42, N 16,00%

Ejemplo 13

10. Metil 2-desoxi-6-O-metil-2-(N'-metil-N'-nitrosoureido)-β-D-glucopiranosido

Se disolvió metil 2-desoxi-6-O-metil-2-(N'-metilureido)-β-D-glucopiranosido (400 mg) de la fórmula:



20. en 50 ml. de agua, y la solución acuosa resultante fue ajustada al pH 3 por adición de 2 ml. de ácido acético. La solución acuosa acidificada fue mezclada con 120 mg. de nitrito sódico y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche para efectuar la nitrosación. La mezcla de reacción fue tratada con Amberlite IR-120 (forma H<sup>+</sup>) para retirar el ion sodio de la misma. La mezcla de reacción fue posteriormente evaporada bajo una presión reducida a una temperatura inferior a 25°C. El residuo fue cristalizado a partir de etanol para dar 350 mg. del compuesto del título, punto de fusión 131-132°C (con descomposición).  $[\alpha]_D^{20} - 14^\circ$  (c 0,5, dimetilsulfóxido).

30. Análisis elemental

Calculado para  $C_{10}H_{19}N_3SO_9$ : C 33,61, H 5,35, N 11,75, S 8,97%

Hallado : C 33,87, H 5,36, N 11,44, S 8,73%

Ejemplo 14

(a) 1-(2-cloroetil)-3-(1N,3,5/2,4,6-pentahidroxiciclohexil)urea

5.

Se enfrió una solución de escilo-inosamina (551 mg) en agua (20 ml) en un baño de hielo. A esta solución fría se añadió 0,6 ml. (2,3 equivalentes molares) de isocianato de 2-cloroetilo en pequeñas porciones bajo enfriamiento —

10.

con hielo y agitación. La mezcla así obtenida fue agitada durante 2 horas más para completar la reacción. Se depositó un producto cristalino que fue retirado de la mezcla de reacción por filtración y lavado con etanol para dar 432 mg del compuesto del título en forma de cristales de un punto de

15.

fusión de 195-197°C (con descomposición). El filtrado del que fue retirado dicho producto cristalino fue concentrado posteriormente por evaporación del disolvente bajo una presión reducida, y el residuo así obtenido fue digerido con un volumen de etanol. Se obtuvieron 357 mg. del compuesto

20.

del título como segunda cosecha. Rendimiento total 90% — (789 mg). Espectro IR. (en KBr): 1625 (C=O) y 1580  $cm^{-1}$  — (NH, amida II).

Análisis elemental

Calculado para  $C_9H_{17}N_2O_6Cl$  : C 37,97, H 6,02, N 9,84, Cl 12,45%

25.

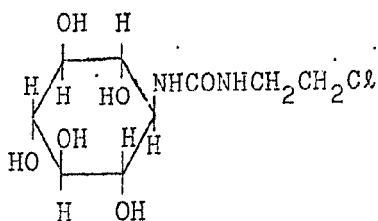
Hallado : C 37,96, H 5,78, N 9,76, Cl 12,71%

(b) 1-(2-cloroetil)-1-nitroso-3-(1N,3,5/2,4,6-pentahidrociclohexil)urea

Se disolvió 1-(2-cloroetil)-3-(1N,3,5/2,4,6-pentahidroxiciclohexil)urea (741 mg; 2,6 mmol) de la fórmula:

30.

.../...



5. en 25 ml. de ácido fórmico al 99%, y a la solución resultante se añadieron 262 mg (3,8 mmol) de nitrito sódico en pequeñas porciones, La mezcla así obtenida fue agitada durante 2 horas bajo enfriamiento con hielo para completar la nitrosación. La mezcla de reacción fue mezclada con 2 ml.
10. de agua, dejada en reposo durante 5 minutos y posteriormente tratada con Amberlite IR-120 para la retirada del catión sodio. La mezcla así tratada fue concentrada hasta la sequedad por evaporación del disolvente bajo una presión reducida, dejando un residuo cristalino. Este residuo fue digerido con etanol para dar 636 mg. del compuesto del título en forma de cristales de color amarillo pálido. Rendimiento 77,9%. punto de fusión 140-142°C (con descomposición).
15. Espectro IR. 1705 (amida I), 1555 (amida II) y 1500 cm<sup>-1</sup> (N-NO).
20. Análisis elemental  
 Calculado para C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>Cl: C 34,46, H 5,14, N 13,40, Cl 11,30%  
 Hallado : C 34,66, H 5,15, N 15,50, Cl 11,50%
- (c) 1-(2-cloroetil)-1-nitroso-3-(2,3,4,5,6-penta-O-acetil-1N,3,5/2,4,6-pentahidroxíciclohexasil)urea
25. Se acetiló 1-(2-cloroetil)-1-nitroso-3-(1N,3,5/2,4,6-penta-hidroxíciclohexasil)urea (116 mg) del mismo modo que en el ejemplo 1(b) por reacción con anhídrido acético en piridina. El producto de acetilación fue cristalizado a partir de etanol, dando 171 mg. del compuesto del título en forma
- 30.

de cristales de color amarillo pálido. Rendimiento 88,3% - punto de fusión 205,5-209°C (con descomposición).

Análisis elemental

Calculado para  $C_{19}H_{26}O_{12}N_3Cl$ : C 43,56, H 5,00, N 8,02, Cl 6,77%

5.

Hallado : C 43,58, H 4,97, N,7,79, Cl 6,75%

Ejemplo 15

(a) 1-( $\beta$ -D-maltosil)-3-metilurea

10. A una solución de 2,5 g. de 2,3,6,2',3',4',6'-hepta-0-acetil- $\beta$ -D-maltosilamina (preparada a partir de  $\beta$ -D-maltosilamina por el método de A. Bertho del "ann# 562, 229 (1949) en 40 ml. de dioxano se añadió lentamente 0,7 ml. de isocianato de metilo bajo enfriamiento con hielo y agitación. La mezcla fue agitada durante 3 horas más y la mezcla de reacción fue concentrada bajo una presión reducida. La cristalización del residuo a partir de isopropanol dio 2,33 g. de hepta-0-acetato de 1-( $\beta$ -D-maltosil)-3-metilurea. Este compuesto (2,0 g.) fue disuelto en 50 ml. de metanol saturado de amoníaco a 0°C, y la mezcla fue dejada en reposo durante 2 días a temperatura ambiente para completar la reacción. La mezcla de reacción fue concentrada bajo una presión reducida, y la cristalización del residuo a partir de metanol-etanol dio el compuesto del título. Rendimiento 665 mg (57,8%), punto de fusión 90-92°C.  $[M]_D^{22,5} + 70,0^{\circ}$  (c 0,5, H<sub>2</sub>O).

15.

20.

Espectro IR. 1660 y 1570  $cm^{-1}$  (ureido).

25.

(b) 1-( $\beta$ -D-maltosil)-3-metil-3-nitrosourea

30. Se disolvió 1-( $\beta$ -D-maltosil)-3-metilurea (300 mg.) en una mezcla de 2 ml. de agua y 0,5 ml. de ácido acético glacial, y a la solución resultante se añadieron lentamente 100 mg. de nitrito sódico bajo enfriamiento con hielo y agitación. La solución fue agitada durante la noche bajo enfriamiento con agua para completar la nitrosación. La mezcla de reacción fue tratada con una resina de intercam-

bio catiónico. Amberlite IR-120 para la retirada del ion sodio y fue concentrada posteriormente bajo una presión reducida. La cristalización del residuo a partir de metanol-éter etílico dio el compuesto del título. Rendimiento 293 mg (91,0%). punto de fusión 128°C (descomposición con espumación).  $[\alpha]_D^{21} + 90^\circ$  (c 0,5, agua).

Espectro IR: 1730, 1550 (ureído) y 1490  $\text{cm}^{-1}$  (nitrosamina)

Ejemplo 16

(a) 1-(2-cloroetil)-3-( $\beta$ -D-maltosil)urea

10. Se repitió el proceso del Ejemplo 15(a) usando 2,3,6,2',3',4',6'-hepta-O-acetil- $\beta$ -D-maltosilamina y isocianato de 2-cloroetilo. Se obtuvo el compuesto del título con rendimiento del 46,1%. punto de fusión 108°C (con descomposición).

15. (b) 1-(2-cloroetil)-3-( $\beta$ -D-maltosil)-1-nitrosourea

A una solución de 500 mg. de 1-(2-cloroetil)-3-( $\beta$ -D-maltosil)urea en 3 ml. de ácido fórmico acuoso al 99% se añadieron lentamente 150 mg. de nitrito sódico bajo enfriamiento con hielo y agitación. La mezcla fue agitada durante 2 horas y la mezcla de reacción fue tratada posteriormente con Amberlite IR-120 (forma  $\text{H}^+$ ) para retirar el catión sodio. Después de la retirada de la resina de intercambio catiónico por filtración a partir de la mezcla de reacción, el filtrado fue concentrado bajo una presión reducida. La cristalización del residuo a partir de metanol-isopropanol dio el compuesto nitroso del título. Rendimiento 227 mg. (52,0%). punto de fusión 96°C (descomposición con espumación).  $[\alpha]_D^{23} + 60^\circ$  (c 0,5, agua). Espectro IR: 1730, 1540 (ureído) y 1505  $\text{cm}^{-1}$  (nitrosamina).

30. Ejemplo 17

(a) 1-( $\beta$ -D-lactosil)-3-metilurea

Se repitió el proceso del Ejemplo 15(a) usando 2,3,6,2',3',4',6'-hepta-0-acetil- $\beta$ -D-lactosilamina e isocianato de metilo. Se obtuvo el compuesto del título.

5. (b) 1-( $\beta$ -D-lactosil)-3-metil-3-nitrosourea

A una solución de 500 mg. de 1-( $\beta$ -D-lactosil)-3-metil-urea en una mezcla de 5 ml. de agua y 0,5 ml. de ácido acético glacial se añadieron lentamente 150 mg. de nitrito sódico bajo enfriamiento con hielo y agitación. La mezcla fue agitada durante la noche bajo enfriamiento con agua, y la mezcla de reacción fue tratada con Amberlite IR-120 (forma  $H^+$ ) para la retirada del catión sodio. Después de la filtración de la mezcla de reacción para retirar la resina, la solución de reacción (es decir, el filtrado) —  
10. fue concentrada bajo una presión reducida. La cristalización del residuo a partir de metanol-etanol dio el compuesto del título en forma de cristales puros. Rendimiento 440 mg (82,0%). punto de fusión 175°C (descomposición con espumación).  $[\alpha]_D^{23} + 4,0^\circ$  (c 0,5, agua). Espectro IR: 1725, 1540 (ureido) y 1485  $cm^{-1}$  (nitrosamina).  
15. 20.

Ejemplo 18

(a) 1-(2-cloroetil)-3-( $\beta$ -D-lactosil)urea

Se siguió el proceso del Ejemplo 15(a) usando 2,3,6,2',3',4',6'-hepta-0-acetil- $\beta$ -D-lactosilamina e isocianato de 2-cloroetilo. Se obtuvo el compuesto del título. punto de fusión 119-120°C.  
25.

(b) 1-(2-cloroetil)-3-( $\beta$ -D-lactosil)-1-nitrosourea

A una solución de 500 mg. de 1-(2-cloroetil)-3-( $\beta$ -D-lactosil)urea en 300 ml. de ácido fórmico acuoso al 99% se añadieron lentamente 150 mg. de nitrito sódico bajo  
30.

- enfriamiento con hielo y agitación. La mezcla fue tratada posteriormente del mismo modo que en el Ejemplo 17, dando el compuesto del título que precede. Rendimiento 290 mg (54,5%). punto de fusión 129°C (descomposición con espumación).  $[\alpha]_D^{22,5} + 4,0^\circ$  (c 0,5, agua).
5. Espectro IR: 1735, 1540 (ureido) y 1500  $\text{cm}^{-1}$  (nitrosamina).

Ejemplo 19

(a) N-carbamoyl-N'-(2-cloroetil)-D-glucosaminol

10. Se mezcló una solución de 500 mg. de D-glucosaminol en 8 ml. de agua con 1,5 ml. (5 proporciones molares) de isocianato de 2-cloroetilo bajo agitación y enfriamiento con agua. La mezcla fue agitada durante un día bajo enfriamiento con agua. La mezcla de reacción fue filtrada — bajo succión para retirar la materia sólida comprendiendo
15. los subproductos. El filtrado fue mezclado con 12 ml. de una resina de intercambio catiónico, Amberlite IR-120 (forma  $\text{H}^+$ ) y fue separado posteriormente de la resina por filtración. El filtrado fue concentrado bajo una presión reducida, y el residuo fue recogido en un volumen de metanol.
20. La adición de éter etílico a la solución metanólica provocó el depósito de un sólido gelatinoso. Este sólido incoloro fue disuelto en una solución de metóxido sódico en metanol, que fue almacenada posteriormente durante un día bajo enfriamiento con hielo, y mezclada posteriormente con Amberlite IR-120 (forma  $\text{H}^+$ ). Cuando alcanzó la mezcla un valor pH de 4, la misma fue filtrada para retirar la resina.
25. El filtrado fue concentrado bajo una presión reducida, dejando el residuo que fue cristalizado posteriormente a partir de etanol. El compuesto del título en forma de cristales
30. fue obtenido con un rendimiento de 360,3 mg (45,1%). punto

de fusión 124-125°C,  $[\alpha]_D^{24}$  (c 1,0, metanol).

Espectro IR: 1620 (amida I) y 1580  $\text{cm}^{-1}$  (amida II).

(b) N-carbamoil-N'-(2-cloroetil)-N'-nitroso-D-glucosaminol

5. Se mezcló una solución de 50 mg. de N-carbamoil-N'-(2-cloroetil)-D-glucosaminol en 1 ml. de ácido acético - glaciel con 27 mg. (2,25 proporciones molares) de nitrito sódico bajo enfriamiento con hielo y agitación, y la mezcla fue agitada durante 4 horas bajo enfriamiento con hielo para completar la nitrosación. La mezcla de reacción fue filtrada bajo succión para retirar la materia sólida comprendiendo los subproductos. El filtrado fue mezclado con 2 ml. de Amberlite IR-120 (Forma H<sup>+</sup>). Cuando alcanzó la mezcla un valor pH de 1, la misma fue filtrada para retirar la resina.
10. El filtrado fue secado por congelación, dando el compuesto nitroso del título. Rendimiento 31 mg (56,3%). punto de fusión 73-74°C.  $[\alpha]_D^{20} + 22,8^\circ$  C (c 0,4, metanol). Espectro IR: 1710 (amida I), 1540 (amida II) y 1490  $\text{cm}^{-1}$  -- (grupo N-nitroso).
- 15.

20. Análisis elemental

Calculado para  $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{O}_7\text{N}_3\text{Cl}$ : C 34,24, H 5,74, N 13,31, Cl 11,23%

Hallado : C 33,22, H 5,45, N 12,52, Cl 10,79%

Ejemplo 20

(a) (N-carbamoil-N'-metil)-O-(O-carbamoil-N'-metil)etanolamina

25. A una solución de 10 ml. de etanolamina en 40 ml. de metanol se añadieron gradualmente 24 ml. (2,5 proporciones molares) de isocianato de metilo en un baño de hielo. La mezcla fue agitada durante 3 horas para depositar un producto cristalino. La totalidad de la mezcla fue almacenada durante la noche en un refrigerador y posteriormente fue filtrada,
- 30.

dando el compuesto del título en forma de cristales de color blanco. Rendimiento 11,11 g. (38,3%). punto de fusión - 133-134°C.  $[\alpha]_D^{22} -42$  (c 1,0, H<sub>2</sub>O).

Espectro IR: 1700 (éster), 1630 (C=O amida I) y 1590 cm<sup>-1</sup>

5. (amida II).

Análisis elemental

Calculado para C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> : C 41,14, H 7,48, N 23,99%

Hallado : C 41,25, H 7,32, N 24,16%

(b) (N-carbamoil-N'-metil-N<sup>o</sup>-nitroso)-(O-carbamoil-N-metil)-

10. etanolamina

A una solución de 2 g. de (N-carbamoil-N'-metil)-O-(O-carbamoil-N-metil)-etanolamina en 2 ml. de ácido acético glacial se añadió lentamente una solución de 1,73 g. (2,2 -- proporciones molares) de nitrito sódico en 45 ml. de agua en un baño de hielo. La mezcla fue agitada durante 1 hora para completar la nitrosación. La mezcla de reacción fue filtrada para retirar los cristales de color blanco depositados. El - filtrado fue mezclado con 50 ml. de una resina cambiadora de cationes, Amberlito IR-120 (forma H<sup>+</sup>). Cuando alcanzó la mezcla un valor pH de 2, la misma fue filtrada para retirar la resina. El filtrado fue concentrado hasta la sequedad por evaporación del disolvente por debajo de 30°C bajo una presión reducida. El residuo fue cristalizado a partir de acetona para dar agujas de color amarillo. La recristalización de los cristales a partir de metanol dio el compuesto deseado del - título. Rendimiento 1,694 g. (72,7%). punto de fusión 97°C - (descomposición con espumación).  $[\alpha]_D^{22} -0,42$  (c, 1,0, metanol). Espectro IR: 1730 (éster y amida I), 1530 (amida II) y - - 1480 cm<sup>-1</sup> (grupo N-nitroso).

20. Análisis elemental

Calculado para  $C_6H_{12}N_4O_4$  : C 35,29, H 5,93, N 27,44%

Hallado : C 35,45, H 5,85, N 27,75%

Ejemplo 21

5. (a) (N-carbamoil-N'-2-cloroetil)-(O-carbamoil-N'-2-cloroetil)-etanolamina

Se repitió el proceso del Ejemplo 20(a) usando 2 ml. de etanolamina y 4 ml. de isocianato de 2-cloroetilo. - Se obtuvo el compuesto del título con un rendimiento de 1,999 g. (22,4%). punto de fusión 124-126°C.  $\chi_D^{24} + 64^2$  (c 1,0, acetona).

10.

Espectro IR: 1700 (éster), 1630 (amida I) y 1590  $cm^{-1}$  (amida II).

Análisis elemental

Calculado para  $C_8H_{15}O_3N_3Cl_2$ : C 35,31, H 5,56, N 15,44, Cl 26,05%

15.

Hallado : C 35,54, H 5,52, N 15,36, Cl 26,07%

- (b) (N-carbamoil-N'-2-cloroetil-N'-nitroso)-(O-carbamoil-N'-2-cloroetil)-etanolamina

20. A una solución de 200 mg. de (N-carbamoil-N'-2-cloroetil)-(O-carbamoil-N'-2-cloroetil)-etanolamina del Ejemplo 20(b) en 4 ml. de ácido acético glacial se añadieron lentamente 200 mg. (3,9 proporciones molares) de nitrito sódico en un baño de hielo. La mezcla fue agitada durante 2 horas - bajo enfriamiento con hielo para completar la nitrosación. - La mezcla de reacción fue filtrada para retirar la materia -
25. insoluble, y el filtrado fue mezclado con 14 ml. de Amberlite IR-120 (forma  $H^+$ ). Cuando alcanzó la mezcla un valor pH -
30. de 1, la misma fue filtrada para retirar la resina. El filtrado fue concentrado bajo una presión reducida y el residuo oleoso resultante fue cristalizado a partir de una mezcla de cloroformo e isopropanol para dar el compuesto del título en -

forma de cristales de color amarillo. Rendimiento 149,7 mg. (67,6%). punto de fusión 64-65°C.  $[\alpha]_D^{20} + 4^\circ$  (c 0,5, metanol). Espectro IR: 1700 (éster y amida I), 1530(amida II) y 1490  $\text{cm}^{-1}$  (grupo N-nitroso).

5.

Análisis elemental

Calculado para  $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_4\text{N}_4\text{Cl}_2$ : C 31,90, H 4,69, N 18,61, Cl 23,55%  
Hallado : C 32,21, H 4,69, N 18,32, Cl 23,34%

Ejemplo 22

(a) 1-(2,3,4-tri-O-acetil-6-O-tosil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-3-metilurea

10.

Se mezcló una suspensión de 1-( $\beta$ -D-glucopiranosil)-3-metilurea (3,23 g, 13,7 mmol) en piridina (50 ml) con una solución de cloruro de tosilo (3,12 g, 16,4 mmol) en piridina (6 ml), y la mezcla fue agitada durante 18,5 horas a 5°C bajo enfriamiento con hielo y luego durante 43 horas más a temperatura ambiente, seguido de la adición de otro volumen de la solución de cloruro de tosilo (1,40 g, 7,3 mmol) en 3 ml. de piridina. La mezcla fue agitada durante 23 horas más. La cromatografía en capa delgada de la mezcla de reacción sobre gel de sílice usando cloroformo-metanol (2:1 en volumen) como eluyente no dio mancha a  $R_f$  0,43 que es el del compuesto de partida, sino que dio una mancha a  $R_f$  0,75.

15.

20.

25.

30.

La mezcla de reacción fue vertida en 800 ml. de agua helada y almacenada durante la noche al frío. Se depositó una fase siruposa, y la capa acuosa superior fue retirada por decantación y concentrada hasta la sequedad bajo una presión reducida. El residuo fue sometido posteriormente a la acetilación por reacción con anhídrido acético en piridina, dando de este modo 5,47 g. de un jarabe. Este jarabe fue sometido a la cromatografía de columna con 100 g. de gel de sílice

y usando benceno-isopropanol (10:1 en volumen) como eluyente. Las fracciones del eluado que dieron una sola mancha a Rf 0,39 fueron combinadas entre sí y concentradas hasta la sequedad por evaporación del disolvente bajo una presión reducida. La cristalización del residuo a partir de n-propanol dio el compuesto del título. Rendimiento 2,20 g. (31,1%). punto de fusión 118,5-120°C.  $[\alpha]_D^{20} + 20,1^{\circ}$  (c 2,45, cloroformo).

(b) 1-(2,3,4-tri-O-acetil-6-desoxi-6-yodo-β-D-glucopiranosil)-3-metilurea

10. Se mezcló una solución de 2,38 g (4,6 mmol) de 1-(2,3,4-tri-O-acetil-6-O-tosil-β-D-glucopiranosil)-3-metilurea en 15 ml. de dioxano con 6,64 g. (44,3 mmol) de azida de sodio, y la mezcla fue agitada a 100°C durante 3 horas y posteriormente enfriada a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue vertida en una mezcla de 100 ml. de cloroformo y 20 ml. de agua bajo agitación. La capa de cloroformo fue lavada con solución acuosa saturada de cloruro sódico, con tiosulfato sódico acuoso al 20% y posteriormente con agua, seguido del secado sobre sulfato sódico anhidro. La capa de cloroformo así tratada fue concentrada posteriormente hasta la sequedad bajo una presión reducida, dejando 3,90 g. de un sólido amorfo como residuo. Este sólido fue sometido a la cromatografía de columna con 100 g. de gel de sílice usando benceno-n-propanol (10:1 por volumen) como eluyente. Las fracciones del eluado que dieron una sola mancha a Rf 0,46 fueron combinadas entre sí y concentradas hasta la sequedad por evaporación del disolvente bajo una presión reducida. El residuo fue recogido en un volumen de metanol, seguido de la adición de un doble volumen de agua, con lo que se depositó el compuesto del título en forma de cristales. Rendimiento 1,47 g.

(67,6%). punto de fusión 144-147°C  $\alpha_D^{27} + 2,4^\circ$  (c 1,4, clo-  
roformo).

(c) 1-(2,3,4-tri-O-acetil-6-desoxi- $\beta$ -D-glucopiranosil)-  
3-metilurea

5. Se disolvió 1-(2,3,4-tri-O-acetil-6-desoxi-6-yodo-  
( $\beta$ -D-glucopiranosil)-3-metilurea (561 mg) en 20 ml. de aceta-  
to de etilo y fue sometida a la hidrogenación catalítica du-  
rante 2 horas en presencia de 7 ml. de Amberlite IR-45 (for-  
ma OH<sup>-</sup>) y en presencia de catalizador de níquel Raney a tem-  
peratura ambiente a una presión de hidrógeno inicial de 3,4  
Kg/cm<sup>2</sup>, transformándose así el grupo azido en grupo amino.

10. La cromatografía en capa delgada de la mezcla de -  
reacción sobre gel de sílice usando benceno-isopropanol (6:1  
en volumen) como eluyente no dio mancha a Rf 0,39 que es la  
del compuesto de partida, sino que dio una sola mancha a Rf  
15. 0,32.

- Después de la retirada del catalizador y la resina  
de intercambio iónico por filtración, la mezcla de reacción  
(es decir, el filtrado) fue concentrada hasta la sequedad --  
20. bajo una presión reducida. La recristalización del residuo -  
cristalino resultante a partir de etanol dio el compuesto del  
título. Rendimiento 341 mg. (70,3%). punto de fusión 180-  
182,5°C.  $\alpha_D^{22} + 22,4^\circ$ . (c 0,56, cloroformo).

(d) 1-(6-desoxi- $\beta$ -D-glucopiranosil)-3-metilurea

25. Se mezcló una solución de 1,42 g. de 1-(2,3,4-tri-  
O-acetil-6-desoxi- $\beta$ -D-glucopiranosil)-3-metilurea en 6 ml de  
metanol con 1 ml de metóxido 1N sódico en metanol, y la mez-  
cla fue dejada en reposo durante 22 horas a temperatura am-  
biente.

30. La mezcla de reacción fue neutralizada por adición

de una resina de intercambio catiónico, Amberlite IR-120 (forma  $H^+$ ), liberada de la resina por filtración y posteriormente concentrada en un residuo siruposo por evaporación del disolvente bajo una presión reducida. La cristalización del residuo a partir de etanol dió el compuesto del título. Rendimiento 0,66 g. (73,1%). punto de fusión 194-196°C.  $[\alpha]_D^{28} -23,92$  (c 1,0, agua).

(e) 1-(6-desoxi- $\beta$ -D-glucopiranosil)-3-metil-3-nitrosourea

Se disolvió 1-(6-desoxi- $\beta$ -D-glucopiranosil)-3-metilurea (617 mg. 2,8 mmol) y nitrito sódico (242 mg. 3,6 mmol) en 4 ml. de agua, y a la solución resultante se añadió 0,5 ml. de ácido acético glacial bajo enfriamiento con hielo y agitación. La mezcla fue agitada durante 1 hora bajo enfriamiento con hielo y posteriormente almacenada durante la noche en un refrigerador para completar la nitrosación.

La mezcla de reacción fue tratada con Amberlite IR-120 (forma  $H^+$ ) para la retirada del catión sodio y posteriormente fue concentrada hasta la sequedad por evaporación del disolvente bajo una presión reducida. La digestión del residuo cristalino resultante con etanol dió el compuesto nitroso del título. Rendimiento 516 mg. (71,3%). punto de fusión 76-77°C (con descomposición).  $[\alpha]_D^{27} -24,02$  (c 1,1, agua). Espectro IR (en KBr): 1745 (C=O, amida I), 1535 (C-NH, amida II) y 1470  $cm^{-1}$  (N=O).

25. Análisis elemental

Calculado para  $C_8H_{15}N_3O_6 \cdot 1/2H_2O$ : C 37,21, H 6,25, N 16,27%  
Hallado : C 36,94, H 6,11, N 16,66%

Ejemplo 23

(a) 1-(2-cloroetil)-3-(6-desoxi- $\beta$ -D-glucopiranosil)urea

30. Se mezcló una solución de 234 mg. (0,91 mmol) de 1-(6-desoxi- $\beta$ -D-glucopiranosil)-3-metil-3-nitrosourea en 2 ml.

- de agua con una solución de 401 mg. (3,5 mmol) de clorhidru-  
ro de 2-cloroetilamina y 0,5 ml. (3,3 mmol) de trietilamina  
en 3 ml. de etanol acuoso al 50%. La mezcla fue agitada du-  
rante 2 horas a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción  
5. fue pasada a través de una columna (10 x 160 mm) de Amberlite  
IRA-400 (forma OH<sup>-</sup>), que fue lavada posteriormente con agua.  
El efluente fue concentrado hasta la sequedad bajo una pre-  
sión reducida, y el residuo cristalino así obtenido fue some-  
tido a la cromatografía en una columna (8 x 350 mm) de gel  
10. del sílice (8 g.) usando cloroformo-metanol (5:2 en volumen)  
como eluyente. Las fracciones del eluado que dieron una sola  
mancha a Rf 0,50 fueron combinadas entre sí y concentradas -  
hasta la sequedad por evaporación del disolvente bajo una --  
presión reducida. La recristalización del residuo a partir -  
15. de acetona dio el compuesto del título. Rendimiento 98 mg. -  
(37,7%). punto de fusión 130-132°C  $[\alpha]_D^{24} -25,5^{\circ}$  (c 0,5, agua).  
(b) 1-(2-cloroetil)-3-(6-desoxi- $\beta$ -D-glucopiranosil)-1-  
nitrosourea  
Se mezcló una solución de 193 mg (0,67 mmol) de --  
20. 1-(2-cloroetil)-3-(6-desoxi- $\beta$ -D-glucopiranosil)urea en 1,5 ml.  
de ácido fórmico acuoso al 99% con 99 mg. de nitrito sódico  
bajo enfriamiento con hielo y agitación. La mezcla fue agita-  
da durante 3 horas bajo enfriamiento con hielo para completar  
la nitrosación. La mezcla de reacción fue mezclada con 0,5 ml.  
25. de agua y posteriormente dejada en reposo durante 15 minutos,  
seguido del tratamiento con Amberlite IR-120 (forma H<sup>+</sup>) para  
la retirada del catión sodio. La mezcla de reacción fue con-  
centrada posteriormente en un residuo siruposo por evapora-  
ción del disolvente bajo una presión reducida. El jarabe fue  
30. sometido a la cromatografía en una columna (8 x 300 mm) de

gel de sílice (7 g.) y usando cloroformo-metanol (4:1 en volumen). Las fracciones del eluado que dieron una sola mancha a Rf 0,58 fueron combinadas entre sí y concentradas hasta la sequedad bajo una presión reducida, dando 145 mg. (72,3%) del compuesto nitroso del título bajo la forma de un sólido vítreo pero higroscópico de color amarillo pálido.  $[\alpha]_D^{26} -5,6^{\circ}$  (c 0,8, agua).

El compuesto nitroso del título que precede (75 mg.) fue acetilado por reacción con anhídrido acético en piridina. La mezcla de reacción de la acetilación fue concentrada hasta la sequedad bajo una presión reducida, dejando un residuo cristalino. La digestión de este residuo con isopropanol dio 57 mg. de 1-(2-cloroetil)-3-(2,3,4-tri-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-1-nitrosourea en forma de cristales. Rendimiento 53,4% punto de fusión 143-144°C.

#### Ejemplo 24

#### Tetra-N-(N'-metil-N'-nitroso)carbamoil-ribostamicina

Se disolvió tetra-N-(N'-metil)carbamoil-ribostamicina (1,0 g.) en 30 ml. de agua enfriada con hielo, y la solución resultante fue mezclada con 0,6g. de nitrito sódico. A la mezcla así obtenida que se presentaba bajo la forma de una solución fue añadido, gota a gota, ácido acético glacial (2,0 ml) bajo enfriamiento con hielo y agitación. La mezcla fue agitada constantemente durante 2 horas aproximadamente y posteriormente mantenida a 0°C durante la noche para completar la nitrosación. La solución de reacción fue evaporada en vacío por debajo de 25°C. El residuo fue recogido en un pequeño volumen de metanol, y la solución metanólica resultante fue evaporada nuevamente hasta la sequedad. El residuo así obtenido fue recogido en 20 ml. aproximadamente de metanol

anhidro y la pequeña cantidad de materia insoluble fue separada por filtración. El filtrado fue concentrado a un volumen de aproximadamente un cuarto de volumen original por evaporación del disolvente bajo una presión reducida.

5. La solución concentrada fue enfriada a menos 20°C para depositar un producto amorfo de color amarillo pálido. Los cristales fueron retirados por filtración, y el licor madre fue mezclado con dos veces el volumen de éter etílico, se seguido del enfriamiento para depositar otra cantidad de un producto amorfo. El producto depositado fue recogido por filtración, dando 0,68 g. del compuesto del título bajo la forma de un sólido amorfo e higroscópico de color amarillo pálido. punto de fusión 88°C (descomposición con espumación). —

10.  $\frac{23}{D} + 35^{\circ}$  (c 1,0, metanol).

15. Análisis elemental

Calculado para  $C_{25}H_{42}N_{12}O_{18}$ : C 37,59, H 5,30, N 21,05%

Hallado : C 36,61, H 5,40, N 19,87%

Ejemplo 25

Tetra-N- $\overline{N}^+$ -(2-cloroetil)- $\overline{N}^+$ -nitroso-carbamoil-ribostamicina

20. Se disolvió tetra-N- $\overline{N}^+$ -(2-cloroetil)carbamoil-ribostamicina (1,9 g.) en 30 ml. de agua fría, y la solución resultante fue mezclada con el mismo volumen (30 ml.) de ácido acético glacial. A esta mezcla se añadió gradualmente 1,1 g. de nitrito sódico bajo enfriamiento con hielo y agitación. La mezcla así obtenida fue agitada durante 2 horas bajo enfriamiento con hielo, para completar la nitrosación. La mezcla de reacción fue tratada con Amberlite IR-120 (forma  $H^+$ ) para retirar el ion sodio de la misma. La mezcla de reacción fue —
25. filtrada posteriormente y el filtrado fue evaporado bajo una
- 30.

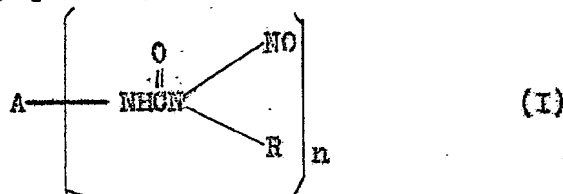
presión reducida por debajo de 25°C. El residuo fue disuelto en etanol, y la solución fue nuevamente concentrada del mismo modo que antes. El residuo así obtenido fue recogido en un pequeño volumen de etanol, y a la solución resultante se añadió un pequeño volumen de éter etílico con lo que se precipitó el producto deseado. El precipitado fue recogido por filtración, lavado con éter etílico y posteriormente secado en un desecador. Se obtuvo el compuesto del título con un rendimiento de 0,9 g. punto de fusión 105°C (descomposición con espumación).  $\alpha_D^{24} +30,7^\circ$  (c 1,0, metanol).

H O T A

La Patente de Invención que se solicita por veinte años para España, de acuerdo con la vigente legislación, deberá recaer sobre: "UN PROCESO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE LA NITROSOUREA", con Prioridades de las demandas de Patentes en Japón, nº 90266/74, de fecha 8-8-74, nº 124319/74 de fecha 30-10-74, y nº 31131/75, de fecha 17-3-75, según las características esenciales de las siguientes:

R E I V I N D I C A C I O N E S

1ª.- Un proceso para la preparación de derivados de la nitrosourea, que responden a la fórmula general:



en la que A representa un grupo glicosilo, un residuo monovalente de glucósido de metilo del que se ha retirado el grupo 2-hidroxi, un residuo monovalente de alditol del que se ha retirado el grupo 2-hidroxi, grupo carbamoiloxialquilo N-sustituido o un grupo ciclohexilo hidroxi-sustituido cuando n es 1 o A representa un residuo tetravalente de ribostamicina

del que se ha retirado los cuatro grupos amino cuando  $n$  es 4 y R representa un grupo alquilo inferior o un grupo alquilo inferior halo-sustituido con tal que R no sea un grupo metilo cuando A es un grupo glucosilo que consiste en trazar un compuesto de la fórmula:

5.



en la que A, R y  $n$  tienen los significados definidos más arriba, con un agente de nitrosación.

10.

2a.- Un proceso para la preparación de derivados de la nitrosourea, según la reivindicación 1, en el que el agente de nitrosación es un nitrito de metal alcalino.

15.

3a.- Un proceso para la preparación de derivados de la nitrosourea, según la reivindicación 1, en el que el agente de nitrosación es trióxido de nitrógeno o tetróxido de dinitrógeno.

20.

4a.- Un proceso para la preparación de derivados de la nitrosourea, según la reivindicación 1, en el que se conduce la nitrosación a una temperatura de  $-10^{\circ}\text{C}$  a  $30^{\circ}\text{C}$ .

5a.- Un proceso para la preparación de derivados de la nitrosourea, según la reivindicación 1, en el que se conduce la nitrosación a un pH de 1 a 3.

25.

6a.- Un proceso para la preparación de derivados de la nitrosourea, según la reivindicación 1, en el que se conduce la nitrosación en un disolvente inerte.

30.

7a.- Un proceso para la preparación de derivados de la nitrosourea, según la reivindicación 6, en el que el disolvente inerte es agua, un ácido alcanoico inferior o una mezcla de los mismos.

8ª.- Un proceso para la preparación de derivados -  
de la nitrosourea, según la reivindicación 7, en el que el -  
ácido alcanico inferior es ácido fórmico, acético o propió-  
nico.

5.

9ª.- "UN PROCESO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS  
DE LA NITROSOUREA".

Según queda sustancialmente descrito en la presente  
memoria que consta de sesenta y dos hojas, escritas a máquina  
por una sola cara.

10.

Madrid, -1 DIC. 1975

D. TETSUO SUAMI.

P.P.

FRANCISCO GARCIA CABRERIZO  
P. P.

Firmado: M.ª Dolores Jorquera