



ESPAÑA

19	ES	11	NUMERO	10	A1
		21	<b>459137</b>		
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			25-5-77		

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
	31	NUMERO			
		P 26 23 420.8-42	25-5-76		Alemania Occ.

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07C/A61K		

54	TITULO DE LA INVENCION
	"PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE NITROSOUREAS 1,3 DISUSTITUI DAS ASIMETRICAMENTE".

71	SOLICITANTE (S)
	La Compañia alemana: DEUTSCHES KREBSFORSCHUNGSZENTRUM.

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	Im Neuenheimer Feld 280 - 6900 HEIDELBERG 1 (Alemania Occidental).

72	INVENTOR (ES)
	Gerhard Eisenbrand, aleman.

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE	S/Ref.: Hf-E 1199
	D. Francisco GARCIA CABRERIZO.	N/Ref.: O.G. 32.915/AV.

- Para el tratamiento de una serie de tumores experimentales y clínicos se utilizan con éxito como medios quimioterapéuticos algunas 1-(2-cloroetil)-1-nitrosoureas, en especial 1,3-bis-(2-cloroetil)-1-nitrosourea (BCNU) (Adv. in Cancer Res. 16, 237 a 332 (1972)). Existen numerosas investigaciones sobre el mecanismo de acción y la eficacia quimioterapéutica de estos compuestos, habiendo llegado a la conclusión de que la toxicidad es debida probablemente en gran parte a la actividad carbamoilizante de los productos de desdoblamiento (Wheeler et al, Cancer Res. 34, 194 a 200 (1974)). Sin embargo, se sabe muy poco de los efectos biológicos de los productos de alquilación y de carbamoilación, que se producen en la descomposición de la molécula original in vivo e in vitro.
15. Por lo tanto, existe una necesidad máxima de fabricar análogos de las nitrosoureas conocidas con el fin de influir en su acción quimioterapéutica, por ejemplo la toxicidad o la acción antitumor, pero también para modificar su solubilidad en agua o en línguas.
20. En la fabricación de N-nitrosoureas, 1,3 sustituidas asimétricas tiene, sin embargo, importancia decisiva la nitrosación selectiva de un determinado átomo de nitrógeno de la urea, por ejemplo del átomo de nitrógeno que lleva el grupo 2-cloroetilo, cuando se trata de homólogos sustituidos asimétricamente del BCNU. Se comprobó, que la nitrosación en ácido fórmico no diluido (Johnston et al, J. Med. Chem. 9, 892 a 911 (1966)) demostró, que la formación de compuestos 1-(2-cloroetil)-1-nitroso sólo es favorecida en aquellos casos en los que la geometría del sustituyente permite un control estérico y dirige al grupo nitroso a la posición neces
- 30.

ria. Sin embargo, la nitrosación selectiva falla cuando no se produce un control estérico de esta clase.

- Se comprobó, que la nitrosación selectiva puede ser realizada de forma sencilla y segura cuando como material de partida para la fabricación de nitrosoureas disustituidas se utiliza una N-alquilsustituida-N-nitrosocarbamoilazida del tipo de la N-halogen-alquil-N-nitrosocarbamoilazida. Aquí entran especialmente en consideración las N-(2-halógenotil)-N-nitrosocarbamoilazidas, con preferencia el compuesto con N-(2-cloroetilo) y el enlace N-(2-fluoroetilo). Estos compuestos poseen por las razones expuestas más arriba significado inventivo per se. Un compuesto de esta clase puede ser obtenido a su vez, de forma sencilla en un solo paso y sin utilización de piridina, a partir de la correspondiente carbamoilazida, que a su vez se obtiene por reacción del correspondiente isocianato con azida sódica activada, mientras que en la síntesis de N-alquil-N-nitrosocarbamoilazidas, descrita en Helv. Chim. Acta, vol. 52, fasc.8 (1969), número 255 y en vol.57, fasc.8 (1974), nº 289, es preciso obtener en primer lugar el cloruro, del que se obtiene la azida, siendo preciso utilizar piridina.

- La N-nitrosación de las alquilcarbamoilazidas, por ejemplo 2-cloroetilcarbamoilazida, fácilmente accesibles, asegura que el grupo nitroso sea fijado al punto necesario. La aminólisis ulterior de los productos de carbamoilación nitrosados da lugar a alquil-N-nitrosoureas, por ejemplo 2-cloroetil-N-nitrosourea, exentas de isómeros. Por lo tanto, este método hace posible la fabricación de una gran cantidad de compuestos alquil-N-nitrosourea, que con los métodos de trabajo convencionales no son accesibles o sólo con conside-

rables pérdidas de rendimiento, y en los que se produce en primer lugar la estructura de urea y después se procede a la nitrosación.

- El invento se describe en lo que sigue a título de ejemplo por medio del compuesto N-(2-cloroetil)-N-nitrosocarbamoil, exponiendo al mismo tiempo su aplicación a la síntesis de diferentes N-(2-cloroetil)-N-nitrosoureas. Los productos químicos y los disolventes utilizados en los ejemplos poseían calidad de síntesis o era químicamente puros. El tetróxido de nitrógeno se utilizó en una forma obtenible en el comercio (de BASF, Ludwigshafen). Los ejemplos describen el invento.

- La expresión alquilo o alquileo significa preferentemente  $C_2-C_6$  de cadena lineal o ramificado y se designa también aquí con alquilo bajo, o cicloalquilo que llegado el caso puede ser sustituido con alquilo inferior ( $C_1-C_4$ ). Para el concepto anterior se prefiere especialmente el ciclohexilo y 4-metilciclohexilo.

#### Ejemplo 1

20. Fabricación de 2-cloroetilcarbamoilazida (I):  
Una solución de 2-cloroetilisocianato (0,2 Mol) en 100 ml de benceno se agregó lentamente a una solución agitada de azida sódica (0,2 Mol) activada en 100 ml de ácido clorhídrico (13 %) mantenida a 0°C. La mezcla de reacción de dos fases se agitó a 0°C durante 4 horas, separando después la fase acuosa. La 2-cloroetilcarbamoilazida se cristalizó en forma de agujas blancas de benceno/petrol-éster. Rendimiento: 88%, punto de congelación: 49,6 a 50,2 °C, NMR ( $CDCl_3$ -TMS):  $\delta = 3,4 - 3,9$  ppm (4H,  $CH_2 - CH_2 - Cl$  no diluido); 6,12 ppm (br, s, 1 H, NH). MS (14 ev): m/e 148 ( $M^+$ ), m/e 106 ( $M - N_3$ )<sup>+</sup>, m/e
- 25.
- 30.

105 ( $M-NH_3$ )<sup>+</sup> = pico de base. La relación de intensidades m/e 148/ m/e 150 es típica de un compuesto monoclorado.

Ejemplo 2.

Fabricación de N-(2-cloroetil)-N-nitrosocarbamoilazida

5. zida (II):

Tetróxido de nitrógeno (0,3 Mol) se agregó lentamente a una suspensión de acetato sódico anhidro (0,6 Mol) en 300 ml de tetracloruro de carbono a -10°C. Después de calentar a 0°C se agregó lentamente 2-cloroetilcarbamoilazida 10. (0,2 Mol) por medio de una espátula y agitando la solución. Se formó un precipitado blanco (AcOH). Después de 15 minutos se vertió la mezcla de reacción en agua de hielo. La fase orgánica separada se extrajo dos veces con 50 ml de una solución fría de NaHCO<sub>3</sub> (1 molar) y después se lavo hasta neutralización con 2 x 50 ml de agua saturada de NaCl a temperatura del hielo. Se secó con sulfato sódico anhidro. No se intentó aislar la N-(2-cloroetil)-N-nitrosocarbamoilazida, ya que potencialmente es explosiva. El análisis NMR-espectroscópico de la solución de CCl<sub>4</sub> (standard interno TMS) demostró la total ausencia de una señal NH y puso de manifiesto un cuadro como es típico para el sistema A<sub>2</sub>B<sub>2</sub> del grupo 2-cloroetilamino nitrosado:  $\delta = 3,50$  ppm (t, 2H, -CH<sub>2</sub>-N-NO); - - 4,15 ppm (t, 2H, Cl-CH<sub>2</sub>-).

La solución se debe conservar en lo posible en -- 25. frío, por ejemplo a baja temperatura, ya que al conservarla a temperatura ambiente se comprueba, que la pseudotripleta Upfield desaparece progresivamente, al mismo tiempo, que aparece una nueva pseudotripleta cuyo centro se halla en - -  $\delta = 4,87$  ppm. Esta alteración espectral, que en un caso había finalizado después de 48 horas, se puede atribuir posi- 30.

blemente a una reestructuración térmicamente inducida del compuesto y que probablemente conduce al diazoéster del ácido azidocarboxílico a través de una migración 1,3-acilo. --  
 Cuando la solución es mantenida a  $-30^{\circ}\text{C}$  no se produce este fenómeno.

La reacción descrita en los ejemplos 1 y 2, también puede ser realizada con el correspondiente compuesto 2-fluor 2-bromo o 2-yodo.

Los ejemplos que siguen exponen la utilización de N-(2-cloroetil)-N-nitrosocarbamoilazida para la fabricación de diferentes 2-nitrosoureas disustituidas.

### Ejemplo 3

Fabricación de 1,1'-(polimetileno)-bis-3-(2-cloroetil)-3-nitrosoureas (compuestos 1 a 5 en la tabla I):

Aproximadamente 0,2 Mol de N-(2-cloroetil)-N-nitrosocarbamoilazida en  $\text{CCl}_4$  se diluyeron con un volumen igual (150 ml) de n-pentano frío ( $0^{\circ}\text{C}$ ) (se admitió un rendimiento cuantitativo de N-nitrosocarbamoilazida de la nitrosación de la carbamoilazida). Una diamina (0,2 Mol), disuelta en  $\text{CCl}_4$ /n-pentano frío, se agregó gota a gota a la solución en agitación y alojada en un baño de hielo. Después de 3 horas se aspiró el precipitado amarillo que se había formado, que se lavó varias veces con benceno/pentano (1 +1). Se disolvió nuevamente en acetona y la solución de acetona se vertió en un volumen diez veces mayor de 0,1 n  $\text{H}_2\text{SO}_4$  a temperatura del hielo. El precipitado se filtró y se disolvió nuevamente en acetona. La solución de acetona se vertió en un volumen diez veces mayor de agua y el precipitado obtenido se filtró nuevamente. Este proceso se repitió hasta que las aguas de lavado resultantes eran neutras. Después del secado en un deseca

dor de vacío con  $\text{CaCl}_2$  se cristalizaron las nitrosoureas a partir de metilformato/isopropanol (1 + 1).

Las características físicas de los compuestos se resumen en la tabla 1 adjunta bajo nº 1 a nº 5.

5. Ejemplo 4

Fabricación de 1-(*W*-hidroxialquil)-3-(2-cloroetil)-3-nitrosoureas (compuestos 6 a 8 en la tabla I):

Una solución de aproximadamente 0,2 Mol de N-(2-cloroetil)-N-nitrosocarbamoilazida en  $\text{CCl}_4$  se diluyó con 100 ml de isopropanol frío eliminando el  $\text{CCl}_4$  en el vacío a 0°C. A continuación se agregó gota a gota a la solución de isopropanol, agitando y a -5°C, un aminealcohol (0,3 Mol) adecuado, disuelto en 50 ml de isopropanol. Se dio curso a la reacción hasta que ya no fue posible hallar N-2(cloroetil)-N-nitrosocarbamoilazida sin reaccionar (por TLC). Esto requirió 4 horas para 1-(2-hidroxietil)-3-(2-cloroetil)-3-nitroso-urea (6) y unas 12 horas aproximadamente para 1-(3-hidroxipropil)-3-(2-cloroetil)-3-nitrosourea (7). Una vez finalizada la reacción se agregó un volumen igual de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  en frío y se extrajo la solución ácida con etilformato. La fase de etilformato se lavó hasta la neutralización con agua y las aguas de lavado se reextrajeron. Las fases orgánicas reunidas se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron. El compuesto 6 puro se cristalizó en forma de agujas de color amarillo claro a partir de etilformato/n-pentano en un armario frigorífico y se secó después en el vacío. Las otras dos hidroxialquilitrosoureas (7,8) no pudieron ser cristalizadas. Se purificaron con cromatografía en columna en silicagel (disolvente: acetona/n-pentano/benceno 1:1:1). Después de eliminar el disolvente en vacío a 0°C se secaron estas nitrosoureas líquidas por congela-

ción a  $-10^{\circ}\text{C}$  (24 horas).

#### Ejemplo 5

Fabricación de ésteres del ácido metansulfónico a partir de 1-(*W*-hidroxialquil)-3-(2-cloroetil)-3-nitrosoureas con el ejemplo de la 1-(2-metansulfoniloetil)-3-(2-cloroetil)-3-nitrosourea (compuesto 9 de la tabla I):

0,06 Mol de 1-(2-hidroxi-etil)-3-(2-cloroetil)-3-nitrosourea se disolvieron en 50 ml de piridina recién destilada a través de KOH. A  $-5^{\circ}\text{C}$  se vertieron durante 3 horas gota a gota 0,13 Mol de cloruro de metansulfonilo en 40 ml de piridina. El preparado se dejó reposar durante la noche a  $-20^{\circ}\text{C}$ . A continuación se mezcló enfriando con 60 ml de agua de hielo, se enfrió a  $-10^{\circ}\text{C}$  y la solución se aciduló lentamente con HCl concentrado. A continuación se agitó con etilformiato; la fase de etilformiato se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se concentró y se mezcló con un volumen aproximadamente igual de n-pentano. El ester del ácido metansulfónico cristalizó en el congelador ( $-18^{\circ}\text{C}$ ) y se recristalizó a partir de etilformiato/n-pentano. La sustancia era uniforme desde el punto de vista de cromatografía en capa delgada, y los resultados del análisis elemental se hallaban dentro del  $\pm 0,4\%$  de la teoría. La absorción molar en la luz ultravioleta, la absorción infrarroja típica y el espectro NMR confirmaron la uniformidad y la estructura.

25. Rendimiento: 73 %; punto de congelación: 59 -  $61^{\circ}\text{C}$ .

Este compuesto es especialmente interesante por el hecho de que se compone de una mitad de la molécula de dos productos citostáticos utilizables clínicamente, es decir BOMU y 1,4-bis-(metansulfoniloetil)-butano con fórmula  $(\text{CH}_3-\text{SO}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2)_2$  ("Myleran").

- Los resultados de los ensayos realizados con animales ponen de manifiesto una excelente eficacia en el caso del carcinoma autóctono de mama de las ratas inducido por DMBA y que supera considerablemente a la del producto químico terapéutico "Adriamycin" (nombre comercial registrado) utilizado con frecuencia.

## Ejemplo 6

- Fabricación amidas del de N-(2-cloroetil)-N-nitrosocarbamoilaminoácido con el ejemplo del derivado 3-(2-cloroetil)-3-nitrosourea (derivado ONU) 2-[3-(2-cloroetil)]-3-nitrosoureidoacetamida (compuesto 10 en la tabla I):

- Una solución de 0,3 Mol de hidrocloreuro de glicinamida se ajustó con KOH a pH 9 y se vertió gota a gota en una solución agitada de 0,2 Mol de N-(2-cloroetil)-N-nitrosocarbamoilazida en 150 ml de isopropanol. La reacción se desarrolló con rapidez (aproximadamente 1 hora). Cuando ya no fue posible comprobar la existencia de N-(2-cloroetil)-N-nitrosocarbamoilazida sin reaccionar (cromatografía en capa delgada) se aciduló con  $H_2SO_4$  1N y se extrajo con etilformiato. La fase orgánica se lavó hasta la neutralización y se secó con  $Na_2SO_4$ . La nitrosourea se separó de los productos secundarios por recristalización fraccionada múltiple a partir de etilformiato y se cristalizó finalmente a partir de etanol. La sustancia era uniforme desde el punto de vista de la cromatografía en capa delgada. Del espectro de resonancia nuclear y del análisis elemental es posible deducir la presencia de  $\frac{1}{2}$  Mol de agua de cristalización. Los valores de la espectroscopía con rayos ultravioletas e infrarrojos confirman la uniformidad y la estructura.

- Rendimiento: 40%; punto de congelación ( $^{\circ}C$ ): --

114,2 - 114,5°C.

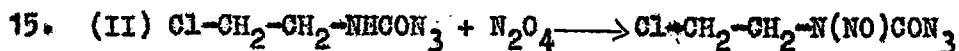
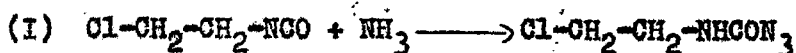
Los resultados de los ensayos realizados con animales mostraron una eficacia análoga contra el carcinosoma s.c. Walker, que en el caso del BCNU, pero la sustancia puede ser

5. aplicada, contrariamente al BCNU, en agua a causa de su mejor solubilidad en agua.

En el carcinoma de mama de la rata inducido por DMBA autóctono, muestra la sustancia una mejor actividad que la "Adriamicina" y BCNU.

10. Además, no parece poseer efectos tóxicos retardados como el BCNU.

La sucesión de los pasos de la reacción química puede ser representada esquemáticamente como sigue:



- R representa en el caso de los compuestos bis 1 a 5 el grupo polimetileno con, preferentemente, 2 a 6 átomos de carbono, en los compuestos 6 a 8 un resto  $\omega$ -hidroxialquilo con 2 a 4 átomos de carbono, en el compuesto 9 un resto de -2-metansulfoniloxietilo y en el compuesto 10 un resto acetamida.

Los valores físicos se resumen en la tabla I adjunta bajo los números 6 a 10.

25. Todos los compuestos sintetizados eran homogéneos en la cromatografía en capa delgada análisis (TCL) (hojas de silicagel, disolvente acetona/n-pentano/benceno 1:1:1).

Los resultados del análisis elemental se hallaban dentro del  $\pm 0,4$  de los valores teóricos, con excepción de

30. los compuestos líquidos 7 y 8, que probablemente eran dema--

siado inestables para un análisis elemental. Sin embargo, --  
 sus absorciones molares en la luz ultravioleta y las típicas  
 absorciones infrarrojas del grupo N-nitrosoacido coinciden  
 con las conocidas para otras N-nitrosoacidas. El espectro --  
 5. NMR también confirmó la estructura y la pureza de los com--  
 puestos.

Para el análisis de la utilidad se compararon el --  
 compuesto 6 y BCNU desde el punto de vista de la actividad --  
 quimioterapéutica con leucemia de ratas L 5222 y carcinosoma  
 10. de S.C. Walker. Los resultados se resumen en la tabla II adju--  
 ta. Se comprobó, que el compuesto 6 posee una actividad con--  
 siderablemente mejor que el BCNU.

15.

20.

25.

30.

pasa a Tabla I .../...

TABLA I

Propiedades físicas de 2 cloroetil-N-nitrosoureas.

Compuesto	Punto de congelación (°C) resp. $n_D^{20}$	Rendimiento (%)
de fórmula $\text{CNU} = \text{-3-(2-cloroetil)-3-nitrosourea}$ $\text{-NHCON(NO)CH}_2\text{CH}_2\text{C}_n\text{H}_{2n+1}$		
5. 1) 1,1'-etilenbis-CNU- (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CNU	129,9-130,9 (descomp.)	35
2) 1,1'-propilenbis- CNU-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CNU	69,2-72,1 (descomp.)	35
3) 1,1'-tetrametilenbis- CNU-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -CNU	104,5-106,1 (descomp.)	37
10. 4) 1,1'-pentametenbis- CNU-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -CNU	96,0-98,0 (descomp.)	39
5) 1,1'-exametenbis- CNU-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -CNU	84,0-86,0 (descomp.)	46
6) 1-(2-hidroxietyl)- CNU-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> OH	56,0-58,0 (descomp.)	49
15. 7) 1-(3-hidroxi propil)- CNU-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> OH	$n_D^{20} = 1,4655$	47
8) 1-(4-hidroxi butil)- CNU-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> OH	$n_D^{20} = 1,4855$	47
9) 1-(2-metansulfonil- oxietil)-3-(2-cloroetil)- 3-nitrosourea (CNU-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OSO <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> )	59-61	73
20. 10) 2-(3-(2-cloroetil)- 3-nitrosoureido-aceta- mida (CNU-CH <sub>2</sub> -CONH <sub>2</sub> )	114,2-114,5	40

TABLA II

Actividad quimioterapéutica de 1-(2-hidroetil)-3-

25. (2-cloroetil)-3-nitrosourea en comparación con BCNU contra -  
leucemia de ratas L 5222 y carcinosoma s.c. Walker.

Sustancia <sup>1)</sup>	L 5222 <sup>2)</sup> curación <sup>3)</sup> %	s.c. Walker <sup>4)</sup> T.W.I. <sup>5)</sup> %
BCNU	70	83
30. 6	90	85

- 1) 50 % de la LD 50 se administraron i.p.
- 2) Tratamiento en el día 6 después de la transplatación de -  
5 x 10<sup>6</sup> células,  
Cada grupo se componía de 2<sup>0</sup> ratas BD IX
5. 3) Las ratas vivas 60 días después del tratamiento fueron con-  
sideradas como curadas
- 4) Tratamiento el día 4 después de la transplatación. Cada -  
grupo se componía de 10 ratas Spargue-Dawley.
- 5) T.W.I. equivale a la inhibición del peso del tumor en % en  
10. el día 8, calculada con la fórmula  $\frac{\text{tratado}}{\text{control}} \times 100$ .

N O T A

La Patente de Invención que se solicita por veinte años para España, de acuerdo con la vigente legislación, debe  
rá recaer sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE NITRO  
15. SOUREAS 1,3 DISUSTITUIDAS ASIMETRICAMENTE", con Prioridad de  
la solicitud de Patente en Alemania Occidental número - -  
P 26 23 420,8-42, de fecha 25 de Mayo de 1.976, según las ca  
racterísticas esenciales de las siguientes: \_\_\_\_\_

20.

25.

30.

.../...

REIVINDICACIONES

- 1<sup>a</sup>.- Procedimiento para la fabricación de nitrosoureas 1,3-disustituidas asimétricamente, caracterizado por el hecho de que el alquilisocianato se hace reaccionar con azida, que la alquilcarbamoilazida formada se hace reaccionar en - - - - -  
 5.    frio con tetróxido de nitrógeno y que la N-alquil-N-nitroso--carbamoilazida obtenida se hace reaccionar con una diamina, - un aminoalcohol o un derivado de aminoácido, al mismo tiempo, que la reacción tiene lugar en cada caso en un disolvente, ---  
 10.   que, en las condiciones de reacción elegidas, es inerte frente a los componentes de la reacción.

2<sup>a</sup>.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que el alquilisocianato se hace reaccionar con una azida alcalina en frío.

15.    3<sup>a</sup>.- Procedimiento, según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado por el hecho de que el alquilisocianato se hace reaccionar en un disolvente inerte con azida sódica activada y agregando ácido clorhídrico a la alquilcarbamoilazida.

20.    4<sup>a</sup>.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que la reacción con tetróxido de nitrógeno para obtener N-alquil-N-nitrosocarbamoilazida se realiza en un disolvente inerte a aproximadamente 0°C.

25.    5<sup>a</sup>.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que la reacción de la N-alquil-N-nitrosocarbamoilazida con la diamina, el aminoalcohol o el derivado de aminoácido se realiza en un disolvente inerte a - - - - -  
 0°C o una temperatura inferior.

6<sup>a</sup>.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que en calidad de derivado de aminoácido se utiliza una amida.

7a.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que la solución de N-alquil-N-nitrosocarbamoilazida, formada en la nitrosación de alquilcarbamoilazida, se hace reaccionar con una diamina, un amino alcohol o un derivado de aminoácido.

8a.- Procedimiento para la fabricación de N-halogenoalquil-N-nitroso carbamoilazida, caracterizado por el hecho de que la halogenoalquilcarbamoilazida se hace reaccionar en el tetróxido de nitrógeno en un disolvente inerte aproximadamente 0°C.

9a.- Procedimiento, según la reivindicación 8, caracterizado por el hecho de que para la fabricación de N-(2-cloroetil)-N-nitrosocarbamoilazida se hace reaccionar 2-cloroetilcarbamoilazida en tetróxido de nitrógeno en un disolvente inerte a aproximadamente 0°C.

10a.- Procedimiento, según la reivindicación 7 u 8, caracterizado por el hecho de que la solución de N-halogenoalquil-N-nitrosocarbamoilazida, formada en la nitrosación de halogenoalquilcarbamoilazida, se hace reaccionar con una diamina, un aminoalcohol o un derivado de aminoácido.

11a.- Procedimiento para la fabricación de composiciones de la fórmula general  $R-NH-CO-N(NO)-CH_2-CH_2-Cl$ , según la reivindicación 1, en la que R significa un grupo alquilo en  $C_2 - C_6$ , que puede ser sustituido por uno o más grupos hidroxilo  $OCOR'$  o  $OSO_2R'$ , o R significa un grupo alquilo en  $C_2 - C_5$ , que puede ser sustituido por  $-COOH$ ,  $-COOR'$ ,  $-CONH_2$  o  $COOME$ , en las que ME significan una valencia metálica y R' un grupo orgánico para completar un éster, donde R puede ser sustituido también adicionalmente por uno o más grupos hidroxilo,  $-OCOR'$  o  $OSO_2R'$  y donde R puede ser susti-

tuido también en cualquier caso por un grupo adicional  $-NH$  CO  
N (NO)  $CH_2-CH_2-Cl$ .

12ª.- "PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE NITRO  
SOUREAS 1,3 DISUSTITUIDAS ASIMETRICAMENTE".

5.

Según queda sustancialmente descrito en la presen-  
te memoria que consta de quince hojas, escritas a máquina --  
por una sola cara.

Madrid, 25 MAYO 1977

DEUTSCHES KREISFORSCHUNGSZENTRUM.

P.P. FRANCISCO GARCIA CABRERIZO  
P.P.

Firmado por M.ª Dolores Jarqueta