

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication :  
(A n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction).

**2 487 343**

A1

**DEMANDE  
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

**N° 80 16453**

(54) Nouveaux nitroso-carbamates, procédé pour leur préparation et application à la synthèse sélective de  
*n*-nitrosourées.

(51) Classification internationale (Int. Cl.<sup>3</sup>). C 07 C 135/00, 161/00, 163/00;  
C 07 D 227/00, 231/18, 405/00.

(22) Date de dépôt ..... 25 juillet 1980.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée :

(41) Date de la mise à la disposition du  
public de la demande ..... B.O.P.I. — « Listes » n° 4 du 29-1-1982.

(71) Déposant : Etablissement dit : AGENCE NATIONALE DE VALORISATION DE LA RE-  
CHERCHE, ANVAR, résidant en France.

(72) Invention de : Jean Martinez, Joël Oiry, Jean-Louis Imbach et Philippe François Winternitz.

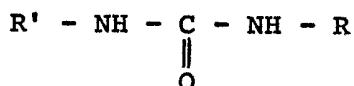
(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet Regimbeau, Corre, Martin et Schrimpf,  
26, av. Kléber, 75116 Paris.

La présente invention concerne la synthèse sélective des nitrosourées et des nitrosothiourées.

Les nitrosourées sont des composés dont l'activité oncostatique est maintenant bien établie.

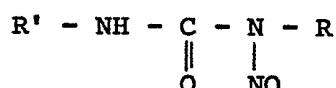
5 Elles sont en général préparées par nitrosation des urées correspondantes de formule :



Toutefois, ce procédé conduit à un mélange de deux isomères :



et

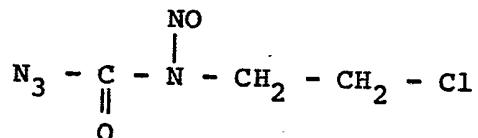


qui sont en général très difficiles à séparer (voir MONTGOMERY, J. Med. Chem., 1966, 9, 892 et 1971, 14, 600).

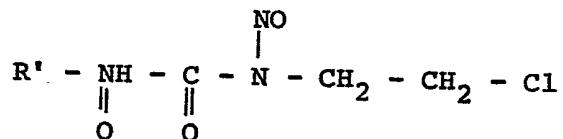
15 Compte tenu du fait que les propriétés oncostatiques de ces deux isomères sont en général très différentes, il est extrêmement intéressant de pouvoir les obtenir individuellement.

20 Jusqu'à présent, seules deux synthèses permettent de préparer sélectivement certaines nitrosourées particulières.

La première synthèse décrite dans A. MEIER et al.  
 (Helv. Chim. Acta, 1974, 57, 2622) consiste à faire réagir un nitroso-azide de formule :



5 sur une amine de formule :  $\text{R}' - \text{NH}_2$  pour obtenir une nitrosourée :



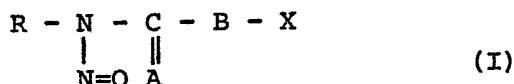
Néanmoins, les rendements étant assez faibles (35 à 40 %) et le nitrozo-aside étant un produit explosif, cette synthèse, bien que séduisante, n'a pas pu être réellement utilisée.

10 La seconde synthèse décrite dans le brevet américain 4 156 777 concerne la préparation de nitrosourées à partir de nitrophényl N-nitroso-carbamate N-alkylé ou N-chloroéthylé.

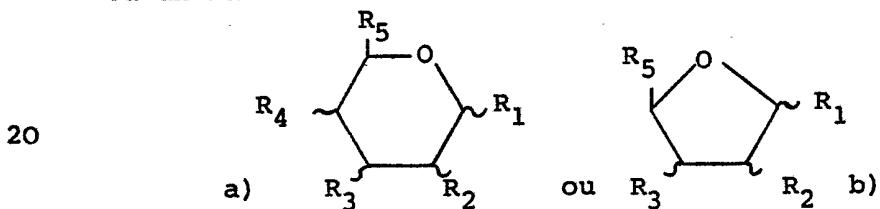
15 Toutefois, les réactifs décrits dans ce brevet présentent l'inconvénient de ne donner accès qu'à certaines nitrosourées et dans des conditions réactionnelles peu favorables à la séparation des 20 produits de réaction, à la différence des produits de la présente invention; comme cela sera décrit ci-après.

La présente invention concerne de nouveaux composés utiles notamment pour la synthèse sélective de nitrosourées et de nitrosothiourées, des procédés pour leur préparation ainsi que leur application à la synthèse desdites nitrosourées et thiourées.

La présente invention concerne donc des composés de formule I :



10 dans laquelle A est l'oxygène ou le soufre; -B- est l'oxygène, le soufre ou le sélénium, X est un radical vinylique, acétylényle, cyanométhyle, phényle, phényle substitué par un ou plusieurs des radicaux suivants : nitro, halogéno, propionyle, trialkyl inférieur amino, sulfamyle, N-pyridyl-sulfamyle, sulfonique, phényl-diazoïque ; ou est un radical pyridyle, 1-phényl-3-méthyl-pyrazolyle, naphtalényle, quinolyle, phthalimido ou succinimido ; et R est un radical alkyle substitué ou non substitué, cycloalkyle substitué ou non substitué ou un radical :



où R<sub>5</sub> représente l'hydrogène ou un radical -CH<sub>2</sub>-R<sub>6</sub> et l'un des radicaux R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>5</sub> ou R<sub>6</sub> représente la liaison libre du radical et R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>6</sub> sont, indépendamment, l'hydrogène, un radical hydroxy, alkoxy, acyloxy ou bien deux radicaux contigus formant un radical alcoylène-dioxy ; sous réserve que lorsque X est un radical phényle nitré, R soit un radical cycloalkyle ou un radical a) ou b).

Les composés préférés sont les composés dans lesquels B est l'oxygène.

Par "radical alkyle" on entend désigner plus particulièrement les radicaux alkyles inférieurs en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> tels que les radicaux méthyle ou éthyle.

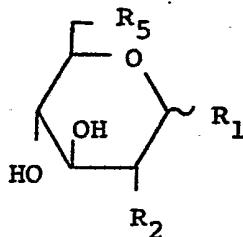
Les radicaux alkyles substitués sont de préférence l'un des radicaux alkyles précédents substitués par un halogène tel que le fluor, le chlore, le brome ou l'iode, en particulier le chlore, par exemple le radical 2-chloroéthyle.

Les radicaux cycloalkyles sont de préférence des radicaux en C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, en particulier le radical cyclohexyle, ces radicaux pouvant être de préférence substitués par un ou plusieurs radicaux alkyles comme dans le radical 4-méthyl-cyclohexyle.

Les radicaux alkoxy sont de préférence des radicaux en C<sub>1</sub> à C<sub>4</sub>.

Parmi les radicaux acyloxy, il faut citer plus particulièrement les radicaux alcanoxyloxy en C<sub>2</sub> à C<sub>5</sub> tels que le radical acétyloxy et les radicaux benzoxyloxy éventuellement substitués par un radical nitro tel que le radical p-nitro benzoxyloxy.

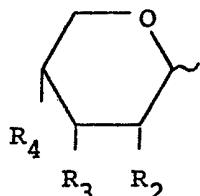
Parmi les composés de formule I il faut citer les composés dans lesquels R représente un radical de formule :



dans laquelle l'un des radicaux R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> ou R<sub>5</sub> est la liaison libre et les autres sont indépendamment un radical hydroxy ou alkoxy ;

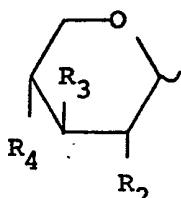
qui sont des intermédiaires dans la synthèse de composés de type streptozotocine ou DCNU décrits dans le brevet US 4 156 777 ;

ou bien de formule :

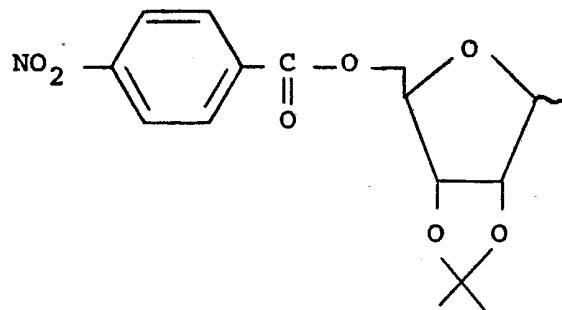


dans laquelle R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> ou R<sub>4</sub> sont des radicaux hydroxy ou acyloxy, en particulier acétyloxy ;

- 5 qui sont des intermédiaires dans la synthèse de composés de type RPCNU ;  
ou bien de formule :



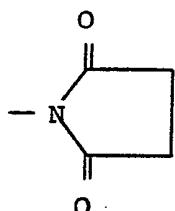
- 10 dans laquelle R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> ou R<sub>4</sub> sont des radicaux hydroxy ou acyloxy, en particulier acétyloxy ;  
qui sont des intermédiaires dans la synthèse de composés de type XPCNU ;  
ainsi que les composés dans lesquels R est le radical :



- 15 qui sont des intermédiaires dans la synthèse du RFCNU.  
Les composés RPCNU, XPCNU et RFCNU sont décrits notamment dans BIOMEDICINE Express, vol. 23, n° 10 du 10 décembre 1975, pages 410 à 413.

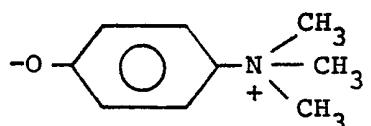
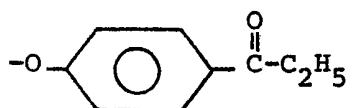
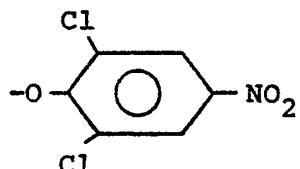
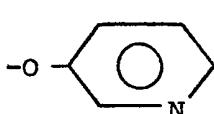
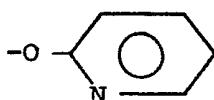
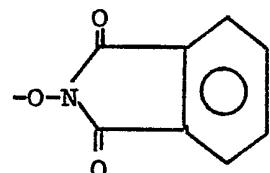
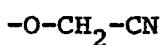
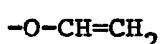
5

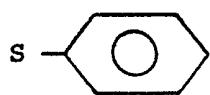
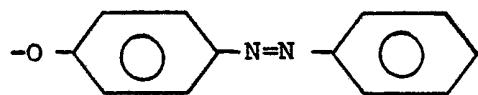
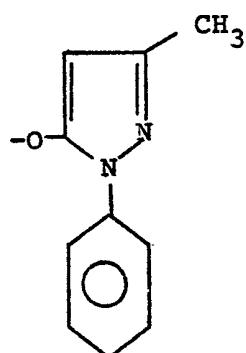
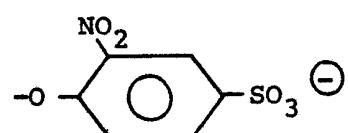
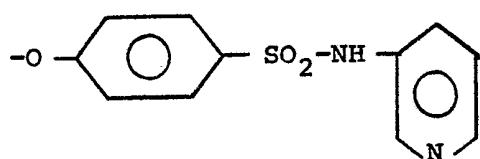
Parmi les valeurs de X préférées, notamment lorsque B est l'oxygène, il faut citer plus particulièrement les radicaux polychlorophényle ou polyfluorophényle, par exemple 2,4,5-trichlorophényle, pentachlorophényle ou pentafluorophényle, il faut citer également les radicaux mono-nitrophényles mais les composés préférés sont ceux dans lesquels X est le radical succinimido :

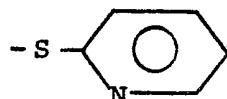
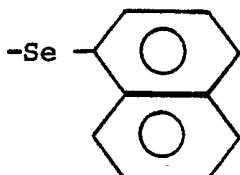
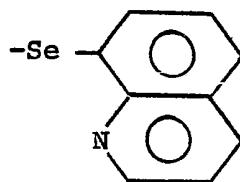
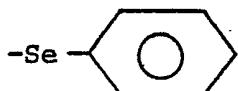


10

Parmi les radicaux -B-X il faut citer également :



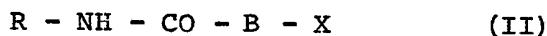




Les composés selon la présente invention présentent sur les composés de la technique antérieure, en particulier les composés du brevet US 4 156 777, l'avantage d'être plus faciles à mettre en oeuvre lors de la formation des nitrosourées, et présentent une réactivité plus importante vis à vis des réactifs nucléophiles ce qui conduit à des rendements supérieurs et à une réaction plus rapide ce qui minimise la formation de produits secondaires. En outre, les composés de formule I sont obtenus facilement avec d'excellents rendements.

Enfin, la solubilité dans l'eau de certains composés, en particulier du dérivé succinimido et de l'hydroxy succinimide formés lors de la synthèse des nitrosourées, permet une purification aisée des urées formées.

Les composés de formule I selon la présente invention peuvent être préparés de façon très simple et très économique par nitrosation de composés de formule II :



dans laquelle R et X ont les significations données pour la formule I ; par exemple par le chlorure de nitrosoyle en présence de pyridine.

5 Ces composés de formule II peuvent eux-mêmes être préparés par action de l'isocyanate de formule III :



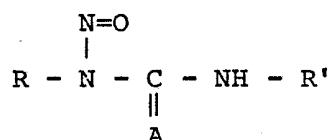
sur un composé de formule IV :



10 dans laquelle X est tel que défini précédemment ; par exemple 1) dans la pyridine, ou 2) en présence d'une amine tertiaire dans un solvant tel que l'acétate d'éthyle.

15 Les composés de formule III et de formule IV sont des composés connus ou peuvent être préparés par des procédés connus, ainsi les composés de formule IV sont des phénols halogénés ou l'hydroxy-succinimide lorsque B est l'oxygène.

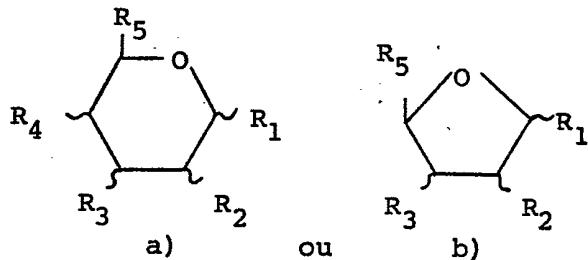
20 Les composés de formule I sont applicables en particulier à la synthèse sélective de nitrosourées et de nitrosothiourées de formule



25 dans laquelle R et A ont les significations données précédemment et R' est le radical d'une amine primaire : par réaction d'un composé de formule I avec une amine : R' - NH<sub>2</sub>.

Parmi les amines  $R' - NH_2$  utilisables il faut citer en particulier les amines dans lesquelles :

- $R'$  est un radical alkyle, par exemple la méthylamine ;
- 5 -  $R'$  est un radical alkyle substitué, en particulier halogéné, par exemple la 2-chloro-éthylamine ;
- $R'$  est un radical cycloalkyle, par exemple la cyclohexylamine ;
- 10 -  $R'$  est un radical cycloalkyle substitué, en particulier alkylé, par exemple la p-méthylcyclohexylamine ;
- $R'$  est un radical



où  $R_5$  représente l'hydrogène ou un radical  $-CH_2-R_6$ . et l'un des radicaux  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_5$  ou  $R_6$  représente la liaison libre du radical et  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_6$  sont indépendamment l'hydrogène, un radical hydroxy, alkoxy, acyloxy ou bien deux radicaux contigus formant un radical alcoylène-dioxy ;

20 par exemple la glucosamine.

La réaction de l'amine sur le composé de formule I est conduite de préférence dans un solvant tel que le diméthylformamide ou la pyridine, la nature de ce solvant n'étant pas déterminante dans cette réaction.

La réaction est conduite de préférence à froid, en particulier au bain de glace.

Dans le cas de composés de formule I halogéno-phénylés on peut ajouter, afin d'accélérer la réaction,  
5 une quantité équimolaire d'hydroxy-1 benzotriazole et de diisopropyléthyl-amine (ou d'une autre amine).

L'un des avantages des composés de formule I, en particulier du dérivé succinimido, est que l'hydroxy succinimide formé est soluble dans l'eau  
10 ce qui facilite la séparation de la nitrosourée formée en versant, par exemple, le mélange de réaction sur de l'eau, il se forme un précipité de la nitrosourée qui peut être aisément purifié, par exemple par cristallisation ou chromatographie.

15 Dans le cas des composés de formule I phényl-halogénés les phénols libérés sont moins solubles dans l'eau que l'hydroxy-succinimide et leur séparation d'avec la nitrosourée formée doit être effectuée par d'autres méthodes telles que l'extraction ou la chromatographie par exemple.

20 Comme cela a été dit précédemment, cette synthèse des nitrosourées permet d'obtenir des composés dans lesquels le groupe nitroso occupe une position bien déterminée, ce qui est essentiel dans la synthèse  
25 des nitrosourées à activité oncostatique puisque l'on sait qu'en général seul l'un des isomères est actif.

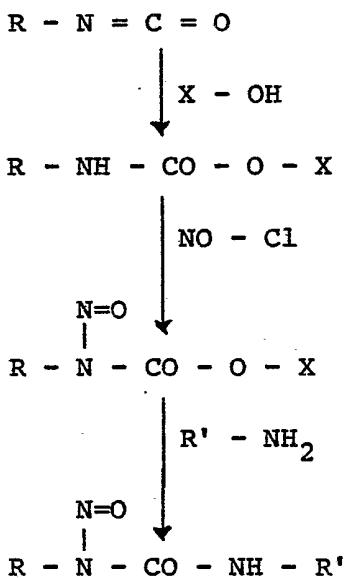
Parmi les composés qui peuvent être préparés grâce au procédé de l'invention, il faut mentionner  
30 notamment :

- le CCNU
- le méthyl CCNU
- la chlorozotocine

- la streptozotocine (SZ)
  - la RFCNU

ainsi que leurs isomères.

La présente invention permet donc une synthèse totale et stéréosélective des nitrosourées selon le schéma suivant :



Les exemples suivants sont destinés à illustrer la présente invention mais ne la limitent aucunement.

10 aucunement.

Les points de fusion non corrigés ont été pris en capillaire avec l'appareil du Docteur TOTTOLI. Les déterminations microanalytiques ont été effectuées par le Service de Microanalyse du C.N.R.S. à l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier.

15 Tous les composés décrits ont fourni des résultats analytiques correspondant à la formule attendue à  $\pm 0,4\%$  près (les éléments C, H, N ont été dosés). Les chromatographies sur couche mince ont été réalisées

20 sur plaque de gel de silice Merck 60F 254. Les spectres

I.R., en pastilles de KBr, ont été enregistrés sur un spectrographe Beckman IR 4. Les spectres de R.M.N. du <sup>1</sup>H ont été enregistrés sur un appareil Varian HA 100 avec le TMS comme référence interne, dans le DMSO d6 comme solvant.

EXEMPLE 1

Préparation du N-méthyl-succinimido-carbamate

A une solution dans la pyridine (100 ml) contenant de l'hydroxysuccinimide (0,1 mole, 11,5 g) refroidie au bain de glace est ajouté goutte à goutte l'isocyanate de méthyle (0,12 mole, 6,8 g). La solution est ensuite maintenue sous agitation à la température ambiante pendant 12 heures. La pyridine est concentrée sous vide et le résidu cristallin obtenu est recristallisé dans un mélange dichlorométhane/éther de pétrole ou acétate d'éthyle/éther. Après filtration, les cristaux sont séchés au dessicateur sous vide sur anhydride phosphorique. On récupère le produit désiré avec un rendement de 82 %. Le produit est homogène en CCM dans différents systèmes d'éluant.

F = 148-152°C.

Analyses : C, H, N conformes.

I.R. :  $\nu_{\text{NH}}$  3340  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN <sup>1</sup>H : NH (d) centré à 8,10 ppm

CH<sub>3</sub> (d) centré à 2,66 ppm

CH<sub>2</sub> succinimide (s) à 2,74 ppm.

Il est également possible d'utiliser l'acétate d'éthyle comme solvant en présence de 0,12 mole d'amine tertiaire (triéthylamine, diisopropyléthylamine par exemple). Les rendements sont sensiblement identiques à ceux obtenus précédemment.

EXEMPLE 2Préparation de N-méthyl-carbamate de 2,4,5-trichlorophényle

En remplaçant dans le procédé de l'exemple 1  
 5 l'hydroxysuccinimide par le 2,4,5-trichlorophénol  
 on obtient le composé du titre.

F = 157-159°C.

Analyses : C, H, N conformes.

I.R. :  $\nu$  NH 3340  $\text{cm}^{-1}$ .

10 RMN  $^1\text{H}$  : NH (d) centré à 7,96 ppm

CH<sub>3</sub> (d) centré à 2,70 ppm

H aromatique (s) à 7,70 et 7,90 ppm

EXEMPLE 3Préparation du N-méthyl-carbamate de pentachlorophényle

En remplaçant dans le procédé de l'exemple 1  
 15 l'hydroxysuccinimide par le pentachlorophénol, on  
 obtient le composé du titre.

F = 184-186°C.

Analyses : C, H, N, conformes.

20 I.R. :  $\nu$  NH 3240  $\text{cm}^{-1}$ .

EXEMPLE 4Préparation du N-chloroéthyl-succinimido-carbamate

En remplaçant dans le procédé de l'exemple 1  
 25 l'isocyanate de méthyle par l'isocyanate de 2-chloro-  
 éthyle, on obtient le composé du titre.

F = 106-109°C.

Analyses : C, H, N conformes.

I.R. :  $\nu$  NH 3300  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN  $^1\text{H}$  : NH (t) centré à 8,55 ppm

30 ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- (m) centré à 3,53 ppm

CH<sub>2</sub> (succinimide) (s) à 2,75 ppm.

EXEMPLE 5Préparation du N-chloroéthyl-carbamate de 2,4,5-trichlorophényle

En remplaçant dans l'exemple 4 l'hydroxy-succinimide par le 2,4,5-trichlorophénol, on obtient le composé du titre.

F = 105-108°C.

Analyses : C, H, N conformes.

I.R. :  $\nu$  NH 3340  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN  $^1\text{H}$  : NH (t) centré à 8,36 ppm

$\text{ClCH}_2\text{CH}_2-$  (t) centré à 3,70 ppm  
(m) centré à 3,48 ppm

H aromatiques (s) à 7,68 et 7,86 ppm.

EXEMPLE 6Préparation du N-chloroéthyl-carbamate de pentachlorophényle

En remplaçant dans l'exemple 4 l'hydroxy-succinimide par le pentachlorophénol, on obtient le composé du titre.

F = 170-174°C.

Analyses : C, H, N conformes.

I.R. :  $\nu$  NH 3300  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN  $^1\text{H}$  : NH (t) centré à 8,66 ppm

$\text{ClCH}_2\text{CH}_2-$  (t) centré à 3,72 ppm  
(m) centré à 3,44 ppm.

25

EXEMPLE 7Préparation du N-méthyl-N-nitroso-succinimido-carbamate

Dans un réacteur refroidi aux alentours de -20°C sont introduits 3 g de N-méthyl-succinimido-carbamate. On ajoute 3 ml de chlorure de nitrosyle et 3 ml de pyridine. L'évolution de la réaction est contrôlée par chromatographie sur plaque. Le mélange réactionnel maintenu à -20°C est agité pendant 40 minutes, temps nécessaire à la disparition complète du carbamate.

La solution est versée sur de l'eau froide et le précipité formé, filtré, lavé à l'eau, séché sous vide sur anhydride phosphorique (Rdt quantitatif). Il est recristallisé dans un mélange éther/éther de pétrole. Toutes ces opérations doivent être conduites à l'abri de la lumière. On obtient ainsi le produit du titre qui est homogène en CCM dans plusieurs systèmes d'éluant.

F = 121-122°C, déc.

Analyses : C, H, N conformes.

I.R. : absence de bande à 3340 cm<sup>-1</sup>.

RMN <sup>1</sup>H : CH<sub>3</sub> (s) à 3,18 ppm

CH<sub>2</sub> (succinimide) (s) à 2,90 ppm

#### EXEMPLES 8 à 12

En opérant comme décrit dans l'exemple 7 en remplaçant le N-méthyl-succinimido-carbamate par les carbamates correspondants des exemples 2 à 6, on obtient :

##### N-méthyl-N-nitroso-carbamate de 2,4,5-trichlorophényle

Temps de réaction : 2 heures.

Solvant de recristallisation : éther de pétrole.

F = 79-80°C, déc.

Analyses : C, H, N conformes.

I.R. : absence de bande à 3340 cm<sup>-1</sup>.

RMN <sup>1</sup>H : CH<sub>3</sub> (s) à 3,22 ppm

H aromatiques (s) à 8,08 et 8,10 ppm.

##### N-méthyl-N-nitroso-carbamate de pentachlorophényle

Solvant de recristallisation : éther de pétrole.

F = 118-119°C, déc.

Analyses : C, H, N conformes.

I.R. : absence de bande à 3240 cm<sup>-1</sup>.

RMN <sup>1</sup>H : CH<sub>3</sub> (s) à 3,26 ppm.

N-chloroéthyl-N-nitroso-succinimido-carbamate

F = 104-105°C, déc.

Analyses : C, H, N conformes.

I.R. : absence de bande NH à 3300 cm<sup>-1</sup>.

5 RMN <sup>1</sup>H : ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- (t) centré à 4,14 ppm  
 (t) centré à 3,68 ppm  
 CH<sub>2</sub> (succinimide) (s) à 2,90 ppm.

N-chloroéthyl-N-nitroso-carbamate de 2,4,5-trichlorophényle

10 Temps de réaction : 1 heure.

Solvant de recristallisation : éther de pétrole.

F = 68°C.

Analyses C, H, N conformes.

I.R. : absence de bande NH

15 RMN <sup>1</sup>H : ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- (t) centré à 3,71 ppm  
 (t) centré à 4,18 ppm  
 n aromatiques (s) à 8,08 ppm.

N-chloroéthyl-N-nitroso-carbamate de pentachlorophényle

Temps de réaction : 1 heure 30 minutes.

20 Solvant de recristallisation : éther de pétrole.

F = 107-108°C.

Analyses : C, H, N conformes.

I.R. : absence de bande NH.

25 RMN <sup>1</sup>H : ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- (t) centré à 3,74 ppm  
 (t) centré à 4,24 ppm.

EXEMPLE 13Préparation de la N-chloroéthyl-N-nitroso-N'-cyclohexylurée CCNU

Une solution dans le diméthylformamide (5 ml)  
 30 contenant 2,75 g de N-chloroéthyl-N-nitroso-succinimido-carbamate (11 mmoles) est agitée et refroidie au bain de glace. On ajoute goutte à goutte la cyclohexylamine (10 mmoles). L'évolution de la réaction est contrôlée

par CCM. Lorsque la totalité de la cyclohexylamine a été consommée, le mélange réactionnel est versé sur de l'eau glacée (100 ml). Le précipité qui se forme est essoré, lavé plusieurs fois avec de l'eau et recristallisé dans un mélange acétone/eau ou éther/éther de pétrole (Rdt 83 %). Produit homogène en CCM dans plusieurs systèmes de solvants. Le produit formé a été identifié par RMN du proton, analyse élémentaire (C, H, N) et comparaison avec un échantillon authentique de CCNU.

EXEMPLES 14 à 16

En opérant comme dans le procédé de l'exemple 13 mais en remplaçant le N-chloroéthyl-N-nitroso-succinimido-carbamate par :

- le N-chloroéthyl-N-nitroso-carbamate de 2,4,5-trichlorophényle,
  - le N-chloroéthyl-N-nitroso-carbamate de pentachlorophényle,
  - le N-chloroéthyl-N-nitroso-carbamate de pentafluorophényle,
- et en ajoutant au mélange réactionnel une quantité équimolaire d'hydroxy-1 benzotriazole et de diisopropylamine afin d'accélérer la vitesse de réaction, on obtient la CCNU qui peut être identifiée par rapport à un échantillon authentique.

Dans ces exemples, les phénols libérés qui sont assez insolubles dans l'eau doivent être séparés de la CCNU de même que l'excès du réactif de départ.

EXAMPLE 17

Préparation de la N-chloroéthyl-N-nitroso-N'-(4-méthyl)cyclohexylurée Me-CCNU

La Me CCNU est obtenue en opérant comme dans l'exemple 13 en utilisant au lieu de la cyclohexylamine la 4-méthyl-cyclohexylamine.

Le produit est recristallisé dans un mélange acétate d'éthyle/éther de pétrole. On obtient la Me CCNU pure qui est comparable avec un échantillon authentique. Rendement : 80 %.

5

EXEMPLE 18Synthèse de la streptozotocine

10

A une solution de 2,2 g du composé de l'exemple 7 (11 mmoles) dans la pyridine (10 ml) est ajoutée sous agitation et en refroidissant au bain de glace, la glucosamine (1,79 g, 10 mmoles). La réaction est ensuite abandonnée 24 heures à 0°C. Le précipité formé est filtré, lavé plusieurs fois à l'acétate d'éthyle et à l'éther et séché pour donner 1,2 g de streptozotocine, homogène en CCM.

15

Les eaux mères sont concentrées sous vide et le résidu trituré avec de l'acétate d'éthyle, de l'éthanol froid puis recristallisé dans l'éthanol. On récupère 1,0 g de streptozotocine. Rendement total : 80 %. La pureté de la streptozotocine préparée par cette méthode a été vérifiée. La caractérisation a été effectuée par la RMN du proton, l'analyse élémentaire et par comparaison avec un échantillon authentique de streptozotocine.

20

EXEMPLES 19 et 20

25

En opérant comme dans l'exemple 18 en remplaçant le composé de l'exemple 7 par, respectivement :  
- le composé de l'exemple 8,  
- le composé de l'exemple 9,  
on obtient la streptozotocine avec des rendements supérieurs à 80 %.

30

EXEMPLES 21 à 23Préparation de la chlorozotocine

En opérant comme dans les exemples 18 à 20 en utilisant les composés des exemples 10 à 12, on obtient la chlorozotocine pure avec des rendements supérieurs à 80 %.

EXAMPLE 24Préparation du N-cyclohexyl-succinimido-carbamate

Dans la pyridine (60 ml) contenant l'hydroxy-succinimide (11,5 g, 0,1 mole) est ajouté le cyclohexylisocyanate (12,5 g, 12,8 ml, 0,1 mole) goutte à goutte, sous agitation et à la température ambiante. Après 24 heures et contrôle en CCM, on verse sur eau glacée. Le précipité formé est filtré, lavé plusieurs fois à l'eau, séché sous vide sur anhydride phosphorique et recristallisé dans un mélange acétate d'éthyle/éther de pétrole. Homogène en CCM dans plusieurs systèmes d'éluants. Les eaux de lavage sont extraites plusieurs fois à l'acétate d'éthyle qui est séché sur sulfate de sodium. Après évaporation, on obtient un deuxième jet du produit du titre identique au précédent.

Rendement total 90 %.

$F = 159-160^{\circ}\text{C}$ .

Analyses : C, H, N conformes.

I.R. :  $\nu_{\text{NH}} 3320 \text{ cm}^{-1}$ .

EXEMPLES 25 à 41

En opérant comme dans l'exemple 24 on obtient les composés du tableau I ci-après.



TABLEAU I

<chem>*c1ccc(cc1)N(*)C(=O)C2=CC=C(C=C2)C(=O)N(*)</chem>	X	24	30	36	41
<chem>*c1ccc(cc1)Cl</chem>	R'	25	31	38	40
<chem>*c1ccc(cc1)Cl</chem>		26	32	39	41
<chem>*c1ccc(cc1)Cl</chem>		27	33	39	41
<chem>*c1ccc(cc1)F</chem>		28	34	40	41
<chem>*c1ccc(cc1)NO2</chem>		29	35		
<chem>*c1ccc(cc1)NO2</chem>					

EXEMPLE 42Préparation de N-nitroso-N-cyclohexyl-succinimido-carbamate

Dans un réacteur refroidi aux alentours de  
 5 -20°C, sont introduits 3 g du composé de l'exemple 24.  
 On ajoute 3 ml de chlorure de nitrosyle et 3 ml de  
 pyridine. L'évolution de la réaction est contrôlée  
 par CCM. Le mélange réactionnel est maintenu à -20°C  
 et agité pendant 1 heure. La solution est versée sur  
 10 de l'eau glacée. Le précipité jaune formé est filtré  
 et lavé plusieurs fois avec de l'eau glacée et séchée  
 sous vide sur anhydride phosphorique. Il est  
 recristallisé dans un mélange d'éther/éther de pétrole.  
 Toutes ces opérations sont conduites à l'abri de la  
 15 lumière. Rendement 80 %. Produit homogène en CCM dans  
 plusieurs systèmes d'éluants.

F = 86-88°C (décomposition suivie d'explosion).

Analyses:C, H, N conformes.

I.R. : absence de bande NH.

20 RMN <sup>1</sup>H : CH<sub>2</sub> (succinimide) (s) à 2,90 ppm  
 cyclohexyle (m) centré à 1,68 ppm.

EXEMPLES 43 à 60

En opérant comme dans l'exemple 42 on obtient  
 les composés du tableau II ci-après.



TABLEAU II


EXEMPLE 61Préparation de la N-nitroso-N-cyclohexyl-N'-chloro-éthyl-urée

Une solution dans le DMF (5 ml) du composé  
 5 de l'exemple 42 (2,69 g, 10 mmoles) est agitée et refroidie au bain de glace. On ajoute goutte à goutte une solution de DMF (5 ml) contenant le chlorhydrate de chloroéthylamine (10 mmoles) et de la diisopropyl-éthylamine (11 mmoles). Quand l'addition est terminée  
 10 on laisse la réaction revenir à la température ambiante. L'évolution est contrôlée par CCM. On verse sur de l'eau glacée (100 ml). Le précipité formé est filtré, lavé à l'eau et repris par du dichlorométhane (100 ml). La solution de dichlorométhane est séchée sur  
 15 sulfate de magnésium et concentrée sous vide. Le résidu obtenu est purifié par filtration sur une colonne de gel de silice 60 (Merck) en éluant avec du dichlorométhane. Le composé du titre est cristallisé dans l'éther de pétrole (Rdt 75 %). Il est homogène en CCM dans plusieurs  
 20 systèmes de solvants.

F = 73°C, déc.

Analyses : C, H, N conformes.

I.R. :  $\nu_{\text{NH}}$  3330  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN  $^1\text{H}$  : NH (t) centré à 7,28 ppm

(m) centré à 4,70 ppm

(m) centré à 1,66 ppm

$\text{ClCH}_2\text{CH}_2^-$  (m) centré à 3,80 ppm.

EXEMPLES 62 à 67

En opérant comme dans l'exemple 61 on obtient

30 les nitrosourées du tableau III ci-après.

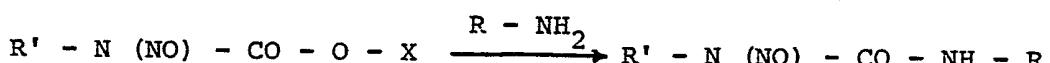
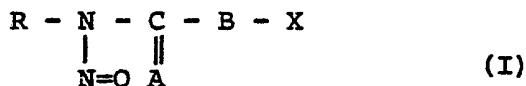


TABLEAU III

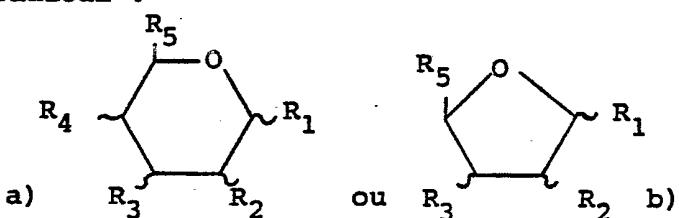
<chem>C1CCCCC1</chem>	<chem>CC1CCCCC1</chem>	<chem>O=C(OCC(C)C)OC(=O)C</chem>		
<chem>R'</chem>			62	63
<chem>R</chem>			65	66
<chem>CH3-</chem>			64	67
<chem>Cl-CH2-CH2-</chem>				

## REVENDEICATIONS

### 1) Composés de formule I :



5 dans laquelle A est l'oxygène ou le soufre; -B- est l'oxygène, le soufre ou le sélénium, X est un radical vinyle, acétylényle, cyanométhyle, phényle, phényle substitué par un ou plusieurs des radicaux suivants : nitro, halogéno, propionyle, trialkyl inférieur amino, sulfamyle, N-pyridyl-sulfamyle, sulfonique, phényl-diazoïque ; ou est un radical pyridyle, 1-phényl-3-méthyl-pyrazolyle, naphtalényle, quinolyle, phtalimido ou succinimido ; et R est un radical alkyle substitué ou non substitué, cycloalkyle substitué ou non substitué ou un radical :

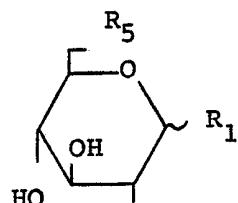


15 où  $R_5$  représente l'hydrogène ou un radical  
- $CH_2-R_6$  et l'un des radicaux  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_5$  ou  
 $R_6$  représente la liaison libre du radical et  
16  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_6$  sont, indépendamment,  
l'hydrogène, un radical hydroxy, alkoxy,  
17 acyloxy ou bien deux radicaux contigus formant  
un radical alcoylène-dioxy ;

sous réserve que lorsque X est un radical phényle nitré, R soit un radical cycloalkyle ou un radical a) ou b).

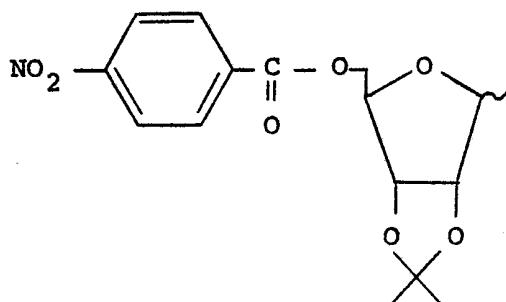
25           2) Composés selon la revendication 1,  
caractérisés en ce que R est un radical méthyle,  
2-chloroéthyle, cyclohexyle, 4-méthylcyclohexyle.

3) Composés selon la revendication 1,  
caractérisés en ce que R est un radical :



5 où l'un des radicaux R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> ou R<sub>5</sub> est la liaison  
libre et les autres sont indépendamment un radical  
hydroxy ou alkoxy.

4) Composés selon la revendication 1,  
caractérisés en ce que R est un radical :



10 5) Composés selon l'une des revendications  
1 à 4, caractérisés en ce que X est un radical  
2,4,5-trichlorophényle, pentachlorophényle ou  
pentafluorophényle.

15 6) Composés selon l'une des revendications  
1 à 4, caractérisés en ce que X est un radical  
succinimido.

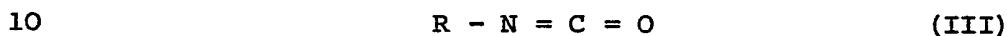
7) Procédé de préparation de composés de  
formule I selon la revendication 1, caractérisé en  
ce que l'on nitrose un composé de formule II :



dans laquelle R, B, X ont les significations données dans la revendication 1.

5 8) Procédé selon la revendication 7, caractérisé en ce que la nitrosation est effectuée par le chlorure de nitrosoyle en présence de pyridine.

9) Procédé selon l'une des revendications 7 et 8, caractérisé en ce que le composé de formule II est préparé par action de l'isocyanate de formule III :

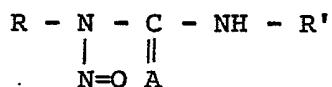


sur le composé de formule IV :



15 10) Procédé selon la revendication 9, caractérisé en ce que l'isocyanate III est mis en réaction avec le composé de formule IV en présence d'une amine tertiaire dans un solvant.

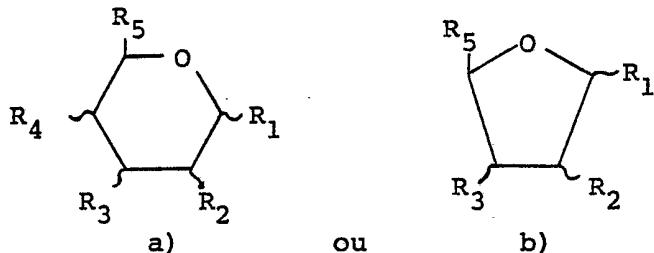
20 11) Application des composés de formule I selon l'une des revendications 1 à 6 à la synthèse selective de nitrosourées et nitrosothiourées de formule :



dans laquelle R et A ont les significations données dans la revendication 1 et R' représente un radical

dérivé d'une amine primaire par réaction d'un composé de formule I avec une amine de formule :  
 $R' - NH_2$ .

12) Application selon la revendication 11,  
5 caractérisée en ce que  $R'$  est un radical alkyle substitué ou non substitué, cycloalkyle substitué ou non substitué ou un radical :



10 où  $R_5$  représente l'hydrogène ou un radical  
 $-CH_2-R_6$  et l'un des radicaux  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_5$  et  
 $R_6$  représente la liaison libre du radical  
et  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_6$  sont, indépendamment,  
l'hydrogène, un radical hydroxy, alkoxy,  
acyloxy ou bien deux radicaux contigus formant  
15 un radical alcoylène-dioxy.

13) Application selon l'une des revendications  
11 et 12 à la préparation de :

- la streptozotocine
- la CCNU
- la Me CCNU
- la chlorozotocine
- la RFCNU

et de leur isomère de position.