(19) DANMARK

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 165786 B

Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 2272/77
(22) Indleveringsdag: 24 maj 1977
(41) Alm. tilgængelig: 26 nov 1977
(44) Fremlagt: 18 jan 1993
(86) International ansøgning nr.: -
(30) Prioritet: 25 maj 1976 DE 2623420

(51) Int.Cl.5 C 07 C 275/68
C 07 C 309/69

(71) Ansøger: *DEUTSCHES KREBSFORSCHUNGSZENTRUM; Im Neuenheimer Feld 280; D-W-6900 Heidelberg 1, DE

(72) Opfinder: Gerhard *Eisenbrand; DE

(74) Fuldmægtig: Internationalt Patent-Bureau

(54) Fremgangsmåde til fremstilling af 1-(2-chlorethyl)-1-nitrosourinstoffer

(56) Fremdragne publikationer

Andre publikationer: Z. Krebsforsch. 86 (1976), s. 279-286.

DK 165786 B

Opfindelsen angår en særlig fremgangsmåde til fremstilling af 1-(2-chlorethyl)-1-nitrosourinstoffer med den almene formel (I):

$$R\text{-}NH\text{-}CO\text{-}N(NO)CH_2CH_2Cl \qquad (I)$$

hvori

R betegner en alkylgruppe med 2-6 carbonatomer, der eventuelt er substitueret med én eller flere hydroxy-, OCOR'- eller OSO_2R'-grupper, hvor R' er en organisk gruppe, der angiver forestring; eller

R betegner en alkylgruppe med 2-5 carbonatomer, der eventuelt er substitueret med -COOH, -COOR', $-CONH_2$ eller -COOMe, hvor Me betegner et metalækvivalent, og R' er som ovenfor defineret, idet R eventuelt yderligere er substitueret

med én eller flere hydroxy-, OCOR'- eller OSO_2R'-grupper, og idet R i alle tilfælde eventuelt er substitueret med en yderligere gruppe $-NH-CO-N(NO)CH_2CH_2Cl$, eller R betegner en gruppe $-CH_2CONH_2$.

Til behandling af et antal experimentelle og kliniske tumorer anvendes med godt resultat visse 1-(2-chlorethyl)-1-nitrosourinstoffer, især 1,3-bis-(2-chlorethyl)-1-nitrosourinstof (BCNU), som kemoterapeutiske midler (Adv. in Cancer Res. 16, 237 til 332 (1972)). Der er foretaget talrige undersøgelser over sådanne forbindelsers virkningsmekanisme og kemoterapeutiske virkning, og man er herved kommet til den anskuelse, at toxiciteten sandsynligvis påvirkes mere af spaltningsprodukternes carbamoylerende virkning (Wheeler et al, Cancer Res. 34, 194 til 200 (1974)). Man ved imidlertid stadig meget lidt om de biologiske virkninger af de alkyleringsog carbamoyleringsmidler, der frembringes under sønderdelingen af stammolekylet in vivo og in vitro.

Der består følgelig et stort behov for fremstilling af analoge af de kendte nitrosourinstoffer med det formål at påvirke disses kemoterapeutiske virkning, f.eks. toxiciteten eller selve antitumorvirkningen, men også med det formål at forandre deres opløselighed i vand eller vævsvæsker.

Ved fremstillingen af usymmetrisk 1,3-disubstituerede N-nitrosourinstoffer er imidlertid den selektive nitrosering af et bestemt nitrogenatom i urinstoffet af afgørende betydning, f.eks. det nitrogenatom, der bærer 2-chlorethylgruppen, når der er tale om asymmetrisk substituerede homologe af BNCU. Det har vist sig, at nitroseringen i ufortyndet myresyre (Johnston et al, J. Med. Chem. 9, 892 til 911 (1966)) giver til resultat, at dannelsen af 1-(2-chlorethyl)-1-nitrosoforbindelser kun begunstiges i tilfælde, hvor den i 3-stilling siddende substituents geometri tillader en sterisk kontrol og styrer nitrosogruppen ind i den nødvendige stilling. Den selektive nitrosering svigter imidlertid, når der ikke foreligger en sådan sterisk kontrol.

Det har nu vist sig, at den selektive nitrosering kan opnås på simpel og pålidelig måde ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, der er ejendommelig ved, at man omsætter 2-chlorethylisocyanat med alkaliazid og omsætter det dannede 2-chlorethylcarbamoylazid med nitrogentetroxid i et indifferent opløsningsmiddel ved ca. 0^oC, omsætter det herved dannede N-2-chlorethyl-N-nitrosocarbamoylazid

med en forbindelse $R-NH_2$, hvor R er som ovenfor defineret, hvorved omsætningen i alle tilfælde finder sted i et opløsningsmiddel, der er indifferent overfor reaktionsbetingelserne.

Foretrukne udførelsesformer af den omhandlede fremgangsmåde ses i underkravene.

Som mellemprodukter ved den omhandlede fremgangsmåde optræder N-(2-chlorethyl)-N-nitrosocarbamoylazider. Disse forbindelser har af de ovenfor angivne grunde i sig selv opfinderisk betydning. En sådan forbindelse kan på sin side let opnås i eet trin og uden anvendelse af pyridin ud fra det tilsvarende carbamoylazid ved omsætning med nitrogentetroxid i et indifferent opløsningsmiddel ved ca. $0^{\circ}C$. 2-Chlorethylcarbamoylazidet opnås ved en foretrukken udførelsesform ved omsætning af det tilsvarende isocyanat med aktiveret natriumazid. I modsætning hertil må man ved den fra Helv. Chim. Acta, Vol. 52, Fasc. 8 (1969), nr. 255 samt Vol. 57, Fasc. 8 (1974), nr. 289 kendte syntese af N-alkyl-N-nitrosocarbamoylazider først fremstillet chloridet og deraf azidet, og der må anvendes pyridin.

N-Nitroseringen af de let tilgængelige 2-chlorethylcarbamoylazider sikrer, at nitrosogruppen bindes på det nødvendige sted. Den efterfølgende aminolyse af det nitroserede carbamoyleringsmiddel giver 2-chlorethyl-N-nitrosourinstoffer, der er fri for isomere. Denne metode tillader således fremstilling af et stort antal 2-chlorethyl-N-nitrosoureido-forbindelser, der ikke er tilgængelige eller kun er tilgængelige under betydelige udbyttetab ved den sædvanlige arbejdsmåde, hvor man først fremstiller urinstofstrukturen, der derpå nitroseres.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen belyses nærmere i de følgende eksempler, hvori syntesen af forskellige N-(2-chlorethyl)-N-nitrosourinstoffer vises. De i eksemplerne anvendte kemikalier og opløsningsmidler var af syntesekvalitet eller kemisk rene. Nitrogentetroxidet anvendtes i en i handelen tilgængelig form (fra BASF, Ludwigshafen).

Udtrykkene alkyl og alkylen betegner fortrinsvis ligekædet eller forgrenet C_2-C_6, og betegnes her også med "lavere alkyl", eller cycloalkyl, der eventuelt kan være substitueret med lavere alkyl (C_1-C_4). Inden for sidstnævnte betydning foretrækkes især cyclohexyl og 4-methylcyclohexyl.

Eksempel 1

Fremstilling af 2-chlorethylcarbamoylazid (I):

En opløsning af 2-chlorethylisocyanat (0,2 mol) i 100 ml benzen blev langsomt sat til en omrørt opløsning af aktiveret natriumazid (0,2 mol) i 100 ml saltsyre (13%), der blev holdt ved $0^{o}C$. Den 2-fasede reaktionsblanding blev omrørt i 4 timer ved $0^{o}C$, hvorefter den vandige fase blev fjernet. 2-Chlorethylcarbamoylazid blev krystalliseret fra benzen/petroleumsether i form af hvide nåle. Udbytte: 88%, smp.: 49,6 til 50,2^{o}C, NMR ($CDCl_3$-TMS): δ = 3,4-3,9 ppm (ikke opl. 4H,CH_2-CH_2-Cl); 6,1 ppm (br, s, 1H, NH). MS (14 ev): m/e 148 (M^+), m/e 106 $(M-N_3)^+$, m/e 105 $(M-HN_3)^+$ = basispeak. Intensitetsforholdet mellem m/e 148 og m/e 150 er typisk for en monochloreret forbindelse.

Eksempel 2

Fremstilling af N-(2-chlorethyl)-N-nitrosocarbamoylazid (II):

Nitrogentetroxid (0,3 mol) blev langsomt sat til en suspension af vandfrit natriumacetat (0,6 mol) i 300 ml tetrachlorkulstof ved -10^{o}C. Efter opvarmning til $0^{o}C$ blev 2-chlorethylcarbamoylazid (0,2 mol) sat langsomt til opløsningen med en spatel under omrøring. Der dannedes et hvidt bundfald (AcOH). Efter 15 minutters forløb hældtes reaktionsblandingen ud i isvand. Den fraskilte organiske fase blev ekstraheret to gange med 50 ml af en kold opløsning af $NaHCO_3$ (1 molær) og blev derpå vasket neutral med 2 x 50 ml iskoldt vand mættet med NaCl. Den blev tørret over vandfrit natriumsulfat. Der blev ikke gjort noget forsøg på at isolere N-(2-chlorethyl)-N-nitrosocarbamoylazid, da det er potentielt explosivt. Den NMR-spektroskopiske undersøgelse af CCl_4-opløsningen (intern standard TMS) viste fuldstændig mangel på et NH-signal og viste et mønster, der er typisk for den nitroserede 2-chlorethylamingruppes A_2B_2-system: δ = 3,50 ppm (t, 2H, -CH_2-N-NO); 4,15 ppm (t, 2H, Cl-CH_2-).

Opløsningen skal opbevares så koldt som muligt, f.eks. dybkølet, da det har vist sig, at Upfield-pseudotripletten forsvinder lidt efter lidt ved henstand ved stuetemperatur, og der samtidig optræder en ny pseudotriplet , hvis midte ligger ved δ = 4,87 ppm. Denne spektralændring, der i eet tilfælde var til ende efter 48 timers forløb, kan muligvis tilskrives en termisk induceret omlejring af forbindelsen, der sandsynligvis fører over 1,3-acylvandring

til azidokulsyrens diazoester. Såfremt opløsningen holdes ved -30°C optræder dette fænomen ikke.

Den i eksemplerne 1 og 2 beskrevne reaktion kan også udføres med den tilsvarende 2-fluor-, 2-brom- eller 2-iodforbindelse.

De følgende eksempler viser anvendelsen af N-(2-chlorethyl)-N-nitrosocarbamoylazid til fremstilling af forskellige disubstituerede 2-nitrosourinstoffer.

Eksempel 3

Fremstilling af 1,1'-(polymethylen)-bis-3-(2-chlorethyl)-3-nitrosourinstoffer (forbindelserne 1-5 i tabel I):

Ca. 0,2 mol N-(2-chlorethyl)-N-nitrosocarbamoylazid i CCl_4 blev fortyndet med et ligeså stort rumfang (150 ml) kold (0°C) n-pentan (udbyttet af N-nitrosocarbamoylazid fra nitroseringen af carbamoylazidet antoges at være kvantitativ). En diamin (0,2 mol), opløst i kold CCl_4/n-pentan, blev sat dråbevis til opløsningen under omrøring i et isbad. Efter 3 timers forløb blev det dannede gule bundfald frasuget og vasket flere gange med benzen/pentan (1+1). Det blev opløst igen, i acetone, og acetoneopløsningen blev hældt ud i et 10 gange så stort rumfang iskold 0,1 N H_2SO_4. Bundfaldet blev frafiltreret og atter opløst i acetone. Acetoneopløsningen blev hældt ud i et 10 gange så stort rumfang vand og det opnåede bundfald blev atter frafiltreret. Denne arbejdsmåde blev gentaget, indtil vaskevandet var neutralt. Efter tørring i en vakuumexsikkator over $CaCl_2$ krystalliseredes nitrosourinstofferne af methylformiat/isopropanol (1+1).

De fremstillede forbindelsers fysiske data fremgår af nedenstående tabel I under nr. 1 til 5.

Eksempel 4

Fremstillinh af 1-(ω-hydroxyalkyl)-3-(2-chlorethyl)-3-nitrosourinstoffer (forbindelser 6-8 i tabel I):

En opløsning af ca. 0,2 mol N-(2-chlorethyl)-N-nitrosocarbamoylazid i CCl_4 blev fortyndet med 100 ml kold isopropanol og carbontetrachloridet blev fjernet i vakuum ved 0°C. Derpå blev der til isopropanolopløsningen under omrøring ved -5°C dråbevis sat en egnet aminoalkohol (0,3 mol) opløst i 50 ml isopropanol. Man lod reaktionen forløbe indtil der ikke mere kunne påvises (ved hjælp af TLC)

uomsat N-(2-chlorethyl)-N-nitrosocarbamoylazid. Dette krævede 4 timer for 1-(2-hydroxyethyl)-3-(2-chlorethyl)-3-nitrosourinstof (6) til ca. 12 timer for 1-(3-hydroxypropyl)-3-(2-chlorethyl)-3-nitrosourinstof (7). Efter at omsætningen var afsluttet tilsattes et ligeså stort rumfang kold 1 N H_2SO_4,og den sure opløsning blev ekstraheret med ethylformiat. Ethylformiatfasen blev vasket neutral med vand, og vaskevandet blev reekstraheret. De forenede organiske faser blev tørret over Na_2SO_4 og inddampet. Den rene forbindelse 6 krystalliseredes i form af lysegule nåle af ethylformiat/n-pentan i dybkøleskab og tørredes derpå i vakuum. De to andre hydroxyalkylnitrosourinstoffer (7,8) kunne ikke krystalliseres. De blev renset ved søjlechromatografi på silicagel (opløsningsmiddel: acetone/n-pentan/benzen 1:1:1). Efter fjernelse af opløsningsmidlet i vakuum ved 0^oC blev disse flydende nitrosourinstoffer dybfrosset ved -10^oC (24 timer).

Eksempel 5

Fremstilling af methansulfonsyreestere ud fra 1-(ω-hydroxyalkyl)-3-(2-chlorethyl)-3-nitrosourinstoffer eksemplificeret ved 1-(2-methansulfonyloxyethyl)-3-(2-chlorethyl)-3-nitrosourinstof (forbindelse 9 i tabel I):

0,06 mol 1-(2-hydroxyethyl)-3-(2-chlorethyl)-3-nitrosourinstof blev opløst i 50 ml pyridin destilleret frisk over KOH. I løbet af 3 timer blev der ved -5^oC tildryppet 0,13 mol methansulfonylchlorid i 40 ml pyridin. Man lod blandingen henstå natten over ved 0^oC. Derpå blev der under afkøling tilsat 60 ml isvand, afkølet til -10^oC og syrnet langsomt med koncentreret HCl. Derpå blev der udrystet med ethylformiat. Ethylformiatfasen blev tørret over Na_2SO_4 og inddampet, og der blev tilsat omtrent et ligeså stort rumfang n-pentan. Methansulfonsyreesteren udkrystalliserede i dybfryser (-18^oC) og blev omkrystalliseret af ethylformiat/n-pentan. Stoffet viste sig ved tyndtlagschromatografi at være en enkelt forbindelse; resultaterne af elementæranalysen lå indenfor $\pm$ 0,4% af teorien. Molær absorption i UV, typiske infrarødt absorptioner og NMR-spektrum bekræftede forbindelsens renhed og struktur.
Udbytte: 73%; smp.: 59-61^oC.

Denne forbindelse er af særlig interesse, fordi den består af molekylhalvdele fra klinisk anvendte cytostatika, nemlig BCNU

og 1,4-bis-[methansulfonyloxy]-butan med formlen $[CH_3-SO_2-O-CH_2-CH_2]_2$ (Myleran®).

Resultater af dyreforsøg viser en udmærket virkning ved autochthon DMBA-induceret brystkræft hos rotte, hvilken virkning tydeligt overgår virkningen af det klinisk meget benyttede kemoterapeutikum Adriamycin®.

Eksempel 6

Fremstilling af N-(2-chlorethyl)-N-nitrosocarbamoylaminosyreamider eksemplificeret ved 3-(2-chlorethyl)-3-nitrosourinstofderivatet (CNU-derivatet) 2-[3-(2-chlorethyl)]-3-nitrosoureidoacetamid (forbindelse 10 i tabel I):

En opløsning af 0,3 mol glycinamid-hydrochlorid blev indstillet på ph 9 med KOH, og man lod opløsningen inddryppe i en isafkølet omrørt opløsning af 0,2 mol N-(2-chlorethyl)-N-nitrosocarbamoylazid i 150 ml isopropanol. Omsætningen skete hurtigt (ca. 1 time). Såsnart man ikke længere kunne påvise uomsat N-(2-chlorethyl)-N-nitrosocarbamoylazid (tyndtlagschromatografi), blev opløsningen indstillet på sur reaktion med 1 N H_2SO_4, og der blev ekstraheret med ethylformiat. Den organiske fase blev vasket neutral og tørret over Na_2SO_4. Nitrosourinstoffet blev skilt fra biprodukter ved gentagen fraktioneret omkrystallisation af ethylformiat og blev til slut krystalliseret af ethanol. Stoffet viste sig som en enkelt forbindelse ved tyndtlagschromatografi. Ud fra kerneresonansspektrum og elementæranalyse kan man slutte sig til tilstedeværelse af 1/2 mol krystalvand. UV- og IR-spektroskopiske data bekræfter forbindelsens renhed og struktur.

Udbytte: 40%; smp.: 114,2-114,5°C.

Resultater af dyreforsøg viste en lignende virkning som virkningen af BCNU over for s.c. Walker carcinosarkom; imidlertid kan forbindelsen på grund af sin bedre vandopløselighed i modsætning til BCNU indgives i vand.

Over for autochthon DMBA-induceret brystkræft hos rotte viser forbindelsen en bedre virkning end Adriamycin® og BCNU.

Derudover synes den, i modsætning til BCNU, ikke at have nogen senere optrædende toxiske virkninger.

Følgen af kemiske reaktionstrin kan anskueliggøres skematisk som følger:

(I) $Cl-CH_2-CH_2-NCO + HN_3 \longrightarrow Cl-CH_2-CH_2-NHCON_3$

(II) $Cl-CH_2-CH_2-NHCON_3 + N_2O_4 \longrightarrow Cl-CH_2-CH_2-N(NO)CON_3$

(III) $Cl-CH_2-CH_2-N(NO)CON_3 + R-NH_2 \longrightarrow R-NH-CO-N(NO)CH_2CH_2Cl + HN_3$

R betyder i tilfælde af bis-forbindelserne 1-5 polymethylengruppen med 2-6 carbonatomer, i forbindelserne 6 til 8 en ω-hydroxyalkylgruppe med 2-4 C-atomer, i forbindelsen 9 en 2-methansulfonyloxyethylgruppe og i forbindelsen 10 en acetamidgruppe.

De fysiske data er angivet i tabel I under numrene 6-10.

Alle de syntetiserede forbindelser var homogene ved tyndtlagschromatografi (TLC)-analyse (silicagel-blade, opløsningsmiddel acetone/n-pentan/benzen 1:1:1).

Resultaterne af elementæranalyse lå inden for $\pm$ 0,4% af de teoretiske værdier med undtagelse af resultaterne for de flydende forbindelser 7 og 8, der muligvis var for instabile for elementæranalysen. Også i disse tilfælde er de molære absorptioner i UV og de typiske infrarøde absorptioner af N-nitrosoureidogruppen i overensstemmelse med absorptionerne som de kendes for andre N-nitrosourinstoffer. Også NMR-spektret bekræftede forbindelsernes struktur og renhed.

Til prøvning af anvendeligheden sammenlignede man yderligere forbindelsen 6 med BCNU med hensyn til den kemoterapeutiske virkning over for rotteleukæmi L 5222 og s.c. Walker carcinosarcoma. Resultaterne er angivet i nedenstående tabel II. Det viste sig herved, at forbindelsen 6 har en væsentlig bedre aktivitet end BCNU.

Tabel I

Fysiske egenskaber af 2-chlorethyl-N-nitrosourinstoffer.

Forbindelse [CNU = -3-(2-chlorethyl)-3-nitrosourinstof med formlen $-NHCON(NO)CH_2CH_2Cl$]	Smp. (°C) henh. n_D^{20}	Udbytte (%)
1) 1,1'-Ethylenbis-CNU $CNU-(CH_2)_2-CNU$	129,9-130,9 (sønd.)	35
2) 1,1'-propylenbis-CNU $CNU-(CH_2)_3-CNU$	69,2-72,1 (sønd.)	35
3) 1,1'-Tetramethylenbis-CNU $CNU-(CH_2)_4-CNU$	104,5-106,1 (sønd.)	37
4) 1,1'-Pentamethylenbis-CNU $CNU-(CH_2)_5-CNU$	96,0-98,0 (sønd.)	39
5) 1,1'-Hexamethylenbis-CNU $CNU-(CH_2)_6-CNU$	84,0-86,0 (sønd.)	46
6) 1-(2-Hydroxyethyl)-CNU $CNU-CH_2-CH_2OH$	56,0-58,0 (sønd.)	49
7) 1-(3-Hydroxypropyl)-CNU $CNU-(CH_2)_2-CH_2OH$	n_D^{20} = 1,4655	47
8) 1-(4-Hydroxybutyl)-CNU $CNU-(CH_2)_3-CH_2OH$	n_D^{20} = 1,4855	47
9) 1-(2-Methansulfonyloxyethyl)-3-(2-chlorethyl)-3-nitrosourinstof ($CNU-CH_2-CH_2-OSO_2-CH_3$)	59-61	73
10) 2-[3-(2-Chlorethyl)]-3-nitrosoureido-acetamid ($CNU-CH_2-CONH_2$)	114,2-114,5	40

Tabel II

Kemoterapeutisk virkning af 1-(2-hydroxyethyl)-3-(2-chlorethyl)-3-nitrosourinstof i sammenligning med BCNU overfor rotteleukæmi L 5222 og s.c. Walker carcinosarkom.

Forbindelse [1]	L 5222 [2] Helbredelser [3] %	s.c. Walker [4] T.W.I. [5] %
BCNU	70	83
3	75	77
6	90	85

1) 50% af den akutte LD_{50} blev indgivet i.p.

2) Behandling på 6. dagen efter transplantation af 5 x 10^6-celler. Hver gruppe bestod af 20 BD IX-rotter.

3) Rotter, der levede i 60 dage efter behandlingen, blev betragtet som helbredt.

4) Behandling på 4. dagen efter transplantationen. Hver gruppe bestod af 10 Sprague Dawley-rotter.

5) T.W.I. svarer til tumorvægthæmningen i % på 8. dagen beregnet efter formlen $\frac{\text{behandlet}}{\text{kontrol}}$ x 100.

P A T E N T K R A V

1. Fremgangsmåde til fremstilling af 1-(2-chlorethyl)-1-nitrosourinstoffer med den almene formel (I):

$$R\text{-}NH\text{-}CO\text{-}N(NO)CH_2CH_2Cl \qquad (I)$$

hvori

R betegner en alkylgruppe med 2-6 carbonatomer, der eventuelt er substitueret med én eller flere hydroxy-, OCOR'- eller OSO_2R'-grupper, hvor R' er en organisk gruppe, der angiver forestring; eller

R betegner en alkylgruppe med 2-5 carbonatomer, der eventuelt er substitueret med -COOH, -COOR', $-CONH_2$ eller -COOMe, hvor Me betegner et metalækvivalent, og R' er som ovenfor defineret, idet R eventuelt yderligere er substitueret med én eller flere hydroxy-, OCOR'- eller OSO_2R'-grupper; og idet

R i alle tilfælde eventuelt er substitueret med en yderligere gruppe -NH-CO-N(NO)CH_2CH_2Cl, eller R betegner en gruppe -CH_2CONH_2, k e n d e t e g n e t ved, at man omsætter 2-chlorethylisocyanat med alkaliazid og omsætter det dannede 2-chlorethylcarbamoylazid med nitrogentetroxid i et indifferent opløsningsmiddel ved ca. 0°C, omsætter det herved dannede N-2-chlorethyl-N-nitrosocarbamoylazid med en forbindelse R-NH_2, hvor R er som ovenfor defineret, hvorved omsætningen i alle tilfælde finder sted i et opløsningsmiddel, der er indifferent overfor reaktionsbetingelserne..

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at man omsætter 2-chlorethylisocyanatet med et alkaliazid ved ca. 0°C.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1 eller 2, k e n d e t e g n e t ved, at man omsætter 2-chlorethylisocyanat i et indifferent opløsningsmiddel med aktiveret natriumazid under saltsyretilsætning til dannelse af alkylcarbamoylazidet.

4. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at man udfører omsætningen af N-2-chlorethyl-N-nitrosocarbamoylazidet med forbindelsen R-NH_2 i et indifferent opløsningsmiddel ved 0°C eller derunder.

5. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at forbindelsen R-NH_2 er et aminosyreamid.

6. Fremgangsmåde ifølge et vilkårligt af de foregående krav, k e n d e t e g n e t ved, at den anvendes til fremstilling af 1-(2-hydroxyethyl)-3-(2-chlorethyl)-3-nitrosourinstof.

7. Fremgangsmåde ifølge et vilkårligt af kravene 1-5, k e n d e t e g n e t ved, at den anvendes til fremstilling af 1-(2-methansulfonyloxyethyl)-3-(2-chlorethyl)-3-nitrosourinstof.

8. Fremgangsmåde ifølge et vilkårligt af kravene 1-5, k e n d e t e g n e t ved, at den anvendes til fremstilling af 1,1-tetramethylen-bis-3-(2-chlorethyl)-3-nitrosourinstof.

9. Fremgangsmåde ifølge et vilkårligt af kravene 1-5, k e n d e t e g n e t ved, at den anvendes til fremstilling af 2-[3-(2-chlorethyl)]-3-nitrosoureido-acetamid.