



SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

[B] (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLÄGGNINGSSKRIFT 65439

C (45) Patentti myönnetty 10 05 1984
Patent meddelat

(51) Kv.lk.³/Int.Cl.³ C 07 H 5/04, C 07 C 127/15

(21) Patentihakemus — Patentansöknng	782215
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	11.07.78
(23) Alkupaivä — Giltighetsdag	11.07.78
(41) Tulut julkiseksi — Blivit offentlig	30.01.79
(44) Nähtävöksiannon ja kuul.julkaisun pvm. — Ansökan utlagd och utskriften publicerad	31.01.84
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet	29.07.77
22.09.77, 02.02.78, 16.05.78, 26.05.78	
Japani-Japan(JP) 91674/77, 114259/77, 11225/78, 58560/78, 63459/78	

- (71) Tanabe Seiyaku Co., Ltd., No. 21, Dosho-machi 3-chome, Higashi-ku, Osaka-shi, Osaka-fu, Japani-Japan(JP)
- (72) Kenji Tsujihara, Urawa-shi, Saitama-ken, Masakatsu Ozeki, Wako-shi, Saitama-ken, Yoshihisa Arai, Urawa-shi, Saitama-ken, Japani-Japan(JP)
- (74) Leitzinger Oy
- (54) Menetelmä nitrosoorea-johdosten valmistamiseksi, joilla on kasvaimen vastainen vaikutus - Förfarande för framställning av nitrosooreaderivat med anti-tumöraktivitet

Keksinnön kohteena on menetelmä nitrosoorea-johdosten valmistamiseksi, joilla on kasvaimen vastainen vaikutus, ja joilla on kaava I

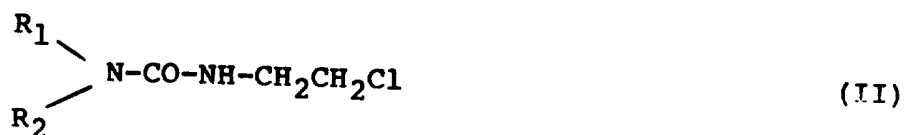


jossa R₁ on 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyyli, 1-6 hiiliatomia sisältävä hydroksialkyyli, 3-5 hiiliatomia sisältävä alkenyyli tai 3-5 hiiliatomia sisältävä alkynyyli, R₂ on D-glukopyranosyyli, D-galaktopyranosyyli, D-mannopyranosyyli, D-ksylopyranosyyli, L-arabinopyranosyyli, O-α-D-glukopyranosyyli-(1 → 4)-D-glukopyranosyyli tai ryhmä, jonka kaava on -CH₂(CHOH)_nCH₂OH ja n on 0 tai 1-4.

Monosakkaridien (N'-kloorietyyli-N'-nitrosokarbamoyyli)-aminojohdoksia tiedetään voitavan valmistaa nitrosoimalla (N'-kloorietyyli-karbamoyyli)amino-monosakkarideja alkalimetallinitriitillä, kuten natriumnitriitillä (japanilaiset patenttihakemukset 31131/1975, 90266/1974 ja 124319/1976 ja 52128/1976). Näissä vastaavasti on myös ilmoitettu, että 1-(2-kloorietyyli-1-nitroso-3-D-glukopyranosyyliurea (jälkimmäistä yhdistettä kutsutaan jäljempänä "GANU"-yhdisteeksi) lisäävät hiirien, joihin on siirrostettu intraperitoneaalisesti lymfoidileukemian L-1210 kasvainsoluja, elinikää. Lisäksi tiedetään, että disakkaridien (N'-kloorietyyli-N'-nitrosokarbamoyyli)aminojohdoksia, kuten 1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso-3-D-laktosyyliureaa ja 1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso-3-D-maltosyyliureaa valmistetaan vastaavista (N'-kloorietyylikarbamoyyli)-amino-disakkarideista edellä kuvatulla tavalla, ja että näillä yhdisteillä on kasvaintenvastainen aktiivisuus leukemiasolujen suhteen (japanilainen patenttihakemus 64073/1975), julkistettu numerolla 141815/1976).

Olemme nyttemmin havainneet, että oheisen keksinnön mukaisella nitrosourealla (I) on voimakas kasvaintenvastainen tai leukemianvastainen aktiivisuus samalla kun sen toksisuus on alhainen ja että sillä voidaan ehkäistä pahanlaatuisten kasvainsolujen kasvua lämminverisissä eläimissä.

Oheisen keksinnön mukaiselle menetelmälle on tunnusomaista se, että kaavan II mukainen yhdiste



jossa R_1 ja R_2 on edellä määritelty, nitrosoidaan.

Lähtöyhdiste (II) saadaan helposti. Esimerkiksi se voidaan valmistaa kondensoimalla kaavan R_1-NH_2 (jossa R_1 tarkoittaa samaa kuin edellä) primäärinen amiini kaavan R_2-X (jossa R_2 tarkoittaa samaa kuin edellä ja X on hydroksyyli tai halogeeni) mukaisen

yhdisteen kanssa noin 20 - 80°C:ssa inertissä liuottimessa (esimerkiksi metanoli, etanoli), jolloin saadaan kaavan



mukainen sekundäärinen amiini. Tämän jälkeen tämä sekundäärinen amiini kondensoidaan 2-kloorietyyli-isosyanaatin kanssa 0 - 30°C:ssa sopivassa liuottimessa (esimerkiksi tetrahydrofuraani, metanoli, etanoli).

Keksinnön mukainen nitrosointi suoritetaan saattamalla yhdiste (II) kosketukseen typpihapokkeen, typpitrioksidin tai typpitetroksidin kanssa sopivassa liuottimessa. Reaktio voidaan suorittaa parhaiten lämpötilassa -20 - +20°C, erityisesti noin 0 - noin 5°C:ssa. Inertiksi liuottimeksi sopivat vesi, alemmat alkanolit (esimerkiksi metanoli, etanoli, tetrahydrofuraani, metyleenikloridi, etyyli-asetaatti, etikkahappo, muurahaishappo jne.). Kun vapaa typpihapoke valmistetaan saattamalla typpihapokkeen alkalimetallisuola (esimerkiksi natriumnitriitti, kaliumnitriitti) tai sen alempi alkyyliesteri (esimerkiksi bentyylinitriitti, amyylinitriitti) reagoimaan mineraalihapon tai orgaanisen hapon kanssa (esimerkiksi suolahappo, rikkihappo, muurahaishappo, etikkahappo ja vastaavat), on suositeltavaa, että mainittu vapaa typpihapoke käytetään nitrosointireaktioon välittömästi valmistuksensa jälkeen. Jos taas keksinnössä käytetään typpitrioksidia tai typpitetroksidia, nitrosointireaktio suoritetaan parhaiten liuottamalla lähtöyhdiste (II) sopivaan inerttiin liuottimeen ja sen jälkeen lisäämällä siihen kaasumaista typpitrioksidia tai -tetroksidia happoakseptorin läsnäollessa tai ilman sitä. Haptoakseptorina voidaan käyttää natriumbikarbonaattia, natriumkarbonaattia, kaliumkarbonaattia, natriumasetaattia, kaliumasetaattia ja vastaavia. Kun nitrosointireaktio on tapahtunut loppuun, keksinnön mukainen yhdiste (I) voidaan helposti ottaa talteen reaktioseoksesta ja se voidaan tarvittaessa puhdistaa silikageelikromatografialla.

Edellä mainitussa kaavassa (I) tyypillisiä ryhmiä R_1 ovat suoraketjuinen tai haarautunut alkyyli, kuten metyyli, etyyli, n-propyyli, isopropyyli, n-butyli, isobutyli, sek.-butyyli, tert.-butyyli, n-pentyyli, isopentyyli, neopentyyli, 1-metyylibutyli, 1-etyyli-propyyli, tert.-pentyyli, n-heksyyli, 2-metyylipentyyli, isoheksyyli ja 3,3-dimetyylibutyli; suoraketjuinen tai haarautunut alkenyyli, kuten 2-n-propenyli, 2-metyyli-2-n-propenyli, 2-n-butenyyli ja 3-n-butenyyli; alkynyyli, kuten 2-propynyyli, 2-butyynyli, 3-n-butyli ja 2-metyyli-3-butyynyli; ja hydroksialkyli, kuten 2-hydroksietyyli ja 3-hydroksi-n-propyyli. Tyypillisiä esimerkkejä ryhmästä R_2 ovat L-arabinopyranosyyli, D-ksylopyranosyyli; D-glukopyranosyyli, D-galaktopyranosyyli, D-mannopyranosyyli, O- α -D-glukopyranosyyli-(1 \rightarrow 4)-D-glukopyranosyyli(=D-maltosyyli) ja kaavan $-\text{CH}_2(\text{CHOH})_n\text{CH}_2\text{OH}$ mukainen ryhmä, kuten 2-hydroksietyyli, 2,3-dihydroksi-n-propyyli, 2,3,4-trihydroksi-n-butyli, 2,3,4,5-tetrahydroksi-n-pentyyli ja 2,3,4,5-pentahydroksi-n-heksyyli.

Keksinnön mukaan valmistetuista yhdisteistä suositellun alaluokan muodostaa kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R_1 on 1-5-hiiliatominen alkyli, 3-4-hiiliatominen alkenyyli, 3-hiiliatominen alkynyyli tai 2-hydroksietyyli, ja R_2 on D-glukopyranosyyli, D-galaktopyranosyyli, D-ksylopyranosyyli, L-arabinopyranosyyli, O- α -D-glukopyranosyyli-(1 \rightarrow 4)-D-glukopyranosyyli tai ryhmä, jonka kaavan $-\text{CH}_2(\text{CHOH})_n\text{CH}_2\text{OH}$, jossa n on 0, 1 tai 2.

Toinen suositeltu alaluokka on ryhmän (I) mukainen yhdiste, jossa R_1 on suora tai haarautunut 3-5 hiiliatomia sisältävä alkyli tai suora tai haarautunut 3 tai 4 hiiliatomia sisältävä alkenyyli, R_2 on D-glukopyranosyyli, D-galaktopyranosyyli, D-ksylopyranosyyli, L-arabinopyranosyyli tai O- α -D-glukopyranosyyli-(1 \rightarrow 4)-D-glukopyranosyyli.

Keksinnön mukainen suositeltu alaluokka on myös kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R_1 on suora tai haarautunut 3 tai 4 hiiliatomia sisältävä alkyli tai suora tai haarautunut 3 tai 4 hiiliatomia sisältävä alkenyyli ja R_2 on D-galaktopyranosyyli, L-arabinopyrano-

syyli tai O- α -D-glukopyranosyyli-(1 \rightarrow 4)-D-glukopyranosyyli. Kaikkein suositelluin keksinnön mukainen alaluokka on kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R₁ on n-butyylimuoto, isobutyylimuoto tai 2-metyylimuoto-2-n-propenyylimuoto, ja R₂ on D-galaktopyranosyyli, L-arabinopyranosyyli tai O- α -D-glukopyranosyyli-(1 \rightarrow 4)-D-glukopyranosyyli.

Näin saadulla nitrosourea-yhdisteellä (I) on voimakas kasvaintenvastainen aktiivisuus erilaisia kasvainsoluja vastaan, kuten esimerkiksi Ehrlich'in karsinooma, Sarcoma 180, leukemia L-1210, Lewis'in keuhkokarsinooma, Yoshida'n sarkooma, rotan ascites hepatooma jne. Se voi myös pidentää mainituista kasvaimista kärsivien lämminveristen eläinten elinaikaa ja/tai pienentää näiden kasvainten kasvua mainituissa eläimissä. Sitä voidaan käyttää myös pahanlaatuisten lymfomien, leukemien, vatsakasvaimen, hepatooman ja muiden pahanlaatuisten kasvainten terapiassa. Nitrosoureaa (I) voidaan käyttää farmasiassa farmaseuttisena valmisteena, joka voidaan antaa farmaseuttisen apuaineen yhteydessä tai seoksena sen kanssa. Valitun apuaineen ei tulisi reagoida yhdisteen (I) kanssa. Sopivia apuaineita ovat esimerkiksi gelatiini, laktoosi, glukoosi, natriumkloridi, tärkkelys, magnesiumstearaatti, talkki, kasvisöljy jne. Myös muita tunnettuja lääketieteellisiä apuaineita voidaan käyttää. Farmaseuttinen valmiste voi olla kiinteä annosmuoto, kuten tabletti, päällystetty tabletti, pilleri tai kapseli; tai nestemäinen annosmuoto, kuten liuos, suspensio tai emulsio. Yhdistettä (I) voidaan myös käyttää ruiskeena tai lääkepuikkona, kun sitä annetaan parenteraalisesti. Farmaseuttinen valmiste voidaan steriloida tai se voi sisältää lisäaineita, kuten säilytys- ja stabilointiaineita. Yhdisteen (I) annos farmaseuttisessa käytössä riippuu antamistavasta, potilaiden iästä, painosta ja tilasta sekä hoidettavasta taudista. Farmaseuttisessa käytössä sitä voidaan yleensä käyttää annoksena 0,1 - 30 mg/kg, erityisesti 0,2 - 10 mg/kg per päivä.

Kun leukemiaan kohdistuva kasvaintenvastainen vaikutus arvioidaan antamalla kutakin lääkettä intraperitoneaalisesti kasvainsoluilla siirrotetuille hiirille (so. hiirille, jotka on siirrostettu leukemia L-1210 kasvainsoluilla) viitenä peräkkäisenä päivänä, 1-(2-

kloorietyyli)-1-nitrosolo-3-isobutyryli-3-D-galaktopyranosyyliurea päiväännoksena 1,0 mg/kg tai 1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso-3-isobutyryli-3- β -D-glukopyranosyyli-(1 \rightarrow 4)-D-glukopyranosyyli]urea päiväännoksena 0,9 mg/kg lisää noin 30 % mainittujen hiirien keskimääräistä elinikää. 1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso-3-n-butyryli-3-D-glukopyranosyyliurean, 1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso-3-isobutyryli-3-D-galaktopyranosyyliurean ja 1-(2-kloorietyyli)-2-nitroso-2-isobutyryli-3- β -D-glukopyranosyyli-(1 \rightarrow 4)-D-glukopyranosyyli]urean Ehrlich'in ascites tumoriin kohdistuvat estovaikutukset ovat myös noin 8 - 16 kertaa voimakkaammat kuin 1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso-3-sykloheksyyli-urealla (CCNU: R¹ = H, R² = sykloheksyyli), T.P. Johnson et al. J. Med. Chem. 9, 892 (1966). Lisäksi keksinnön mukaisen nitrosoureaan (I) toksisuus on alhainen ja sen käyttäminen on turvallisempaa kasvaintenvastaisena aineena. Esimerkiksi kun lasketaan terapeuttinen indeksi optimaalisen annoksen (päiväännos, joka maksimaalisesti lisää kasvainsoluilla siirrostettujen hiirien elinikää) suhteena ILS₃₀-arvoon (pienin päiväännos, joka lisää 30 % mainittujen hiirien elinikää) L-1210 leukemian suhteen, 1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso-3-isobutyryli-3- β -D-glukopyranosyyli-(1 \rightarrow 4)-D-glukopyranosyyli]urean terapeuttinen indeksi voi olla yli 10 kertaa suurempi kuin CCNU ja GANU-yhdisteillä. Yhdisteelle (I) on myös tunnusomaista suuri terapeuttinen indeksi, kun se lasketaan Max. D-arvon (suurin annos, joka ehkäisee 100 %:sesti Ehrlich'in ascites tumorin kasvua hiirillä aiheuttamatta hiirien kuolemaa) suhteena Min. D-arvoon (pienin annos, joka ehkäisee 100 %:sesti mainitun ascites tumorin kasvua). 1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso-3-n-butyryli-3-D-galaktopyranosyyliurean, 1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso-3-isobutyryli-3- β -D-glukopyranosyyli-(1 \rightarrow 4)-D-glukopyranosyyli]urean ja 1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso-3-(2-propenyryli)-3-L-arabinopyranosyyliurean mainitut terapeuttiset indeksit (Max.D./Min.D) ovat esimerkiksi yli kolme kertaa suurempia kuin GANU'n ja CCNU'n. Keksinnön mukaisella yhdisteellä (I) voi olla pienempi toksisuus luuytimeen.

Terapeuttiset koetulokset

Keksinnön mukaan valmistettujen yhdisteiden hyödyllisen terapeuttisen vaikutuksen osoittamiseksi on suoritettu farmaseuttisia kokeita joilla on pyritty selvittämään kaavan I mukaisten yhdisteiden vaikutus pahanlaatuisten kasvainsolujen kasvun estämiseksi lämmin verisissä eläimissä sekä yhdisteiden vaikutus hiirissä vatsakasvaimia ja leukemiaa vastaan. Jokaisen koeyhdisteen vaikutus Leukemia L-1210-kasvainsoluilla implantoitujen hiirien elinikään tutkittiin menetelmällä, jonka on kehittänyt National Cancer Center, Tokyo, Japan (A. Hoshi et al, Farumashia Vol. 9 (1973), sivut 464-468). Toisaalta kaavan I mukaisten yhdisteiden suojavaikutus Ehrlich-vatsakarsinumaa vastaan tutkittiin menetelmällä, jonka on kehittänyt K. Sugiura (Cancer Research Vol. 19 (1959), sivut 438-445).

Menetelmät(A) Vaikutus L-1210-leukemiasoluilla implantoitujen hiirien elinikään:

10^5 L-1210-leukemiasoluja inkuloitiin intraperitoneaalisesti neljän tai kuuden koirashiiren (BDF₁-hiiri, paino: 18-23 g) ryhmiin. Koeyhdiste liuotettiin fysiologiseen suolaliuokseen ja annettiin intraperitoneaalisesti koe-eläimeen. Koeyhdiste annettiin 24 tuntia leukemiasolujen inokuloimisen jälkeen ja annoksia annettiin kerran päivässä viiden päivän aikana. Tämän jälkeen koeyhdisteen kasvaimenvastainen vaikutus määriteltiin seuraavan kaavan mukaan:

$$\text{Eliniän pidennys (ILS, \%)} = \frac{T^1 - C^1}{C^1} \times 100$$

T^1 = Koeyhdisteellä lääkittyjen hiirien keskimääräinen elinikä (päiviä)

C^1 = Lääkitsemättämien hiirien keskimääräinen elinikä (päiviä)

Lisäksi yhdisteiden terapeuttinen suhde määrättiin seuraavan kaavan mukaan:

$$\text{Terapeuttinen suhde} = \text{Optimaalinen annos} / \text{ILS}_{30}$$

Optimaalinen annos = leukemia-soluilla inokkuloituun hiireen maksimaalisen eliniän lisäyksen aikaansaava päivittäisannos

ILS_{30} = 30 %:n eliniän lisäyksen aikaansaava pienin päivittäisannos.

(B) Suojavaikutus Ehrlich-vatsakasvainta vastaan:

10^6 Ehrlich-vatsakarsinooma kasvainten soluja inokkuloitiin intraperitoneaalisesti viiden naasrahiiren ryhmään (ICR-hiiri, paino 19-23 g). Koeyhdiste liuotettiin fysiologiseen suolaliuokseen ja annettiin intraperitoneaalisesti hiireen. Koeyhdisteen annostus alkoi 24 tuntia kasvaimen solujen inokkuloimisen jälkeen ja annos annettiin päivittäin viiden päivän aikana. Kasvaimen tilavuus käsiteltyssä hiiressä mitattiin seitsemän päivää kokeen aloituksen jälkeen. Näin määriteltiin yhdisteen kasvaimen vastainen vaikutus seuraavan kaavan mukaan:

$$\text{Kasvun lisäys (\%)} = \frac{C^2 - T^2}{C^2} \times 100$$

T^2 = lääkittyjen hiirien vatsakasvaimen tilavuuden keskiarvo

C^2 = lääkitsemättömien hiirien vatsakasvaimen tilavuuden keskiarvo

Lisäksi koeyhdisteen terapeuttinen suhde määriteltiin seuraavan kaavan mukaan.

$$\text{Terapeuttinen suhde} = \text{MTS} / \text{MED}$$

MTD = suurin siedettävä annos

MED = pienin tehokas annos

Tulokset

Kokeissa saadut tulokset on annettu seuraavissa taulukoissa 1 ja 2.

Taulukko 1

Vaikutus Leukemia-1210-soluilla implantoitujen hiirien elinkään.

Koevhdiste	Annos (mg/kg/ päivä)	Elinpäiviä T^1 / C^1	ILS (%)	60-päivää eloonjää- neitä *	Terapeuttinen suhde (Optimaalinen annos/ILS30)
(Kaavan I mukaisia yhdisteitä)					
1-(2-kloorietyyli)-nitroso -3-isopropyli-3-D- glukopyranosyyliurea	50 25 12.5 6.25 3.12 1.56 0.78 0.39	9.5/7.0 >30.0/7.0 15.3/7.0 14.3/7.0 11.8/7.0 10.0/7.0 9.3/7.0 8.3/7.0	35.7 >328.6 118.6 104.3 68.6 42.9 32.9 17.1	0/4 1/4 0/4 0/4 0/4 0/4 0/4 0/4	35.7 (25/0.7)
1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso -3-isobutyli-3-D- glukopyranosyyliurea	100 50 25 12.5 6.25 3.14 1.56 0.78 0.39	7.5/8.1 >59.3/8.1 >60.0/8.1 >23.2/8.1 14.0/8.1 12.5/8.1 11.8/8.1 10.5/8.1 9.3/8.1	-7.4 >632.1 >640.7 >186.4 72.8 54.3 45.7 29.6 14.8	0/6 5/6 6/6 1/6 0/6 0/6 0/6 0/6 0/6	31.3 (25/0.8)

65439

65439

Taulukko 1 jatkuu

Vaikutus Leukemia-1210-soluilla implantoitujen hiirien elinkään.

Koeyhdiste	Annos (mg/kg/ päivä)	Elinpäiviä T ¹ / C ¹	ILS (%)	60-päivää eloonjää- neitä *	Terapeuttinen suhde (Optimaalinen annos/ILS ₃₀)
1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso -3-n-butyyl-3-D- galaktopyranosyyliurea	200 100 50 25 12.5 6.25 3.12 1.56 0.78	15.3/8.7 >60.0/8.7 >60.0/8.7 >43.0/8.7 >37.3/8.7 13.3/8.7 12.5/8.7 10.5/8.7 9.5/8.7	75.9 >589.7 >589.7 >394.3 >328.7 52.9 43.7 20.7 9.2	0/4 4/4 4/4 2/4 2/4 0/4 0/4 0/4 0/4	43.5 (100/2.3)
1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso -3-isobutyyl-3-D- galaktopyranosyyliurea	150 125 100 50 25 12.5 6.25 3.12 1.56 0.78 0.39	6.7/7.2 >16.3/7.2 >46.0/7.2 >60.0/7.2 >60.0/7.2 >44.8/7.2 13.7/7.2 11.2/7.2 10.7/7.2 8.7/7.2 8.2/7.2	-6.9 >126.4 >528.9 >733.3 >733.3 >522.2 90.3 55.6 48.6 20.8 13.9	0/6 1/6 4/6 6/6 6/6 4/6 0/6 0/6 0/6 0/6 0/6	50.0 (50/1.0)
1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso -3-(2-propenyyl)-3-D- galaktopyranosyyliurea	100 50 25 6.25 3.12 1.56 0.78	12.8/7.8 >60.0/7.8 >50.8/7.8 14.3/7.8 11.8/7.8 10.3/7.8 9.3/7.8	64.1 >669.2 >551.3 83.3 51.3 32.1 19.2	0/4 4/4 3/4 0/4 0/4 0/4 0/4	35.7 (50/1.4)

Taulukko 1 jatkuu

Vaikutus Leukemia-l210-soluilla implantoitujen hiirien elinkään.

Koeyhdiste	Annos (mg/kg/ päivä)	Elinpäiviä T ¹ / C ¹	ILS (%)	60-päivää eloonjää- neitä *	Terapeuttinen suhde (Optimaalinen annos/ILS30)
	50	7.0/7.0	0.0	0/4	
	25	>60.0/7.0	>757.1	4/4	
1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso	6.25	13.5/7.0	92.9	0/4	59.5
-3-isopropyli-3-D-	3.12	12.8/7.0	82.9	0/4	(25/0.42)
ksylopyranosyyliurea	1.56	11.5/7.0	64.3	0/4	
	0.78	10.5/7.0	50.0	0/4	
	0.39	9.0/7.0	28.6	0/4	
	0.19	8.0/7.0	14.3	0/4	
	100	>43.8/7.4	>491.9	1/4	
1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso	50	>60.0/7.4	>710.8	4/4	
-3-n-propyyli-3-L-	25	>28.3/7.4	>282.4	1/4	33.3
arabinopyranosyyliurea	12.5	14.0/7.4	89.2	0/4	(50/1.3)
	6.25	10.5/7.4	41.9	0/4	
	3.12	10.5/7.4	41.9	0/4	
	1.56	9.8/7.4	32.4	0/4	
	0.78	9.3/7.4	25.7	0/4	
	100	10.3/7.5	37.3	0/4	
1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso	50	>60.0/7.5	>700.0	4/4	
-3-(2-propenyli)-3-L-	25	>60.0/7.5	>700.0	4/4	41.7
arabinopyranosyyliurea	6.25	12.8/7.5	70.7	0/4	(50/1.2)
	1.56	10.5/7.5	40.0	0/4	
	0.78	8.8/7.5	17.3	0/4	
	0.39	8.5/7.5	13.3	0/4	

65439

Taulukko 1 jatkuu

Vaikutus Leukemia-1210-soluilla implantoitujen hiirien elinkään.

Koeyhdiste	Annos (mg/kg/ päivä	Elinpäiviä T ¹ / C ¹	ILS (%)	60-päivää eloonjää- neitä *	Terapeuttinen suhde (Optimaalinen annos/ILS30)
1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso -3-isobutyryli-3-O- α -D- glukopyranosyyli-(1 \rightarrow 4)-D- glukopyranosyyli/urea	200 100 50 25 12.5 6.25 3.12 1.56 0.78 0.39	14.5/8.0 >60.0/8.0 >60.0/8.0 >36.5/8.0 >25.3/8.0 12.8/8.0 11.5/8.0 11.0/8.0 10.3/8.0 9.3/8.0	81.3 >650.0 >650.0 >356.3 >216.3 60.0 43.8 37.5 28.8 16.3	0/4 4/4 4/4 2/4 1/4 0/4 0/4 0/4 0/4 0/4	111.1 (100/0.9)
1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso -3-n-pentyryli-3-O- α -D- glukopyranosyyli-(1 \rightarrow 4)-D- glukopyranosyyli/urea	200 100 50 25 12.5 6.25 3.12 1.56 0.78	11.8/7.4 14.5/7.4 11.3/7.4 11.3/7.4 10.3/7.4 10.0/7.4 9.5/7.4 9.3/7.4 8.8/7.4	59.5 95.9 52.7 52.7 39.2 35.1 28.4 25.7 18.9	0/4 0/4 0/4 0/4 0/4 0/4 0/4 0/4 0/4	28.6 (100/3.5)

65439

Taulukko 1 jatkuu

Vaikutus Leukemia-1210-soluilla implantoitujen hiirien elinkään.

Koehdiste	Annos (mg/kg/ päivä)	Elinpäiviä T ¹ / C ¹	ILS (%)	60-päivää eloonjää- neitä *	Terapeuttinen suhde (Optimaalinen annos/ILS ₃₀)
1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso -3-(2-propenyli)-3-O- α -D- glukopyranosyyli-(1 \rightarrow 4)-D- glukopyranosyyli/urea	200 100 25 6.25 3.12 1.56 0.78	8.0/7.6 >60.0/7.6 >44.0/7.6 11.8/7.6 10.5/7.6 9.6/7.6 8.6/7.6	5.3 >689.5 >478.9 55.3 38.2 26.3 13.2	0/6 6/6 4/6 0/6 0/6 0/6 0/6	50.0 (100/2.0)
1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso -3-(2-metyyli-2-propenyli)- 3-O- α -D-glukopyranosyyli- (1 \rightarrow 4)-D-glukopyranosyyli/ urea	400 200 100 25 6.25 3.12 1.56 0.78	7.0/7.0 >60.0/7.0 >60.0/7.0 13.3/7.0 11.0/7.0 9.0/7.0 8.8/7.0 8.0/7.0	0.0 >757.1 >757.1 90.0 57.1 28.6 25.7 14.3	0/4 4/4 4/4 0/4 0/4 0/4 0/4 0/4	62.5 (200/3.2)
1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso -3-(2-butenyyli)-3-O- α -D- glukopyranosyyli-(1 \rightarrow 4)-D- glukopyranosyyli/urea	200 100 50 25 6.25 3.12 1.56 0.78	14.5/7.0 >60.0/7.0 >60.0/7.0 >46.3/7.0 12.8/7.0 11.0/7.0 9.0/7.0 8.5/7.0	107.1 >757.1 >757.1 >561.4 82.9 57.1 28.6 21.4	0/4 4/4 4/4 2/4 0/4 0/4 0/4 0/4	58.8 (100/1.7)

65439

Taulukko 1 jatkuu

Vaikutus Leukemia-1210-soluilla implantoitujen hiirien elinkään.

Koeyhdiste	Annos (mg/kg/ päivä)	Elinpäiviä T ₁ / C ₁	ILS (%)	60-päivää eloonjää- neitä *	Terapeuttinen suhde (Optimaalinen annos/ILS ₃₀)
1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso -3,3-bis(2-hydroksietyyli)- urea	50 25 12.5 6.25 3.12 1.56 0.78 0.39	11.5/7.0 >48.5/7.0 >54.8/7.0 13.8/7.0 12.5/7.0 11.0/7.0 9.8/7.0 8.5/7.0	64.3 >592.9 >682.9 97.1 78.6 57.1 40.0 21.4	0/4 3/4 3/4 0/4 0/4 0/4 0/4 0/4	22.7 (12.5/0.55)
1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso -3-metyyli-3-(2,3-dihydroksi- n-propyyli)urea	25 12.5 6.25 3.12 1.56 0.78 0.39	13.0/7.0 >37.3/7.0 14.5/7.0 13.0/7.0 12.0/7.0 10.8/7.0 8.8/7.0	85.7 >432.9 107.1 85.7 71.4 54.3 25.7	0/4 2/4 0/4 0/4 0/4 0/4 0/4	27.8 (12.5/0.45)
1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso -3-n-butyli-3-(1-deoksi-D- erytritolyli)urea	50 25 12.5 6.25 3.12 1.56 0.78	7.0/7.4 >28.0/7.4 14.8/7.4 11.8/7.4 11.3/7.4 10.0/7.4 9.3/7.4	-5.4 >278.4 100.0 59.5 52.7 35.1 25.7	0/4 1/4 0/4 0/4 0/4 0/4 0/4	22.7 (25/1.1)
					65439

Taulukko 1 jatkuu

Vaikutus Leukemia-L210-soluilla implantoitujen hiirien elinkään.

Koeyhdiste	Annos (mg/kg/ päivä	Elinpäiviä T ¹ / C ¹	ILS (%)	60-päivää eloonjää- neitä *	Terapeuttinen suhde (Optimaalinen annos/ILS ₃₀)
<u>Tunnettuja yhdisteitä:</u>					
1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso- -3-O- α -D-glukopyranosyyli- (1 \rightarrow 4)-D-glukopyranosyyli]- urea	12.5 6.25 3.12 1.56 0.78 0.39	12.3/7.2 >21.5/7.2 12.5/7.2 10.5/7.2 9.3/7.2 8.2/7.2	70.8 >198.6 73.6 45.8 29.2 13.9	0/6 1/6 0/6 0/6 0/6 0/6	7.8 (6.25/0.8)
1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso -3-O- α -D-glukopyranosyyli- (1 \rightarrow 4)-D-glukopyranosyyli]- urea	25 12.5 6.25 3.12 1.56 0.78	9.8/7.0 >27.3/7.0 18.0/7.0 12.5/7.0 9.3/7.0 7.8/7.0	40.0 >290.0 157.1 78.6 32.9 11.4	0/4 1/4 0/4 0/4 0/4 0/4	11.4 (12.5/1.1)
1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso -3-D-galaktopyranosyyliurea	25 12.5 6.25 3.12 1.56 0.78 0.39	8.5/7.5 >60.0/7.5 >34.5/7.5 15.0/7.5 12.3/7.5 9.8/7.5 8.0/7.5	13.3 >700.0 >360.0 100.0 57.3 30.7 6.7	0/4 4/4 2/4 0/4 0/4 0/4 0/4	16.2 (12.5/0.77)

Taulukko 1 jatkuu

Vaikutus Leukemia-1210-soluilla implantoitujen hiirien elinkään.

Koeyhdiste	Annos (mg/kg/ päivä	Elinpäiviä T ¹ / C ¹	ILS (%)	60-päivää eloonjää- neitä *	Terapeuttinen suhde (Optimaalinen annos/ILS ₃₀)
1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso -3-D-ksylopyranosyyliurea	12.5	9.0/7.7	16.9	0/4	
	6.25	>48.8/7.7	>533.8	3/4	
	3.12	>27.5/7.7	>257.1	1/4	
	1.56	14.0/7.7	81.8	0/4	15.6
	0.78	11.8/7.7	53.2	0/4	(6.25/0.4)
	0.39	10.0/7.7	29.9	0/4	
0.19	9.5/7.7	23.4	0/4		
1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso -3- α -D-galaktopyranosyyli- (1 \rightarrow 4)-D-glukopyranosyyli- urea	25	9.3/7.5	24.0	0/4	
	12.5	>38.0/7.5	>406.7	2/4	
	6.25	>38.0/7.5	>406.7	2/4	
	3.12	>36.0/7.5	>380.0	2/4	13.7
	1.56	11.3/7.5	50.7	0/4	(12.5/0.9)
	0.78	9.3/7.5	24.0	0/4	
1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso -3-D-mannopyranosyyliurea	25	8.3/7.5	10.7	0/4	
	12.5	13.5/7.5	80.0	0/4	
	6.25	13.0/7.5	73.3	0/4	
	3.12	12.0/7.5	60.0	0/4	
	1.56	10.3/7.5	37.3	0/4	16.2
	0.78	9.8/7.5	30.7	0/4	(12.5/0.77)
0.39	8.5/7.5	13.3	0/4		

* "60-päivää eloonjääneitä" = 60 päivää kokeen jälkeen elossa olevia hiirien lukumäärä / kokeessa käytettyjen hiirien lukumäärästä

Taulukko 2

Suojavaikutus Ehrlich-vatsakarsinooman kasvua vastaan

18

65439

Koeyhdiste	Annos (mg/kg/ päivä)	Vatsakas- vaimen tilavuus T ² (g) / C ²	Inhi- bointi- suhde (%)	MTD	MED	Tera- peuttinen suhde
Kaavan I mukaiset yhdisteet:						
1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso- -3-etyyli-3-D- glukopyranosyyliurea	200 100 25 6.25 1.56 0.78	- 0.0/4.5 0.0/4.5 0.0/4.5 0.0/4.5 3.4/4.5	Myrkylli.(5/5)* 100 100 100 100 24.4	100	1.56	64
1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso -3-n-butyli-3-D- glukopyranosyyliurea	200 100 25 6.25 1.56 0.78 0.39	- 0.0/4.2 0.0/4.2 0.0/4.2 0.0/4.2 0.0/4.2 3.3/4.2	Myrkylli.(4/5)* 100 100 100 100 100 21.4	100	0.78	128
1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso -3-isobutyli-3-D- galaktopyranosyyliurea	200 100 25 6.25 1.56 0.78 0.39 0.19	- 0.0/4.1 0.0/4.1 0.0/4.1 0.0/4.1 0.0/4.1 2.7/4.1 3.9/4.1	Myrkylli.(5/5)* 100 100 100 100 100 34.1 4.9	100	0.78	128

Taulukko 2 jatkuu

Suojavaikutus Ehrlich-vatsakarsinooman kasvua vastaan

Koeyhdiste	Annos (mg/kg/ päivä)	Vatsakas- vaimen tilavuus T ² / C ²	Inhi- bointi- suhde (%)	MTD	MED	Tera- peuttinen suhde
	400	-	myrkyll.(3/5)*			
1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso -3-n-pentyyli-3-D- galaktopyranosyyliurea	200 50 12.5 3.12 1.56 0.78 0.39	0.0/4.4 0.0/4.4 0.0/4.4 0.0/4.4 0.0/4.4 0.0/4.4 3.7/4.4	100 100 100 100 100 79.5 15.9	200	1.56	128
	400	-	myrkyll.(4/5)*			
1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso -3-(3-metyyli-n-butyli)-3-D- galaktopyranosyyliurea	200 50 12.5 3.12 1.56 0.78	0.0/4.4 0.0/4.4 0.0/4.4 0.0/4.4 0.0/4.4 3.6/4.4	100 100 100 100 100 18.2	200	1.56	128
	400	-	myrkyll.(5/5)*			
1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso -3-neopentyyli-3-D- galaktopyranosyyliurea	200 50 12.5 3.12 1.56 0.78 0.39	0.0/4.0 0.0/4.0 0.0/4.0 0.0/4.0 0.0/4.0 1.8/4.0 3.2/4.0	100 100 100 100 100 55.0 20.0	200	1.56	128

65439

Taulukko 2 jatkuu

Suojavaikutus Ehrlich-vatsakarsinooman kasvua vastaan

Koeyhdiste	Annos (mg/kg/ päivä)	Vatsakas- vaimen- tilavuus T ² / C ²	Inhi- bointi- suhde (%)	MTD	MED	Tera- peuttinen suhde
	50	-	myrkyll. (4/5)*			
1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso	25	0.0/5.0	100			
-3-isopropyli-3-D- ksylopyranosyyliurea	6.25	0.0/5.0	100			
	1.56	0.0/5.0	100	25	0.39	64
	0.39	0.0/5.0	100			
	0.19	2.6/5.0	48.0			
	0.09	4.5/5.0	10.0			
	200	-	myrkyll. (4/5)*			
1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso	100	0.0/4.1	100			
-3-n-propyyli-3-L- arabinopyranosuuliurea	25	0.0/4.1	100			
	6.25	0.0/4.1	100	100	0.78	128
	1.56	0.0/4.1	100			
	0.78	0.0/4.1	100			
	0.39	3.8/4.1	7.3			
	200	-	myrkyll. (3/5)*			
1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso	100	0.0/5.4	100			
-3-(2-propenyli)-3-L- arabinopyranosyyliurea	25	0.0/5.4	100			
	6.25	0.0/5.4	100	100	0.78	128
	1.56	0.0/5.4	100			
	0.78	0.0/5.4	100			
	0.39	1.8/5.4	66.7			

65439

Taulukko 2 jatkuu
 Suojavaikutus Ehrlich-vatsakarsinooman kasvua vastaan

Koeyhdiste	Annos (mg/kg/ päivä)	Vatsakas- vaimen tilavuus T ² / C ²	Inhi- bointi- suhde (%)	MTD	MED	Tera- peuttinen suhde
	400	-	myrkyll. (5/5) *			
1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso- -3-isobutyli-3-O- α -D- glukopyranosyyli-(1 \rightarrow 4)-D- glukopyranosyyli/urea	200 50 12.5 3.12 0.78 0.39 0.19	0.0/4.4 0.0/4.4 0.0/4.4 0.0/4.4 0.0/4.4 2.5/4.4 3.8/4.4	100 100 100 100 100 43.2 13.6	200	0.78	256
1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso -3-(2-metyyli-2-propenyli)- 3-O- α -D-glukopyranosyyli- (1 \rightarrow 4)-D-glykopyranosyyli/ urea	400 200 50 12.5 3.12 1.56 0.78 0.39	- 0.0/6.9 0.0/6.9 0.0/6.9 0.0/6.9 0.0/6.9 3.8/6.9 6.6/6.9	myrkyll. (4/5) *	200	1.56	128

65439

Taulukko 2 jatkuu
 Suojavaikutus Ehrlich-vatsakarsinooman kasvua vastaan

Koeyhdiste	Annos (mg/kg/ päivä)	Vatsakas- vaimen tilavuus T ² / C ²	Inhi- bointi- suhde (%)	MTD	MED	Tera- peuttinen suhde
	100	-	myrkyll.(5/5)*			
1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso- -3,3-bis(2-hydroksietyyli)urea	50 12.5	0.0/4.8 0.0/4.8	100 100			
	3.12 0.78	0.0/4.8 0.0/4.8	100 100	50	0.78	64
	0.39 0.19	1.5/4.8 4.2/4.8	68.7 12.5			
	50	-	myrkyll.(5/5)*			
1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso- -3-metyyli-3-(2,3-dihydroksi- n-propyyli)urea	25 6.25 1.56 0.39 0.19	0.0/4.8 0.0/4.8 0.0/4.8 0.0/4.8 3.7/4.8	100 100 100 100 22.9			
				25	0.39	64
	100	-	myrkyll.(5/5)*			
1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso- -3-n-butyli-3-(1-deoksi-D- erytritolyyli)urea	50 12.5 3.12 0.78 0.39	0.0/4.1 0.0/4.1 0.0/4.1 0.0/4.1 3.4/4.1	100 100 100 100 17.1			
				50	0.78	64

65439

Taulukko 2 jatkuu
Suojavaikutus Ehrlich-vatsakarsinooman kasvua vastaan

Koeyhdiste	Annos (mg/kg/ päivä)	Vatsakas- vaimen tilavuus T ² (g) / C ²	Inhi- bointi- suhde (%)	MTD	MED	Tera- peuttinen suhde
<u>Tunnetut yhdisteet:</u>						
	25	-	myrkyll. (5/5)*			
	12.5	0.0/4.8	100			
	3.12	0.0/4.8	100			
	0.78	0.0/4.8	100	12.5	0.39	32
1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso -3-D-glukopyranosyyliurea	0.39	0.0/4.8	100			
	0.19	1.0/4.8	79.2			
	0.09	4.6/4.8	4.2			
<hr/>						
	50	-	myrkyll. (5/5)*			
	25	0.0/5.7	100			
	6.25	0.0/5.7	100			
	1.56	0.0/5.7	100	25.0	0.39	64
1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso -3-D-glykopyranosyyli- (1 → 4)-D-glykopyranosyyliurea	0.39	0.0/5.7	100			
	0.19	3.1/5.7	45.6			
	0.09	5.3/5.7	7.0			
<hr/>						
	25	-	myrkyll. (2/5)*			
	12.5	0.0/5.7	100			
	3.12	0.0/5.7	100			
	0.78	0.0/5.7	100	12.5	0.39	32
	0.39	0.0/5.7	100			
	0.19	2.6/5.7	54.4			
	0.09	5.1/5.7	10.5			
1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso -3-D-galaktopyranosyyliurea						

65439

Taulukko 2 jatkuu
Suojavaikutus Ehrlich-vatsakarsinooman kasvua vastaan

24

Koeyhdiste	Annos (mg/kg/ päivä)	Vatsakas- vaimen tilavuus T ² (g) / C ²	Inhi- bointi- suhde (%)	MTD	MED	Tera- peuttinen suhde
1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso -3-D-ksylopyranosyyliurea	25 12.5 3.12 0.78 0.39 0.19 0.09	- 0.0/4.3 0.0/4.3 0.0/4.3 0.0/4.3 1.2/4.3 3.5/4.3	myrkyll.(1/5)* 100 100 100 100 72.1 18.6	12.5	0.39	32
1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso -3-O- (1-4)-D-galaktopyranosyyli- urea	25 12.5 3.12 0.78 0.39 0.19	- 0.0/5.7 0.0/5.7 0.0/5.7 0.9/5.7 5.1/5.7	myrkyll.(1/5)* 100 100 100 84.2 10.5	12.5	0.78	16
1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso -3-D-mannopyranosyyliurea	25 12.5 3.12 0.78 0.39 0.19 0.09	- 0.0/5.7 0.0/5.7 0.0/5.7 2.2/5.7 5.3/5.7	myrkyll.(2/5)* 100 100 100 61.4 7.0	12.5	0.39	32

65439

* = kuolleiden hiirien lukumäärä / käytettyjen hiirien lukumäärä

Seuraavissa esimerkeissä on havainnollistettu keksinnön mukaista menetelmää:

Esimerkki 1

(1) Seosta, joka sisältää 3,6 g D-glukoosia ja 10-prosenttista metyyliamiini-metanoliliuosta, kuumennetaan 20 minuuttia 60°C:ssa suljetussa putkessa. Reaktioseos tiivistetään kuiviin alipaineessa, jolloin saadaan puhdistamattomana tuotteena 3,8 g 1-metyyliamino-1-deoksi-D-glukoosia. 3,8 g mainittua puhdistamatonta tuotetta liuotetaan 40 ml:aan metanolia ja siihen lisätään tipottain 0 - 5°C:ssa liuos, joka sisältää 2,5 g 2-kloorietyyli-isosyanaattia 10 ml:ssa tetrahydrofuraania. Liuos sekoitetaan samassa lämpötilassa 1,5 tuntia. Sen jälkeen reaktioliuos tiivistetään alipaineessa ja jäännökseen lisätään etyyliasetaatia ja eetterin seosta. Näin saadaan 4,5 g 1-(2-kloorietyyli)-3-metyyli-3-D-glukopyranosyyliureaa värittömänä karamellimaisena aineena.

IR ν_{max} (nujol) (cm⁻¹): 3300, 1630, 1530 1070, 1030

NMR (D₂O) δ: 3,10 (s, CH₃)

(2) 1,2 g 1-(2-kloorietyyli)-3-metyyli-3-D-glukopyranosyyliureaa liuotetaan 10 ml:aan muurahaishappoa ja siihen lisätään yhden tunnin aikana 0 - 5°C:ssa ja samalla sekoittaen 0,56 g natriumnitriittiä. Seosta sekoitetaan edelleen samassa lämpötilassa 1,5 tuntia. Reaktion jälkeen seos pakkaskuivataan. Näin saatu jäännös puhdistetaan silikageelikromatografialla (liuotin: kloroformi-etyyliasetaatimetanoli (2:1:1)). Näin saadaan 0,6 g 1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso-3-metyyli-3-D-glukopyranosyyliureaa vaaleankeltaisena jauheena.

[α]_D²⁶ -22,9° (C = 1,1, metanoli)

Sp. 69°C (hajoaa)

IR ν_{max} (nujol) (cm⁻¹): 3350, 1690, 1070

NMR(D₂O) δ : 3,15 (s, 3H, CH₃), 4,20 (t, 2H, -N(NO)-CH₂-)

Esimerkki 2

3,0 g 1-(2-kloorietyyli)-3-metyyli-3-D-glukopyranosyyliureaa, joka on valmistettu samalla tavoin kuin esimerkissä 1-(1), liuotetaan seokseen, jossa on 80 ml tetrahydrofuraania ja 80 ml metyleenikloridia, ja tähän lisätään 15 g vedetöntä natriumkarbonaattia. Seokseen johdetaan 10 minuutin aikana ja jäissä jäädyttäen 5 g typpitetroksidi-kaasua. Seosta sekoitetaan edelleen samassa lämpötilassa 10 minuuttia. Reaktion jälkeen seokseen lisätään 10 ml metanolia ja 3 ml vettä ja seosta sekoitetaan 10 minuuttia. Seos kuivataan, suodataan ja häihdutetaan liuottimen poistamiseksi. Sen jälkeen saatu jäännös puhdistetaan silikageelikromatografialla (liuotin: etyyliasettaatti-kloroformi-metanoli (5:2:1)). 1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso-3-metyyli-3-D-glukopyranosyyliureaa saadaan 2,4 g vaaleankeltaisena jauheena.

Sp. 69°C (hajoaa)

$[\alpha]_D^{25} -22,9^\circ$ (C=1,0, metanoli)

Esimerkki 3

(1) 3,6 g D-glukoosia, 1,1 g etyyliamiinia ja 2,5 g 2-kloorietyyli-isosyanaattia käsitellään samalla tavoin kuin esimerkissä 1-(1). 1-(2-kloorietyyli)-3-etyyli-3-D-glukopyranosyyliureaa saadaan 5,5 g värittömänä karamellimaisena aineena.

IR ν_{max} nujoli (cm⁻¹): 3350, 1640, 1535, 1080, 1040

NMR(D₂O) δ : 1,25 (t, CH₂-CH₃)

(2) 6,0 g 1-(2-kloorietyyli)-3-etyyli-3-D-glukopyranosyyliureaa liuotetaan 15 ml:aan muurahaishappoa ja siihen lisätään vähitellen tunnin aikana 0 - 5°C:ssa ja samalla sekoittaen 4,0 g natriumnitriittiä. Seosta sekoitetaan edelleen samassa lämpötilassa 20 minuuttia. Reaktioseokseen listään 100 ml eetteri-heksaania (1:1) ja saatu öljy otetaan talteen. Öljy pestään eetterillä. Sen jälkeen öljyyn lisätään 100 ml metyleenikloridi-metanolia (5:1) ja liukenematon aines poistetaan suodattamalla. Suodos häihdutetaan liuottimen poistamiseksi ja saatu jäännös puhdistetaan silikageelikromatografialla (liuotin: kloroformi-etyyliasettaatti-metanoli (2:1:1)). 1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso-3-

etyyli-3-D-glukopyranosyyliureaa saadaan 2,0 g vaaleankeltaisena karamellimaisena aineena.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neste}}$ (cm^{-1}): 3370, 1700, 1090

NMR(D_2O) δ : 1,26 (t, 3H, $-\text{CH}_3$), 4,20 (t, 2H, $-\text{N}(\text{NO})-\text{CH}_2-$)
 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 16,0^\circ$ (C = 0,4, metanoli)

Esimerkki 4

3,1 g 1-(2-kloorietyyli)-3-etyyli-3-D-glukopyranosyyliureaa liuotetaan seokseen, jossa on 80 ml tetrahydrofuraania ja 80 ml metyleenikloridia, ja liuokseen lisätään 15 g vedetöntä natriumkarbonaattia. Seokseen johdetaan 10 minuutin ajan jäissä jäädyttäen 5 g typpi-tetroksidikaasua. Seos käsitellään samalla tavoin kuin esimerkissä 2. 1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso-3-etyyli-3-D-glukopyranosyyliureaa saadaan 2,6 g vaaleankeltaisena karamellimaisena aineena.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 16,0^\circ$ (C = 0,4, metanoli)

Esimerkki 5

(1) Seosta, jossa on 3,6 g D-glukoosia, 1,3 g n-propyyliamiinia ja 15 ml metanolia, kuumennetaan 30 minuuttia 60°C :ssa. Reaktioseos tiivistetään kuiviin alipaineessa ja jäännös pestään eetterillä, jolloin saadaan puhdistamattomana tuotteena 4,4 g 1-n-propyyliamino-1-deoksi-D-glukoosia. 4,4 g tätä tuotetta liuotetaan 50 ml:aan metanolia ja siihen lisätään 0 - 5°C :ssa tipottain liuos, jossa on 2,5 g 2-kloorietyyli-isosyanaattia 10 ml:ssa tetrahydrofuraania. Liuosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa 1 tunti ja reaktioliuos tiivistetään alipaineessa. Näin saatu jäännös liuotetaan 20 ml:aan muurahäishappoa ja liuoksen annetaan seistä huoneen lämpötilassa 20 minuuttia. Liuokseen lisätään 200 ml eetteri-n-heksaania (1:1) ja saatu öljymäinen tuote pestään useampaan kertaan eetterillä. 1-(2-kloorietyyli)-3-n-propyyli-3-D-glukopyranosyyliureaa saadaan 5,0 g ruskehtavana karamellimaisena aineena, joka voidaan haluttaessa puhdistaa edelleen silikageelikromatografilla (liuotin: kloroformi-etyyliasetatti-metanoli (1:2:1)), jolloin saadaan väritöntä karamellimaista ainetta.

65439

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{nujoli}}$ (cm^{-1}): 3300, 1630, 1530, 1080, 1040

NMR (D_2O) δ : 0,93 (t, 3H, $\underline{\text{CH}_3}$), 1,35 - 2,0 (m, 2H, $-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_3$)

(2) 4,5 g 1-(2-kloorietyyli)-3-n-propyyli-3-D-glukopyranosyyliureaa liuotetaan 20 ml:aan muurahaishappoa ja siihen lisätään 0 - 5°C:ssa ja samalla sekoittaen 1 tunnin aikana vähitellen 2,8 g natriumnitriittiä. Seosta sekoitetaan edelleen samassa lämpötilassa 1 tunti. Reaktion jälkeen reaktioseokseen lisätään 20 ml metanolia. Seos neutraloidaan kaliumkarbonaatilla jäissä jäädyttäen. Tähän seokseen lisätään 150 ml etyyliasetaattia ja liukenematon aines erotetaan suodattamalla. Suodos pestään natriumbikarbonaatin vesiliuoksella, kuivataan ja haihdutetaan liuottimen poistamiseksi. Näin saatu jäännös puhdistetaan silikageelikromatografialla (liuotin: metanoli-kloroformi (1:5)). 1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso-3-n-propyyli-3-D-glukopyranosyyliureaa saadaan 1,5 g vaaleankeltaisena karamellimaisena aineena.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ (cm^{-1}): 3300, 1700, 1070

NMR(D_2O) δ : 0,90 (t, 3H, $-\underline{\text{CH}_3}$), 1,6 - 2,0 (m, 2H, $-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_3$),
4,20 (t, 2H, $-\text{N}(\text{NO})-\underline{\text{CH}_2}-$)

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} + 5,0^\circ$ (C = 1,5, metanoli)

Esimerkki 6

3,3 g 1-(2-kloorietyyli)-3-n-propyyli-3-D-glukopyranosyyliureaa liuotetaan seokseen, jossa on 60 ml tetrahydrofuraania ja 60 ml metyleenikloridia, ja liuokseen lisätään 15 g vedetöntä natriumkarbonaattia. Seokseen johdetaan 10 minuutin aikana jäissä jäädyttäen 5 g typpitetetroksidikaasua. Seos käsitellään samalla tavoin kuin esimerkissä 2. 1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso-3-n-propyyli-3-D-glukopyranosyyliureaa saadaan 2,6 g keltaisena karamellimaisena aineena.

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} + 5,0^\circ$ (C = 1,5, metanoli)

Esimerkki 7

(1) 3,6 g D-glukoosia, 2,0 g isopropyyliamiinia ja 2,5 g 2-kloorietyyli-isosyanaattia käsitellään samalla tavoin kuin esimerkissä 5-(1).

1-(2-kloorietyyli)-3-isopropyli-3-D-glukopyranosyyliureaa saadaan 4,8 g värittömänä karamellimaisena aineena.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{nujoli}}$ (cm^{-1}): 3350, 1640, 1535, 1070, 1030

NMR (D_2O) δ : 1,38 (d, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)

(2) 6,0 g 1-(2-kloorietyyli)-3-isopropyli-3-D-glukopyranosyyliureaa liuotetaan 50 ml:aan 10-prosenttista suolahappoa ja liuokseen lisätään 0 - 5°C:ssa vähitellen ja samalla sekoittaen 6 g natriumnitriittiä. Seosta sekoitetaan edelleen samassa lämpötilassa 10 minuuttia. Reaktioseos uutetaan etyyliasetaatilla. Uute pestään natriumbikarbonaatin vesiliuoksella, kuivataan ja haihdutetaan liuottimen poistamiseksi. Sen jälkeen näin saatu jäännös puhdistetaan silikageelikromatografian avulla (liuotin: kloroformi-metanoli (5:1)). Näin saadaan 2,0 g 1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso-3-isopropyli-3-D-glukopyranosyyliureaa vaaleankeltaisena karamellimaisena aineena.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ (cm^{-1}): 3400, 1690, 1070

NMR(D_2O) δ : 1,35 (d, 6H, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 4,10 (t, 2H, $-\text{N}(\text{NO})-\text{CH}_2-$)
 $/\alpha/_{\text{D}}^{25} + 21,0^\circ$ (C = 1,2, metanoli)

Esimerkki 8

(1) 3,6 g D-glukoosia, 1,7 g n-butyylimiinia ja 2,5 g 2-kloorietyyli-isosyanaattia käsitellään samalla tavoin kuin esimerkissä 5-(1). 1-(2-kloorietyyli)-3-n-butyli-3-D-glukopyranosyyliureaa saadaan 5,0 g värittömänä karamellimaisena aineena.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{nujoli}}$ (cm^{-1}): 3300, 1630, 1530, 1070, 1030

NMR (D_2O) δ : 0,75 - 1,70 (m, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)

(2) 2,2 g 1-(2-kloorietyyli)-3-n-butyli-3-D-glukopyranosyyliureaa liuotetaan 10 ml:aan muurahaishappoa ja liuokseen lisätään 0 - 5°C:ssa 40 minuutin aikana vähitellen 1 g natriumnitriittiä samalla sekoittaen. Seosta sekoitetaan edelleen samassa lämpötilassa 1,5 tuntia. Reaktion tapahduttua seos käsitellään samalla tavoin kuin esimerkissä 5-(1).

1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso-3-n-butyli-3-D-glukopyranosyyliureaa saadaan 1,0 g vaaleankeltaisena karamellimaisena aineena.

IR ν_{max} ^{nujoli} (cm⁻¹): 3350, 1700, 1080

NMR (D₂O) : 0,70 - 1,80 (m, 7H), 4,15 (t, 2H), 5,10 (d, 1H)
/α/_D²⁶ + 8,0° (C = 0,8, metanoli)

Esimerkki 9

3,4 g 1-(2-kloorietyyli)-3-n-butyli-3-D-glukopyranosyyliureaa liuotetaan seokseen, jossa on 60 ml tetrahydrofuraania ja 60 ml metyleenikloridia, ja liuokseen lisätään 15 g vedetöntä natriumkarbonaattia. Seokseen johdetaan 10 minuutin ajan samalla jäissä jäädyttäen 5 g typpitetroksidikaasua. Seos käsitellään samalla tavoin kuin esimerkissä 2. Näin saadaan 2,9 g 1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso-3-n-butyli-3-D-glukopyranosyyliureaa keltaisena karamellimaisena aineena.

/α/_D²⁶ + 8,0° (C = 0,8, metanoli)

Esimerkki 10

(1) 3,6 g D-glukoosia, 2,5 g isobutyylimiinia ja 2,5 g 2-kloorietyyli-isosyanaattia käsitellään samalla tavoin kuin esimerkissä 5-(1). Näin saadaan 5,0 g 1-(2-kloorietyyli)-3-isobutyli-3-D-glukopyranosyyliureaa värittömänä karamellimaisena aineena.

IR ν_{max} ^{nujoli} (cm⁻¹): 3350, 1635, 1535, 1070, 1030

NMR(D₂O)δ: 0,90 (d, 6H, CH(CH₃)₂), 1,7 - 2,3 (m, 1H, -CH(CH₃)₂)

(2) 3,4 g 1-(2-kloorietyyli)-3-isobutyli-3-D-glukopyranosyyliureaa liuotetaan seokseen, joka sisältää 70 ml tetrahydrofuraania ja 70 ml metyleenikloridia, ja liuokseen lisätään 15 g vedetöntä natriumkarbonaattia. Seokseen johdetaan 10 minuutin aikana samalla sekoittaen ja jäissä jäädyttäen 5 g typpitetroksidikaasua. Seos käsitellään samalla tavoin kuin esimerkissä 2. 1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso-3-isobutyli-3-D-glukopyranosyyliureaa saadaan 2,8 g keltaisena karamellimaisena aineena.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ (cm^{-1}): 3400, 1700, 1080

NMR(D_2O) δ : 0,90 (d, 6H, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1,8 - 2,3 (m, 1H,
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 4,15 (t, 2H, $-\text{N}(\text{NO})-\text{CH}_2-$)

$[\alpha]_{\text{D}}^{18} - 12,1^\circ$ (C = 1,4, metanoli).

Esimerkki 11

(1) 3,6 g D-glukoosia, 2,1 g n-pentyyliamiinia ja 2,5 g 2-kloorietyyli-isosyanaattia käsitellään samalla tavoin kuin esimerkissä 5-(1). 1-(2-kloorietyyli)-3-n-pentyyli-3-D-glukopyranosyyliureaa saadaan 6,5 g ruskehtavana karamellimaisena aineena.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ (cm^{-1}): 3350, 1640, 1540, 1070

NMR(D_2O) δ : 0,70-2,00 (m, $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$)

(2) 3,5 g 1-(2-kloorietyyli)-3-n-pentyyli-3-D-glukopyranosyyliureaa liuotetaan seokseen, jossa on 60 ml tetrahydrofuraania ja 60 ml metyleenikloridia, ja liuokseen lisätään 15 g vedetöntä natriumkarbonaattia. Seokseen johdetaan 10 minuutin aikana samalla jäissä jäädyttäen 5 g typpitetetroksidikaasua. Seos käsitellään samalla tavoin kuin esimerkissä 2. 1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso-3-n-pentyyli-3-D-glukopyranosyyliureaa saadaan 3,1 g keltaisena karamellimaisena aineena.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ (cm^{-1}): 3400, 1690, 1080

NMR(D_2O) δ : 0,70 - 2,00 (m, 9H, $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 4,15 (t, 2H, $-\text{N}(\text{NO})-\text{CH}_2-$)

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 3,3^\circ$ (C = 1,0, metanoli)

Esimerkki 12

(1) 3,6 g D-glukoosia, 2,5 g n-heksyyliamiinia ja 2,5 g 2-kloorietyyli-isosyanaattia käsitellään samalla tavoin kuin esimerkissä 5-(1). Näin saadaan 6,8 g 1-(2-kloorietyyli)-3-n-heksyyli-3-D-glukopyranosyyliureaa ruskehtavana karamellimaisena aineena.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ (cm^{-1}): 3350, 1640, 1520, 1080, 1040

(2) 4,3 g 1-(2-kloorietyyli)-3-n-heksyyli-3-D-glukopyranosyyliureaa liuotetaan 15 ml:aan muurahaishappoa ja liuokseen lisätään 0 - 5°C:ssa vähitellen yhden tunnin aikana 2,4 g natriumnitriittiä samalla sekoittaen. Seosta sekoitetaan edelleen samassa lämpötilassa 1,5 tuntia. Reaktion tapahduttua seos käsitellään samalla tavoin kuin esimerkissä 5-(2). Näin saadaan 1,8 g 1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso-3-n-heksyyli-3-D-glukopyranosyyliureaa keltaisena öljynä.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ (cm^{-1}): 3400, 1700, 1495, 1080

NMR(CDCl_3) : 0,70 - 1,60 (m, $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$),
 $[\alpha]_{\text{D}}^{26} + 4,4^\circ$ (C = 1,2, metanoli)

Esimerkki 13

3,7 g 1-(2-kloorietyyli)-3-n-heksyyli-3-D-glukopyranosyyliureaa liuotetaan seokseen, jossa on 60 ml tetrahydrofuraania ja 60 ml metyleenikloridia, ja liuokseen lisätään 15 g vedetöntä natriumkarbonaattia. Seokseen johdetaan 10 minuutin aikana samalla jäissä jäädyttäen 5 g typpitetetroksidikaasua. Seos käsitellään samalla tavoin kuin esimerkissä 2. Näin saadaan 3,1 g 1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso-3-n-heksyyli-3-D-glukopyranosyyliureaa keltaisena öljynä.

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} + 4,4^\circ$ (C = 1,2, metanoli)

Esimerkki 14

(1) 3,6 g D-galaktoosia, 1,5 g n-propyyliamiinia ja 2,5 g 2-kloorietyyli-isosyanaattia käsitellään samalla tavoin kuin esimerkissä 5-(1). 1-(2-kloorietyyli)-3-n-propyyli-3-D-galaktopyranosyyliureaa saadaan 4,5 g värittömänä karamellimaisena aineena.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{nujoli}}$ (cm^{-1}): 3400, 1635, 1530, 1070, 1040

NMR(D_2O) δ : 0,95 (t, 3H, CH_3), 1,70 - 2,10 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$)

(2) 6,0 g 1-(2-kloorietyyli)-3-n-propyyli-3-D-galaktopyranosyyliureaa liuotetaan 15 ml:aan muurahais happoa ja liuokseen lisätään 0 - 5°C:ssa vähitellen yhden tunnin aikana 4,2 g natriumnitriittiä samalla sekoittaen. Seosta sekoitetaan edelleen samassa lämpötilassa 1 tunti. Reaktion tapahduttua seos käsitellään samalla tavoin kuin esimerkissä 5-(2). Näin saadaan 1,8 g 1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso-3-n-propyyli-3-D-galaktopyranosyyliureaa vaaleankeltaisena karamellimaisena aineena.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neste}}$ (cm^{-1}): 3380, 1690, 1080

NMR(D_2O) δ : 0,90 (t, 3H, CH_3), 1,60 - 2,00 (m, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$)
 $[\alpha]_{\text{D}}^{23} + 18,0^\circ$ (C = 1,0, metanoli)

Esimerkki 15

3,3 g 1-(2-kloorietyyli)-3-n-propyyli-3-D-galaktopyranosyyliureaa liuotetaan seokseen, joka sisältää 60 ml tetrahydrofuraania ja 60 ml metyleenikloridia, ja liuokseen lisätään 15 g vedetöntä natriumkarbonaattia. Seokseen johdetaan 10 minuutin aikana jäissä jäädyttäen 5 g typpitetroksidikaasua. Seos käsitellään samalla tavoin kuin esimerkissä 2. 1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso-3-n-propyyli-3-D-galaktopyranosyyliureaa saadaan 2,8 g vaaleankeltaisena karamellimaisena aineena.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} + 18,0^\circ$ (C = 1,0, metanoli)

Esimerkki 16

(1) 3,6 g D-galaktoosia, 2,4 g isopropyyliamiinia ja 2,5 g 2-kloorietyyli-isosyanaattia käsitellään samalla tavoin kuin esimerkissä 5-(1). 1-(2-kloorietyyli)-3-isopropyyli-3-D-galaktopyranosyyliureaa saadaan 5,0 g värittömänä karamellimaisena aineena.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{nujoli}}$ (cm^{-1}): 3350, 1640, 1535, 1050

NMR(D_2O) δ : 1,38 (d, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)

(2) 6,0 g 1-(2-kloorietyyli)-3-isopropyli-3-D-galaktopyranosyyliureaa liuotetaan 20 ml:aan muurahaishappoa ja liuokseen lisätään 0 - 5°C:ssa tunnin aikana vähitellen 4,2 g natriumnitriittiä samalla sekoittaen. Seosta sekoitetaan edelleen samassa lämpötilassa 1 tunti. Reaktion tapahduttua seos käsitellään esimerkissä 5-(2) kuvatulla tavalla. Näin saadaan 1,8 g 1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso-3-isopropyli-3-D-galaktopyranosyyliureaa vaaleankeltaisena karamellimaisena aineena.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ (cm^{-1}): 3400, 1690, 1070

NMR(D_2O) δ : 1,40 (d, 6H, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 4,16 (t, 2H, $-\text{N}(\text{NO})-\text{CH}_2-$)
 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 31,1^\circ$ (C = 0,9, metanoli)

Esimerkki 17

(1) 3,6 g D-galaktoosia, 1,8 g n-butyylimiamiinia ja 2,5 g 2-kloorietyyli-isosyanaattia käsitellään samalla tavoin kuin esimerkissä 5-(1). 1-(2-kloorietyyli)-3-n-butyli-3-D-galaktopyranosyyliureaa saadaan 5,2 g värittömänä karamellimaisena aineena.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{nujoli}}$ (cm^{-1}): 3350, 1640, 1540, 1070, 1030

NMR(D_2O) δ : 0,8 - 1,90 (m, $(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$)

(2) 4,8 g 1-(2-kloorietyyli)-3-n-butyli-3-D-galaktopyranosyyliureaa liuotetaan 15 ml:aan muurahaishappoa ja liuokseen lisätään 0 - 5°C:ssa 1 tunnin aikana vähitellen 2,4 g natriumnitriittiä samalla sekoittaen. Seosta sekoitetaan edelleen samassa lämpötilassa 1,5 tuntia. Reaktion tapahduttua seos käsitellään samalla tavoin kuin esimerkissä 5-(2). Näin saadaan 1,8 g 1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso-3-n-butyli-3-D-galaktopyranosyyliureaa keltaisena jauheena.

Sp. 44 - 46,5° (hajoaa)

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ (cm^{-1}): 3400, 1700, 1495, 1080

NMR(CDCl_3) δ : 0,80 - 1,90 (m, 7H, $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$),
 4,20 (t, 2H, $-\text{N}(\text{NO})\text{CH}_2-$)

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} + 16,4^\circ$ (C = 1,0, metanoli)

Esimerkki 18

3,4 g 1-(2-kloorietyyli)-3-n-butyli-3-D-galaktopyranosyyliureaa liuotetaan seokseen, joka sisältää 80 ml tetrahydrofuraania ja 80 ml metyleenikloridia, ja liuokseen lisätään 15 g vedetöntä natriumkarbonaattia. Seokseen johdetaan 10 minuutin ajan jäissä jäädyttäen 5 g typpitetroksidikaasua. Seos käsitellään samalla tavoin kuin esimerkissä 2. Näin saadaan 2,8 g 1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso-3-n-butyli-3-D-galaktopyranosyyliureaa keltaisena jauheena.

Sp. 44 - 46,5°C (hajoaa).

Esimerkki 19

(1) Seos, joka sisältää 3,6 g D-galaktoosia, 2,0 g isobutyliamiinia ja 2,5 g 2-kloorietyyli-isosyanaattia, käsitellään samalla tavoin kuin esimerkissä 5-(1). Näin saadaan 5,5 g 1-(2-kloorietyyli)-3-isobutyli-3-D-galaktopyranosyyliureaa värittömänä karamellimaisena aineena.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{nujoli}}$ (cm⁻¹): 3350, 1640, 1540, 1070

NMR(D₂O) δ : 0,93 (d, 6H, -CH(CH₃)₂), 1,75 - 2,20 (m, 1H, -CH(CH₃)₂)

(2) 7,0 g 1-(2-kloorietyyli)-3-isobutyli-3-D-galaktopyranosyyliureaa liuotetaan 15 ml:aan muurahaishappoa ja liuokseen lisätään 0 - 5°C:ssa 1 tunnin aikana vähitellen 5,0 g natriumnitriittiä samalla sekoittaen. Seosta sekoitetaan edelleen samassa lämpötilassa 1 tunti. Reaktion tapahduttua seos käsitellään samalla tavoin kuin esimerkissä 5-(2). Näin saadaan vaaleankeltaisena jauheena 2,0 g 1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso-3-isobutyli-3-D-galaktopyranosyyliureaa.

Sp. 48 - 53°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neuste}}$ (cm⁻¹): 3380, 1695, 1090

NMR(CDCl₃) δ : 0,95 (d, 6H, -CH(CH₃)₂), 1,80 - 2,25 (m, 1H, -CH(CH₃)₂)

$[\alpha]_{\text{D}}^{23}$ - 3,6° (C = 1,0, metanoli)

Esimerkki 20

3,4 g 1-(2-kloorietyyli)-3-isobutyryli-3-D-galaktopyranosyyliureaa liuotetaan seokseen, jossa on 80 ml tetrahydrofuraania ja 80 ml metyleenikloridia, ja liuokseen lisätään 15 g vedetöntä natriumkarbonaattia. Seokseen johdetaan 10 minuutin ajan jäissä jäädyttäen 5 g typpitetroksidikaasua. Seos käsitellään samalla tavoin kuin esimerkissä 2. Näin saadaan 3,0 g 1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso-3-isobutyryli-3-D-galaktopyranosyyliureaa keltaisena jauheena.

Sp. 48 - 53°C

$[\alpha]_D^{25} -3,4^\circ$ (C = 1,0, metanoli)

Esimerkki 21

(1) 3,6 g D-galaktoosia, 5 g sekundääristä butyyliamiinia ja 3,0 g 2-kloorietyyli-isosyanaattia käsitellään samalla tavoin kuin esimerkissä 5-(1). Näin saadaan 4,5 g 1-(2-kloorietyyli)-3-sek.butyyli-3-D-galaktopyranosyyliureaa vaaleanruskeana karamellimaisena aineena.

IR $\nu_{\max}^{\text{neste}}$ (cm^{-1}): 3360, 1630, 1535, 1050

NMR(D_2O) δ : 0,90 (t, 3H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 1,20 (d, 3H, $\text{CH}-\text{CH}_3$),
1,30 - 1,75 (m, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$)

(2) 7,0 g 1-(2-kloorietyyli)-3-sek.butyyli-3-D-galaktopyranosyyliureaa liuotetaan 20 ml:aan muurahaishappoa ja liuokseen lisätään 0 - 5°C:ssa 1 tunnin aikana vähitellen 5,0 g natriumnitriittiä samalla sekoittaen. Seosta sekoitetaan edelleen samassa lämpötilassa 1 tunti. Reaktion jälkeen seos käsitellään samalla tavoin kuin esimerkissä 5-(2). Näin saadaan 1,7 g 1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso-3-sek.butyyli-3-D-galaktopyranosyyliureaa vaaleankeltaisena karamellimaisena aineena.

IR $\nu_{\max}^{\text{neste}}$ (cm^{-1}): 3400, 1690, 1070

NMR(D_2O) δ : 0,90 (t, 3H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,35 (d, 3H, $\text{CH}-\text{CH}_3$),
1,55 - 2,00 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$)

$[\alpha]_D^{20} + 13,8^\circ$ (C = 1,3, metanoli)

Esimerkki 22

(1) 3,6 g D-galaktoosia, 2,3 g n-pentyyliamiinia ja 2,5 g 2-kloorietyyli-isosyanaattia käsitellään samalla tavoin kuin esimerkissä 5-(1). Näin saadaan 5,5 g 1-(2-kloorietyyli)-3-n-pentyyli-3-D-galaktopyranosyyliureaa värittömänä karamellimaisena aineena.

IR $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ (cm^{-1}): 3350, 1640, 1535, 1060

NMR(D_2O) δ : 0,75 - 2,00 (m, $(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$)

(2) 3,5 g 1-(2-kloorietyyli)-3-n-pentyyli-3-D-galaktopyranosyyliureaa liuotetaan seokseen, joka sisältää 80 ml tetrahydrofuraania ja 80 ml metyleenikloridia, ja liuokseen lisätään 15 g vedetöntä natriumkarbonaattia. Seokseen johdetaan 10 minuutin aikana jäissä jäädyttäen 5 g typpitetetroksidikaasua. Seos käsitellään samalla tavoin kuin esimerkissä 2. Näin saadaan 2,7 g 1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso-3-n-pentyyli-3-D-galaktopyranosyyliureaa keltaisena karamellimaisena aineena.

IR $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ (cm^{-1}): 3400, 1690, 1090

NMR(D_2O) δ : 0,70 - 2,00 (m, 9H, $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 4,15 (t, 2H, $-\text{N}(\text{NO})\text{CH}_2-$)
 $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 11,4^\circ$ (C = 1,0, metanoli)

Esimerkki 23

(1) 3,6 g D-galaktoosia, 2,3 g isopentyyliamiinia ja 2,5 g 2-kloorietyyli-isosyanaattia käsitellään samalla tavoin kuin esimerkissä 5-(1). Näin saadaan 5,5 g 1-(2-kloorietyyli)-3-isopentyyli-3-D-galaktopyranosyyliureaa värittömänä karamellimaisena aineena.

IR $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ (cm^{-1}): 3350, 1640, 1535, 1060

NMR(D_2O) δ : 0,87 (d, 6H, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1,20 - 2,00 (m, 3H, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)

65439

(2) 3,5 g 1-(2-kloorietyyli)-3-isopentyyli-3-D-galaktopyranosyyliureaa liuotetaan seokseen, joka sisältää 80 ml tetrahydrofuraania ja 80 ml metyleenikloridia, ja liuokseen lisätään 15 g vedetöntä natriumkarbonaattia. Seokseen johdetaan 10 minuutin aikana jäissä jäädyttäen 5 g typpitetroksidikaasua. Seos käsitellään samalla tavoin kuin esimerkissä 2. Näin saadaan 2,6 g 1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso-3-isopentyyli-3-D-galaktopyranosyyliureaa keltaisena karamellimaisena aineena.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ (cm^{-1}): 3380, 1690, 1090

NMR(D_2O) δ : 0,89 (d, 6H, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1,20 - 1,90 (m, 3H, $-\text{CH}_2-\text{CH} <$)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} -3,2^\circ$ (C = 1,0, metanoli)

Esimerkki 24

(1) 3,6 g D-galaktoosia, 3,5 g neopentyyliamiinia ja 2,5 g 2-kloorietyyli-isosyanaattia käsitellään samalla tavoin kuin esimerkissä 5-(1). Näin saadaan 5,0 g 1-(2-kloorietyyli)-3-neopentyyli-3-D-galaktopyranosyyliureaa värittömänä karamellimaisena aineena.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ (cm^{-1}): 3350, 1640, 1540, 1070

NMR(D_2O) δ : 0,90 (s, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$)

(2) 3,6 g 1-(2-kloorietyyli)-3-neopentyyli-3-D-galaktopyranosyyliureaa liuotetaan seokseen, joka sisältää 60 ml tetrahydrofuraania ja 60 ml metyleenikloridia, ja liuokseen lisätään 15 g vedetöntä natriumkarbonaattia. Seokseen johdetaan 10 minuutin aikana jäissä jäädyttäen 5 g typpitetroksidikaasua. Seos käsitellään samalla tavoin kuin esimerkissä 2. 1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso-3-neopentyyli-3-D-galaktopyranosyyliureaa saadaan 2,9 g keltaisena karamellimaisena aineena.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ (cm^{-1}): 3400, 1705, 1075, 1045

NMR(D_2O) δ : 0,90 (s, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$)
 $/\alpha/_{\text{D}}^{19} + 48,7^\circ$ (C = 0,94, metanoli)

Esimerkki 25

(1) 3,6 g D-galaktoosia, 1,5 g 2-propenyylimiinia ja 2,5 g 2-kloorietyyli-isosyanaattia käsitellään samalla tavoin kuin esimerkissä 5-(1). 1-(2-kloorietyyli)-3-(2-propenyyli)-3-D-galaktopyranosyyliureaa saadaan 4,3 g värittömänä karamellimaisena aineena.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{nujoli}}$ (cm^{-1}): 3400, 1640, 1535, 1070

NMR. Mahdoton määrittää

(2) 3,2 g 1-(2-kloorietyyli)-3-(2-propenyyli)-3-D-galaktopyranosyyliureaa liuotetaan seokseen, joka sisältää 60 ml tetrahydrofuraania ja 60 ml metyleenikloridia, ja liuokseen lisätään 15 g vedetöntä natriumkarbonaattia. Seokseen johdetaan 10 minuutin aikana jäissä jäädyttäen ja sekoittaen 5 g typpitetetroksidikaasua. Seos käistellään samalla tavoin kuin esimerkissä 2. Näin saadaan 2,5 g 1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso-3-(2-propenyyli)-3-D-galaktopyranosyyliureaa keltaisena karamellimaisena aineena.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ (cm^{-1}): 3400, 1700, 1090

$/\alpha/_{\text{D}}^{20} - 13,1^\circ$ (C = 1,1, metanoli)

Esimerkki 26

(1) 3,6 g D-galaktoosia, 1,4 g 2-propynyylimiinia ja 2,5 g 2-kloorietyyli-isosyanaattia käsitellään samalla tavoin kuin esimerkissä 5-(1). Näin saadaan 4,3 g 1-(2-kloorietyyli)-3-(2-propynyyli)-3-D-galaktopyranosyyliureaa värittömänä karamellimaisena aineena.

nujol

IR ν (cm⁻¹): 3350, 1640, 1535, 1050
max

NMR(D₂O) δ : 2,80 (m, -C \equiv CH)

(2) 3,2 g 1-(2-kloorietyyli)-3-(2-propynyli)-3-D-galaktopyranosyyliureaa liuotetaan seokseen, joka sisältää 60 ml tetrahydrofuraania ja 60 ml metyleenikloridia, ja liuokseen lisätään 15 g vedetöntä natriumkarbonaattia. Seokseen johdetaan 10 minuutin aikana 5 g typpitetetroksidikaasua samalla jäähdyttäen jäissä ja sekoittaen. Seos käsitellään samalla tavoin kuin esimerkissä 2. Näin saadaan 2,5 g 1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso-3-(2-propynyli)-3-D-galaktopyranosyyliureaa vaaleankeltaisena jauheena.

nujol

IR ν (cm⁻¹): 3370, 3280, 1690, 1080
max

NMR(D₂O) δ : 2,75 (m, 1H-C \equiv CH), 5,10 (d, 1H, C₁-H)

$[\alpha]_D^{20}$ - 9,2° (C= 1,1, metanoli)

Esimerkki 27

(1) 3,6 g D-mannoosia, 1,8 g n-butyylimiinia ja 2,5 g 2-kloorietyyli-isosyanaattia käsitellään samalla tavoin kuin esimerkissä 5-(1). 1-(2-kloorietyyli)-3-n-butyli-3-D-mannopyranosyyliureaa saadaan 5,3 g värittömänä karamellimaisena aineena.

nujol

IR ν (cm⁻¹): 3350, 1640, 1540, 1070, 1030
max

NMR(D₂O) δ : 0,7 - 1,9 (m, 7H, -(CH₂)₂CH₃), 5,1 - 5,3 (m, 1H, C₁-H)

(2) 3,4 g 1-(2-kloorietyyli)-3-n-butyli-3-D-mannopyranosyyliureaa liuotetaan seokseen, joka sisältää 60 ml tetrahydrofuraania ja 60 ml metyleenikloridia, ja liuokseen lisätään 15 g vedetöntä natriumkarbonaattia. Seokseen johdetaan 10 minuutin aikana jäissä jäädyttäen 5 g typpitetroksidikaasua. Seos käsitellään samalla tavoin kuin esimerkissä 2. 1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso-3-n-butyli-3-D-mannopyranosyyliureaa saadaan 2,9 g keltaisena karamellimaisena aineena.

CHCl₃
IR ν (cm⁻¹): 3350, 1690, 1080
max

NMR(D₂O) δ : 0,8 - 2,0 (m, 7H, -(CH₂)₂CH₃), 4,20 (t, 2H, -N(NO)CH₂-)

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 33,1^{\circ}$ (C= 1,0, metanoli)

Esimerkki 28

5,4 g 1-(2-kloorietyyli)-3-n-butyli-3-D-mannopyranosyyliureaa liuotetaan 20 ml:aan muurahaishappoa ja liuokseen lisätään vähitellen 2 tunnin aikana 3,5 g natriumnitriittiä samalla jäädyttäen jäissä ja sekoittaen. Seokseen lisätään 40 ml metanolia ja 30 g vedetöntä kaliumkarbonaattia. Sen jälkeen seosta sekoitetaan edelleen 10 minuuttia jäissä jäädyttäen. Reaktion tapahduttua seos käsitellään samalla tavoin kuin esimerkissä (5-(2)). Näin saadaan 1,6 g 1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso-3-n-butyli-3-D-mannopyranosyyliureaa

keltaisena karamellimaisena aineena.

65439

$$[\alpha]_D^{26} + 33,1^\circ \quad (c = 1,2, \text{ metanoli})$$

Esimerkki 29

(1) 3,0 g D-ksyloosia, 1,5 g n-propyyliamiinia ja 2,5 g 2-kloorietyyli-isosyanaattia käsitellään samalla tavoin kuin esimerkissä 5-(1). 1-(2-kloorietyyli)-3-n-propyyli-3-D-ksylopyranosyyliureaa saadaan 4,0 g värittömänä karamellimaisena aineena.

IR ν_{max} nujoli (cm^{-1}): 3370, 1640, 1520, 1040

NMR(D_2O) δ : 0,85 (t, 3H, CH_3), 1,45 - 1,95 (m, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$)

(2) 9,0 g 1-(2-kloorietyyli)-3-n-propyyli-3-D-ksylopyranosyyliureaa liuotetaan 25 ml:aan ja liuokseen lisätään 0 - 5°C:ssa 1 tunnin aikana vähitellen 6,0 g natriumnitriittiä samalla sekoittaen. Seosta sekoitetaan samassa lämpötilassa 30 minuuttia. Reaktion tapahduttua seos käsitellään samalla tavoin kuin esimerkissä 5-(2). Näin saadaan 3,7 g 1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso-3-n-propyyli-3-D-ksylopyranosyyliureaa vaaleankeltaisena karamellimaisena aineena.

IR ν_{max} CHCl_3 (cm^{-1}): 3400, 1695, 1070

NMR(D_2O) δ : 0,85 (t, 3H, CH_3), 1,40 - 1,90 (m, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$),
4,15 (t, 2H, $-\text{N}(\text{NO})-\text{CH}_2-$)

$[\alpha]_D^{20} + 5,8^\circ \quad (c = 1,6, \text{ metanoli})$

Esimerkki 30

3,0 g 1-(2-kloorietyyli)-3-n-propyyli-3-D-ksylopyranosyyliureaa liuotetaan seokseen, joka sisältää 80 ml tetrahydrofuraania ja 80 ml metyleenikloridia, ja liuokseen lisätään 15 g vedetöntä natriumkarbonaattia. Seokseen johdetaan 10 minuutin aikana jäissä jäädyttäen 5 g typpitetetroksidikaasua. Seos käsitellään samalla tavoin kuin esimerkissä 2. 1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso-3-n-propyyli-3-D-ksylopyranosyyliureaa saadaan 2,6 g keltaisena karamellimaisena aineena.

65439

$$[\alpha]_D^{20} + 5,8^\circ \quad (C = 1,6, \text{ metanoli})$$

Esimerkki 31

(1) 3,0 g D-ksyloosia, 2,5 g isopropyliamiinia ja 2,5 g 2-kloorietyyli-isosyanaattia käsitellään samalla tavoin kuin esimerkissä 5-(1). Väritöntä karamellimaista 1-(2-kloorietyyli)-3-isopropyli-3-D-ksylopyranosyyliureaa saadaan 4,0 g.

$$\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} \text{ (cm}^{-1}\text{): } 3325, 1665, 1540, 1090$$

$$\text{NMR(D}_2\text{O)} \delta : 1,35 \text{ (d, CH(CH}_3\text{)}_2)$$

(2) 3,0 g 1-(2-kloorietyyli)-3-isopropyli-3-D-ksylopyranosyyliureaa liuotetaan seokseen, joka sisältää 80 ml tetrahydrofuraania ja 80 ml metyleenikloridia, ja liuokseen lisätään 15 g vedetöntä natriumkarbonaattia. Seokseen johdetaan 10 minuutin aikana jäissä jäädyttäen 5 g typpitetetroksidikaasua. Seos käsitellään samalla tavoin kuin esimerkissä 2. Näin saadaan 2,5 g 1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso-3-D-ksylopyranosyyliureaa keltaisena jauheena.

Sp. 50 - 55°C (hajoaa)

$$\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} \text{ (cm}^{-1}\text{): } 3400, 1700, 1075$$

$$\text{NMR(D}_2\text{O)} \delta : 1,35 \text{ (d, 6H, CH(CH}_3\text{)}_2), 4,15 \text{ (t, 2H, -N(NO)-CH}_2\text{-)}$$

$$[\alpha]_D^{25} + 22,2^\circ \quad (C = 1,0, \text{ metanoli})$$

Esimerkki 32

(1) 3,0 g L-arabinoosia, 1,5 g n-propyyliamiinia ja 2,5 g 2-kloorietyyli-isosyanaattia käsitellään samalla tavoin kuin esimerkissä 5-(1). Näin saadaan 4,1 g 1-(2-kloorietyyli)-3-n-propyyli-3-L-arbinopyranosyyliureaa värittömänä karamellimaisena aineena.

$$\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{nujoli}} \text{ (cm}^{-1}\text{): } 3400, 1645, 1540, 1070$$

$$\text{NMR(D}_2\text{O)} \delta : 0,90 \text{ (t, 3H, CH}_3\text{)}, 1,40 - 1,90 \text{ (m, 2H, -CH}_2\text{-CH}_3\text{)}$$

65439

(2) 9,0 g 1-(2-kloorietyyli)-3-n-propyyli-3-L-arabinopyranosyyliureaa liuotetaan 25 ml:aan muurahaishappoa ja liuokseen lisätään 0 - 5°C:ssa 1 tunnin aikana vähitellen 6,0 g natriumnitriittiä. Seosta sekoitetaan samassa lämpötilassa 30 minuuttia. Reaktion tapahduttua seos käsitellään samalla tavoin kuin esimerkissä 5-(2). Näin saadaan 3,5 g 1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso-3-n-propyyli-3-L-arabinopyranosyyliureaa vaaleankeltaisena karamellimaisena aineena.

IR ν_{CHCl_3} (cm⁻¹): 3400, 1695, 1080
max

NMR(D₂O) : 0,90 (t, 3H, -CH₃), 1,40 - 1,90 (m, 2H, -CH₂-CH₃)
/α/_D²⁰ + 44,5° (C = 1,2, metanoli)

Esimerkki 33

3,0 g 1-(2-kloorietyyli)-3-n-propyyli-3-L-arabinopyranosyyliureaa liuotetaan seokseen, jossa on 80 ml tetrahydrofuraania ja 80 ml metyleenikloridia, ja liuokseen lisätään 15 g natriumkarbonaattia. Seokseen johdetaan 10 minuutin aikana jäissä jäähdyttäen 5 g typpitetroksidikaasia. Seos käsitellään samalla tavoin kuin esimerkissä 2. Näin saadaan 2,5 g 1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso-3-n-propyyli-3-L-arabinopyranosyyliureaa keltaisena karamellimaisena aineena.

/α/_D²⁰ + 44,5° (C = 1,2, metanoli)

Esimerkki 34

(1) 3,0 g L-arabinoosia, 2,5 g isopropyyliamiinia ja 2,5 g 2-kloorietyyli-isosyanaattia käsitellään samalla tavoin kuin esimerkissä 5-(1). Näin saadaan 4,2 g 1-(2-kloorietyyli)-3-isopropyyli-3-L-arabinopyranosyyliureaa värittömänä karamellimaisena aineena.

IR ν_{CHCl_3} (cm⁻¹): 3350, 1660, 1540, 1090
max

NMR(D₂O) δ: 1,35 (d, CH(CH₃)₂)

(2) 3,0 g 1-(2-kloorietyyli)-3-isopropyyli-3-L-arabinopyranosyyliureaa liuotetaan seokseen, joka sisältää 80 ml tetrahydrofuraania ja 80 ml metyleenikloridia, ja liuokseen lisätään 15 g vedetöntä natriumkarbonaattia. Seokseen johdetaan 10 minuutin aikana jäissä

jäähdyttäen 5 g typpitetroksidikaasua. Seos käsitellään samalla tavoin kuin esimerkissä 2. Näin saadaan 2,4 g 1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso-3-isopropyli-3-L-arabinopyranosyyliureaa keltaisena karamellimaisena aineena.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ (cm^{-1}): 3400, 1695, 1080

NMR(D_2O) δ : 1,35 (d, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 4,15 (t, 2H, $-\text{N}(\text{NO})\text{CH}_2-$)
 $/\alpha/_{\text{D}}^{29} + 64,4^\circ$ (C = 1,0, metanoli)

Esimerkki 35

(1) 3,0 g L-arabinoosia, 1,8 g isobutyylimiinia ja 2,5 g 2-kloorietyyli-isosyanaattia käsitellään samalla tavoin kuin esimerkissä 5-(1). Näin saadaan 4,3 g 1-(2-kloorietyyli)-3-isobutyli-3-L-arabinopyranosyyliureaa värittömänä karamellimaisena aineena.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ (cm^{-1}): 3360, 1630, 1540, 1090

NMR(D_2O) δ : 0,90 (d, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1,90 - 2,30 (m, 1H,
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)

(2) 3,1 g 1-(2-kloorietyyli)-3-isobutyli-3-L-arabinopyranosyyliureaa liuotetaan seokseen, joka sisältää 60 ml tetrahydrofuraania ja 60 ml metyleenikloridia, ja liuokseen lisätään 15 g vedetöntä natriumkarbonaattia. Seokseen johdetaan 10 minuutin aikana jäissä jäähdyttäen 5 g typpitetroksidikaasua. Seos käsitellään samalla tavoin kuin esimerkissä 2. Näin saadaan 2,3 g 1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso-3-isobutyli-3-L-arabinopyranosyyliureaa vaaleankeltaisena karamellimaisena aineena.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neste}}$ (cm^{-1}): 3400, 1690, 1080

NMR(D_2O) δ : 0,95 (d, 6H, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1,90 - 2,40 (m, 1H,
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 4,10 (t, 2H, $-\text{N}(\text{NO})-\text{CH}_2$)
 $/\alpha/_{\text{D}}^{20} + 28,0^\circ$ (C = 1,4, metanoli)

Esimerkki 36

65439

(1) 4,5 g L-arabinoosia, 2,5 g 2-propenyylimiinia ja 3,5 g 2-kloorietyyli-isosyanaattia käsitellään samalla tavoin kuin esimerkissä 5-(1). Näin saadaan 5,5 g 1-(2-kloorietyyli)-3-(2-propenyyli)-3-L-arabinopyranosyyliureaa värittömänä jauheena.

IR ν_{max} (cm⁻¹): 3340, 1630, 1530, 1080

NMR(D₂O) δ : 5,0 - 6,3 (m, 4H, -CH=CH₂, C₁-H)

(2) 3,2 g 1-(2-kloorietyyli)-3-(2-propenyyli)-3-L-arabinopyranosyyliureaa liuotetaan seokseen, joka sisältää 60 ml tetrahydrofuraania ja 60 ml metyleenikloridia, ja liuokseen lisätään 15 g vedetöntä natriumkarbonaattia. Seokseen johdetaan 10 minuutin aikana jäissä jäädyttäen ja sekoittaen 5 g typpitetroksidikaasua. Seos käsitellään samalla tavoin kuin esimerkissä 2. Näin saadaan 2,3 g 1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso-3-(2-propenyyli)-3-L-arabinopyranosyyliureaa keltaisena karamellimaisena aineena.

IR ν_{max} (cm⁻¹): 3400, 1700, 1080

NMR(D₂L) δ : 4,9 - 6,3 (m, 4H, -CH=CH₂, C₁-H)

$[\alpha]_D^{20} + 12,8^\circ$ (C = 1,3, metanoli)

Esimerkki 37

(1) Seosta, joka sisältää 7,2 g D-maltoosi-monohydraattia, 0,9 g metyylimiinia ja 20 ml metanolia, kuumennetaan suljetussa putkessa 60°C:ssa 1 tunti. Reaktioseos tiivistetään kuiviin alipaineessa ja jäännös pestään eetterillä, jolloin saadaan raakatuotteena 7,1 g **[O- α -D-glukopyranosyyli-(1 \rightarrow 4)-D-glukopyranosyyli]-metyyliamiini** (so. 1-metyyliamino-1-deoksi-D-maltoosia). 7,1 g tätä puhdistamattomaa tuotetta liuotettiin 50 ml:aan metanolia ja tähän liuokseen lisätään 0-5°C:ssa liuos, joka sisältää 2,5 g 2-kloorietyyli-isosyanaattia 10 ml:ssa tetrahydrofuraania. Liuosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa 1,5 tuntia. Sen jälkeen reaktioliuos tiivistetään alipaineessa ja jäännökseen lisätään etyyliasetaatin ja eetterin seosta. Näin saadaan 7,4 g 1-(2-kloorietyyli)-3-metyyli-**[O- α -D-glukopyranosyyli-(1 \rightarrow 4)-D-glukopyranosyyli]ureaa** (so. 1-(2-kloorietyyli)-3-metyyli-3-D-maltosyyliureaa) värittömänä amorfisena jauheena.

IR ν_{max} nujoli (cm^{-1}): 3350, 1640, 1535, 1070, 1030

65439

NMR(D_2O) δ : 3,15 (s, CH_3)

(2) 3,0 g 1-(2-kloorietyyli)-3-metyyli-3-/O- α -D-glukopyranosyyli-(1 \rightarrow 4)-D-glukopyranosyyli/ureaa liuotetaan 10 ml:aan muurahaishappoa ja liuokseen lisätään 0 - 5 $^{\circ}$ C:ssa 40 minuutin aikana vähitellen 1,0 g natriumnitriittiä samalla sekoittaen. Seosta sekoitetaan edelleen samassa lämpötilassa 1,5 tuntia. Reaktion tapahduttua seos käsitellään samalla tavoin kuin esimerkissä 1-(2) (kromatografiassa käytetty liuotin: kloroformi-etyyliasetatti-metanoli (1:1:1)). Näin saadaan 1,0 g 1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso-3-metyyli-/O- α -D-glukopyranosyyli-(1 \rightarrow 4)-D-glukopyranosyyli/ureaa (so. 1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso-3-metyyli-D-maltosyyliureaa) vaaleankeltaisena jauheena.

Sp. 66 - 70 $^{\circ}$ C (hajoaa)

IR ν_{max} nujoli (cm^{-1}): 3300, 1700, 1070, 1030

NMR(D_2O) δ : 3,12 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 4,15 (t, 2H, $-\text{N}(\text{NO})-\text{CH}_2-$)
 $[\alpha]_{\text{D}}^{26} + 42,9^{\circ}$ (C = 1,2, metanoli)

Esimerkki 38

4,6 g 1-(2-kloorietyyli)-3-metyyli-3-/O- α -D-glukopyranosyyli-(1 \rightarrow 4)-D-glykopyranosyyli/ureaa liuotetaan seokseen, joka sisältää 170 ml tetrahydrofuraania ja 30 ml etikkahappoa, ja liuokseen lisätään 20 g vedetöntä natriumasetattia. Seokseen johdetaan 10 minuutin aikana 8 g tyypitetetroksidikaasia samalla jäähdyttäen jäissä ja sekoittaen. Seosta sekoitetaan edelleen samassa lämpötilassa 20 minuuttia. Reaktion tapahduttua seokseen lisätään 200 ml n-heksaania ja seos suodatetaan. Suodos haihdutetaan liuottimen poistamiseksi. Näin saatuun jäännökseen lisätään 200 ml metanoli-eetteriä (1:20) ja saatu öljymäinen tuote puhdistetaan silikageelikromatografialla (liuotin: etyyliasetatti-kloroformi-metanoli (2:1:1)). Näin saadaan 3,35 g 1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso-3-metyyli-3-/O- α -D-glukopyranosyyli-(1 \rightarrow 4)-D-glukopyranosyyli/ureaa (so. 1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso-3-metyyli-3-D-maltosyyliureaa) vaaleankeltaisena jauheena.

65439

Sp. 66 - 70°C (hajoaa/
 $[\alpha]_D^{26} + 42,9^\circ$ (C = 1,2, metanoli)

Esimerkki 39

(1) 7,2 g D-maltoosimononydraattia, 1,5 g n-propyyliamiinia ja 2,5 g 2-kloorietyyli-isosyanaattia käsitellään samalla tavoin kuin esimerkissä 37-(1). Näin saadaan 8,5 g 1-(2-kloorietyyli)-3-n-propyyli-3-/O- α -D-glukopyranosyyli-(1+4)-D-glukopyranosyyli/ureaa (so. 1-(2-kloorietyyli)-3-n-propyyli-3-D-maltosyyliureaa) värittömänä amorfisena jauheena.

IR ν ^{nujoli}
_{max} (cm⁻¹): 3350, 1640, 1535, 1070

NMR(D₂O) δ : 0,90 (t, 3H, CH₃), 1,40 - 1,90 (m, 2H, -CH₂-CH₃)

(2) 5,0 g 1-(2-kloorietyyli)-3-n-propyyli-3-/O- α -D-glukopyranosyyli-(1+4)-D-glukopyranosyyli/ureaa liuotetaan 20 ml:aan muurahaishappoa ja liuokseen lisätään 0 - 5°C:ssa yhden tunnin aikana vähitellen 1,5 g natriumnitriittiä. Seosta sekoitetaan edelleen samassa lämpötilassa 1,5 tuntia. Reaktion tapahduttua seos käsitellään samalla tavoin kuin esimerkissä 1-(2) (kromatografiassa käytetty liuotin: kloroformi-etyyliasetatti-metanoli (1:2:1)). Näin saadaan 0,8 g 1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso-3-n-propyyli-3-/O- α -D-glukopyranosyyli-(1+4)-D-glukopyranosyyli/ureaa (so. 1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso-3-n-propyyli-3-D-maltosyyliureaa) vaaleankeltaisena jauheena.

Sp. 59 - 62°C (hajoaa)

IR ν ^{KBr}
_{max} (cm⁻¹): 3380, 1690, 1050

NMR(D₂O) δ : 0,91 (t, 3H, CH₃), 1,4 - 1,9 (m, 2H, -CH₂-CH₃),
 4,20 (t, 2H, -N(NO)-CH₂-)
 $[\alpha]_D^{26} + 62,9^\circ$ (C = 1,0, metanoli)

Esimerkki 40

4,8 g 1-(2-kloorietyyli)-3-n-propyyli-3-/O- α -D-glukopyranosyyli-(1+4)-

D-glykopyranosyyli/ureaa liuotetaan seokseen, jossa on 170 ml tetrahydrofuraania ja 30 ml etikkahappoa, ja liuokseen lisätään 20 g vedetöntä natriumasetaattia. Seokseen johdetaan 10 minuutin aikana 8 g typpitetetroksidikaasua samalla jäähdyttäen jäissä ja sekoittaen. Seos käsitellään samalla tavoin kuin esimerkissä 38 Näin saadaan 3,6 g 1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso-3-n-propyyli-3-O- α -D-glukopyranosyyli-(1+4)-D-glykopyranosyyli/ureaa (so. 1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso-3-n-propyyli-3-D-maltosyyliureaa) vaaleankeltaisena jauheena.

Sp. 59 - 62°C (hajoaa) .
 $[\alpha]_D^{26} + 62,9^\circ$ (C = 1,0, metanoli)

Esimerkki 41

(1) 7,2 g D-maltoosi-monohydraattia, 2,0 g isopropyylimiinia ja 2,5 g 2-kloorietyyli-isosyanaattia käsitellään samalla tavoin kuin esimerkissä 37-(1). Näin saadaan 7,2 g 1-(2-kloorietyyli)-3-isopropyli-3-O- α -D-glukopyranosyyli-(1+4)-D-glukopyranosyyli/ureaa (so. 1-(2-kloorietyyli)-3-isopropyli-3-D-maltosyyliureaa) värittömänä amorfisena jauheena.

IR nujoli
 ν_{\max} (cm⁻¹): 3350, 1620, 1540, 1070, 1040

NMR(D₂O) δ : 1,20 (d, -CH(CH₃)₂)

(2) 4,8 g 1-(2-kloorietyyli)-3-isopropyli-3-O- α -D-glykopyranosyyli-(1+4)-D-glukopyranosyyli/ureaa liuotetaan seokseen, joka sisältää 170 ml tetrahydrofuraania ja 30 ml etikkahappoa, ja liuokseen lisätään 20 g vedetöntä natriumasetaattia. Seokseen johdetaan 10 minuutin aikana 8 g typpitetetroksidikaasua samalla jäähdyttäen jäissä ja sekoittaen. Seos käsitellään samalla tavoin kuin esimerkissä 38 Näin saadaan 3,6 g 1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso-3-isopropyli-3-O- α -D-glukopyranosyyli-(1+4)-D-glukopyranosyyliureaa (so. 1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso-3-isopropyli-3-D-maltosyyliureaa) vaaleankeltaisena jauheena.

Sp. 66 - 71°C (hajoaa)

65439

IR ν_{max} ν_{max} nujoli (cm⁻¹): 3400, 1700, 1080, 1040NMR(D₂O) δ : 1,36 (d, 6H, -CH(CH₃)₂), 4,15 (t, 2H, -N(NO)-CH₂-) $[\alpha]_D^{25} + 70,5^\circ$ (C = 1,0, metanoli)Esimerkki 42

(1) 7,2 g D-maltoosi-monohydraattia, 2,2 g n-butyylimiinia ja 2,5 g 2-kloorietyyli-isosyanaattia käsitellään samalla tavoin kuin esimerkissä 37-(1). Näin saadaan värittömänä jauheena 8,0 g 1-(2-kloorietyyli)-3-n-butyyli-3-/O- α -D-glukopyranosyyli-(1 \rightarrow 4)-D-glukopyranosyyli/ureaa (so. 1-(2-kloorietyyli)-3-n-butyyli-3-D-maltosyyliureaa).

Sp. 91 - 95°C (hajoaa)

IR ν_{max} ν_{max} nujoli (cm⁻¹): 3350, 1640, 1540, 1070, 1030NMR(D₂O) δ : 0,7 - 2,0 (m, -(CH₂)₂CH₃)

(2) 4,5 g 1-(2-kloorietyyli)-3-n-butyyli-3-/O- α -D-glukopyranosyyli-(1 \rightarrow 4)-D-glukopyranosyyli/ureaa liuotetaan 10 ml:aan muurahaishappoa ja liuokseen lisätään 0 - 5°C:ssa 50 minuutin aikana vähitellen 1,5 g natriumnitriittiä samalla sekoittaen. Seosta sekoitetaan edelleen samassa lämpötilassa 1,5 tuntia. Reaktiön tapahduttua seos käsitellään samalla tavoin kuin esimerkissä 1-(2). Näin saadaan 1,4 g 1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso-3-n-butyyli-3-/O- α -D-glukopyranosyyli-(1 \rightarrow 4)-D-glukopyranosyyli/ureaa (so. 1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso-3-n-butyyli-3-Dmaltosyyliureaa) vaaleankeltaisena jauheena.

Sp. 76 - 80°C (hajoaa)

IR ν_{max} ν_{max} nujoli (cm⁻¹): 3350, 1700, 1070, 1030NMR(D₂O) δ : 0,70 - 1,90 (m, 7H, (CH₂)₂CH₃), 4,25 (t, 2H, -N(NO)CH₂-) $[\alpha]_D^{26} + 61,5^\circ$ (C = 1,7, metanoli)

Esimerkki 43

4,9 g 1-(2-kloorietyyli)-3-n-butyli-3-/O- α -D-glukopyranosyyli-(1 \rightarrow 4)-D-glukopyranosyyli/ureaa liuotetaan seokseen, joka sisältää 150 ml tetrahydrofuraania ja 30 ml etikkahappoa, ja liuokseen lisätään 20 g vedetöntä natriumasetaattia. Seokseen johdetaan 10 minuutin aikana 8 g typpitetroksidikaasua samalla jäähdyttäen jäissä ja sekoitetaan. Seos käsitellään samalla tavoin kuin esimerkissä 38 Näin saadaan 3,8 g 1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso-3-n-butyli-3-/O- α -D-glukopyranosyyli-(1 \rightarrow 4)-D-glukopyranosyyli/ureaa (so. 1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso-3-n-butyli-3-D-maltosyyliureaa) vaaleankeltaisena jauheena.

Sp. 76 - 80°C (hajoaa)

$[\alpha]_D^{26} + 61,5^\circ$ (C = 1,7, metanoli)

Esimerkki 44

(1) 7,2 g D-maltoosi-monohydraattia, 2,9 g isobutyylimiinia ja 2,5 g 2-kloorietyyli-isosyanaattia käsitellään samalla tavoin kuin esimerkissä 37 - (1). Näin saadaan 8,0 g 1-(2-kloorietyyli)-3-isobutyli-3-/O- α -D-glukopyranosyyli-(1 \rightarrow 4)-D-glukopyranosyyli/ureaa (so. 1-(2-kloorietyyli)-3-isobutyli-3-D-maltosyyliureaa) värittömänä jauheena.

Sp. 86 - 90°C (hajoaa)

IR ν_{max} ^{nujoli} (cm⁻¹): 3350, 1635, 1540, 1080, 1030

NMR(D₂O) δ : 0,91 (d, 6H, -CH(CH₃)₂), 1,80 - 2,25 (m, 1H,

-CH(CH₃)₂)
 $[\alpha]_D^{20} + 72,3^\circ$ (C = 0,8, metanoli)

(2) 4,9 g 1-(2-kloorietyyli)-3-isobutyli-3-/O- α -D-glukopyranosyyli-(1 \rightarrow 4)-D-glukopyranosyyli/ureaa liuotetaan seokseen, joka sisältää 150 ml tetrahydrofuraania ja 20 ml etikkahappoa, ja liuokseen lisätään 20 g vedetöntä natriumasetaattia. Seokseen johdetaan 10 minuutin aikana 8 g typpitetroksidikaasua samalla jäähdyttäen jäissä ja sekoitetaan. Seos käsitellään samalla tavoin kuin esimerkissä 38 Näin saadaan

keltaisena jauheena 2,5 g 1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso-3-isobutyryli-3-/O- α -D-glukopyranosyyli-(1+4)-D-glukopyranosyyli/ureaa (so. 1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso-3-isobutyryli-3-D-maltosyyliureaa) keltaisena jauheena.

Sp. 69 - 74°C (hajoaa)

IR ν nujoli
max (cm⁻¹): 3350, 1695, 1080, 1040

NMR(D₂O) δ : 0,90 (d, 6H, -CH(CH₃)₂), 1,80 - 2,25 (m, 1H, -CH(CH₃)₂), 4,20 (t, 2H, -N(NO)-CH₂-)

$[\alpha]_D^{20} + 51,7^\circ$ (C= 2,5, metanoli)

Esimerkki 45

(1) 7,2g D-maltoosi-monohydraattia, 2,5 g n-pentyyliamiinia ja 2,5 g 2-kloorietyyli-isosyanaattia käsitellään samalla tavoin kuin esimerkissä 37-(1). Näin saadaan 8,1 g 1-(2-kloorietyyli)-3-n-pentyyli-3-/O- α -D-glukopyranosyyli-(1+4)-D-glukopyranosyyli/ureaa (so. 1-(2-kloorietyyli)-3-n-pentyyli-3-D-maltosyyliureaa) värittömänä jauheena.

IR ν nujoli
max (cm⁻¹): 3350, 1640, 1540, 1070

NMR(D₂O) δ : 0,7 - 1,0 (m, 3H, CH₃), 1,0 - 2,0 (m, 6H, -CH₂CH₂CH₂-CH₃)

(2) 5,2 g 1-(2-kloorietyyli)-3-n-pentyyli-3-/O- α -D-glukopyranosyyli-(1+4)-D-glukopyranosyyli/ureaa liuotetaan 20 ml:aan muuranaishappoa ja liuokseen lisätään 0 - 5°C:ssa 1 tunnin aikana vähitellen 2 g natriumnitriittiä samalla sekoittaen. Seosta sekoitetaan edelleen samassa lämpötilassa 1,5 tuntia. Reaktion tapahduttua seos käsitellään samalla tavoin kuin esimerkissä 1-(2). 1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso-3-n-pentyyli-3-/O- α -D-glukopyranosyyli-(1+4)-D-glukopyranosyyli/ureaa (so. 1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso-3-n-pentyyli-3-D-maltosyyliureaa) saadaan 1,0 g vaaleankeltaisena jauheena.

Sp. 71 - 75°C (hajoaa)

65439

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}): 3370, 1685, 1050

NMR(D_2O) δ : 0,7 - 1,0 (m, 3H, CH_3), 1,0 - 2,0 (m, 6H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2$
 CH_2-CH_3) 4,15 (t, 2H, $-\text{N}(\text{NO})-\text{CH}_2-$)
 $[\alpha]_{\text{D}}^{26} + 58,4^\circ$ (C = 0,8, metanoli)

Esimerkki 46

5,1 g 1-(2-kloorietyyli)-3-n-pentyyli-3-/O- α -D-glukopyranosyyli-(1+4)-D-glukopyranosyyli/ureaa liuotetaan seokseen, joka sisältää 150 ml tetrahydrofuraania ja 20 ml etikkahappoa, ja liuokseen lisätään 20 g vedetöntä natriumasetaattia. Seokseen johdetaan 10 minuutin aikana 8 g tyypitetetroksidikaasua samalla jäädyttäen jäissä ja sekoittaen. Seos käsitellään samalla tavoin kuin esimerkissä 38 Näin saadaan 3,8 g 1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso-3-n-pentyyli-3-/O- α -D-glukopyranosyyli-(1+4)-D-glukopyranosyyli/ureaa (so. 1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso-3-n-pentyyli-3-D-maltosyyliureaa) vaaleankeltaisena jauheena.

Sp. 71 - 75°C (hajoaa)

 $[\alpha]_{\text{D}}^{26} + 58,4^\circ$ (C = 0,8, metanoli)Esimerkki 47

(1) 7,2 g D-maltoosi-monohydraattia, 3,0 g n-heksyyliamiinia ja 2,5 g 2-kloorietyyli-isosyanaattia käsitellään samalla tavoin kuin esimerkissä 37-(1). Näin saadaan 8,3 g väritöntä jauhemaista 1-(2-kloorietyyli)-3-n-heksyyli-3-/O- α -D-glukopyranosyyli-(1+4)-D-glukopyranosyyli/ureaa (so. 1-(2-kloorietyyli)-3-n-heksyyli-3-D-maltosyyliureaa).

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{nujoli}}$ (cm^{-1}): 3350, 1640, 1540, 1070, 1030NMR(D_2O) δ : 0,70 - 2,10 (m, $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$)

(2) 5,2 g 1-(2-kloorietyyli)-3-n-heksyyli-3-/O- α -D-glukopyranosyyli-(1+4)-D-glukopyranosyyli/ureaa liuotetaan seokseen, joka sisältää 150 ml tetrahydrofuraania ja 30 ml etikkahappoa, ja liuokseen lisätään 20 g vedetöntä natriumasetaattia. Seokseen johdetaan 10 minuutin aikana 8 g tyypitetetroksidikaasua samalla jäädyttäen jäissä

ja sekoittaen. Seos käsitellään samalla tavoin kuin esimerkissä 38. Näin saadaan 4,2 g 1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso-3-n-heksyyli-3-/O- α -D-glukopyranošyyli-(1+4)-D-glukopyranosyyli/ureaa (so. 1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso-3-n-heksyyli-3-D-maltosyyliureaa) vaaleankeltaisena jauheena.

Sp. 70 - 72°C (hajoaa)

IR ν_{max} nujoli (cm⁻¹): 3300, 1690, 1080, 1040

NMR(D₂O) : 0,70 - 2,10 (m, -(CH₂)₄CH₃)
 $\alpha/\text{D}^{25} + 60,3^\circ$ (C = 1,0, metanoli)

Esimerkki 48

(1) 7,2 g D-maltoosi-monohydraattia, 1,5 g 2-propenyylimiamiinia ja 2,5 g 2-kloorietyyli-isosyanaattia käsitellään samalla tavoin kuin esimerkissä 37-(1). Näin saadaan 8,0 g 1-(2-kloorietyyli)-3-(2-propenyli)-3-/O- α -D-glukopyranosyyli-(1+4)-D-glukopyranosyyli/ureaa (so. 1-(2-kloorietyyli)-3-(2-propenyli)-3-D-maltosyyliureaa) värittömänä jauheena.

IR ν_{max} nujoli (cm⁻¹): 3350, 1645, 1540, 1070, 1030

(2) 4,8 g 1-(2-kloorietyyli)-3-(2-propenyli)-3-/O- α -D-glukopyranosyyli-(1+4)-D-glukopyranosyyli/ureaa liuotetaan seokseen, joka sisältää 150 ml tetrahydrofuraania ja 20 ml etikkahappoa, ja liuokseen lisätään 20 g vedetöntä natriumasettaattia. Seokseen johdetaan 10 minuutin aikana 8 g typpitetroksidikaasua samalla jäähdyttäen jäissä ja sekoittaen. Seos käsitellään samalla tavoin kuin esimerkissä 38. Näin saadaan 3,2 g 1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso-3-(2-propenyli)-3-/O- α -D-glukopyranosyyli-(1+4)-D-glukopyranosyyli/ureaa (so. 1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso-3-(2-propenyli)-3-D-maltosyyliureaa) vaaleankeltaisena jauheena.

Sp. 67°C (hajoaa)

IR ν_{max} nujoli (cm⁻¹): 3300, 1695, 1050

$\alpha/\text{D}^{17} + 41,3^\circ$ (C = 1,4, metanoli)

Esimerkki 49

(1) 7,2 g D-maltoosi-monohydraattia, 2,8 g 2-metyyli-2-propenyylimiamiinia ja 2,5 g 2-kloorietyyli-isosyanaattia käsitellään samalla tavoin kuin esimerkissä 37-(1). Näin saadaan värittömänä jauheena 7,8 g 1-(2-kloorietyyli)-3-(2-metyyli-2-propenyylimiamiini)-3-O- α -D-glukopyranosyyli-(1 \rightarrow 4)-D-glukopyranosyyli/ureaa (so. 1-(2-kloorietyyli)-3-(2-metyyli-2-propenyylimiamiini)-3-D-maltosyyliureaa).

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{nujoli}}$ (cm^{-1}): 3350, 1640, 1535, 1070, 1030

NMR(D_2O) δ : 1,78 (s, CH_3).

(2) Seokseen, joka sisältää 150 ml tetrahydrofuraania ja 20 ml etikkahappoa, liuotetaan 4,9 g 1-(2-kloorietyyli)-3-(2-metyyli-2-propenyylimiamiini)-3-O- α -D-glukopyranosyyli-(1 \rightarrow 4)-D-glukopyranosyyli/ureaa ja lisätään 20 g vedetöntä natriumasettaattia. Seokseen johdetaan 10 minuutin aikana 8 g typpitetetroksidikaasua samalla jäähdyttämällä jäissä ja sekoittaen. Seos käsitellään samalla tavoin kuin esimerkissä 38. Näin saadaan vaaleankeltaisena jauheena 3,6 g 1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso-3-(2-metyyli-2-propenyylimiamiini)-3-O- α -D-glukopyranosyyli-(1 \rightarrow 4)-D-glukopyranosyyli/ureaa (so. 1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso-3-(2-metyyli-2-propenyylimiamiini)-3-D-maltosyyliureaa).

Sp. 76 - 80 $^{\circ}\text{C}$ (najoaa)

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{nujoli}}$ (cm^{-1}): 3350, 1690, 1060, 1030

NMR(D_2O) δ : 1,80 (s, CH_3)

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} + 58,1^{\circ}$ (C = 0,8, metanoli)

Esimerkki 50

(1) 7,2 g D-maltoosi-monohydraattia, 2,1 g 2-butenyylimiamiinia ja 2,5 g 2-kloorietyyli-isosyanaattia käsitellään samalla tavoin kuin esimerkissä 37-(1). Näin saadaan 8,2 g 1-(2-kloorietyyli)-3-(2-butenyylimiamiini)-3-O- α -D-glukopyranosyyli-(1 \rightarrow 4)-D-glukopyranosyyli/ureaa (so. 1-(2-kloorietyyli)-3-(2-butenyylimiamiini)-3-D-maltosyyliureaa värittömänä jauheena).

65439

Sp. 71 - 75°C (hajoaa)

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{nujoli}}$ (cm^{-1}): 3350, 1640, 1530, 1070, 1030NMR(D_2O) δ : 1,75 (d, CH_3)

(2) 4,9 g 1-(2-kloorietyyli)-3-(2-butenyyli)-2-/O- α -D-glukopyranosyyli-(1 \rightarrow 4)-D-glukopyranosyyli/ureaa liuotetaan seokseen, joka sisältää 150 ml tetrahydrofuraania ja 20 ml etikkahappoa, ja liuokseen lisätään 20 g vedetöntä natriumasettaattia. Seokseen jondetaan 10 minuutin aikana 8 g typpitetroksidikaasia samalla jäädyttäen jäissä ja sekoittaen. Seos käsitellään samalla tavoin kuin esimerkissä 38 Näin saadaan 3,8 g 1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso-3-(2-butenyyli)-3-/O- α -D-glukopyranosyyli-(1 \rightarrow 4)-D-glukopyranosyyli/-ureaa (so. 1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso-3-(2-butenyyli)-3-D-maltosyyliureaa) vaaleankeltaisena jauheena.

Sp. 73 - 76°C (hajoaa)

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{nujoli}}$ (cm^{-1}): 3350, 1690, 1080NMR(D_2O) δ : 1,65 (d, CH_3)
/ α / $^{24}_D$ + 43,0° (C= 0,9, metanoli)Esimerkki 51

(1) 7,2 g D-maltoosi-mononydraattia, 2,0 g 3-butenyyliamiinia ja 2,5 g 2-kloorietyyli-isosyanaattia käsitellään samalla tavoin kuin esimerkissä 37-(1). Näin saadaan värittömänä jauheena 8,0 g 1-(2-kloorietyyli)-3-(3-butenyyli)-3-/O- α -D-glukopyranosyyli-(1 \rightarrow 4)-D-glukopyranosyyli/ureaa (so. 1-(2-kloorietyyli)-3-(3-butenyyli)-3-D-maltosyyliureaa).

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{nujoli}}$ (cm^{-1}): 3350, 1635, 1530, 1070, 1030NMR(D_2O) δ : 2,40 - 2,60 (m, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$)

(2) 4,9 g 1-(2-kloorietyyli)-3-(3-butenyyli)-3-/O- α -D-glukopyranosyyli-(1 \rightarrow 4)-D-glukopyranosyyli/ureaa liuotetaan seokseen, joka sisältää 50 ml tetrahydrofuraania ja 20 ml etikkahappoa, ja liuokseen lisätään

20 g vedetöntä natriumasetaattia. Seokseen johdetaan 8 g typpitetrosidikaasia 10 minuutin aikana samalla jäähdyttäen jäissä ja sekoittaen. Seos käsitellään samalla tavoin kuin esimerkissä 38. Näin saadaan 3,9 g 1-(2-kloorietyyli)-2-nitroso-3-(3-butenyyli)-3- α -D-glukopyranosyyli-(1 \rightarrow 4)-D-glukopyranosyyli]ureaa (so. 1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso-3-(3-butenyyli)-3-D-maltosyyliureaa) vaaleankeltaisena jauheena. Sp. 74°C (hajoaa).

nujol

IR ν_{\max} (cm⁻¹): 3380, 1690, 1640, 1070, 1035

NMR(D₂O) δ : 2,38 - 2,60 (m, 2H, -CH₂CH=CH₂), 4,18 (t, 2H, -N(NO)-CH₂)
 $[\alpha]_D^{28} + 59,2^\circ$ (C = 1,0, metanoli)

Esimerkki 52

(1) 1,5 g N-metyyli-etanoliamiinia liuotetaan 30 ml:aan tetrahydrofuraania ja siihen lisätään 0 - 5°C:ssa tipottain 2,1 g 2-kloorietyyli-isosyanaattia. Liuosta sekoitetaan 1,5 tuntia huoneen lämpötilassa. Sen jälkeen reaktioliuos tiivistetään alipaineessa, jolloin saadaan 3,5 g 1-(2-kloorietyyli)-3-metyyli-3-(2-hydroksietyyli)ureaa värittömänä öljynä.

IR ν_{\max} neste (cm⁻¹): 3320, 1620, 1530

Massa (m/e): 182, 180(M⁺)

(2) 0,9 g 1-(2-kloorietyyli)-3-metyyli-3-(2-hydroksietyyli)ureaa liuotetaan 10 ml:aan etikkahappoa ja liuokseen lisätään sekoittaen 0,9 g natriumnitriittiä. Seosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa 1 tunti. Sen jälkeen lisätään vielä 0,5 g natriumnitriittiä ja seosta sekoitetaan edelleen samassa lämpötilassa 4 tuntia. Reaktion tapahduttua seos pakkaskuivataan ja saatu jäännös puhdistetaan silika-

65439

geelikromatografialla (liuotin: kloroformi-metanoli = 10:1). Näin saadaan 0,7 g 1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso-3-metyyli-3-(2-hydroksietyyli)ureaa vaaleankeltaisena öljynä.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neste}}$ (cm^{-1}): 3400, 1700

NMR(CDCl_3) δ : 2,85 (s, 1H, OH), 3,23 (s, 3H, CH_3),
3,60 - 4,25 (m, 8H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$)

Massa (m/e): 211, 209 (M^+)

Esimerkki 53.

(1) 2,1 g dietanoliamiinia liuotetaan 30 ml:aan tetrahydrofuraania ja siihen lisätään 0 - 5°C:ssa tipottain 2,1 g 2-kloorietyyli-isosyanaattia. Liuosta sekoitetaan 2 tuntia huoneen lämpötilassa. Sen jälkeen reaktioliuos tiivistetään alipaineessa. Näin saadaan 4,2 g 1-(2-kloorietyyli)-3,3-bis(2-hydroksietyyli)ureaa värittömänä öljynä.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neste}}$ (cm^{-1}): 3330, 1620, 1540

(2) 4,0 g 1-(2-kloorietyyli)-3,3-bis(2-hydroksietyyli)ureaa liuotetaan 30 ml:aan etikkahappoa ja liuokseen lisätään sekoittaen 2,5 g natriumnitriittiä. Seosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa 4 tuntia. Reaktion tapanduttua seos käsitellään samalla tavoin kuin esimerkissä 52-(2). (Kromatografiassa käytetty liuotin: kloroformi-metanoli (10:1)). Näin saadaan 3,0 g 1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso-3,3-bis(2-hydroksietyyli)ureaa keltaisena öljynä.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neste}}$ (cm^{-1}): 3370, 1690

NMR(CDCl_3) δ : 3,40 - 4,00 (m, 1OH, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$),
4,10 (t, 2H, $-\text{N}(\text{NO})\text{CH}_2-$), 4,50 (leveä s, 2H, OH)

Esimerkki 54

(1) Huoneen lämpötilassa seisotetaan 3 päivää seosta, joka sisältää 3,3 g 3-kloori-1,2-dihydroksi-n-propaania ja 20 ml 30-prosenttista metyyliamiini-metanoliliuosta. Reaktioseos tiivistetään kuiviin ali-

paineessa, jolloin saadaan puhdistamattomana tuotteena 4,2 g N-metyyli-2,3-dihydroksi-n-propyyliamiini-hydrokloridia. 4,2 g tätä puhdistamatonta tuotetta ja 3 g trietyyliamiinia liuotetaan 30 ml:aan metanolia. Liuokseen lisätään 0 - 5°C:ssa tipottain 3,2 g 2-kloorietyyli-isosyanaattia. Liuosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa 2 tuntia. Sen jälkeen reaktioliuos väkevöidään alipaineessa ja näin saatu jäännös puhdistetaan silikageelikromatografialla (Liuotin: kloroformi-etyyliasetatti-metanoli (3:1:1)). Näin saadaan 3,5 g 1-(2-kloorietyyli)-3-metyyli-3-(2,3-dihydroksi-n-propyyli)ureaa värittömänä öljynä.

IR ν_{max} neste (cm^{-1}): 3350, 1630, 1540
 Massa (m/e): 210 (M^+ neikko), 143 (B^+)

(2) 2,1 g 1-(2-kloorietyyli)-3-metyyli-3-(2,3-dihydroksi-n-propyyli) ureaa liuotetaan 10 ml:aan etikkahappoa ja liuokseen lisätään sekoitetaan 1,4 g natriumnitriittiä. Seosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa 2 tuntia. Sen jälkeen seokseen lisätään 2 ml väkevää suolahappoa ja 1 g natriumnitriittiä ja seosta sekoitetaan edelleen samassa lämpötilassa 2 tuntia. Reaktion tapahduttua seos käsitellään samalla tavoin kuin esimerkissä 52-(2) (kromatografiassa käytetty liuotin: kloroformi-etyyliasetatti-metanoli (3:1:1)). Näin saadaan 1,5 g 1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso-3-metyyli-3-(2,3-dihydroksi-n-propyyli)-ureaa vaaleankeltaisena öljynä.

IR ν_{max} neste (cm^{-1}): 3400, 1690

NMR(D_2O) δ : 3,20 (s, 3H, $\underline{CH_3}$), 3,40 - 3,90 (m, 7H, $\underline{CH_2CH(OH)-CH_2OH}$, $\underline{CH_2CH_2Cl}$), 4,20 (t, 2H, $-\underline{N(NO)-CH_2-}$), 4,78 (leveä s, 2H, \underline{OH})

Esimerkki 55

(1) 6,1 g 1-n-butyylimino-1-deoksi-2,4-O-etylideeni-D-erytritolia (valmistettu Ziderman'in menetelmällä (I. Ziderman ja E. Dimant, J. Org. Chem., 31, 223 (1966) 2,4-O-etylideeni-D-erytroosista) liuotetaan 20 ml:aan 10-prosenttista vesipitoista suolahappoa ja liuosta kuumennetaan 1 tunti 80°C:ssa. Reaktioseos väkevöidään kuiviin alipaineessa, jolloin saadaan puhdistamattomana tuotteena 6,4 g 1-n-butyylimino-1-deoksi-D-erytritoli-hydrokloridia. 6,4 g

65439

tätä puhdistamatonta tuotetta ja 3 g trietyyliamiinia liuotetaan 40 ml:aan metanolia. Liuokseen lisätään 0 - 5°C:ssa tipottain 3,2 g 2-kloorietyyli-isosyanaattia. Reaktioseos käsitellään samalla tavoin kuin esimerkissä 54-(1). 1-(2-kloorietyyli)-3-n-butyli-3-(1-deoksi-D-erytritolyyli)ureaa saadaan 5,0 g värittömänä öljynä.

IR ν_{max} ^{neste} (cm^{-1}): 3320, 1620, 1540, 1260, 1070

(2) 3,1 g 1-(2-kloorietyyli)-3-n-butyli-3-(1-deoksi-D-erytritolyyli) ureaa liuotetaan 10 ml:aan muurahaishappoa ja liuokseen lisätään 1,4 g natriumnitriittiä. Seosta sekoitetaan 3 tuntia 0 - 5°C:ssa. Reaktion tapahduttua seos käsitellään samalla tavoin kuin esimerkissä 54-(2). 1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso-3-n-butyli-3-(1-deoksi-D-erytritolyyli)ureaa saadaan 2,0 g keltaisena öljynä.

IR ν_{max} ^{neste} (cm^{-1}): 3400, 1680, 1080

NMR(CDCl_3) : 0,80 - 1,80 (m, 7H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$),
 $[\alpha]_D^{26} -23,5^\circ$ (C= 0,9, metanoli)

Esimerkki 56

(1) Huoneen lämpötilassa seisotetaan 5 päivää seosta, joka sisältää 3,3 g 3-kloori-1,2-dihydroksi-n-propaania ja 8 g n-propyyliamiinia. Reaktioseos väkevöidään kuiviin alipaineessa, jolloin saadaan puhdistamattomana tuotteena 5,0 g N-n-propyyli-2,3-dihydroksi-n-propyyliamiini-hydrokloridia. 5,0 g tätä puhdistamatonta tuotetta ja 3 g trietyyliamiinia liuotetaan 40 ml:aan metanolia. Liuokseen lisätään 0 - 5°C:ssa 3,2 g 2-kloorietyyli-isosyanaattia. Sen jälkeen reaktioseos käsitellään samalla tavoin kuin esimerkissä 54-(1). Näin saadaan 3,0 g 1-(2-kloorietyyli)-3-n-propyyli-3-(2,3-dihydroksi-n-propyyli)ureaa värittömänä öljynä.

IR ν_{max} ^{neste} (cm^{-1}): 3300, 1620, 1530, 1260, 1050

Massa (m/e): 233 (M^+ hyvin heikko), 171 (B^+)

(2) 3 g 1-(2-kloorietyyli)-3-n-propyyli-3-(2,3-dihydroksi-n-propyyli) ureaa liuotetaan 10 ml:aan etikkahappoa ja liuokseen lisätään sekoit- taen 1,5 g natriumnitriittiä. Seosta sekoitetaan samassa lämpötilas- sa 4 tuntia. Reaktion tapahduttua seos käsitellään samalla tavoin kuin esimerkissä 54-(2). Näin saadaan 1,7 g 1-(2-kloorietyyli)-1- nitroso-3-n-propyyli-3-(2,3-dihydroksi-n-propyyli)ureaa keltaisena öljynä.

IR ν neste (cm⁻¹): 3400, 1685, 1080
max

NMR(CDCl₃) δ : 0,90 (t, 3H, -CH₂CH₃), 1,30 - 2,00 (m, 2H, -CH₂CH₂CH₃)

Esimerkki 57

(1) Liuos, joka sisältää 1,6 g 2-kloorietyyli-isosyanaattia 5 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisätään jäissä jäähdyttäen 50 ml:aan metanoli- liuosta, joka sisältää 2,9 g N-metyyliglukamiinia. Seosta sekoitetaan 1 tunti huoneen lämpötilassa. Reaktion tapahduttua seos väkevöidään alipaineessa. Saatu jäännös kiteytetään uudelleen etanolin ja etyyli- asetaatin seoksesta. Näin saadaan 3,5 g 1-(2-kloorietyyli)-3-metyyli- 3-(1-deoksi-D-glukitolyyli)ureaa värittöminä kiteinä.

Sp. 88 - 90°C

IR ν nujoli (cm⁻¹): 3350, 3270, 1630, 1540
max

(2) 1,9 g 1-(2-kloorietyyli)-3-metyyli-3-(1-deoksi-D-glukitolyyli)ureaa liuotetaan 10 ml:aan muurahaishappoa ja liuokseen lisätään 0 - 5°C:ssa 1 tunnin aikana vähitellen 0,9 g natriunitriittiä samalla sekoittaen. Seosta sekoitetaan edelleen samassa lämpötilassa 30 minuuttia. Reak- tion tapahduttua seos pakkaskuivataan. Näin saatu jäännös puhdiste- taan silikageelikromatografiolla (liuotin: kloroformi-etyyliasetatti- metanoli, (2:1:1)). Näin saadaan 0,7 g 1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso- 3-metyyli-3-(1-deoksi-D-glukitolyyli)ureaa vaaleankeltaisena karamel- limaisena aineena.

IR ν_{max} nujoli (cm^{-1}): 3330, 1690, 1080

NMR(D_2O) : 3,23 (s, 3H, CH_3), 4,20 (t, 2H, $-\text{N}(\text{NO})-\text{CH}_2-$)
 $[\alpha]_{\text{D}}^{26} -14,7^\circ$ (C= 1,1, metanoli)

Esimerkki 58

(1) 2,4 g N-n-butyyliglukamiinia, joka on valmistettu hydrogenolysoimalla 1-n-butyyliamino-1-deoksi-D-glukoosia (kts. F. Kagan et al., J. Am. Chem. Soc., 79, 3541 (1957)), ja 1,1 g 2-kloorietyyli-iso-syanaattia käsitellään samalla tavoin kuin esimerkissä 57-(1). 1-(2-kloorietyyli)-3-n-butyyli-3-(1-deoksi-D-glukitolyyli)ureaa saadaan 3,5 g värittömänä karamellimaisena aineena.

IR ν_{max} neste (cm^{-1}): 3350, 1620, 1540, 1080

(2) 4 g 1-(2-kloorietyyli)-3-n-butyyli-3-(1-deoksi-D-glukitolyyli)-ureaa liuotetaan 15 ml:aan muurahaishappoa ja seokseen lisätään 1 tunnin aikana vähitellen 2,5 g natriumnitriittiä samalla jäähdytäten jäissä. Seosta sekoitetaan 30 minuuttia. Reaktion tapahduttua seos käsitellään samalla tavoin kuin esimerkissä 57-(2) (Kromatografiassa käytetty liuotin: kloroformi-metanoli (5:1)). Näin saadaan 1,8 g 1-(2-kloorietyyli)-1-nitroso-3-n-butyyli-3-(1-deoksi-D-glukitolyyli)ureaa vaaleankeltaisena jauheena.

Sp. 65 - 67°C (hajoaa)

IR ν_{max} nujoli (cm^{-1}): 3300, 1700, 1130, 1090

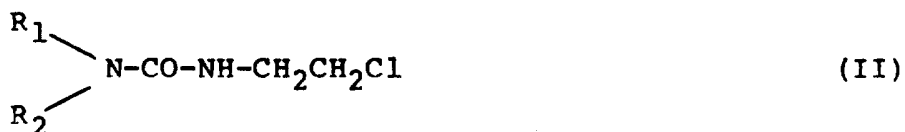
NMR(D_2O) δ : 0,70 - 0,90 (m, 7H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4,15 (t, 2H, $-\text{N}(\text{NO})-\text{CH}_2$)
 $[\alpha]_{\text{D}}^{26} -17,8^\circ$ (C= 1,5, metanoli).

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä nitrosourea-johdosten valmistamiseksi, joilla on kasvaimen vastainen vaikutus, ja joilla on kaava I



jossa R_1 on 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyyli, 1-6 hiiliatomia sisältävä hydroksialkyyli, 3-5 hiiliatomia sisältävä alkenyyli tai 3-5 hiiliatomia sisältävä alkynyyli, R_2 on D-glukopyranosyyli, D-galaktopyranosyyli, D-mannopyranosyyli, D-ksylopyranosyyli, L-arabinopyranosyyli, O- α -D-glukopyranosyyli-(1 \rightarrow 4)-D-glukopyranosyyli tai ryhmä, jonka kaava on $-CH_2(CHOH)_nCH_2OH$ ja n on 0 tai 1-4, t u n n e t t u siitä, että kaavan II mukainen yhdiste



jossa R_1 ja R_2 on edellä määritelty, nitrosoidaan.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetussa kaavan I mukaisessa yhdisteessä R_1 on suora tai haarautunut, 1-5 hiiliatomia sisältävä alkyyli, suora tai haarautunut 3-4 hiiliatomia sisältävä alkenyyli tai 2-hydroksietyyli, R_2 on D-glukopyranosyyli, D-galaktopyranosyyli, D-ksylopyranosyyli, L-arabinopyranosyyli, O- α -D-glukopyranosyyli-(1 \rightarrow 4)-D-glukopyranosyyli tai ryhmä, jonka kaava on $-CH_2(CHOH)_nCH_2OH$, jossa n on 0, 1 tai 2.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetussa kaavan I mukaisessa yhdisteessä R_1 on suora tai haarautunut 3-5 hiiliatomia sisältävä alkyyli tai suora tai haarautunut 3 tai 4 hiiliatomia sisältävä alkenyyli, R_2 on D-glukopyranosyyli, D-galaktopyranosyyli, D-ksylopyranosyyli,

L-arabinopyranosyyli tai O- α -D-glukopyranosyyli-(1 \rightarrow 4)-D-glukopyranosyyli.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetussa kaavan I mukaisessa yhdisteessä R₁ on suora tai haarautunut 3 tai 4 hiiliatomia sisältävä alkyyli tai suora tai haarautunut 3 tai 4 hiiliatomia sisältävä alkenyyli ja R₂ on D-galaktopyranosyyli, L-arabinopyranosyyli tai O- α -D-glukopyranosyyli-(1 \rightarrow 4)-D-glukopyranosyyli.

5. Patenttivaatimuksen 1, 2, 3 tai 4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että kaavan I mukaisessa yhdisteessä R₁ on n-propyyli, n-butyli, isobutyli, 2-n-propenyli tai 2-metyyli-2-n-propenyli, ja R₂ on D-galaktopyranosyyli, L-arabinopyranosyyli tai O- α -D-glukopyranosyyli-(1 \rightarrow 4)-D-glukopyranosyyli.

6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että kaavassa I R₁ on isobutyli ja R₂ on O- α -D-glukopyranosyyli-(1 \rightarrow 4)-D-glukopyranosyyli.

7. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että kaavassa I R₁ on 2-metyyli-2-n-propenyli ja R₂ on O- α -D-glukopyranosyyli-(1 \rightarrow 4)-D-glukopyranosyyli.

8. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että kaavassa I R₁ on isobutyli ja R₂ on D-galaktopyranosyyli.

9. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että kaavassa I R₁ on n-propyyli ja R₂ on L-arabinopyranosyyli.

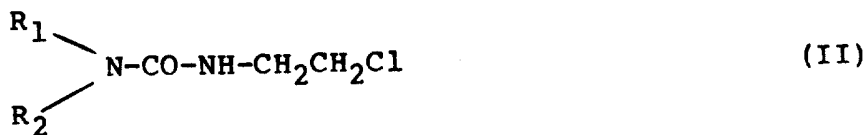
10. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että kaavassa I R₁ on 2-n-propenyli ja R₂ on L-arabinopyranosyyli.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av nitrosoureaderivat med anti-tumöraktivitet, och med formeln I



där R_1 är en alkyl med 1-6 kolatomer, en hydroxialkyl med 1-6 kolatomer, en alkenyl med 3-5 kolatomer eller en alkynyl med 3-5 kolatomer, R_2 är en D-glukopyranosyl, D-galaktopyranosyl, D-mannopyranosyl, D-xylopyranosyl, L-arabinopyranosyl, O- α -D-glukopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-D-glukopyranosyl eller en grupp med formeln $-CH_2(CHOH)_nCH_2OH$ och n är 0 eller 1-4, k ä n n e t e c k n a t därav, att en förening med formeln II



där R_1 och R_2 definierats ovan, nitroseras.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att i den framställda föreningen med formeln I är R_1 en rak eller förgrenad alkyl med 1-5 kolatomer, en rak eller förgrenad alkenyl med 3-4 kolatomer eller 2-hydroxietyl, R_2 är D-glukopyranosyl, D-galaktopyranosyl, D-xylopyranosyl, L-arabinopyranosyl, O- α -D-glukopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-D-glukopyranosyl eller en grupp med formeln $-CH_2(CHOH)_nCH_2OH$ där n är 0, 1 eller 2.

3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att i den framställda föreningen med formeln I är R_1 en rak eller förgrenad alkyl med 3-5 kolatomer eller en rak eller förgrenad alkenyl med 3 eller 4 kolatomer, R_2 är D-glukopyranosyl, D-galaktopyranosyl, D-xylopyranosyl, L-arabinopyranosyl eller O- α -D-glukopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-D-glukopyranosyl.

4. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att i den framställda föreningen med formeln I är R_1 en rak eller förgrenad alkyl med 3 eller 4 kolatomer eller en rak eller förgrenad alkenyl med 3 eller 4 kolatomer och R_2 är D-galaktopyranosyl, L-arabinopyranosyl eller O- α -D-glukopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-D-glukopyranosyl.
5. Förfarande enligt patentkravet 1, 2, 3 eller 4, k ä n n e t e c k n a t därav, att i föreningen med formeln I är R_1 n-propyl, n-butyl, isobutyl, 2-n-propenyl eller 2-metyl-2-n-propenyl, och R_2 är D-galaktopyranosyl, L-arabinopyranosyl eller O- α -D-glukopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-D-glukopyranosyl.
6. Förfarande enligt patentkravet 5, k ä n n e t e c k n a t därav, att i formeln I är R_1 isobutyl och R_2 är O- α -D-glukopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-D-glukopyranosyl.
7. Förfarande enligt patentkravet 5, k ä n n e t e c k n a t därav, att i formeln I är R_1 2-metyl-2-n-propenyl och R_2 är O- α -D-glukopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-D-glukopyranosyl.
8. Förfarande enligt patentkravet 5, k ä n n e t e c k n a t därav, att i formeln I är R_1 isobutyl och R_2 är D-galaktopyranosyl.
9. Förfarande enligt patentkravet 5, k ä n n e t e c k n a t därav, att i formeln I är R_1 n-propyl och R_2 är L-arabinopyranosyl.
10. Förfarande enligt patentkravet 5, k ä n n e t e c k n a t därav, att i formeln I är R_1 n-propyl och R_2 L-arabinopyranosyl.