



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT  
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤ Int. Cl.<sup>3</sup>: C 07 H 13/12  
A 61 K 31/70  
A 61 K 31/17

**Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein**  
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑪

642 086

⑰ Gesuchsnummer: 5383/79

⑰ Inhaber:  
Tanabe Seiyaku Company, Limited,  
Osaka-shi/Osaka-fu (JP)

⑱ Anmeldungsdatum: 08.06.1979

⑳ Priorität(en): 10.06.1978 GB 26659/78  
27.01.1979 GB 7902955

⑱ Erfinder:  
Kenji Tsujihara, Saitama-ken (JP)  
Masakatsu Ozeki, Wako-shi/Saitama-ken (JP)  
Yoshihisa Arai, Urawa-shi/Saitama-ken (JP)

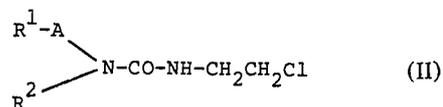
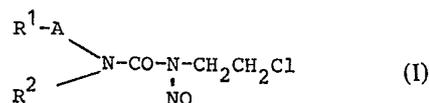
㉑ Patent erteilt: 30.03.1984

㉒ Patentschrift  
veröffentlicht: 30.03.1984

㉒ Vertreter:  
Bovard AG, Bern 25

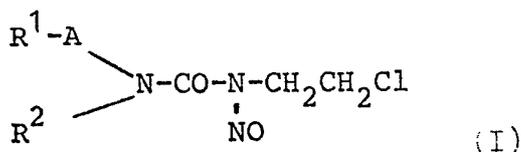
⑤④ Nitrosoharnstoff-Verbindungen, Verfahren zu deren Herstellung sowie therapeutische Zubereitung.

⑤⑦ Nitrosoharnstoffverbindungen der Formel I, worin die Substituenten die im Patentanspruch 1 genannte Bedeutung haben, werden durch Nitrosierung einer Verbindung der Formel II hergestellt. Die genannten Nitrosoharnstoffverbindungen sind wirksame Antitumor- bzw. Antileukämie-mittel.



## PATENTANSPRÜCHE

1. Nitrosoharnstoff-Verbindungen der Formel



worin R<sup>1</sup> eine alicyclische Gruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Phenyl, mit 1 bis 3 Substituenten substituiertes Phenyl, wobei diese Substituenten Halogen, Niedrigalkyl, Niedrigalkoxy, eine Hydroxy- und/oder Nitrogruppe bedeuten, einen heteromonocyclischen Rest aus der Gruppe Oxiranyl, Tetrahydrofuryl, 1,3-Dioxolanyl, 1,4-Dioxanyl, Morpholino, Tetrahydro-S,S-dioxo-thienyl, Furyl, Thienyl und Pyridyl darstellt; R<sup>2</sup> Aldo-pentopyranosyl, Aldo-hexopyranosyl oder O-Aldo-hexopyranosyl-(1 → 4)-aldo-hexopyranosyl bedeutet; und A eine Einfachbindung oder ein geradkettiges oder verzweigtes Alkylen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen bedeutet.

2. Verbindung gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>2</sup> D- oder L-Aldo-pentopyranosyl, D- oder L-Aldo-hexopyranosyl oder O-D-Aldo-hexopyranosyl-(1 → 4)-D-aldohexopyranosyl bedeutet.

3. Verbindung gemäss Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>1</sup> einen alicyclischen Rest aus der Gruppe Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl, ein Phenyl, ein substituiertes Phenyl aus der Gruppe Monochlorphenyl, Monomethylphenyl, Trimethylphenyl, Monomethoxyphenyl, Dimethoxyphenyl, Trimethoxyphenyl, Monohydroxyphenyl und Mononitrophenyl, oder einen heteromonocyclischen Rest aus der Gruppe Oxiranyl, Tetrahydrofuryl, 1,3-Dioxolanyl, 1,4-Dioxanyl, Morpholino, Tetrahydro-S,S-dioxothieryl, Furyl, Thienyl und Pyridyl bedeutet; und R<sup>2</sup> D- oder L-Aldo-pentopyranosyl, D-Aldo-hexopyranosyl oder O-D-Aldohexopyranosyl-(1 → 4)-D-aldohexopyranosyl darstellt.

4. Verbindung gemäss Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>1</sup> einen alicyclischen Rest aus der Gruppe Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl, ein Phenyl, ein substituiertes Phenyl aus der Gruppe Monochlorphenyl, Monomethylphenyl, Trimethylphenyl und Monomethoxyphenyl, oder einen heteromonocyclischen Rest aus der Gruppe Oxiranyl, Tetrahydrofuryl, Furyl und Thienyl bedeutet; und A eine Einfachbindung oder ein Alkylen mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen darstellt.

5. Verbindung gemäss Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>1</sup> einen alicyclischen Rest aus der Gruppe Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl, ein Phenyl, ein substituiertes Phenyl aus der Gruppe p-Chlorphenyl, p-Methylphenyl, 2,4,6-Trimethylphenyl und p-Methoxyphenyl, oder einen heteromonocyclischen Rest aus der Gruppe Oxiran-2-yl, Tetrahydrofuran-2-yl, Furan-2-yl und Thiophen-2-yl bedeutet.

6. Verbindung gemäss Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>2</sup> D-Ribopyranosyl, L-Arabinopyranosyl, D-Xylopyranosyl, D-Glucopyranosyl, D-Galactopyranosyl, D-Mannopyranosyl oder O-α-D-Glucopyranosyl-(1 → 4)-D-glucopyranosyl bedeutet.

7. Verbindung gemäss Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>2</sup> D-Ribopyranosyl, L-Arabinopyranosyl, D-Xylopyranosyl, D-Glucopyranosyl, D-Galactopyranosyl oder O-α-D-Glucopyranosyl-(1 → 4)-D-glucopyranosyl bedeutet.

8. Verbindung gemäss Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>2</sup> D-Ribopyranosyl, L-Arabinopyranosyl, D-Xylopyranosyl, D-Glucopyranosyl, D-Galactopyranosyl oder O-α-D-Glucopyranosyl-(1 → 4)-D-glucopyranosyl bedeutet.

9. Verbindung gemäss Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>2</sup> L-Arabinopyranosyl, D-Galactopyranosyl oder

O-α-D-Glucopyranosyl-(1 → 4)-D-glucopyranosyl darstellt.

10. Verbindung gemäss Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>2</sup> L-Arabinopyranosyl, D-Galactopyranosyl oder O-α-D-Glucopyranosyl-(1 → 4)-D-glucopyranosyl bedeutet.

11. Verbindung gemäss einem der Ansprüche 6–10, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>1</sup> einen alicyclischen Rest aus der Gruppe Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl darstellt, und A eine Einfachbindung oder ein Alkylen mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen bedeutet.

12. Verbindung gemäss einem der Ansprüche 6–10, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>1</sup> Phenyl oder ein substituiertes Phenyl aus der Gruppe p-Chlorphenyl, p-Methylphenyl, 2,4,6-Trimethylphenyl und p-Methoxyphenyl darstellt, und A ein Alkylen mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen bedeutet.

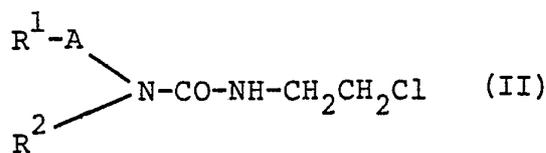
13. Verbindung gemäss einem der Ansprüche 6–10, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>1</sup> einen heteromonocyclischen Rest aus der Gruppe Oxiran-2-yl, Tetrahydrofuran-2-yl, Furan-2-yl und Thiophen-2-yl darstellt und A Methylen bedeutet.

14. Verbindung gemäss einem der Ansprüche 6–10, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>1</sup> Cyclopropyl, Cyclohexyl, Phenyl, p-Methylphenyl, 2,4,6-Trimethylphenyl, p-Methoxyphenyl, Oxiran-2-yl, Tetrahydrofuran-2-yl, Furan-2-yl oder Thiophen-2-yl darstellt und A eine Einfachbindung, Methylen, Äthylen oder Methylmethylen bedeutet.

15. Therapeutische Zusammensetzung, dadurch gekennzeichnet, dass sie eine therapeutisch wirksame Menge einer Nitrosoharnstoff-Verbindung der Formel I, worin die Substituenten die im Patentanspruch 1 angegebene Bedeutung haben, enthält.

16. Therapeutische Zusammensetzung gemäss Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass in der Formel I R<sup>1</sup> einen alicyclischen Rest aus der Gruppe Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl, Phenyl, einem substituierten Phenyl aus der Gruppe Monochlorphenyl, Monomethylphenyl, Trimethylphenyl und Monomethoxyphenyl darstellt; oder einen heteromonocyclischen Rest aus der Gruppe Oxiranyl, Tetrahydrofuryl, Furyl und Thienyl bedeutet; R<sup>2</sup> D- oder L-Aldo-pentopyranosyl, D-Aldohexopyranosyl oder O-D-Aldohexopyranosyl-(1 → 4)-D-aldohexopyranosyl bedeutet, und A eine Einfachbindung oder ein Alkylen mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen darstellt.

17. Verfahren zur Herstellung von Nitrosoharnstoffverbindungen der Formel I, worin die Substituenten die im Patentanspruch 1 angegebene Bedeutung haben, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel



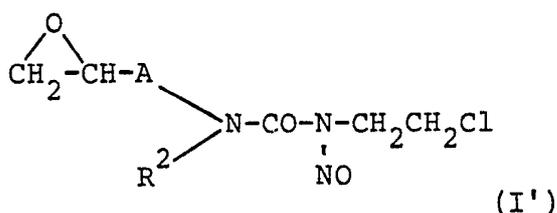
einer Nitrosierungsreaktion unterwirft.

18. Verfahren gemäss Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>1</sup> einen alicyclischen Rest aus der Gruppe Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl, Phenyl, ein substituiertes Phenyl aus der Gruppe Monochlorphenyl, Monomethylphenyl, Trimethylphenyl und Monomethoxyphenyl, oder einen heteromonocyclischen Rest aus der Gruppe Oxiranyl, Tetrahydrofuryl, Furyl und Thienyl bedeutet; R<sup>2</sup> D- oder L-Aldo-pentopyranosyl, D-Aldohexopyranosyl oder O-D-Aldohexopyranosyl-(1 → 4)-D-aldohexopyranosyl bedeutet; und A eine Einfachbindung oder ein Alkylen mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen darstellt.

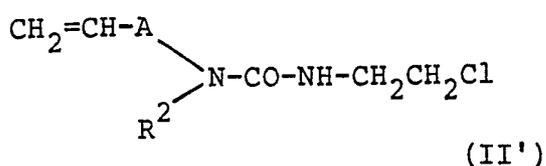
19. Verfahren gemäss Anspruch 17 oder 18, dadurch gekennzeichnet, dass die genannte Nitrosierungsreaktion

durchgeführt wird, indem man die Verbindung (II) in Kontakt mit salpetriger Säure, Stickstofftrioxid oder Stickstofftetroxid bei  $-20^{\circ}\text{C}$  bis  $20^{\circ}\text{C}$  in einem Lösungsmittel bringt.

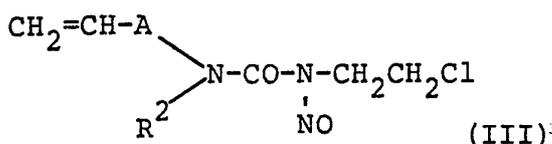
20. Verfahren zur Herstellung einer Nitrosoharnstoff-Verbindung der Formel



worin  $\text{R}^2$  Aldo-pentopyranosyl, Aldo-hexopyranosyl oder O-Aldohexopyranosyl-(1  $\rightarrow$  4)-aldo-hexopyranosyl bedeutet und A eine Einfachbindung oder ein geradkettiges oder verzweigtes Alkylen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen darstellt, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel



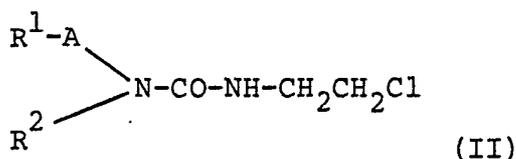
einer Nitrosierungsreaktion unterwirft und die erhaltene Verbindung der Formel



einer Epoxidierungsreaktion unterzieht.

21. Verfahren gemäss Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, dass die Nitrosierungsreaktion ausgeführt wird, indem man die Verbindung (II') in Kontakt mit salpetriger Säure, Stickstofftrioxid oder Stickstofftetroxid bei  $-20$  bis  $20^{\circ}\text{C}$  in einem Lösungsmittel bringt, und die Epoxidierungsreaktion durch Umsetzung der Verbindung (III) mit meta-Chlorperbenzoesäure bei  $-10$  bis  $50^{\circ}\text{C}$  in einem Lösungsmittel durchgeführt wird.

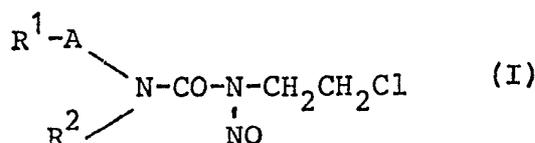
22. Verbindung der Formel



worin die Substituenten die im Patentanspruch 1 angegebene Bedeutung haben, als Mittel zur Ausführung des Verfahrens gemäss Anspruch 17.

23. Verbindung gemäss Anspruch 22 der Formel II, worin  $\text{R}^1$  einen alicyclischen Rest aus der Gruppe Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl, ein Phenyl, ein substituiertes Phenyl aus der Gruppe Monochlorphenyl, Monomethylphenyl, Trimethylphenyl und Monomethoxyphenyl, oder einen heteromonocyclischen Rest aus der Gruppe Oxiranyl, Tetrahydrofuryl, Furyl und Thieryl bedeutet;  $\text{R}^2$  D- oder L-Pentopyranosyl, D-Aldo-hexopyranosyl oder O-Aldo-hexopyranosyl-(1  $\rightarrow$  4)-D-aldohexopyranosyl darstellt; und A eine Einfachbindung oder ein Alkylen mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen bedeutet.

Die Erfindung betrifft neue Nitrosoharnstoff-Verbindungen, ein Verfahren zur Herstellung derselben sowie deren Anwendung in einer therapeutischen Zusammensetzung. Insbesondere betrifft die Erfindung Verbindungen entsprechend der Formel



worin  $\text{R}^1$  eine alicyclische Gruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Phenyl, ein mit 1 bis 3 Substituenten aus der Gruppe Halogen, Niedrigalkyl, Niedrigalkoxy, Hydroxy und Nitro substituiertes Phenyl, oder einen heteromonocyclischen Rest aus der Gruppe Oxiranyl, Tetrahydrofuryl, 1,3-Dioxolanyl, 1,4-Dioxanyl, Morpholino, Tetrahydro-S,S-dioxo-thienyl, Furyl, Thieryl und Pyridyl darstellt;  $\text{R}^2$  Aldo-pentopyranosyl, Aldo-hexopyranosyl oder O-Aldo-hexopyranosyl-(1  $\rightarrow$  4)-aldo-hexopyranosyl bedeutet; und A eine Einfachbindung oder ein geradkettiges oder verzweigtes Alkylen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen bedeutet.

Es ist bekannt, dass (N'-Chloräthyl-N'-nitrosocarbamoyl)-aminoderivate von Monosacchariden durch Nitrosierung von (N'-Chloräthylcarbamoyl)-amino-monosacchariden mit Alkalimetallnitrit, wie z.B. Natriumnitrit (US-PS 4086451 und JA-Osen 108043/1976 und 52128/1976) hergestellt werden. Diese Patentschriften beschreiben auch, dass 1-(2-Chloräthyl)-1-nitroso-3-(D-mannopyranosyl)-harnstoff und 1-(2-Chloräthyl)-1-nitroso-3-(D-glucopyranosyl)-harnstoff (letztere Verbindung soll im folgenden als «GANU» bezeichnet werden) die Lebensspanne von Mäusen, welche intraperitoneal mit lymphoiden Leukämie-L-1210-Tumorzellen implantiert worden waren, erhöht. Des weiteren ist es bekannt, dass (N'-Chloräthyl-N'-nitrosocarbamoyl)-aminoderivate von Disacchariden, wie 1-(2-Chloräthyl)-1-nitroso-3-(D-lactosyl)-harnstoff und 1-(2-Chloräthyl)-1-nitroso-3-(D-maltosyl)-harnstoff aus den entsprechenden (N'-Chloräthylcarbamoyl)-amino-disacchariden auf die gleiche Weise wie vorstehend angegeben hergestellt werden und Antitumoraktivität gegen Leukämiezellen zeigen (JA-OS 141815/1976).

Nitrosoharnstoff-Verbindungen (I) gemäss der vorliegenden Erfindung weisen eine starke Antitumor- oder Antileukämieaktivität mit niedriger Toxizität auf. Die erfindungsgemässen Verbindungen sind geeignet, das Wachstum von bösartigen Tumorzellen in warmblütigen Tieren zu inhibieren. Wenn z.B. die Antitumorwirkung gegen Leukämie bestimmt wird, indem die jeweiligen Drogen intraperitoneal den mit Leukämiezellen inokulierten Mäusen (d.h. Mäusen, welchen Tumorzellen vom Typ Leukämie L-1210 implantiert wurden) 5 aufeinanderfolgende Tage lang verabreicht werden, so zeigt 1-(2-Chloräthyl)-1-nitroso-3-(thiophen-2-yl-methyl)-3-(L-arabinopyranosyl)-harnstoff bei einer Dosis von 0,35 mg/kg, 1-(2-Chloräthyl)-1-nitroso-3-cyclopropyl-methyl-3-(L-arabinopyranosyl)-harnstoff bei einer Dosis von 1,1 mg/kg, 1-(2-Chloräthyl)-1-nitroso-3-(oxiran-2-yl-methyl)-3-(L-arabinopyranosyl)-harnstoff bei einer Dosis von 1,05 mg/kg oder 1-(2-Chloräthyl)-1-nitroso-3-tetrahydrofurfuryl-3-(D-galactopyranosyl)-harnstoff bei einer Dosis von 1,7 mg/kg eine Zunahme von etwa 30% in der durchschnittlichen Lebensspanne der genannten Mäuse. Darüber hinaus weist die Nitrosoharnstoff-Verbindung (I) gemäss der Erfindung eine geringe Toxizität auf und verfügt über eine grosse Sicherheit bei der Anwendung als Antitumormittel. Wenn z.B. der therapeutische Index als Verhältnis der optimalen Dosis (tägliche Dosis, bei der die maximale Zunahme der Lebensspanne von

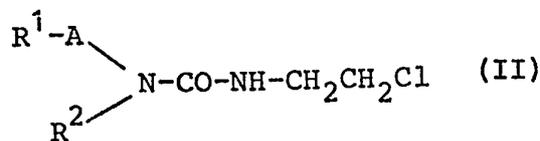
mit Tumorzellen inokulierten Mäusen auftritt) zum ILS<sub>30</sub>-Wert (tägliche Minimaldosis, die 30% Zunahme in der Lebensspanne der genannten Mäuse ergibt) im Falle von Leukämie L-1210 bestimmt wird, so sind die genannten therapeutischen Indizes für 1-(2-Chloräthyl)-1-nitroso-3-(thiophen-2-yl-methyl)-3-(L-arabinopyranosyl)-harnstoff, 1-(2-Chloräthyl)-1-nitroso-3-tetrahydrofurfuryl-3(D-galactopyranosyl)-harnstoff, 1-(2-Chloräthyl)-1-nitroso-3-(α-methylbenzyl)-3-[O-α-D-glucopyranosyl-(1 → 4)-D-glucopyranosyl]-harnstoff und 1-(2-Chloräthyl)-1-nitroso-3-phenäthyl-[O-α-D-glucopyranosyl(1 → 4)-D-glucopyranosyl]-harnstoff etwa 7- bis 12mal grösser als für GANU. Die Verbindung (I) kann ebenfalls durch einen hohen therapeutischen Index charakterisiert werden, welcher als Verhältnis von M.T.D. (maximale tolerierte Dosis, die 100% Inhibierung des Wachstums von Ehrlich-Ascites-Tumor in Mäusen zeigt, ohne den Tod der genannten Mäuse zu verursachen) zu M.E.D. (minimal wirksame Dosis, die 100% Wachstumsinhibierung des genannten Ascites-Tumor bewirkt). Zum Beispiel sind die genannten therapeutischen Indizes (M.T.D./M.E.D.) von 1-(2-Chloräthyl)-1-nitroso-3-(thiophen-2-yl-methyl)-3-[O-α-D-glucopyranosyl (1 → 4)-D-glucopyranosyl]-harnstoff, (1-(2-Chloräthyl)-1-nitroso-3-(p-methoxybenzyl)-3-[O-α-D-glucopyranosyl-(1 → 4)-D-glucopyranosyl]-harnstoff und 1-(2-Chloräthyl)-1-nitroso-3-benzyl-3-[O-α-D-glucopyranosyl-(1 → 4)-D-glucopyranosyl]-harnstoff etwa 8 mal grösser als für GANU. Die Verbindung (I) gemäss der Erfindung zeigt im weiteren eine geringe Knochenmarkstoxizität.

In der oben genannten Formel (I) umfassen repräsentative Beispiele der Gruppe R<sup>1</sup> alicyclische Gruppen, wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl; Phenyl; substituierte Phenylgruppen wie Monochlorphenyl (z.B. p-Chlorphenyl), Monomethylphenyl (z.B. p-Methylphenyl), Trimethylphenyl (z.B. 2,4,6-Trimethylphenyl), Monomethoxyphenyl (z.B. p-Methoxyphenyl), Dimethoxyphenyl (z.B. 2,3-Dimethoxyphenyl), Trimethoxyphenyl (z.B. 3,4,5-Trimethoxyphenyl), Monohydroxyphenyl (z.B. p-Hydroxyphenyl) und Mononitrophenyl (z.B. p-Nitrophenyl); und heteromonocyclische Gruppen, wie Oxiranyl, Tetrahydrofuryl (z.B. Tetrahydrofuran-2-yl), 1,3-Dioxolanyl (z.B. 1,3-Dioxolan-2-yl, 1,3-Dioxolan-4-yl), 1,4-Dioxanyl (z.B. 1,4-Dioxan-2-yl), Morpholino, Tetrahydro-S,S-dioxo-thienyl (z.B. Tetrahydro-S,S-dioxothiophen-3-yl), Furyl (z.B. Furan-2-yl), Thienyl (z.B. Thiophen-2-yl) und Pyridyl (z.B. Pyridin-2-yl). Andererseits umfassen repräsentative Beispiele der Gruppe R<sup>2</sup> Aldo-pentopyranosyl, wie D-Ribopyranosyl und L-Arabinopyranosyl, D-Arabinopyranosyl und D-Xylopyranosyl; Aldo-hexopyranosyl, wie D-Glucopyranosyl, D-Galactopyranosyl, D-Mannopyranosyl, L-Rhamonopyranosyl, D-Fucopyranosyl und D-Talopyranosyl; und O-Aldo-hexopyranosyl-(1 → 4)-alldo-hexopyranosyl, wie O-α-D-Glucopyranosyl-(1 → 4)-D-glucopyranosyl (= D-Maltosyl) und O-β-D-Galactopyranosyl-(1 → 4)-D-glucopyranosyl (= D-Lactosyl). Im weiteren umfassen geeignete Beispiele der Gruppe A eine Einfachbindung und ein geradkettiges oder verzweigtes Alkylen, wie Methylen, Äthylen, Propylen und Methylmethylen.

Im Rahmen der Erfindung umfasst eine bevorzugte Unterklasse der Verbindung der Formel (I), worin R<sup>1</sup> einen alicyclischen Rest aus der Gruppe Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl; Phenyl; einem substituierten Phenyl aus der Gruppe Monochlorphenyl, Monomethylphenyl, Trimethylphenyl und Monomethoxyphenyl; oder einen heteromonocyclischen Rest aus der Gruppe Oxiranyl, Tetrahydrofuryl, Furyl und Thienyl darstellt, R<sup>2</sup> D- oder L-Aldo-pentopyranosyl, D-Aldo-hexopyranosyl oder O-D-Aldo-hexopyranosyl-(1 → 4)-D-alldo-hexopyranosyl bedeutet, und A eine Einfachbindung oder ein Alkylen mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen darstellt. Eine weitere bevorzugte Untergruppe umfasst die

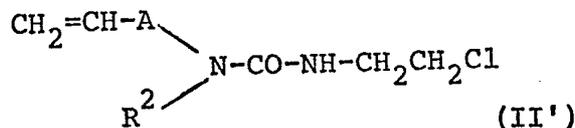
Verbindung der Formel (I), worin R<sup>1</sup> einen alicyclischen Rest aus der Gruppe Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl; Phenyl; ein substituiertes Phenyl aus der Gruppe p-Chlorphenyl, p-Methylphenyl, 2,4,6-Trimethylphenyl und p-Methoxyphenyl; oder einen heteromonocyclischen Rest aus der Gruppe Oxiran-2-yl, Tetrahydrofuran-2-yl, Furan-2-yl und Thiophen-2-yl bedeutet, und R<sup>2</sup> D-Ribopyranosyl, L-Arabinopyranosyl, D-Xylopyranosyl, D-Glucopyranosyl, D-Galactopyranosyl oder O-α-D-Glucopyranosyl-(1 → 4)-D-glucopyranosyl darstellt, und A eine Einfachbindung oder ein Alkylen mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen bedeutet. Eine weitere bevorzugte Untergruppe umfasst die Verbindung der Formel (I), worin R<sup>1</sup> Cyclopropyl, Cyclohexyl, Phenyl, p-Methylphenyl, 2,4,6-Trimethylphenyl, p-Methoxyphenyl, Oxiran-2-yl, Tetrahydrofuran-2-yl, Furan-2-yl oder Thiophen-2-yl bedeutet, R<sup>2</sup> L-Arabinopyranosyl, D-Galactopyranosyl oder O-α-D-Glucopyranosyl-(1 → 4)-D-glucopyranosyl darstellt, und A eine Einfachbindung, Methylen, Äthylen oder Methylmethylen bedeutet.

Gemäss der vorliegenden Erfindung wird die Nitrosroharnstoff-Verbindung (I) durch Nitrosierung einer Verbindung der Formel

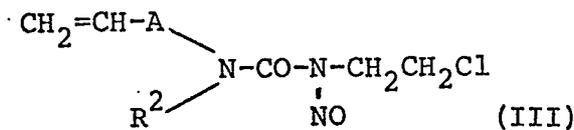


worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und A die vorstehend genannten Bedeutungen haben, hergestellt.

In alternativer Weise wird die Nitrosroharnstoff-Verbindung der Formel (I), worin R<sup>1</sup> Oxiranyl bedeutet, durch Nitrosierung einer Verbindung der Formel

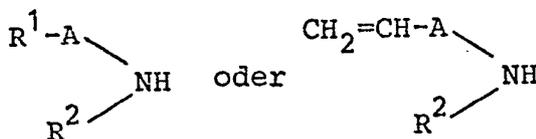


worin R<sup>2</sup> und A die vorstehend genannten Bedeutungen haben, hergestellt, worauf eine Epoxidierung der erhaltenen Verbindung der Formel



worin R<sup>2</sup> und A die vorstehend genannten Bedeutungen haben, folgt.

Die Ausgangsverbindung (II) oder (II') wird in einfacher Weise erhalten. Sie kann z.B. durch Kondensieren eines primärenamins der Formel R<sup>1</sup>-A-NH<sub>2</sub> oder CH<sub>2</sub>=CH-A-NH<sub>2</sub> (worin R<sup>1</sup> und A die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben) mit einer Verbindung der Formel R<sup>2</sup>-OH (worin R<sup>2</sup> die vorstehend genannte Bedeutung hat) bei etwa 20 bis 80 °C in einem inerten Lösungsmittel (z.B. Methanol, Äthanol) unter Bildung eines sekundärenamins der Formel:



(worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und A die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben) hergestellt werden, worauf man das genannte sekundäre Amin mit 2-Chloräthylisocyanat bei 0 bis 30°C in einem geeigneten Lösungsmittel (z.B. Tetrahydrofuran, Methanol, Äthanol) kondensiert.

Die Nitrosierung gemäss der Erfindung wird durchgeführt, indem man die Verbindung (II) oder (II') mit salpetriger Säure, Stickstofftrioxid oder Stickstofftetroxid in einem geeigneten Lösungsmittel in Kontakt bringt. Vorzugsweise kann die Reaktion bei einer Temperatur von -20 bis 20°C, insbesondere bei etwa -10 bis etwa 0°C ausgeführt werden. Als Lösungsmittel werden Wasser, niedrige Alkanole (z.B. Methanol, Äthanol), Tetrahydrofuran, Methylenchlorid, Äthylacetat, Essigsäure, Ameisensäure und dergleichen verwendet. Wenn freie salpetrige Säure hergestellt wird, indem man ein Alkalimetallsalz der salpetrigen Säure (z.B. Natriumnitrit, Kaliumnitrit) oder einen niedrigen Alkylester derselben (z.B. Butylnitrit, Amylnitrit) mit einer anorganischen oder organischen Säure (z.B. Salzsäure, Schwefelsäure, Ameisensäure, Essigsäure und dergleichen) umsetzt, so ist es bevorzugt, dass die freie salpetrige Säure für die sich anschliessende Nitrosierungsreaktion unmittelbar nach Herstellung derselben verwendet wird. Wenn andererseits Stickstofftrioxid oder Stickstofftetroxid gemäss der Erfindung angewandt werden, so ist es bevorzugt, die Nitrosierungsreaktion durch Auflösen oder Suspendieren der Ausgangsverbindung (II) oder (II') in einem geeigneten inerten Lösungsmittel und anschliessendem Einbringen des gasförmigen Stickstofftrioxids oder -tetroxids in dasselbe in Gegenwart oder Abwesenheit eines Säureakzeptors durchzuführen. Geeignete Säureakzeptoren sind Natriumbicarbonat, Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Natriumacetat, Kaliumacetat und dergleichen. Wenn die Nitrosierungsreaktion abgeschlossen ist, so kann die Verbindung (I) oder (III) in einfacher Weise aus dem Reaktionsgemisch gewonnen werden und kann, falls dies erforderlich ist, durch Silikagelchromatografie weiter gereinigt werden.

Die Epoxidierung gemäss der Erfindung wird durchgeführt, indem man die Verbindung (III) mit einem Oxidationsmittel, wie meta-Chlorperbenzoesäure, in einem geeigneten Lösungsmittel umsetzt. Die Reaktion kann bevorzugt bei einer Temperatur von -10 bis 50°C, insbesondere bei 10 bis 30°C, ausgeführt werden. Geeignete Lösungsmittel sind Methylenchlorid, Chloroform, Benzol, Essigsäure und dergleichen. Wenn die Epoxidierungsreaktion abgeschlossen ist, so wird die Verbindung (I) (R<sup>1</sup> = Oxiranyl) in einfacher Weise aus dem Reaktionsgemisch gewonnen und kann, falls dies erforderlich ist, durch Silikagelchromatografie weiter gereinigt werden.

Die auf diese Weise erhaltene Nitrosoharnstoff-Verbindung (I) weist eine starke Antitumoraktivität gegenüber verschiedenen Tumorzellen, wie Ehrlichs Carzinom, Sarcoma 180, Leukämie L-1210, Lewis-Lungencarcinom, Yoshida-Sarcom, Ratten-Ascites-häpatom und dergleichen, auf. Die genannte Verbindung eignet sich dazu, die Überlebenszeit von warmblütigen Tieren, welche von den genannten Tumoren befallen sind, zu verlängern und/oder das Wachstum dieser Tumore in den genannten Tieren auf ein Minimum zu reduzieren. Sie kann ebenfalls für die Therapie eines bösartigen Lymphoms, Leukämie, Magentumor, Häpatom und andere bösartige Tumore angewandt werden. Die Nitrosoharnstoff-Verbindung (I) kann für pharmazeutische Zwecke in Form eines pharmazeutischen Präparates, welches entweder für orale oder parenterale Verabreichung geeignet ist,

angewandt werden. Die Verbindung (I) kann ebenfalls in Verbindung oder im Gemisch mit einem pharmazeutischen Exzipienten verwendet werden. Dabei soll der Exzipient so ausgewählt werden, dass er nicht mit der Verbindung (I) in Reaktion tritt. Geeignete Exzipienten umfassen z.B. Gelatine, Lactose, Glucose, Natriumchlorid, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Pflanzenöl und dergleichen. Ebenso können andere in der Medizin bekannte Exzipienten verwendet werden. Das pharmazeutische Präparat kann in einer festen Dosisform, wie einer Tablette, einer beschichteten Tablette, einer Pille oder einer Kapsel, oder in flüssiger Dosisform, wie einer Lösung, einer Suspension oder einer Emulsion, angewandt werden. Ausserdem kann die Verbindung (I) in Form einer Injektion oder eines Suppositoriums bei parenteraler Verabreichung angewandt werden. Das pharmazeutische Präparat kann sterilisiert werden und/oder es kann Hilfsstoffe, wie Konservierungs- und Stabilisierungsmittel, enthalten. Für pharmazeutische Zwecke ist die Dosis der Verbindung (I) in Abhängigkeit von der Art und Weise der Verabreichung, dem Alter, dem Gewicht und dem Zustand des Patienten und der insbesondere zu behandelnden Krankheit zu wählen. Im allgemeinen beträgt die Dosis für pharmazeutische Zwecke 0,1 bis 30 mg/kg, insbesondere 0,2 bis 10 mg/kg pro Tag.

In den folgenden Beispielen sind praktische und gegenwärtig bevorzugte Ausführungsformen gemäss der Erfindung zur Erläuterung dargestellt. In der gesamten Beschreibung sowie in den Ansprüchen soll unter der Bezeichnung «Niedrigalkyl» und «Niederigalkoxy» eine Alkyl- bzw. Alkoxygruppe verstanden werden, welche 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist.

#### Experimente

Die chemotherapeutischen Wirkungen der Nitrosoharnstoff-Verbindungen gemäss der Erfindung wurden an einer Vielzahl an Tumorzellen in Mäusen untersucht, wobei die folgenden Methoden und Materialien angewandt bzw. verwendet wurden.

#### 40 Methoden

##### A. Präventivwirkung gegenüber dem Wachstum von Ehrlich-Ascites-Tumor

Es wurden 10<sup>6</sup> Tumorzellen von Ehrlich-Ascites-Carcinom intraperitoneal in eine Gruppe von 5 weiblichen Mäusen (ICR-Mäuse, Körpergewicht: 19 bis 23 g) inokuliert. Eine Testverbindung wurde in einer physiologischen Kochsalzlösung aufgelöst und den Mäusen intraperitoneal verabreicht. Die Verabreichung der Testverbindung erfolgte 24 Stunden nach Inokulation der Tumorzellen und wurde 5 Tage lang, 1 mal täglich, durchgeführt. Das Volumen des Ascites wurde 7 Tage nach dem Experiment in den behandelten Mäusen bestimmt.

##### B. Wirkung auf die Lebensspanne von Mäusen, denen Leukämiezellen L-1210 implantiert worden waren

10<sup>5</sup> Leukämiezellen L-1210 wurden intraperitoneal einer Gruppe von 4 männlichen Mäusen (BDF<sub>1</sub>-Mäuse, Körpergewicht: 19 bis 23 g) inokuliert. Eine Testverbindung wurde in einer physiologischen Kochsalzlösung aufgelöst und den Mäusen intraperitoneal verabreicht. Die Verabreichung der Testverbindung begann 24 Stunden nach Inokulation der Leukämiezellen und wurde 5 Tage lang, 1 mal täglich, durchgeführt. Die Überlebenszeit in Tagen der behandelten Mäuse wurde bestimmt.

## Getestete Verbindungen

Tabelle 1: Präventiveffekt auf das Wachstum von Ehrlich-Ascites-Carcinom (Methode A)

Verbindung Nr.	Chemische Namen	Verbindung Nr.	Dosis (mg/kg/Tag)	Ascitesvolumen (g) T/C a)	Inhibierung (%) b)	MTD c)	MED d)	Therapeutischer Index e)	
Verbindungen gemäss der Erfindung	1	1-(2-Chloräthyl)-1-nitroso-3-benzyl-3-[O- $\alpha$ -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-D-glucopyranosyl]-harnstoff	1	800	–	tox. (5/5)*	400	1,56	256
	2	1-(2-Chloräthyl)-1-nitroso-3-(p-methylbenzyl)-3-[O- $\alpha$ -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-D-glucopyranosyl]-harnstoff	10	400	0,0/5,4	100			
				100	0,0/5,4	100			
				25	0,0/5,4	100			
				6,25	0,0/5,4	100			
	3	1-(2-Chloräthyl)-1-nitroso-3-(p-methoxybenzyl)-3-[O- $\alpha$ -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-D-glucopyranosyl]-harnstoff	15	1,56	0,0/5,4	100			
				0,78	1,8/5,4	66,7			
				0,39	4,9/5,4	9,3			
	4	1-(2-Chloräthyl)-1-nitroso-3-phenäthyl-3-[O- $\alpha$ -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-D-glucopyranosyl]-harnstoff	2	800	–	tox. (5/5)*	400	1,56	256
				400	0,0/3,9	100			
				100	0,0/3,9	100			
	5	1-(2-Chloräthyl)-1-nitroso-3-( $\alpha$ -methylbenzyl)-3-[O- $\alpha$ -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-D-glucopyranosyl]-harnstoff	20	25	0,0/3,9	100			
				6,25	0,0/3,9	100			
				1,56	0,0/3,9	100			
6	1-(2-Chloräthyl)-1-nitroso-3-furfuryl-3-[O- $\alpha$ -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-D-glucopyranosyl]-harnstoff		0,78	1,0/3,9	74,4				
			0,39	3,4/3,9	12,8				
7	1-(2-Chloräthyl)-1-nitroso-3-(thiophen-2-ylmethyl)-3-[O- $\alpha$ -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-D-glucopyranosyl]-harnstoff	25	3	800	–	tox. (5/5)*	400	1,56	256
			400	0,0/3,9	100				
			100	0,0/3,9	100				
			25	0,0/3,9	100				
8	1-(2-Chloräthyl)-1-nitroso-3-cyclopropylmethyl-3-(D-galactopyranosyl)-harnstoff	30	6,25	0,0/3,9	100				
			1,56	0,0/3,9	100				
9	1-(2-Chloräthyl)-1-nitroso-3-tetrahydrofurfuryl-3-(D-galactopyranosyl)-harnstoff	4	0,78	3,0/3,9	23,1				
10	1-(2-Chloräthyl)-1-nitroso-3-cyclopropylmethyl-3-(L-arabinopyranosyl)-harnstoff		400	–	tox. (5/5)*	200	3,12	64	
			200	0,0/3,9	100				
			50	0,0/3,9	100				
11	1-(2-Chloräthyl)-1-nitroso-3-benzyl-3-(L-arabinopyranosyl)-harnstoff	35	12,5	0,0/3,9	100				
			3,12	0,0/3,9	100				
12	1-(2-Chloräthyl)-1-nitroso-3-(oxiran-2-ylmethyl)-3-(L-arabinopyranosyl)-harnstoff		1,56	1,3/3,9	66,7				
			0,78	3,8/3,9	2,6				
13	1-(2-Chloräthyl)-1-nitroso-3-(thiophen-2-ylmethyl)-3-(L-arabinopyranosyl)-harnstoff	5	800	–	tox. (4/5)*	400	3,12	128	
			400	0,0/4,8	100				
14	1-(2-Chloräthyl)-1-nitroso-3-furfuryl-3-(D-ribopyranosyl)-harnstoff	40	100	0,0/4,8	100				
			25	0,0/4,8	100				
			6,25	0,0/4,8	100				
			3,12	0,0/4,8	100				
bekanntes Verbindungen			1,56	4,5/4,8	6,2				
CCNU	1-(2-Chloräthyl)-1-nitroso-3-cyclohexyl-harnstoff	45	800	–	tox. (5/5)*	400	3,12	128	
		6	400	0,0/5,1	100				
GANU	1-(2-Chloräthyl)-1-nitroso-3-(D-glucopyranosyl)-harnstoff		100	0,0/5,1	100				
			25	0,0/5,1	100				
			6,25	0,0/5,1	100				
Ergebnisse		50	3,12	0,0/5,1	100				
Die Ergebnisse der Versuche sind in den nachfolgenden Tabellen 1 und 2 zusammengestellt.			1,56	1,2/5,1	76,5				
			0,78	4,0/5,1	21,6				
		7	800	–	tox. (5/5)*	400	1,56	256	
		55	400	0,0/4,8	100				
			100	0,0/4,8	100				
			25	0,0/4,8	100				
			6,25	0,0/4,8	100				
			1,56	0,0/4,8	100				
		60	0,78	3,3/4,8	31,2				
			0,39	4,5/4,8	6,2				
		8	200	–	tox. (3/5)*	100	0,78	128	
			100	0,0/5,2	100				
			25	0,0/5,2	100				
		65	6,25	0,0/5,2	100				
			1,56	0,0/5,2	100				
			0,78	0,0/5,2	100				
			0,39	4,1/5,2	21,1				

Ver- bin- dung Nr.	Dosis (mg. kg/ Tag)	Ascites- volumen (g) T/C a)	Inhibierung (%) b)	MTD c)	MED d)	Thera- peuti- scher Index e)
9	200	-	tox. (5/5)*	100	1,56	64
	100	0,0/4,8	100			
	25	0,0/4,8	100			
	6,25	0,0/4,8	100			
	1,56	0,0/4,8	100			
	0,78	3,0/4,8	37,5			
	0,39	4,5/4,8	6,2			
10	200	-	tox. (5/5)*	100	0,78	128
	100	0,0/3,9	100			
	25	0,0/3,9	100			
	6,25	0,0/3,9	100			
	1,56	0,0/3,9	100			
	0,78	0,0/3,9	100			
	0,39	0,8/3,9	79,5			
0,19	3,2/3,9	17,9				
11	200	-	tox. (5/5)*	100	0,78	128
	100	0,0/4,9	100			
	25	0,0/4,9	100			
	6,25	0,0/4,9	100			
	1,56	0,0/4,9	100			
	0,78	0,0/4,9	100			
	0,39	1,7/4,9	65,3			
0,19	4,0/4,9	18,4				
12	100	-	tox. (5/5)*	50	0,39	128
	50	0,0/4,3	100			
	12,5	0,0/4,3	100			
	3,12	0,0/4,3	100			
	0,78	0,0/4,3	100			
	0,39	0,0/4,3	100			
	0,19	3,4/4,3	20,9			
13	200	-	tox. (5/5)*	100	0,78	128
	100	0,0/5,0	100			
	25	0,0/5,0	100			
	6,25	0,0/5,0	100			
	1,56	0,0/5,0	100			
	0,78	0,0/5,0	100			
	0,39	2,3/5,0	54,0			
0,19	4,1/5,0	18,0				
14	200	-	tox. (5/5)*	100	1,56	64
	100	0,0/4,9	100			
	25	0,0/4,9	100			
	6,25	0,0/4,9	100			
	1,56	0,0/4,9	100			
	0,78	3,4/4,9	30,6			
	0,39	4,0/4,9	18,4			
CCNU	100	-	tox. (5/5)*	50	12,5	4
	50	0,0/5,7	100			
	12,5	0,0/5,7	100			
	6,25	3,8/5,7	33,3			
GANU	25	-	tox. (5/5)*	12,5	0,39	32
	12,5	0,0/4,8	100			
	3,12	0,0/4,8	100			
	0,78	0,0/4,8	100			
	0,39	0,0/4,8	100			
	0,19	1,0/4,8	79,2			
0,09	4,6/4,8	4,2				

Anmerkung:

a) T = durchschnittliches Ascites-Volumen der behandelten Mäuse; C = durchschnittliches Ascites-Volumen der nicht-behandelten Mäuse (Kontrollgruppe der Mäuse)

b) Inhibierungsverhältnis (%) =  $C - T/C \times 100$

c) MTD = maximale tolerierte Dosis (d.h. maximale Dosis, welche 100% Inibierung des Wachstums von Ehrlich-Ascites-Tumor in Mäusen bewirkt, ohne den Tod der genannten Mäuse zu verursachen)

d) MED = minimale wirksame (effektive) Dosis (d.h. minimale Dosis, welche 100% Inibierung des Wachstums des genannten Ascites-Tumor bewirkt)

e) Therapeutischer Index = MTD/MED

\* Anzahl gestorbener Mäuse / Anzahl verwendeter Mäuse

Tabelle 2

Wirkung auf die Lebensspanne von Mäusen, welche mit Leukämie L-1210 implantiert worden waren (Methode B)

Ver- bin- dung- Nr.	Dosis (mg/kg/ Tag)	Überlebenstage T/C a)	ILS (%) b)	60-Tage- Überlebende c)
25	200	> 60,0/8,7	> 589,7	4/4
	100	> 29,3/8,7	> 236,8	1/4
	25	13,5/8,7	55,2	0/4
3	400	> 60,0/7,3	> 721,9	4/4
	200	> 31,3/7,3	> 328,8	2/4
30	25	11,0/7,3	50,7	0/4
	200	> 60,0/7,2	> 733,3	4/4
	100	> 32,5/7,2	> 351,4	2/4
8	25	11,9/7,2	65,3	0/4
	50	> 60,0/8,0	> 650,0	4/4
	25	> 60,0/8,0	> 650,0	4/4
35	6,25	12,3/8,0	53,8	0/4
	100	> 60,0/7,6	> 689,5	4/4
	25	> 60,0/7,6	> 689,5	4/4
40	6,25	11,8/7,6	55,3	0/4
	50	> 60,0/7,3	> 721,9	4/4
	25	> 60,0/7,3	> 721,9	4/4
13	6,25	13,3/7,3	82,2	0/4
	50	> 36,0/7,0	> 414,3	2/4
	25	> 38,0/7,0	> 442,9	2/4
45	12,5	15,5/7,0	121,4	0/4

Anmerkung:

a) T = mittlere Überlebenstage der behandelten Mäuse; C = mittlere Überlebenstage der nichtbehandelten Mäuse (Kontrollgruppe von Mäusen)

b) ILS (Zunahme der Lebensspanne) =  $T - C/C \times 100$

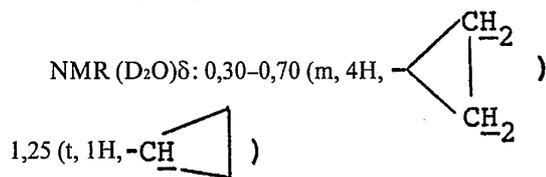
c) 60-Tage-Überlebende = Anzahl der 60 Tage lang überlebende Mäuse / Anzahl der verwendeten Mäuse

55 Beispiel 1

1. Ein Gemisch aus 7,2 g D-Maltosemonohydrat, 2,4 g Cyclopropylmethylamin und 20 ml Methanol wird 1 Stunde lang unter Rühren auf 60°C erhitzt. Nach der Reaktion wird das Reaktionsgemisch unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft und der Rückstand wird mit Äther gewaschen, wobei 7,8 g [O-α-D-Glucopyranosyl-(1 → 4)-D-glucopyranosyl]-cyclopropylmethylamin (d.h. 1-Cyclopropylmethylamino-1-desoxy-D-maltose) als Rohprodukt erhalten werden. 7,8 g des genannten Rohproduktes werden in 50 ml Methanol aufgelöst und eine Lösung aus 2,5 g 2-Chloräthylisocyanat in 10 ml Tetrahydrofuran wird bei 0 bis 5°C zugegeben. Die Lösung wird 1,5 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird die Reaktionslösung unter verminder-

tem Druck eingedampft und ein Gemisch aus Äthylacetat und Äther wird zu dem Rückstand zugegeben. 6,8 g 1-(2-Chloräthyl)-3-cyclopropylmethyl-3-[O- $\alpha$ -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-D-glucopyranosyl]-harnstoff (d.h. 1-(2-Chloräthyl)-3-cyclopropylmethyl-3-(D-maltosyl)-harnstoff) werden dabei als farbloses amorphes Pulver erhalten.

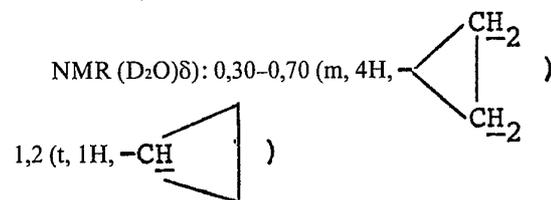
IR $v_{\max}^{\text{Nujol}}$  (cm $^{-1}$ ): 3350, 1640, 1535, 1070, 1030



2. 5,0 g 1-(2-Chloräthyl)-3-cyclopropylmethyl-3-[O- $\alpha$ -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-D-glucopyranosyl]-harnstoff werden in einem Gemisch aus 150 ml Tetrahydrofuran und 20 ml Essigsäure aufgelöst und 20 g wasserfreies Natriumacetat zu demselben zugegeben. 8 g Stickstofftetroxidgas werden unter Eiskühlung und Rühren 10 Minuten lang in das Gemisch eingeführt. Das Gemisch wird bei der gleichen Temperatur 20 weitere Minuten gerührt. Nach der Reaktion werden 200 ml n-Hexan zu dem Gemisch zugegeben. Das Gemisch wird filtriert, um unlösliche Stoffe zu entfernen. Das Filtrat wird eingedampft, um das Lösungsmittel zu entfernen. 200 ml Äther-Methanol (20:1) werden zu dem Rückstand zugegeben und das erhaltene Öl wird aus diesem gesammelt. Das genannte Öl wird durch Silikagel-Chromatografie (Lösungsmittel: Äthylacetat-Chloroform-Methanol: 2:1:1) gereinigt. 3,8 g 1-(2-Chloräthyl)-1-nitroso-3-cyclopropylmethyl-3-[O- $\alpha$ -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-D-glucopyranosyl]-harnstoff (d.h. 1-(2-Chloräthyl)-1-nitroso-3-cyclopropylmethyl-3-(D-maltosyl)-harnstoff) werden dabei als blassgelbes Pulver erhalten.

Schmelzpunkt: 57 $^{\circ}$ C (Zersetzung)

IR $v_{\max}^{\text{Nujol}}$  (cm $^{-1}$ ): 3300, 1690, 1080, 1030



$[\alpha]_D^{20} + 58,5^{\circ}$  (C = 1,5, Methanol)

#### Beispiel 2

1. 7,2 g D-Maltosemonohydrat, 4,0 g Cyclohexylmethylamin und 2,5 g 2-Chloräthylisocyanat werden auf die gleiche Weise wie dies in Beispiel 1-(1) beschrieben wird, behandelt. 7,2 g 1-(2-Chloräthyl)-3-cyclohexylmethyl-3-[O- $\alpha$ -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-D-glucopyranosyl]-harnstoff (d.h. 1-(2-Chloräthyl)-3-cyclohexylmethyl-3-(D-maltosyl)-harnstoff) werden dabei als farbloses amorphes Pulver erhalten.

IR $v_{\max}^{\text{Nujol}}$  (cm $^{-1}$ ): 3350, 1650, 1540, 1070

NMR (D $_2$ O) $\delta$ : 0,5–2,2 (m, Cyclohexyl-Ringprotonen)

2. 5,4 g 1-(2-Chloräthyl)-3-cyclohexylmethyl-3-[O- $\alpha$ -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-D-glucopyranosyl]-harnstoff und 8 g Stickstofftetroxidgas werden auf die gleiche Weise, wie dies in Beispiel 1-(2) beschrieben wird, umgesetzt. 4,0 g 1-(2-Chloräthyl)-1-nitroso-3-cyclohexylmethyl-3-[O- $\alpha$ -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-D-glucopyranosyl]-harnstoff (d.h. 1-(2-Chloräthyl)-1-nitroso-3-cyclohexylmethyl-3-(D-maltosyl)-harnstoff) werden dabei als blassgelbes Pulver erhalten.

Schmelzpunkt: 68 $^{\circ}$ C (Zersetzung)

IR $v_{\max}^{\text{Nujol}}$  (cm $^{-1}$ ): 3340, 1690, 1080, 1030

NMR (D $_2$ O) $\delta$ : 0,5–2,2 (m, Cyclohexyl-Ringprotonen)

$[\alpha]_D^{22} + 51,6^{\circ}$  (C = 1,2, Methanol)

#### Beispiel 3

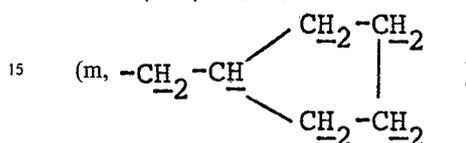
1. 7,2 g D-Maltosemonohydrat, 3,4 g 2-Cyclopentyläthylamin und 2,5 g 2-Chloräthylisocyanat werden auf die gleiche Weise, wie dies in Beispiel 1-(1) beschrieben wird, umgesetzt.

5 7,8 g 1-(2-Chloräthyl)-3-(2-cyclopentyläthyl)-3-[O- $\alpha$ -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-D-glucopyranosyl]-harnstoff (d.h. 1-(2-Chloräthyl)-3-(2-cyclopentyläthyl)-3-(D-maltosyl)-harnstoff) werden dabei als farbloses amorphes Pulver erhalten.

IR $v_{\max}^{\text{Nujol}}$  (cm $^{-1}$ ): 3350, 1630, 1540, 1070, 1040

10

NMR (D $_2$ O) $\delta$ : 0,7–2,15

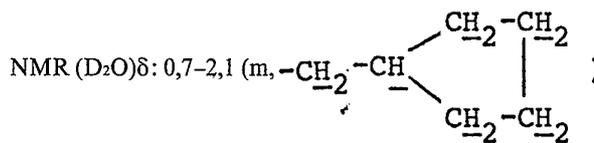


2. 5,4 g 1-(2-Chloräthyl)-3-(2-cyclopentyläthyl)-3-[O- $\alpha$ -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-D-glucopyranosyl]-harnstoff und 8 g Stickstofftetroxidgas werden auf die gleiche Weise wie in Beispiel 1-(2) beschrieben umgesetzt. 4,2 g 1-(2-Chloräthyl)-1-nitroso-3-(2-cyclopentyläthyl)-3-[O- $\alpha$ -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-D-glucopyranosyl]-harnstoff (d.h. 1-(2-Chloräthyl)-1-nitroso-3-(2-cyclopentyläthyl)-3-(D-maltosyl)-harnstoff) werden dabei als blassgelbes Pulver erhalten.

Schmelzpunkt: 63 $^{\circ}$ C (Zersetzung)

IR $v_{\max}^{\text{Nujol}}$  (cm $^{-1}$ ): 3360, 1690, 1050

30



35

$[\alpha]_D^{10} + 57,8^{\circ}$  (C = 1,2, Methanol)

#### Beispiel 4

1. 7,2 g D-Maltosemonohydrat, 3,2 g Benzylamin und 3,0 g 2-Chloräthylisocyanat werden auf die gleiche Weise wie in Beispiel 1-(1) beschrieben umgesetzt. 6,9 g 1-(2-Chloräthyl)-3-benzyl-3-[O- $\alpha$ -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-D-glucopyranosyl]-harnstoff (d.h. 1-(2-Chloräthyl)-3-benzyl-3-(D-maltosyl)-harnstoff) werden dabei als farbloses amorphes Pulver erhalten.

45 IR $v_{\max}^{\text{Nujol}}$  (cm $^{-1}$ ): 3320, 1640, 1535, 1080, 1030

NMR (D $_2$ O) $\delta$ : 7,3–7,55 (m, Phenylprotonen)

2. 5,4 g 1-(2-Chloräthyl)-3-benzyl-3-[O- $\alpha$ -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-D-glucopyranosyl]-harnstoff und 8 g Stickstofftetroxidgas werden auf die gleiche Weise wie in Beispiel 1-(2) beschrieben umgesetzt. 3,7 g 1-(2-Chloräthyl)-1-nitroso-3-benzyl-3-[O- $\alpha$ -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-D-glucopyranosyl]-harnstoff (d.h. 1-(2-Chloräthyl)-1-nitroso-3-benzyl-3-(D-maltosyl)-harnstoff) werden dabei als blassgelbes Pulver erhalten.

Schmelzpunkt: 70 bis 74 $^{\circ}$ C (Zersetzung)

55 IR $v_{\max}^{\text{Nujol}}$  (cm $^{-1}$ ): 3300, 1690, 1080, 1030

NMR (D $_2$ O) $\delta$ : 7,2–7,6 (m, Phenylprotonen)

$[\alpha]_D^{20} + 27,3^{\circ}$  (C = 1,0, Methanol)

#### Beispiel 5

60 1. 7,2 g D-Maltosemonohydrat, 4,2 g p-Chlorbenzylamin und 3,0 g 2-Chloräthylisocyanat werden auf die gleiche Weise wie in Beispiel 1-(1) beschrieben, umgesetzt. 6,3 g 1-(2-Chloräthyl)-3-(p-chlorbenzyl)-3-[O- $\alpha$ -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-D-glucopyranosyl]-harnstoff (d.h. 1-(2-Chloräthyl)-3-(p-chlorbenzyl)-3-(D-maltosyl)-harnstoff) werden dabei als farbloses amorphes Pulver erhalten.

65 IR $v_{\max}^{\text{Nujol}}$  (cm $^{-1}$ ): 3350, 1640, 1535, 1080, 1030

NMR (D $_2$ O) $\delta$ : 7,2–7,5 (m, Phenylprotonen)

2. 5,7 g 1-(2-Chloräthyl)-3-(p-chlorbenzyl)-3-[O- $\alpha$ -D-glucopyranosyl-(1  $\rightarrow$  4)-D-glucopyranosyl]-harnstoff und 8 g Stickstofftetroxidgas werden auf die gleiche Weise, wie in Beispiel 1-(2) beschrieben, umgesetzt. 4,0 g 1-(2-Chloräthyl)-1-nitroso-3-(p-chlorbenzyl)-3-[O- $\alpha$ -D-glucopyranosyl-(1  $\rightarrow$  4)-D-glucopyranosyl]-harnstoff (d.h. 1-(2-Chloräthyl)-1-nitroso-3-(p-chlorbenzyl)-3-(D-maltosyl)-harnstoff) werden dabei als blassgelbes Pulver erhalten.

Schmelzpunkt: 83 °C (Zersetzung)

IR $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3300, 1690, 1050

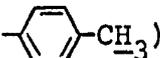
NMR (D<sub>2</sub>O) $\delta$ : 7,5 (m, Phenylprotonen)

$[\alpha]_{\text{D}}^{21} + 16,6^{\circ}$  (C = 1,2, Methanol)

#### Beispiel 6

1. 7,2 g D-Maltosemonohydrat, 4,1 g p-Methylbenzylamin und 3,0 g 2-Chloräthylisocyanat werden auf die gleiche Weise wie im Beispiel 1-(1) beschrieben, umgesetzt, 7,0 g 1-(2-Chloräthyl)-3-(p-methylbenzyl)-3-[O- $\alpha$ -D-glucopyranosyl-(1  $\rightarrow$  4)-D-glucopyranosyl]-harnstoff (d.h. 1-(2-Chloräthyl)-3-(p-methylbenzyl)-3-(D-maltosyl)-harnstoff) werden dabei als farbloses amorphes Pulver erhalten.

IR $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3350, 1640, 1535, 1070, 1030

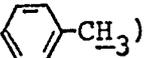
NMR (D<sub>2</sub>O) $\delta$ : 2,30, (s, 3H, )

7,20 (q, 4H, Phenylprotonen)

2. 5,5 g 1-(2-Chloräthyl)-3-(p-methylbenzyl)-3-[O- $\alpha$ -D-glucopyranosyl-(1  $\rightarrow$  4)-D-glucopyranosyl]-harnstoff und 8 g Stickstofftetroxidgas werden wie in Beispiel 1-(2) beschrieben, umgesetzt. 4,0 g 1-(2-Chloräthyl)-1-nitroso-3-(p-methylbenzyl)-3-[O- $\alpha$ -D-glucopyranosyl-(1  $\rightarrow$  4)-D-glucopyranosyl]-harnstoff (d.h. 1-(2-Chloräthyl)-1-nitroso-3-(p-methylbenzyl)-3-(D-maltosyl)-harnstoff) werden dabei als blassgelbes Pulver erhalten.

Schmelzpunkt: 86 bis 88 °C (Zersetzung)

IR $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3350, 1690, 1070, 1020

NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) $\delta$ : 2,25 (s, 3H, )

7,15 (q, 4H, Phenylprotonen)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 29,5^{\circ}$  (C = 1,2, Methanol)

#### Beispiel 7

1. Ein Gemisch aus 7,2 g D-Maltosemonohydrat, 4,5 g (2,4,6-Trimethylbenzyl)-amin und 20 ml Methanol werden 1 Stunde lang unter Rühren auf 60 °C erwärmt. Nach der Reaktion wird das Gemisch unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft, und der Rückstand wird mit Äther gewaschen, wobei 9,5 g 1-[(2,4,6-Trimethylbenzyl)-amino]-1-desoxy-D-maltose als Rohprodukt erhalten werden. 9,5 g dieses Rohproduktes werden in 50 ml Methanol aufgelöst, und eine Lösung aus 2,5 g 2-Chloräthylisocyanat in 10 ml Tetrahydrofuran wird bei 0 bis 5 °C zu derselben zugegeben. Die Lösung wird 1,5 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Daraufhin wird die Reaktionslösung unter vermindertem Druck eingedampft, und der Rückstand wird durch Silikagel-Chromatografie (Lösungsmittel: Äthylacetat-Chloroform-Methanol; 1:1:1) gereinigt. 8,0 g 1-(2-Chloräthyl)-3-(2,4,6-trimethylbenzyl)-3-[O- $\alpha$ -D-glucopyranosyl-(1  $\rightarrow$  4)-D-glucopyranosyl]-harnstoff (d.h. 1-(2-Chloräthyl)-3-(2,4,6-trimethylbenzyl)-3-(D-maltosyl)-harnstoff) werden dabei als farbloses Pulver erhalten.

IR $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3310, 1610, 1530, 1070, 1030

NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) $\delta$ : 2,24 (s, CH<sub>3</sub>), 2,30 (s, CH<sub>3</sub>), 6,88 (s, Phenylprotonen)

2. 5,8 g 1-(2-Chloräthyl)-3-(2,4,6-trimethylbenzyl)-3-[O- $\alpha$ -D-glucopyranosyl-(1  $\rightarrow$  4)-D-glucopyranosyl]-harnstoff werden in einem Gemisch aus 150 ml Tetrahydrofuran

und 20 ml Essigsäure suspendiert und 20 g Natriumacetat (wasserfrei) zu demselben zugegeben. 8 g Stickstofftetroxidgas werden in das Gemisch bei -5 bis 0 °C unter Rühren innerhalb 10 Minuten eingeführt. Das Gemisch wird bei der gleichen Temperatur 20 weitere Minuten gerührt. 200 ml n-Hexan werden zu dem Gemisch zugegeben und die unlöslichen Stoffe werden durch Filtration entfernt. Zur Entfernung des Lösungsmittels wird das Filtrat eingedampft. 200 ml Äther-Methanol (20:1) werden zum Rückstand zugegeben, und das erhaltene Öl aus diesem gesammelt. Das genannte Öl wird durch Silikagel-Chromatografie (Lösungsmittel: Äthylacetat-Chloroform-Methanol; 2:1:1) gereinigt. 4,5 g 1-(2-Chloräthyl)-1-nitroso-3-(2,4,6-trimethylbenzyl)-3-[O- $\alpha$ -D-glucopyranosyl-(1  $\rightarrow$  4)-D-glucopyranosyl]-harnstoff (d.h. 1-(2-Chloräthyl)-1-nitroso-3-(2,4,6-trimethylbenzyl)-3-(D-maltosyl)-harnstoff) werden dabei als blassgelbes Pulver erhalten.

Schmelzpunkt: 76 bis 80 °C (Zersetzung)

IR $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3375, 1695, 1070, 1030

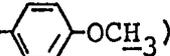
NMR (D<sub>2</sub>O) $\delta$ : 2,15 (s, CH<sub>3</sub>), 2,12 (s, CH<sub>3</sub>), 6,75 (s, Phenylprotonen)

$[\alpha]_{\text{D}}^{28} + 12,0^{\circ}$  (C = 1,0, Methanol)

#### Beispiel 8

1. 7,2 g D-Maltosemonohydrat, 4,1 g p-Methoxybenzylamin und 3,0 g 2-Chloräthylisocyanat werden auf die gleiche Weise wie in Beispiel 1-(1) beschrieben, umgesetzt, 7,4 g 1-(2-Chloräthyl)-3-(p-methoxybenzyl)-3-[O- $\alpha$ -D-glucopyranosyl-(1  $\rightarrow$  4)-D-glucopyranosyl]-harnstoff (d.h. 1-(2-Chloräthyl)-3-(p-methoxybenzyl)-3-(D-maltosyl)-harnstoff) werden dabei als farbloses amorphes Pulver erhalten.

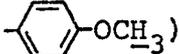
IR $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3320, 1640, 1530, 1080, 1030

NMR (D<sub>2</sub>O) $\delta$ : 3,80 (s, 3H, )

7,20 (q, 4H, Phenylprotonen)

2. 5,7 g 1-(2-Chloräthyl)-3-(p-methoxybenzyl)-3-[O- $\alpha$ -D-glucopyranosyl-(1  $\rightarrow$  4)-D-glucopyranosyl]-harnstoff und 8 g Stickstofftetroxidgas werden auf die gleiche Weise, wie in Beispiel 1-(2) beschrieben, umgesetzt. 4,1 g 1-(2-Chloräthyl)-1-nitroso-3-(p-methoxybenzyl)-3-[O- $\alpha$ -D-glucopyranosyl-(1  $\rightarrow$  4)-D-glucopyranosyl]-harnstoff (d.h. 1-(2-Chloräthyl)-1-nitroso-3-(p-methoxybenzyl)-3-(D-maltosyl)-harnstoff) werden dabei als blassgelbes Pulver erhalten.

IR $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3350, 1690, 1070, 1030

NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) $\delta$ : 3,75 (s, 3H, )

7,15 (q, 4H, Phenylprotonen)

$[\alpha]_{\text{D}}^{18} + 29,2^{\circ}$  (C = 1,1, Methanol)

Schmelzpunkt: 83 bis 86 °C (Zersetzung)

#### Beispiel 9

1. 7,2 g D-Maltosemonohydrat, 4,2 g (2,3-Dimethoxybenzyl)-amin und 2,5 g 2-Chloräthylisocyanat werden auf die gleiche Weise, wie in Beispiel 7-(1) beschrieben, umgesetzt. 8,1 g 1-(2-Chloräthyl)-3-(2,3-dimethoxybenzyl)-3-[O- $\alpha$ -D-glucopyranosyl-(1  $\rightarrow$  4)-D-glucopyranosyl]-harnstoff (d.h. 1-(2-Chloräthyl)-3-(2,3-dimethoxybenzyl)-3-(D-maltosyl)-harnstoff) werden dabei als farblose, karamelartige Masse erhalten.

IR $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3350, 1635, 1530, 1070, 1020

NMR (D<sub>2</sub>O) $\delta$ : 3,8 (s, OCH<sub>3</sub>), 6,9-7,2 (m, Phenylprotonen)

2. 6,0 g 1-(2-Chloräthyl)-3-(2,3-dimethoxybenzyl)-3-[O- $\alpha$ -D-glucopyranosyl-(1  $\rightarrow$  4)-D-glucopyranosyl]-harnstoff und 8,0 g Stickstofftetroxidgas werden auf die gleiche Weise wie in Beispiel 7-(2) beschrieben, umgesetzt. 3,6 g 1-(2-Chloräthyl)-1-nitroso-3-(2,3-dimethoxybenzyl)-3-[O- $\alpha$ -D-glucopyranosyl-(1  $\rightarrow$  4)-D-glucopyranosyl]-harnstoff (d.h.

1-(2-Chloräthyl)-1-nitroso-3-(2,3-dimethoxybenzyl)-3-(D-maltosyl)-harnstoff) werden dabei als blassgelbes Pulver erhalten.

Schmelzpunkt: 62 bis 68 °C (Zersetzung)

IR $v_{\max}^{\text{Nujol}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3375, 1705, 1070

NMR (D<sub>2</sub>O)δ: 3,8 (s, OCH<sub>3</sub>), 6,9–7,2 (m, Phenylprotonen)  
[α]<sub>D</sub><sup>28</sup> + 32,1° (C = 1,0, Methanol)

#### Beispiel 10

1. 7,2 g D-Maltosemonohydrat, 8,0 g (3,4,5-Trimethoxybenzyl)-amin und 2,5 g 2-Chloräthylisocyanat werden auf die gleiche Weise, wie in Beispiel 7-(1) beschrieben, umgesetzt. 9,5 g 1-(2-Chloräthyl)-3-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-3-[O-α-D-glucopyranosyl-(1 → 4)-D-glucopyranosyl]-harnstoff (d.h. 1-(2-Chloräthyl)-3-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-3-(D-maltosyl)-harnstoff) werden dabei als farbloses Pulver erhalten.

IR $v_{\max}^{\text{Nujol}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3370, 1640, 1595, 1505, 1120, 1070, 1025

NMR (D<sub>2</sub>O)δ: 3,86 (s, 9H, OCH<sub>3</sub>), 6,83 (s, 2H, Phenylprotonen)

2. 5,2 g 1-(2-Chloräthyl)-3-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-3-[O-α-D-glucopyranosyl-(1 → 4)-D-glucopyranosyl]-harnstoff und 8,0 g Stickstofftetroxidgas werden auf die gleiche Weise, wie in Beispiel 7-(2) beschrieben, umgesetzt. 4,0 g 1-(2-Chloräthyl)-1-nitroso-3-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-3-[O-α-D-glucopyranosyl-(1 → 4)-D-glucopyranosyl]-harnstoff (d.h. 1-(2-Chloräthyl)-1-nitroso-3-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-3-(D-maltosyl)-harnstoff) werden dabei als blassgelbes Pulver erhalten.

IR $v_{\max}^{\text{Nujol}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3380, 1695, 1590, 1500, 1125, 1070, 1050, 1030

NMR (D<sub>2</sub>O)δ: 3,82 (s, 9H, OCH<sub>3</sub>), 6,75 (s, 2H, Phenylprotonen)

[α]<sub>D</sub><sup>22</sup> + 23,2° (C = 1,0, Methanol)

Schmelzpunkt: 98 °C (Zersetzung)

#### Beispiel 11

1. 7,2 g D-Maltosemonohydrat, 3,0 g (p-Hydroxybenzyl)-amin und 2,5 g 2-Chloräthylisocyanat werden, wie in Beispiel 7-(1) beschrieben, umgesetzt. 5,7 g 1-(2-Chloräthyl)-3-(p-hydroxybenzyl)-3-[O-α-D-glucopyranosyl-(1 → 4)-D-glucopyranosyl]-harnstoff (d.h. 1-(2-Chloräthyl)-3-(p-hydroxybenzyl)-3-(D-maltosyl)harnstoff) werden dabei als farblose karamelartige Substanz erhalten.

IR $v_{\max}^{\text{Nujol}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3360, 1630, 1610, 1510, 1070, 1020

NMR (D<sub>2</sub>O)δ: 6,82 (d, 2H, Phenylprotonen), 7,22 (d, 2H, Phenylprotonen)

2. 5,5 g 1-(2-Chloräthyl)-3-(p-hydroxybenzyl)-3-[O-α-D-glucopyranosyl-(1 → 4)-D-glucopyranosyl]-harnstoff und 8,0 g Stickstofftetroxidgas werden auf die gleiche Weise, wie in Beispiel 7-(2) beschrieben, umgesetzt. 2,4 g 1-(2-Chloräthyl)-1-nitroso-3-(p-hydroxybenzyl)-3-[O-α-D-glucopyranosyl-(1 → 4)-D-glucopyranosyl]-harnstoff (d.h. 1-(2-Chloräthyl)-1-nitroso-3-(p-hydroxybenzyl)-3-(D-maltosyl)-harnstoff) werden dabei als blassgelbes Pulver erhalten.

IR $v_{\max}^{\text{Nujol}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3360, 1700, 1070, 1050, 1025

NMR (D<sub>2</sub>O)δ: 7,04 (d, 2H, Phenylprotonen), 7,56 (d, 2H, Phenylprotonen)

[α]<sub>D</sub><sup>27</sup> + 47,6° (C = 1,0, Methanol)

Schmelzpunkt: 74 °C (Zersetzung)

#### Beispiel 12

1. 7,2 g D-Maltosemonohydrat, 4,5 g (p-Nitrobenzyl)-amin und 2,5 g 2-Chloräthylisocyanat werden auf die gleiche Weise, wie in Beispiel 7-(1) beschrieben, umgesetzt. 8,0 g 1-(2-Chloräthyl)-3-(p-nitrobenzyl)-3-[O-α-D-glucopyranosyl-(1 → 4)-D-glucopyranosyl]-harnstoff (d.h. 1-(2-Chloräthyl)-3-(p-nitrobenzyl)-3-(D-maltosyl)-harnstoff) werden dabei als blassgelbes Pulver erhalten.

IR $v_{\max}^{\text{Nujol}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3350, 1640, 1600, 1515, 1345, 1070, 1025  
NMR (D<sub>2</sub>O)δ: 7,58 (d, 2H, Phenylprotonen), 8,14 (d, 2H, Phenylprotonen)

2. 5,8 g 1-(2-Chloräthyl)-3-(p-nitrobenzyl)-3-[O-α-D-glucopyranosyl-(1 → 4)-D-glucopyranosyl]-harnstoff und 8,0 g Stickstofftetroxidgas werden auf die gleiche Weise, wie in Beispiel 7-(2) beschrieben, umgesetzt. 3,8 g 1-(2-Chloräthyl)-1-nitroso-3-(p-nitrobenzyl)-3-[O-α-D-glucopyranosyl-(1 → 4)-D-glucopyranosyl]-harnstoff (d.h. 1-(2-Chloräthyl)-1-nitroso-3-(p-nitrobenzyl)-3-(D-maltosyl)-harnstoff) werden dabei als gelbes Pulver erhalten.

IR $v_{\max}^{\text{Nujol}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3370, 1700, 1600, 1515, 1345, 1070, 1050, 1030

NMR (D<sub>2</sub>O)δ: 7,44 (s, 2H, Phenylprotonen), 7,90 (d, 2H, Phenylprotonen)

[α]<sub>D</sub><sup>26</sup> + 10,5° (C = 1,0, Methanol)

Schmelzpunkt: 87 bis 89 °C (Zersetzung)

#### Beispiel 13

1. 7,2 g D-Maltosemonohydrat, 3,2 g Phenäthylamin und 3,0 g 2-Chloräthylisocyanat werden auf die gleiche Weise, wie in Beispiel 1-(1) beschrieben, umgesetzt. 7,1 g 1-(2-Chloräthyl)-3-phenäthyl-3-[O-α-D-glucopyranosyl-(1 → 4)-D-glucopyranosyl]-harnstoff (d.h. 1-(2-Chloräthyl)-3-phenäthyl-3-(D-maltosyl)-harnstoff) werden dabei als farbloses amorphes Pulver erhalten.

IR $v_{\max}^{\text{Nujol}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3330, 1640, 1530, 1070, 1020

NMR (D<sub>2</sub>O)δ: 7,3 (breites s, Phenylprotonen)

2. 5,3 g 1-(2-Chloräthyl)-3-phenäthyl-3-[O-α-D-glucopyranosyl-(1 → 4)-D-glucopyranosyl]-harnstoff und 8 g Stickstofftetroxidgas werden auf die gleiche Weise, wie in Beispiel 1-(2) beschrieben, umgesetzt. 3,8 g 1-(2-Chloräthyl)-1-nitroso-3-phenäthyl-3-[O-α-D-glucopyranosyl-(1 → 4)-D-glucopyranosyl]-harnstoff (d.h. 1-(2-Chloräthyl)-1-nitroso-3-phenäthyl-3-(D-maltosyl)-harnstoff) werden dabei als blassgelbes Pulver erhalten.

Schmelzpunkt: 72–75 °C (Zersetzung)

IR $v_{\max}^{\text{Nujol}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3350, 1690, 1070, 1020

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> + 58,6° (C = 1,1, Methanol)

#### Beispiel 14

1. 7,2 g D-Maltosemonohydrat, 4,0 g α-Methylbenzylamin und 2,5 g 2-Chloräthylisocyanat werden auf die gleiche Weise, wie in Beispiel 7-(1) beschrieben, umgesetzt. 8,8 g 1-(2-Chloräthyl)-3-(α-methylbenzyl)-3-[O-α-D-glucopyranosyl-(1 → 4)-D-glucopyranosyl]-harnstoff (d.h. 1-(2-Chloräthyl)-3-(α-methylbenzyl)-3-(D-maltosyl)-harnstoff) werden dabei als farblose karamelartige Masse erhalten.

IR $v_{\max}^{\text{Nujol}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3350, 1630, 1525, 1070, 1030

NMR (d<sub>6</sub>-DMSO)δ: 1,2–1,8 (m, 3H, CH<sub>3</sub>), 7,3 (s, 5H, Phenylprotonen)

2. 5,5 g 1-(2-Chloräthyl)-3-(α-methylbenzyl)-3-[O-α-D-glucopyranosyl-(1 → 4)-D-glucopyranosyl]-harnstoff und 8,0 g Stickstofftetroxidgas werden auf die gleiche Weise, wie in Beispiel 7-(2) beschrieben, umgesetzt. 3,8 g 1-(2-Chloräthyl)-1-nitroso-3-(α-methylbenzyl)-3-[O-α-D-glucopyranosyl-(1 → 4)-D-glucopyranosyl]-harnstoff (d.h. 1-(2-Chloräthyl)-1-nitroso-3-(α-methylbenzyl)-3-(D-maltosyl)-harnstoff) werden dabei als blassgelbes Pulver erhalten.

Schmelzpunkt: 110 °C (Zersetzung)

IR $v_{\max}^{\text{Nujol}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3380, 1690, 1070, 1030

NMR (D<sub>2</sub>O)δ: 1,50–1,84 (m, 3H, CH<sub>3</sub>), 7,04–7,56 (m, 5H, Phenylprotonen)

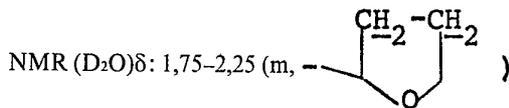
[α]<sub>D</sub><sup>26</sup> + 45,5° (C = 1,1, Methanol)

#### Beispiel 15

1. 7,2 g D-Maltosemonohydrat, 3,6 g Tetrahydrofurfurylamin und 2,5 g 2-Chloräthylisocyanat werden auf die gleiche

Weise, wie in Beispiel 1-(1) beschrieben, umgesetzt. 7,5 g 1-(2-Chloräthyl)-3-tetrahydrofurfuryl-3-[O- $\alpha$ -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-D-glucopyranosyl]-harnstoff (d.h. 1-(2-Chloräthyl)-3-tetrahydrofurfuryl-3-(D-maltosyl)-harnstoff) werden dabei als farbloses amorphes Pulver erhalten.

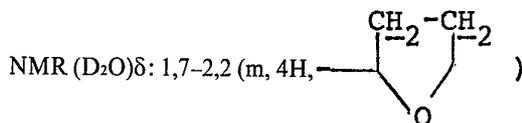
$IR_{\max}^{Nujol}$  ( $cm^{-1}$ ): 3370, 1640, 1540, 1070



2. 5,3 g 1-(2-Chloräthyl)-3-tetrahydrofurfuryl-3-[O- $\alpha$ -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-D-glucopyranosyl]-harnstoff und 8 g Stickstofftetroxidgas werden auf die gleiche Weise, wie in Beispiel 1-(2) beschrieben, umgesetzt. 4,1 g 1-(2-Chloräthyl)-1-nitroso-3-tetrahydrofurfuryl-3-[O- $\alpha$ -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-D-glucopyranosyl]-harnstoff (d.h. 1-(2-Chloräthyl)-1-nitroso-3-tetrahydrofurfuryl-3-(D-maltosyl)-harnstoff) werden dabei als blassgelbes Pulver erhalten.

Schmelzpunkt: 69 bis 71 °C (Zersetzung)

$IR_{\max}^{Nujol}$  ( $cm^{-1}$ ): 3350, 1700, 1060



4,20 (t, 2H, -N(NO)-CH<sub>2</sub>)

$[\alpha]_D^{20} + 52,5^\circ$  (C = 1,2, Methanol)

#### Beispiel 16

1. 7,2 g D-Maltosemonohydrat, 2,5 g (1,3-Dioxolan-4-yl-methyl)-amin (durch katalytische Hydrierung von (1,3-Dioxolan-4-yl-methyl)-azid erhalten) und 2,5 g 2-Chloräthylisocyanat werden auf die gleiche Weise, wie in Beispiel 7-(1) beschrieben, umgesetzt. 5,8 g 1-(2-Chloräthyl)-3-(1,3-dioxolan-4-yl-methyl)-3-[O- $\alpha$ -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-D-glucopyranosyl]-harnstoff (d.h. 1-(2-Chloräthyl)-3-(1,3-dioxolan-4-yl-methyl)-3-(D-maltosyl)-harnstoff) werden dabei als farbloses Pulver erhalten.

$IR_{\max}^{Nujol}$  ( $cm^{-1}$ ): 3350, 1640, 1540, 1150, 1080, 1030

2. 5,3 g 1-(2-Chloräthyl)-3-(1,3-dioxolan-4-yl-methyl)-3-[O- $\alpha$ -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-D-glucopyranosyl]-harnstoff und 8 g Stickstofftetroxidgas werden auf die gleiche Weise, wie in Beispiel 7-(2) beschrieben, umgesetzt. 3,6 g 1-(2-Chloräthyl)-1-nitroso-3-(1,3-dioxolan-4-yl-methyl)-3-[O- $\alpha$ -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-D-glucopyranosyl]-harnstoff (d.h. 1-(2-Chloräthyl)-1-nitroso-3-(1,3-dioxolan-4-yl-methyl)-3-(D-maltosyl)-harnstoff) werden dabei als blassgelbes Pulver erhalten.

Schmelzpunkt: 62 bis 64 °C (Zersetzung)

$IR_{\max}^{Nujol}$  ( $cm^{-1}$ ): 3350, 1700, 1150, 1080, 1030

NMR ( $D_2O$ ) $\delta$ : 4,20 (t, -N(NO)CH<sub>2</sub>-)

$[\alpha]_D^{26} + 48,6^\circ$  (C = 1,2, Methanol)

#### Beispiel 17

1. 7,2 g D-Maltosemonohydrat, 2,5 g (1,3-Dioxolan-2-yl-methyl)amin und 2,5 g 2-Chloräthylisocyanat werden auf die gleiche Weise, wie in Beispiel 7-(1) beschrieben, umgesetzt. 6,5 g 1-(2-Chloräthyl)-3-(1,3-dioxolan-2-yl-methyl)-3-[O- $\alpha$ -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-D-glucopyranosyl]-harnstoff (d.h. 1-(2-Chloräthyl)-3-(1,3-dioxolan-2-yl-methyl)-3-(D-maltosyl)-harnstoff) werden dabei als farblose karamelartige Substanz erhalten.

$IR_{\max}^{Nujol}$  ( $cm^{-1}$ ): 3350, 1650, 1540, 1070, 1020

2. 5,3 g 1-(2-Chloräthyl)-3-(1,3-dioxolan-2-yl-methyl)-3-[O- $\alpha$ -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-D-glucopyranosyl]-harnstoff und 8 g Stickstofftetroxidgas werden auf die gleiche Weise, wie in Beispiel 7-(2) umgesetzt. 3,2 g 1-(2-Chloräthyl)-

1-nitroso-3-(1,3-dioxolan-2-yl-methyl)-3-[O- $\alpha$ -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-D-glucopyranosyl]-harnstoff (d.h. 1-(2-Chloräthyl)-1-nitroso-3-(1,3-dioxolan-2-yl-methyl)-3-(D-maltosyl)-harnstoff) werden dabei als blassgelbes Pulver erhalten.

5 Schmelzpunkt: 85 bis 90 °C (Zersetzung)

$IR_{\max}^{Nujol}$  ( $cm^{-1}$ ): 3375, 1700, 1040

$[\alpha]_D^{27} + 52,8^\circ$  (C = 1,0, Methanol)

#### Beispiel 18

10 1. 7,2 g D-Maltosemonohydrat, 2,5 g (1,4-Dioxan-2-yl-methyl)-amin und 2,5 g 2-Chloräthylisocyanat wurden auf die gleiche Weise wie in Beispiel 7-(1) beschrieben, umgesetzt. 6,3 g 1-(2-Chloräthyl)-3-(1,4-dioxan-2-yl-methyl)-3-[O- $\alpha$ -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-D-glucopyranosyl]-Harnstoff (d.h.

15 1-(2-Chloräthyl)-3-(1,4-dioxan-2-yl-methyl)-3-(D-maltosyl)-harnstoff) wurden dabei als farblose karamelartige Substanz erhalten.

$IR_{\max}^{Nujol}$  ( $cm^{-1}$ ): 3350, 1640, 1540, 1120, 1080, 1030

2. 5,4 g 1-(2-Chloräthyl)-3-(1,4-dioxan-2-yl-methyl)-

20 3-[O- $\alpha$ -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-D-glucopyranosyl]-harnstoff und 8 g Stickstofftetroxidgas wurden auf die gleiche Weise, wie in Beispiel 7-(2) beschrieben, umgesetzt. 3,6 g

1-(2-Chloräthyl)-1-nitroso-3-(1,4-dioxan-2-yl-methyl)-3-[O- $\alpha$ -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-D-glucopyranosyl]-harnstoff (d.h. 1-(2-Chloräthyl)-1-nitroso-3-(1,4-dioxan-2-yl-methyl)-3-(D-maltosyl)-harnstoff) wurden dabei als blassgelbes Pulver erhalten.

Schmelzpunkt: 74 bis 77 °C (Zersetzung)

$IR_{\max}^{Nujol}$  ( $cm^{-1}$ ): 3350, 1700, 1120, 1080, 1040

30  $[\alpha]_D^{27} + 43,8^\circ$  (C = 1,0, Methanol)

#### Beispiel 19

1. 7,2 g D-Maltosemonohydrat, 3,6 g Tetrahydro-S,S-dioxo-3-thienylmethylamin (s. C.S. Argyle et al., J. Chem. Soc., S. 2156 [1967]) und 2,5 g 2-Chloräthylisocyanat werden auf die gleiche Weise, wie in Beispiel 1-(1) beschrieben, umgesetzt. 6,4 g 1-(2-Chloräthyl)-3-(tetrahydro-S,S-dioxo-3-thienylmethyl)-3-[O- $\alpha$ -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-D-glucopyranosyl]-harnstoff (d.h. 1-(2-Chloräthyl)-3-(tetrahydro-S,S-dioxo-3-thienylmethyl)-3-(D-maltosyl)-harnstoff) wurden dabei als farbloses amorphes Pulver erhalten.

$IR_{\max}^{Nujol}$  ( $cm^{-1}$ ): 3350, 1630, 1540, 1300, 1120, 1080, 1040

2. 5,8 g 1-(2-Chloräthyl)-3-(tetrahydro-S,S-dioxo-3-thienylmethyl)-3-[O- $\alpha$ -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-D-glucopyranosyl]-harnstoff und 8 g Stickstofftetroxidgas wurden auf die gleiche Weise, wie in Beispiel 1-(2) beschrieben, umgesetzt. 3,9 g 1-(2-Chloräthyl)-1-nitroso-3-(tetrahydro-S,S-dioxo-3-thienylmethyl)-3-[O- $\alpha$ -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-D-glucopyranosyl]-harnstoff (d.h. 1-(2-Chloräthyl)-1-nitroso-3-tetrahydro-S,S-dioxo-3-thienylmethyl)-3-(D-maltosyl)-harnstoff) wurden dabei als blassgelbes Pulver erhalten.

Schmelzpunkt: 74 bis 77 °C (Zersetzung)

$IR_{\max}^{Nujol}$  ( $cm^{-1}$ ): 3350, 1700, 1300, 1120, 1080, 1030

$[\alpha]_D + 42,0^\circ$  (C = 1,6, Methanol)

55

#### Beispiel 20

1. 7,2 g D-Maltosemonohydrat, 5,8 g Furfurylamin und 4,0 g 2-Chloräthylisocyanat werden auf die gleiche Weise, wie in Beispiel 1-(1) beschrieben, umgesetzt. 6,4 g 1-(2-Chloräthyl)-3-furfuryl-3-[O- $\alpha$ -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-D-glucopyranosyl]-harnstoff (d.h. 1-(2-Chloräthyl)-3-furfuryl-3-(D-maltosyl)-harnstoff) wurden dabei als farbloses amorphes Pulver erhalten.

Schmelzpunkt: 103 °C (Zersetzung)

65  $IR_{\max}^{Nujol}$  ( $cm^{-1}$ ): 3350, 1640, 1530, 1070, 1030

NMR ( $D_2O$ ) $\delta$ : 6,46 (m, 2H, Furanringprotonen), 7,53 (m, 2H, Furanringprotonen)

2. 5,3 g 1-(2-Chloräthyl)-3-furfuryl-3-[O- $\alpha$ -D-glucopyra-

nosyl-(1 → 4)-D-glucopyranosyl]-harnstoff und 8 g Stickstofftetroxidgas wurden auf die gleiche Weise, wie in Beispiel 1-(2) beschrieben, umgesetzt. 3,9 g 1-(2-Chloräthyl)-1-nitroso-3-furfuryl-3-[O-α-D-glucopyranosyl-(1 → 4)-D-glucopyranosyl]-harnstoff (d.h. 1-(2-Chloräthyl)-1-nitroso-3-furfuryl-3-(D-maltosyl)-harnstoff) wurden dabei als schwach gelbes Pulver erhalten.

Schmelzpunkt: 54 °C (Zersetzung)

IR<sub>v<sub>max</sub></sub><sup>Nujol</sup> (cm<sup>-1</sup>): 3350, 1705, 1080, 1030

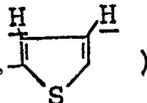
NMR (D<sub>2</sub>O)δ: 6,43 (m, 2H, Furanringprotonen), 7,45 (m, 1H, Furanringprotonen)

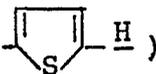
[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> + 27,5 (C = 1,0, Methanol)

#### Beispiel 21

1. 7,2 g D-Maltosemonohydrat, 2,7 g (Thiophen-2-yl-methyl)-amin und 2,5 g 2-Chloräthylisocyanat wurden auf die gleiche Weise, wie in Beispiel 7-(1) beschrieben, umgesetzt. 7,6 g 1-(2-Chloräthyl)-3-(thiophen-2-yl-methyl)-3-[O-α-D-glucopyranosyl-(1 → 4)-D-glucopyranosyl]-harnstoff (d.h. 1-(2-Chloräthyl)-3-(thiophen-2-yl-methyl)-3-(D-maltosyl)-harnstoff) wurden dabei als farblose karamelartige Substanz erhalten.

IR<sub>v<sub>max</sub></sub><sup>Nujol</sup> (cm<sup>-1</sup>): 3340, 1620, 1530, 1070, 1020

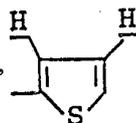
NMR (D<sub>2</sub>O)δ: 6,9–7,2 (m, 2H, )

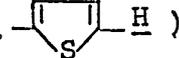
7,3–7,5 (m, 1H, )

2. 5,5 g 1-(2-Chloräthyl)-3-(thiophen-2-yl-methyl)-3-[O-α-D-glucopyranosyl-(1 → 4)-D-glucopyranosyl]-harnstoff und 8,0 g Stickstofftetroxidgas wurden auf die gleiche Weise, wie in Beispiel 7-(2) beschrieben, umgesetzt. 3,2 g 1-(2-Chloräthyl)-1-nitroso-3-(thiophen-2-yl-methyl)-3-[O-α-D-glucopyranosyl-(1 → 4)-D-glucopyranosyl]-harnstoff (d.h. 1-(2-Chloräthyl)-1-nitroso-3-(thiophen-2-yl-methyl)-3-(D-maltosyl)-harnstoff) wurden dabei als blassgelbes Pulver erhalten.

Schmelzpunkt: 60 bis 65 °C (Zersetzung)

IR<sub>v<sub>max</sub></sub><sup>Nujol</sup> (cm<sup>-1</sup>): 3375, 1700, 1070

NMR (D<sub>2</sub>O)δ: 6,9–7,2 (m, 2H, )

7,3–7,5 (m, 1H, )

[α]<sub>D</sub><sup>24</sup> + 48,0° (C = 1,0, Methanol)

#### Beispiel 22

7,2 g D-Maltosemonohydrat, 3,2 g 4-Pyridylmethylamin und 3,0 g 2-Chloräthylisocyanat werden auf die gleiche Weise wie in Beispiel 1-(1) beschrieben, umgesetzt. 6,2 g 1-(2-Chloräthyl)-3-(4-pyridylmethyl)-3-[O-α-D-glucopyranosyl-(1 → 4)-D-glucopyranosyl]-harnstoff (d.h. 1-(2-Chloräthyl)-3-(4-pyridylmethyl)-3-(D-maltosyl)-harnstoff) wurden dabei als farblose karamelartige Masse erhalten.

IR<sub>v<sub>max</sub></sub><sup>Nujol</sup> (cm<sup>-1</sup>): 3330, 1640, 1530, 1080, 1030

NMR (d<sub>6</sub>-DMSO)δ: 7,50 (m, 2H, Pyridinringprotonen), 8,50 (m, 2H, Pyridinringprotonen)

2. 5,4 g 1-(2-Chloräthyl)-3-(4-pyridylmethyl)-3-[O-α-D-glucopyranosyl-(1 → 4)-D-glucopyranosyl]-harnstoff und 8 g Stickstofftetroxidgas wurden auf die gleiche Weise wie in Beispiel 1-(2) beschrieben, umgesetzt. 5,1 g 1-(2-Chloräthyl)-1-nitroso-3-(4-pyridylmethyl)-3-[O-α-D-glucopyranosyl-(1 →

4)-D-glucopyranosyl]-harnstoff (d.h. 1-(2-Chloräthyl)-1-nitroso-3-(4-pyridylmethyl)-3-(D-maltosyl)-harnstoff) wurden dabei als blassgelbes Pulver erhalten.

Schmelzpunkt: 75 bis 78 °C (Zersetzung)

IR<sub>v<sub>max</sub></sub><sup>Nujol</sup> (cm<sup>-1</sup>): 3300, 1700, 1070, 1040

NMR (d<sub>6</sub>-DMSO)δ: 7,50 (m, 2H, Pyridinringprotonen), 8,55 (m, 2H, Pyridinringprotonen)

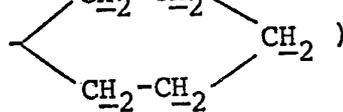
[α]<sub>D</sub><sup>18</sup> + 40,1° (C = 0,8, Methanol)

#### 10 Beispiel 23

1. Ein Gemisch aus 3,6 g D-Galactose, 10 g Cyclohexylamin und 20 ml Methanol wurde 1 Stunde lang unter Rühren auf 60 °C erwärmt. Nach der Reaktion wurde das Reaktionsgemisch unter reduziertem Druck zur Trockne eingedampft und der Rückstand mit Äther gewaschen, wobei 5,2 g 1-Cyclohexylamino-1-desoxy-D-galactose als Rohprodukt erhalten wurden. 5,2 g des genannten Rohproduktes wurden in 50 ml Methanol aufgelöst und eine Lösung aus 2,3 g 2-Chloräthylisocyanat in 10 ml Tetrahydrofuran tropfenweise bei 0 bis 5 °C zugegeben. Die Lösung wurde 1 Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde die Reaktionslösung unter vermindertem Druck eingedampft und der erhaltene Rückstand in 20 ml Ameisensäure aufgelöst. Die Ameisensäurelösung wurde 20 Minuten lang bei Raumtemperatur stehengelassen und 150 ml Äther-n-Hexan (3:1) zugegeben. Das erhaltene Öl wurde durch Silikagel-Chromatografie Lösungsmittel: Chloroform-Äthylacetat-Methanol; 3:1:1) gereinigt. 3,2 g 1-(2-Chloräthyl)-3-cyclohexyl-3-(D-galactopyranosyl)-harnstoff wurden dabei als farblose karamelartige Substanz erhalten.

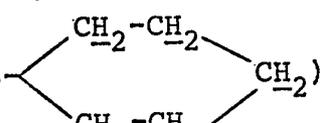
IR<sub>v<sub>max</sub></sub><sup>Nujol</sup> (cm<sup>-1</sup>): 3360, 1630, 1540, 1060

NMR (D<sub>2</sub>O)δ:

1,0–2,0 (m, 10H, )

2. 3,7 g 1-(2-Chloräthyl)-3-cyclohexyl-3-(D-galactopyranosyl)-harnstoff wurden in einem Gemisch von 60 ml Tetrahydrofuran und 60 ml Methylenchlorid aufgelöst, und 15 g wasserfreies Natriumcarbonat zu demselben zugegeben. 5 g Stickstofftetroxidgas wurden 10 Minuten lang unter Eiskühlung und Rühren in das Gemisch eingeleitet. Das Gemisch wurde bei der gleichen Temperatur weitere 10 Minuten lang gerührt. Nach der Reaktion wurden zu dem Gemisch 10 ml Methanol und 3 ml Wasser zugegeben, und das wässrige Gemisch wurde 10 Minuten lang kräftig gerührt. Daraufhin wurde das wässrige Gemisch getrocknet und filtriert. Das Filtrat wurde zur Entfernung des Lösungsmittels eingedampft. Dann wurde der erhaltene Rückstand durch Silikagel-Chromatografie (Lösungsmittel: Äthylacetat-Chloroform-Methanol; 5:2:1) gereinigt. 2,8 g 1-(2-Chloräthyl)-1-nitroso-3-cyclohexyl-3-(D-galactopyranosyl)-harnstoff wurden dabei als gelbe karamelartige Substanz erhalten.

IR<sub>v<sub>max</sub></sub><sup>CHCl<sub>3</sub></sup> (cm<sup>-1</sup>): 3400, 1690, 1060

NMR (D<sub>2</sub>)δ: 0,9–2,2 (m, )

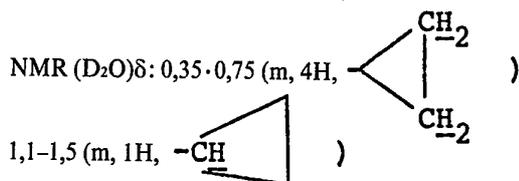
[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> + 21,6° (C = 1,3, Methanol)

#### 65 Beispiel 24

1. 3,6 g D-Galactose, 2,2 g Cyclopropylmethylamin und 2,5 g 2-Chloräthylisocyanat wurden auf die gleiche Weise, wie in Beispiel 23-(1) beschrieben, umgesetzt. 4,5 g 1-(2-Chloräthyl)-3-cyclopropylmethyl-3-(D-galactopyrano-

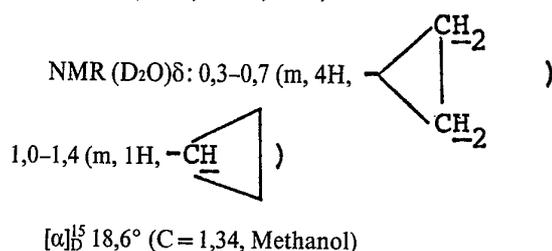
syl)-harnstoff wurden dabei als farblose karamelartige Substanz erhalten.

$IR_{\max}^{Nujol}$  ( $cm^{-1}$ ): 3350, 1640, 1545, 1060



2. 3,4 g 1-(2-Chloräthyl)-3-cyclopropylmethyl-3-(D-galactopyranosyl)-harnstoff und 5 g Stickstofftetroxidgas wurden in der gleichen Weise, wie in Beispiel 23-(2) beschrieben, umgesetzt. 2,6 g 1-(2-Chloräthyl)-1-nitroso-3-cyclopropylmethyl-3-(D-galactopyranosyl)-harnstoff wurden als gelbe karamelartige Substanz erhalten.

$IR_{\max}^{CHCl_3}$  ( $cm^{-1}$ ): 3380, 1690, 1090



#### Beispiel 25

1. 3,6 g D-Galactose, 4,5 g Cyclohexylmethylamin und 2,5 g 2-Chloräthylisocyanat wurden in der gleichen Weise, wie in Beispiel 23-(1) beschrieben, umgesetzt. 4,7 g 1-(2-Chloräthyl)-3-cyclohexylmethyl-3-(D-galactopyranosyl)-harnstoff wurden als farblose karamelartige Substanz erhalten.

$IR_{\max}^{Nujol}$  ( $cm^{-1}$ ): 3350, 1640, 1545, 1070

NMR ( $D_2O$ ) $\delta$ : 0,6-2,0 (m, 11H, Cyclohexylringprotonen)

2. 3,8 g 1-(2-Chloräthyl)-3-cyclohexylmethyl-3-(D-galactopyranosyl)-harnstoff und 5 g Stickstofftetroxidgas wurden in gleicher Weise wie in Beispiel 23-(2) beschrieben, umgesetzt. 2,8 g 1-(2-Chloräthyl)-1-nitroso-3-cyclohexylmethyl-3-(D-galactopyranosyl)-harnstoff wurden dabei als hellgelbes Pulver erhalten.

Schmelzpunkt: 68 °C (Zersetzung)

$IR_{\max}^{Nujol}$  ( $cm^{-1}$ ): 3400, 1690, 1080

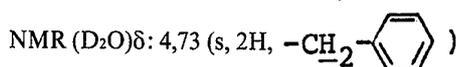
NMR ( $d_6$ -DMSO) $\delta$ : 0,6-2,0 (m, 11H, Cyclohexylringprotonen)

[ $\alpha$ ] $_D^{22}$  - 11,5° (C = 1,0, Methanol)

#### Beispiel 26

1. 3,6 g D-Galactose, 3,2 g Benzylamin und 3,0 g 2-Chloräthylisocyanat wurden in der gleichen Weise, wie in Beispiel 23-(1) beschrieben, umgesetzt. 4,9 g 1-(2-Chloräthyl)-3-benzyl-3-(D-galactopyranosyl)-harnstoff wurden dabei als farblose karamelartige Substanz erhalten.

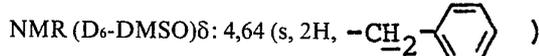
$IR_{\max}^{Nujol}$  ( $cm^{-1}$ ): 3350, 1640, 1540, 1080



7,30 (s, 5H, Phenylprotonen)

2. 3,8 g 1-(2-Chloräthyl)-3-benzyl-3-(D-galactopyranosyl)-harnstoff und 5 g Stickstofftetroxidgas wurden auf die gleiche Weise, wie in Beispiel 23-(2) beschrieben, umgesetzt. 2,8 g 1-(2-Chloräthyl)-1-nitroso-3-benzyl-3-(D-galactopyranosyl)-harnstoff wurden dabei als gelbe karamelartige Substanz erhalten.

$IR_{\max}^{CHCl_3}$  ( $cm^{-1}$ ): 3380, 1695, 1080



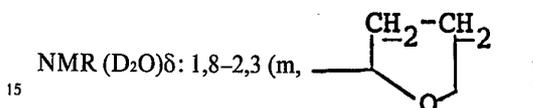
7,29 (s, 5H, Phenylprotonen)

[ $\alpha$ ] $_D^{15}$  - 22,6° (C = 1,5, Methanol)

#### Beispiel 27

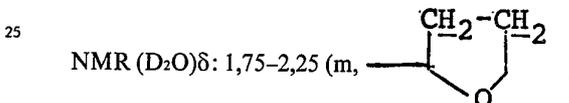
5 1. 3,6 g D-Galactose, 4,0 g Tetrahydrofurfurylamin und 2,5 g 2-Chloräthylisocyanat wurden auf die gleiche Weise, wie in Beispiel 23-(1) beschrieben, umgesetzt. 5,0 g 1-(2-Chloräthyl)-3-tetrahydrofurfuryl-3-(D-galactopyranosyl)-harnstoff wurden dabei als farblose karamelartige Substanz erhalten.

$IR_{\max}^{Nujol}$  ( $cm^{-1}$ ): 3370, 1635, 1540, 1070, 1040



2. 3,7 g 1-(2-Chloräthyl)-3-tetrahydrofurfuryl-3-(D-galactopyranosyl)-harnstoff und 6 g Stickstofftetroxidgas wurden auf die gleiche Weise, wie in Beispiel 23-(2) beschrieben, umgesetzt. 2,9 g 1-(2-Chloräthyl)-1-nitroso-3-tetrahydrofurfuryl-3-(D-galactopyranosyl)-harnstoff wurden dabei als gelbe karamelartige Substanz erhalten.

$IR_{\max}^{CHCl_3}$  ( $cm^{-1}$ ): 3380, 1700, 1060

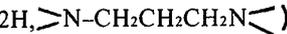


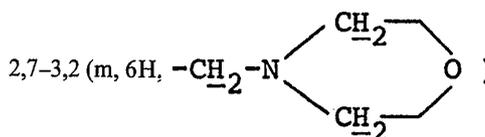
[ $\alpha$ ] $_D^{16}$  + 16,6° (C = 1,3, Methanol)

#### Beispiel 28

1. 3,6 g D-Galactose, 5,7 g (3-Morpholinopropyl)-amin und 3,0 g 2-Chloräthylisocyanat wurden auf die gleiche Weise, wie in Beispiel 23-(1) beschrieben, umgesetzt. 3,5 g 1-(2-Chloräthyl)-3-(3-morpholinopropyl)-3-(D-galactopyranosyl)-harnstoff wurden dabei als farblose karamelartige Substanz erhalten.

$IR_{\max}^{Nujol}$  ( $cm^{-1}$ ): 3350, 1640, 1545, 1070

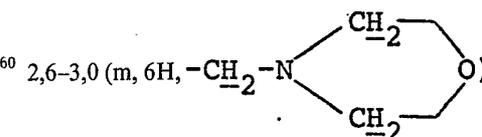
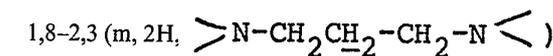
NMR ( $D_2O$ ) $\delta$ : 1,8-2,3 (m, 2H, )



2. 4,1 g 1-(2-Chloräthyl)-3-(3-morpholinopropyl)-3-(D-galactopyranosyl)-harnstoff und 5 g Stickstofftetroxidgas wurden auf die gleiche Weise, wie in Beispiel 23-(2) beschrieben, umgesetzt. 2,4 g 1-(2-Chloräthyl)-1-nitroso-3-(3-morpholinopropyl)-3-(D-galactopyranosyl)-harnstoff wurden dabei als gelbe karamelartige Substanz erhalten.

$IR_{\max}^{Film}$  ( $cm^{-1}$ ): 3400, 1700, 1120, 1070

NMR ( $D_2O$ ) $\delta$ :



[ $\alpha$ ] $_D^{20}$  + 12,6° (C = 1,4, Methanol)

#### Beispiel 29

1. 5,5 g D-Galactose, 3,8 g Furfurylamin und 3,5 g 2-Chloräthylisocyanat wurden auf die gleiche Weise, wie in

Beispiel 23-(1) beschrieben, umgesetzt. 6,7 g 1-(2-Chloräthyl)-3-furfuryl-3-(D-galactopyranosyl)-harnstoff wurden dabei als farbloses Pulver erhalten.

$IR_{\max}^{Nujol}$  ( $cm^{-1}$ ): 3350, 1640, 1530, 1060

NMR ( $D_2O$ ) $\delta$ : 4,60 (s, 2H,  $-CH_2-$  )

6,45 (m, 2H, Furanringprotonen), 7,45 (m, 1H, Furanringprotonen)

2. 3,6 g 1-(2-Chloräthyl)-3-furfuryl-3-(D-galactopyranosyl)-harnstoff und 5 g Stickstofftetroxidgas wurden auf die gleiche Weise, wie in Beispiel 23-(2) beschrieben, umgesetzt. 2,8 g 1-(2-Chloräthyl)-1-nitroso-3-furfuryl-3-(D-galactopyranosyl)-harnstoff wurden dabei als gelbe karamelartige Substanz erhalten.

$IR_{\max}^{liq}$  ( $cm^{-1}$ ): 3380, 1690, 1070

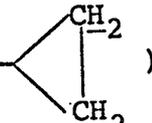
NMR ( $D_2O$ ) $\delta$ : 5,15 (d, 1H,  $C_1-H$ ), 6,40 (m, 2H, Furanringprotonen), 7,40 (m, 1H, Furanringprotonen)

$[\alpha]_D^{20} - 2,5^\circ$  (C = 1,2, Methanol)

### Beispiel 30

1. 3,0 g L-Arabinose, 2,2 g Cyclopropylmethylamin und 2,5 g 2-Chloräthylisocyanat wurden auf die gleiche Weise, wie in Beispiel 23-(1) beschrieben, umgesetzt, 2,4 g 1-(2-Chloräthyl)-3-cyclopropylmethyl-3-(L-arabinopyranosyl)-harnstoff wurden dabei als farblose karamelartige Substanz erhalten.

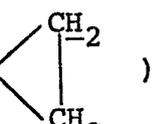
$IR_{\max}^{Nujol}$  ( $cm^{-1}$ ): 3350, 1640, 1535, 1060

NMR ( $D_2O$ ) $\delta$ : 0,35–0,75 (m, 4H, )

1,05–1,45 (m, 1H,  $-CH$  )

2. 3,1 g 1-(2-Chloräthyl)-3-cyclopropylmethyl-3-(L-arabinopyranosyl)-harnstoff und 5 g Stickstofftetroxidgas wurden auf die gleiche Weise, wie in Beispiel 23-(2) beschrieben, umgesetzt. 2,4 g 1-(2-Chloräthyl)-1-nitroso-3-cyclopropylmethyl-3-(L-arabinopyranosyl)-harnstoff wurden dabei als gelbe karamelartige Substanz erhalten.

$IR_{\max}^{CHCl_3}$  ( $cm^{-1}$ ): 3420, 1700, 1090

NMR ( $D_2O$ ) $\delta$ : 0,2–0,8 (m, 4H, )

0,9–1,4 (m, 1H,  $-CH$  )

$[\alpha]_D^{20} + 54,7^\circ$  (C = 1,2 Methanol)

### Beispiel 31

1. Ein Gemisch aus 3,0 g L-Arabinose, 4,3 g Benzylamin und 10 ml Methanol wurde 1 Stunde lang unter Rühren auf 60°C erwärmt. Nach der Reaktion wurde das Gemisch unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft und der Rückstand mit Äther gewaschen, wobei 4,7 g 1-Benzylamino-1-desoxy-L-arabinose als Rohprodukt erhalten wurden. 4,7 g des genannten Rohproduktes wurden in 30 ml Methanol aufgelöst und eine Lösung aus 2,5 g 2-Chloräthylisocyanat in 10 ml Tetrahydrofuran wurde tropfenweise bei 0 bis 5°C zu derselben zugegeben. Die Lösung wurde 1 Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt. Daraufhin wurde die Reaktionslösung unter vermindertem Druck eingedampft und der Rückstand wurde dann in 15 ml Ameisensäure aufgelöst. Die Ameisensäurelösung wurde 15 Minuten lang bei Raumtempe-

ratur stehengelassen, dann wurden 150 ml Äther-n-Hexan (3:1) zugegeben. Das gebildete Öl wurde durch Dekantieren gesammelt, mit Äther gewaschen und dann durch Silikagel-Chromatografie (Lösungsmittel: Chloroform-Äthylacetat-Methanol; 2:5:1) gereinigt. 6,2 g 1-(2-Chloräthyl)-3-benzyl-3-(L-arabinopyranosyl)-harnstoff wurden dabei als farblose karamelartige Substanz erhalten.

$IR_{\max}^{Nujol}$  ( $cm^{-1}$ ): 3350, 1640, 1530, 1090

NMR ( $d_6$ -DMSO) $\delta$ : 7,30 (s, Phenylprotonen)

10 2. 3,4 g 1-(2-Chloräthyl)-3-benzyl-3-(L-arabinopyranosyl)-harnstoff wurden in einem Gemisch aus 60 ml Tetrahydrofuran und 60 ml Methylchlorid aufgelöst und 15 g wasserfreies Natriumcarbonat zugegeben. 5 g Stickstofftetroxidgas wurden innerhalb 10 Minuten unter Eiskühlung und Rühren  
15 in das Gemisch eingeleitet. Das Gemisch wurde bei der gleichen Temperatur weitere 10 Minuten lang gerührt. Nach der Reaktion wurden 10 ml Methanol und 3 ml Wasser zu dem Gemisch zugegeben und das wässrige Gemisch 10 Minuten lang kräftig gerührt. Das genannte wässrige Gemisch wurde  
20 dann getrocknet und filtriert. Zur Entfernung des Lösungsmittels wurde das Filtrat eingedampft. Daraufhin wurde der erhaltene Rückstand durch Silikagel-Chromatografie (Lösungsmittel: Äthylacetat-Chloroform-Methanol; 5:2:1) gereinigt. 2,8 g 1-(2-Chloräthyl)-1-nitroso-3-benzyl-3-(L-arabinopyranosyl)-harnstoff wurden dabei als gelbe karamelartige Substanz erhalten.

$IR_{\max}^{Nujol}$  ( $cm^{-1}$ ): 3400, 1695, 1070

NMR ( $d_6$ -DMSO) $\delta$ : 4,70 (s, 2H,  $-CH_2-$  )

30 4,86 (d, 1H,  $C_1-H$ ), 7,30 (s, 5H, Phenylprotonen)  
 $[\alpha]_D^{20} - 15,6^\circ$  (C = 2,0, Methanol)

### Beispiel 32

35 1. 3,0 g L-Arabinose, 3,0 g p-Methoxybenzylamin und 2,5 g 2-Chloräthylisocyanat wurden auf die gleiche Weise, wie in Beispiel 31-(1) beschrieben, umgesetzt. 5,6 g 1-(2-Chloräthyl)-3-(p-methoxybenzyl)-3-(L-arabinopyranosyl)-harnstoff wurden dabei als farblose karamelartige Substanz erhalten.

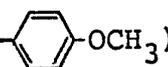
40  $IR_{\max}^{Nujol}$  ( $cm^{-1}$ ): 3350, 1630, 1520, 1080

NMR ( $d_6$ -DMSO) $\delta$ : 3,70 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 7,03 (AB<sub>q</sub>, 4H, Phenylprotonen)

45 2. 3,7 g 1-(2-Chloräthyl)-3-(p-methoxybenzyl)-3-(L-arabinopyranosyl)-harnstoff und 5,0 g Stickstofftetroxidgas wurden auf die gleiche Weise, wie in Beispiel 31-(2) beschrieben, umgesetzt. 2,5 g 1-(2-Chloräthyl)-1-nitroso-3-(p-methoxybenzyl)-3-(L-arabinopyranosyl)-harnstoff wurden dabei als gelbe karamelartige Substanz erhalten.

50  $IR_{\max}^{Nujol}$  ( $cm^{-1}$ ): 3400, 1695, 1510, 1080

NMR ( $D_2O$ ) $\delta$ : 3,70 (s, 3H,  $OCH_3$ )

4,60 (s, 2H,  $-CH_2-$  )

55 4,80 (d, 1H,  $C_1-H$ ), 7,03 (AB<sub>q</sub>, 4H, Phenylprotonen)  
 $[\alpha]_D^{20} - 16,6^\circ$  (C = 1,6, Methanol)

### Beispiel 33

60 1. 4,5 g L-Arabinose, 2,5 g 2-Propenylamin und 3,5 g 2-Chloräthylisocyanat werden auf die gleiche Weise, wie dies in Beispiel 31-(1) beschrieben wird, umgesetzt. 5,5 g 1-(2-Chloräthyl)-3-(2-propenyl)-3-(L-arabinopyranosyl)-harnstoff werden dabei als farbloses Pulver erhalten.

$IR_{\max}^{Nujol}$  ( $cm^{-1}$ ): 3340, 1630, 1530, 1080

NMR ( $D_2O$ ) $\delta$ : 5,0–6,3 (m, 4H,  $-CH=CH_2$ ,  $C_1-H$ )

65 2. 3,2 g 1-(2-Chloräthyl)-3-(2-propenyl)-3-(L-arabinopyranosyl)-harnstoff und 5 g Stickstofftetroxidgas werden auf die gleiche Weise, wie in Beispiel 31-(2) beschrieben, umgesetzt. 2,3 g 1-(2-Chloräthyl)-1-nitroso-3-(2-propenyl)-3-(L-arabino-

pyranosyl)-harnstoff werden dabei als gelbe karamelartige Substanz erhalten.

$IR_{\max}^{Nujol}$  ( $cm^{-1}$ ): 3400, 1700, 1080

NMR ( $D_2O$ ) $\delta$ : 4,9–6,3 (m, 4H,  $-CH=CH_2$ ,  $C_1-H$ )

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

3. Ein Gemisch aus 5,3 g 1-(2-Chloräthyl)-1-nitroso-3-(2-propenyl)-3- (L-arabinopyranosyl)-harnstoff, 5,9 g meta-Chlorperbenzoesäure, 50 ml Methylenchlorid und 50 ml Benzol wird 3 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Reaktion wird das Gemisch unter vermindertem Druck eingedampft. Der erhaltene Rückstand wird mit Äther gewaschen und dann durch Silikagel-Chromatografie (Lösungsmittel: Äthylacetat) gereinigt. 0,9 g 1-(2-Chloräthyl)-1-nitroso-3-(oxiran-2-yl-methyl)-3- (L-arabinopyranosyl)-harnstoff werden dabei als gelbe karamelartige Substanz erhalten.

$IR_{\max}^{CHCl_3}$  ( $cm^{-1}$ ): 3420, 1700, 1080

NMR ( $D_2O$ ) $\delta$ : 2,70–3,05 (m, 3H,  $-CH-CH_2$ )

4,20 (t, 2H,  $-N(NO)CH_2-$ )

$[\alpha]_D^{28} + 38,4^\circ$  ( $C=0,5$ , Methanol)

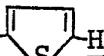
#### Beispiel 34

1. 3,0 g L-Arabinose, 2,7 g (Thiophen-2-yl-methyl)-amin und 2,5 g 2-Chloräthylisocyanat werden auf die gleiche Weise wie in Beispiel 31-(1) beschrieben, umgesetzt. 4,1 g 1-(2-Chloräthyl)-3-(thiophen-2-yl-methyl)-3- (L-arabinopyranosyl)-harnstoff werden dabei als farbloses Pulver erhalten.

Schmelzpunkt: 135 bis 140°C

$IR_{\max}^{Nujol}$  ( $cm^{-1}$ ): 3490, 3395, 3280, 1605, 1550, 1095, 1065

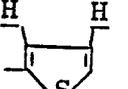
NMR ( $D_2O$ ) $\delta$ : 7,0–7,3 (m, 2H, )

7,4–7,6 (m, 1H, )

2. 3,5 g 1-(2-Chloräthyl)-3-(thiophen-2-yl-methyl)-3-(L-arabinopyranosyl)-harnstoff und 5,0 g Stickstofftetroxidgas werden auf die gleiche Weise wie in Beispiel 31-(2) beschrieben, umgesetzt. 3,1 g 1-(2-Chloräthyl)-1-nitroso-3-(thiophen-2-yl-methyl)-3- (L-arabinopyranosyl)-harnstoff werden dabei als gelbes Pulver erhalten.

Schmelzpunkt: 63 bis 70°C (Zersetzung)

$IR_{\max}^{CHCl_3}$  ( $cm^{-1}$ ): 3400, 1700, 1080

NMR ( $D_2O$ ) $\delta$ : 7,0–7,3 (m, 2H, )

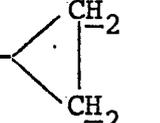
7,4–7,6 (m, 1H, )

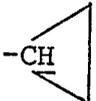
$[\alpha]_D^{26} + 14,1^\circ$  ( $C=1,0$ , Methanol)

#### Beispiel 35

1. 3,0 g D-Ribose, 2,2 g Cyclopropylmethylamin und 2,5 g 2-Chloräthylisocyanat werden auf die gleiche Weise wie in Beispiel 31-(1) beschrieben, umgesetzt. 4,2 g 1-(2-Chloräthyl)-3-cyclopropylmethyl-3-(D-ribopyranosyl)-harnstoff werden dabei als farblose karamelartige Substanz erhalten.

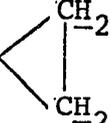
$IR_{\max}^{sauber (neat)}$  ( $cm^{-1}$ ): 3350, 1630, 1530, 1080

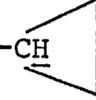
NMR ( $D_2O$ ) $\delta$ : 0,20–0,70 (m, 4H, )

0,90–1,35 (m, 1H,  $-CH$  )

5 2. 3,1 g 1-(2-Chloräthyl)-3-cyclopropylmethyl-3-(D-ribopyranosyl)-harnstoff und 5 g Stickstofftetroxidgas werden auf die gleiche Weise, wie in Beispiel 31-(2) beschrieben, umgesetzt. 3,2 g 1-(2-Chloräthyl)-1-nitroso-3-cyclopropylmethyl-3-(D-ribopyranosyl)-harnstoff werden dabei als gelbe Flüssigkeit erhalten.

$IR_{\max}^{flüssig}$  ( $cm^{-1}$ ): 3450, 1700, 1080

NMR ( $D_2O$ ) $\delta$ : 0,20–0,70 (m, 4H, )

1,00–1,40 (m, 1H,  $-CH$  )

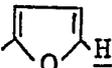
20  $[\alpha]_D^{25} - 8,2^\circ$  ( $C=1,2$ , Methanol)

#### Beispiel 36

1. 3,0 g D-Ribose, 2,8 g Furfurylamin und 2,5 g 2-Chloräthylisocyanat werden auf die gleiche Weise, wie in Beispiel 31-(1) beschrieben, umgesetzt. 4,3 g 1-(2-Chloräthyl)-3-furfuryl-3-(D-ribopyranosyl)-harnstoff werden dabei als farblose karamelartige Substanz erhalten.

$IR_{\max}^{CHCl_3}$  ( $cm^{-1}$ ): 3400, 1650, 1520, 1080

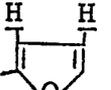
NMR ( $D_2O$ ) $\delta$ : 6,40 (m, 2H, )

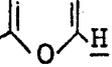
7,45 (m, 1H, )

2. 3,3 g 1-(2-Chloräthyl)-3-furfuryl-3-(D-ribopyranosyl)-harnstoff und 5,0 g Stickstofftetroxidgas werden auf die gleiche Weise, wie in Beispiel 31-(2) beschrieben, umgesetzt. 2,2 g 1-(2-Chloräthyl)-1-nitroso-3-furfuryl-3-(D-ribopyranosyl)-harnstoff werden dabei als gelbes Pulver erhalten.

Schmelzpunkt: 67°C (Zersetzung)

$IR_{\max}^{Nujol}$  ( $cm^{-1}$ ): 3450, 1700, 1070, 1040, 1010

NMR ( $D_2O$ ) $\delta$ : 6,39 (m, 2H, )

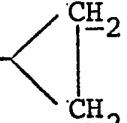
7,44 (m, 1H, )

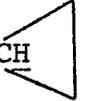
$[\alpha]_D^{22} - 2,8^\circ$  ( $C=0,9$ , Methanol)

#### Beispiel 37

1. 3,0 g D-Xylose, 2,2 g Cyclopropylmethylamin und 2,5 g 2-Chloräthylisocyanat werden auf die gleiche Weise wie in Beispiel 31-(1) beschrieben, umgesetzt. 3,8 g 1-(2-Chloräthyl)-1-cyclopropylmethyl-3-(D-xylopyranosyl)-harnstoff werden dabei als farblose, karamelartige Substanz erhalten.

$IR_{\max}^{Nujol}$  ( $cm^{-1}$ ): 3350, 1640, 1530, 1050

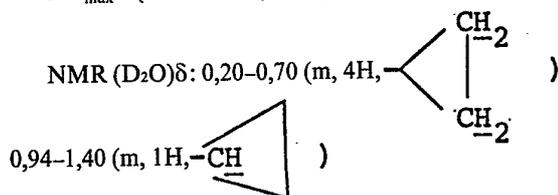
NMR ( $D_2O$ ) $\delta$ : 0,20–0,68 (m, 4H, )

0,86–1,30 (m, 1H,  $-CH$  )

4,98 (d, 1H,  $C_1-H$ )

2. 3,1 g 1-(2-Chloräthyl)-3-cyclopropylmethyl-3-(D-xylopyranosyl)-harnstoff und 5 g Stickstofftetroxidgas werden auf die gleiche Weise, wie in Beispiel 31-(2) beschrieben, umgesetzt. 2,2 g 1-(2-Chloräthyl)-1-nitroso-3-cyclopropylmethyl-3-(D-xylopyranosyl)-harnstoff werden dabei als gelbe karamelartige Substanz erhalten.

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

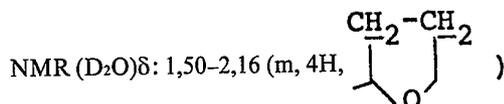


4,18 (t, 2H,  $-\text{N}(\text{NO})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ )  
 $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 11,0^\circ$  (C = 1,5, Methanol)

#### Beispiel 38

1. 3,6 g D-Glucose, 4,5 g Tetrahydrofurfurylamin und 2,5 g 2-Chloräthylisocyanat werden auf die gleiche Weise, wie in Beispiel 31-(1) beschrieben, umgesetzt. 5,2 g 1-(2-Chloräthyl)-3-tetrahydrofurfuryl-3-(D-glucopyranosyl)-harnstoff werden dabei als farblose karamelartige Substanz erhalten.

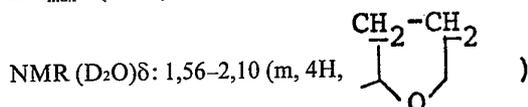
$IR_{\max}^{\text{Nujol}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3350, 1640, 1540, 1070



5,04 (d, 1H, C1-H)

2. 3,7 g 1-(2-Chloräthyl)-3-tetrahydrofurfuryl-3-(D-glucopyranosyl)-harnstoff und 6 g Stickstofftetroxidgas werden auf die gleiche Weise, wie in Beispiel 31-(2) beschrieben, umgesetzt. 1,1 g 1-(2-Chloräthyl)-1-nitroso-3-tetrahydrofurfuryl-3-(D-glucopyranosyl)-harnstoff werden dabei als gelbe karamelartige Substanz erhalten.

$IR_{\max}^{\text{CHCl}_3}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3400, 1695, 1070

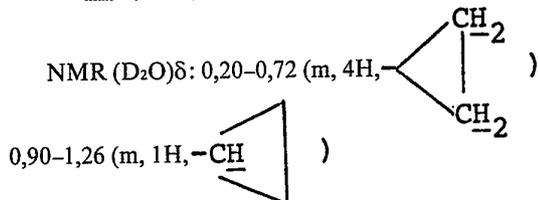


4,20 (t, 2H,  $-\text{N}(\text{NO})\text{CH}_2-$ ), 4,96 (d, 1H, C1-H)  
 $[\alpha]_{\text{D}}^{28} + 21,6^\circ$  (C = 1,0, Methanol)

#### Beispiel 39

1. 3,6 g D-Mannose, 2,2 g Cyclopropylmethylamin und 2,5 g 2-Chloräthylisocyanat werden auf die gleiche Weise, wie in Beispiel 31-(1) beschrieben, umgesetzt. 4,3 g 1-(2-Chloräthyl)-3-cyclopropylmethyl-3-(D-mannopyranosyl)-harnstoff werden dabei als farblose karamelartige Substanz erhalten.

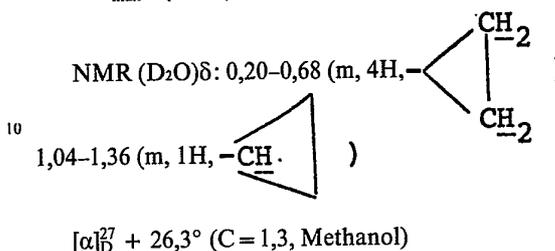
$IR_{\max}^{\text{Nujol}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3350, 1630, 1530, 1060



2. 3,4 g 1-(2-Chloräthyl)-3-cyclopropylmethyl-3-(D-mannopyranosyl)-harnstoff und 5 g Stickstofftetroxidgas werden

auf die gleiche Weise, wie in Beispiel 31-(2) beschrieben, umgesetzt. 2,3 g 1-(2-Chloräthyl)-1-nitroso-3-cyclopropylmethyl-3-(D-mannopyranosyl)-harnstoff werden dabei als gelbe karamelartige Substanz erhalten.

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



#### Beispiel 40

1. 3,7 g 1-(2-Chloräthyl)-3-tetrahydrofurfuryl-3-(D-galactopyranosyl)-harnstoff werden in 15 l Ameisensäure aufgelöst und 2,1 g Natriumnitrit bei  $0^\circ\text{C}$  innerhalb 1 Stunde unter Rühren allmählich zugegeben. Das Gemisch wird weitere 30 Minuten lang bei der gleichen Temperatur gerührt. 100 ml Äther-Hexan (1:1) werden zu dem Reaktionsgemisch zugegeben. Das erhaltene Öl wird mit Äther gewaschen. Daraufhin werden 100 ml Äthylacetat-Methanol (10:1) zu dem genannten Öl zugegeben und die unlöslichen Stoffe durch Filtration entfernt. Das Filtrat wird zur Entfernung des Lösungsmittels eingedampft und der erhaltene Rückstand durch Silikagel-Chromatografie gereinigt (Lösungsmittel: Äthylacetat-Chloroform-Methanol; 5:2:1). 0,9 g 1-(2-Chloräthyl)-1-nitroso-3-tetrahydrofurfuryl-3-(D-galactopyranosyl)-harnstoff werden dabei als gelbe karamelartige Substanz erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{16} + 16,6^\circ$  (C = 1,2, Methanol)

#### Beispiel 41

3,1 g 1-(2-Chloräthyl)-3-cyclopropylmethyl-3-(L-arabinopyranosyl)-harnstoff werden in 15 ml Ameisensäure aufgelöst und 1,5 g Natriumnitrit bei  $0^\circ\text{C}$  innerhalb 1 Stunde unter Rühren langsam zugegeben. Das Gemisch wird eine weitere Stunde lang bei der gleichen Temperatur gerührt. Nach der Reaktion werden 15 ml Äthanol zu dem Reaktionsgemisch zugegeben. Das genannte Gemisch wird mit Kaliumcarbonat unter Eiskühlung neutralisiert. Daraufhin werden 150 ml Äthylacetat zu dem Gemisch zugegeben und die unlöslichen Stoffe durch Filtration entfernt. Das Filtrat wird mit einer wässrigen Natriumbicarbonatlösung gewaschen, getrocknet und zur Entfernung des Lösungsmittels eingedampft. Der auf diese Weise erhaltene Rückstand wird durch Silikagel-Chromatografie (Lösungsmittel: Äthylacetat-Chloroform-Methanol; 5:2:1) gereinigt. 1,5 g 1-(2-Chloräthyl)-1-nitroso-3-cyclopropylmethyl-3-(L-arabinopyranosyl)-harnstoff werden dabei als gelbe karamelartige Substanz erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 54,7^\circ$  (C = 1,2, Methanol)

#### Beispiel 42

3,1 g 1-(2-Chloräthyl)-3-cyclopropylmethyl-3-(D-ribopyranosyl)-harnstoff und 1,5 g Natriumnitrit werden auf die gleiche Weise, wie in Beispiel 41 beschrieben, umgesetzt. 1,6 g 1-(2-Chloräthyl)-1-nitroso-3-cyclopropylmethyl-3-(D-ribopyranosyl)-harnstoff werden dabei als gelbe Flüssigkeit erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 8,2^\circ$  (C = 1,2, Methanol)