



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤① Int. Cl.³: C07 H 13/12
C07 C 127/15



Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

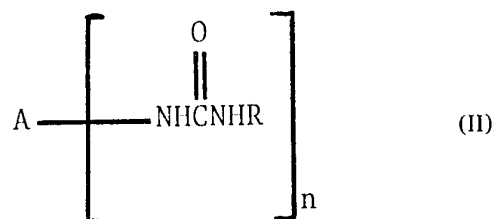
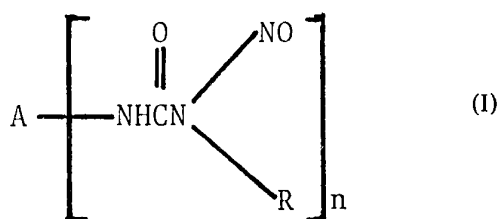
⑪

619 967

⑳① Gesuchsnummer:	10331/75	⑦③ Inhaber:	Tetsuo Suami, Musashino-shi/Tokyo (JP)
⑳② Anmeldungsdatum:	07.08.1975		
⑳③ Priorität(en):	08.08.1974 JP 49-90266 30.10.1974 JP 49-124319 17.03.1975 JP 50-31131	⑦② Erfinder:	Tetsuo Suami, Musashino-shi/Tokyo (JP) Tomoya Machinami, Minami-Saitama-gun/Saitama-ken(JP) Takashi Hisamatsu, Yokohama-shi/Kanagawa-ken (JP)
⑳④ Patent erteilt:	31.10.1980		
④⑤ Patentschrift veröffentlicht:	31.10.1980	⑦④ Vertreter:	Fritz Isler, Patentanwaltsbureau, Zürich

⑤④ **Verfahren zur Herstellung neuer Nitrosoharnstoffderivate.**

⑤⑦ Nitrosoharnstoffderivate der Formel

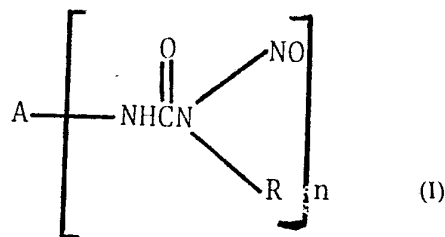


in welcher A eine Glycosylgruppe, einen einwertigen Rest von Methylglucosid, aus welchem die 2-Hydroxygruppe entfernt wurde, einen einwertigen Rest eines Alditols, aus welchem die 2-Hydroxylgruppe entfernt wurde, eine N-substituierte Carbamoyloxylkylgruppe oder eine hydroxysubstituierte Cyclohexylgruppe, wenn n gleich 1 ist oder einen vierwertigen Rest von Ribostamycin, aus welchem die vier Aminogruppen entfernt wurden, wenn n gleich 4 ist, und R eine niedere Akylgruppe oder eine halogensubstituierte niedere Akylgruppe darstellt, wobei R keine Methylgruppe ist, wenn A eine Glucosylgruppe ist, werden erhalten durch Behandlung einer Verbindung der Formel

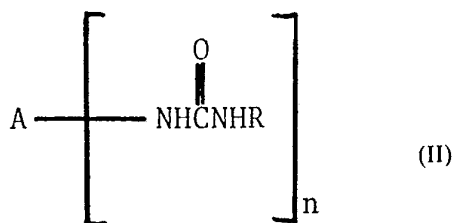
in welcher A, R und n dieselbe Bedeutung wie oben aufweisen, mit einem Nitrosierungsmittel. Die neuen Verbindungen weisen eine hohe Wirksamkeit gegen Leukämie und Tumoren auf bei geringer Toxizität.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von neuen Nitrosoharnstoffderivaten der Formel



in welcher A eine Glycosylgruppe, einen einwertigen Rest von Methylglucosid, aus welchem die 2-Hydroxygruppe entfernt wurde, einen einwertigen Rest eines Alditols, aus welchem die 2-Hydroxylgruppe entfernt wurde, eine N-substituierte Carbamoyloxyalkylgruppe oder eine hydroxysubstituierte Cyclohexylgruppe, wenn n gleich 1 ist oder einen vierwertigen Rest von Ribostamycin, aus welchem die vier Aminogruppen entfernt wurden, wenn n gleich 4 ist, und R eine niedere Alkylgruppe oder eine halogensubstituierte niedere Alkylgruppe darstellt, wobei R keine Methylgruppe ist, wenn A eine Glucosylgruppe ist, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel



in welcher A, R und n dieselbe Bedeutung wie oben aufweisen, mit einem Nitrosierungsmittel umsetzt.

2. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Nitrosierungsmittel ein Alkalimetallnitrit ist.

3. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Nitrosierungsmittel Stickstofftrioxid oder Distickstofftetroxid ist.

4. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Nitrosierung bei einer Temperatur von -10°C bis 30°C durchgeführt wird.

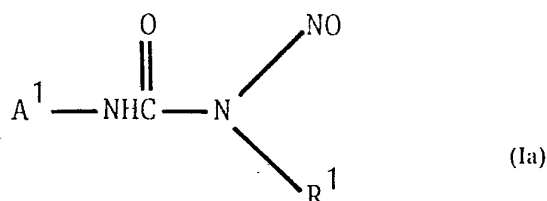
5. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Nitrosierung bei einem pH von 1 bis 3 durchgeführt wird.

6. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Nitrosierung in einem inerten Lösungsmittel durchgeführt wird.

7. Verfahren nach Patentanspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass das inerte Lösungsmittel Wasser, eine niedere Fettsäure oder ein Gemisch davon ist.

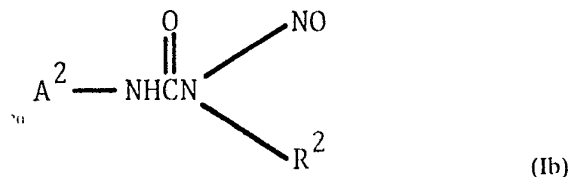
8. Verfahren nach Patentanspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass die niedere Fettsäure Ameisensäure, Essigsäure oder Propionsäure ist.

9. Verfahren nach einem der Patentansprüche 1 bis 8 zur Herstellung von Verbindungen der Formel



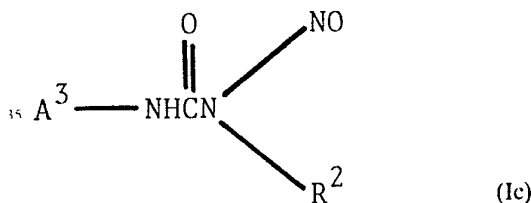
in welcher A^1 die β -D-Glucopyranosylgruppe und R^1 eine Alkylgruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen oder eine halogensubstituierte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellt.

10. Verfahren nach einem der Patentansprüche 1 bis 8, zur Herstellung von Nitrosoharnstoffderivaten der Formel



in welcher A^2 die Mannopyranosylgruppe oder die Galactopyranosylgruppe und R^2 eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder eine halogensubstituierte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellt.

11. Verfahren nach einem der Patentansprüche 1 bis 8 zur Herstellung von Nitrosoharnstoffderivaten der Formel

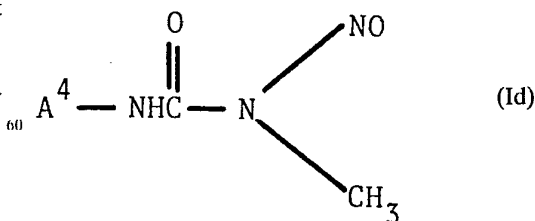


in welcher A^3 eine Glycosylgruppe oder eine hydroxysubstituierte Cyclohexylgruppe und R^2 eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder eine halogensubstituierte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellt.

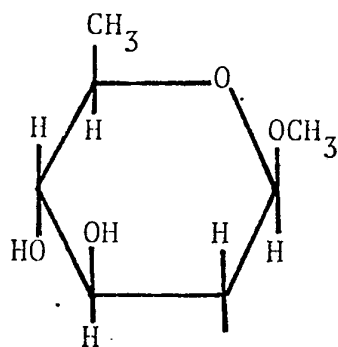
12. Verfahren nach Patentanspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass die Glycosylgruppe die Arabinosyl-, Xylosyl-, Lyxosyl-, Talosyl-, Idosyl-, Gulosyl-, Altrosyl- oder Allosylgruppe ist.

13. Verfahren nach Patentanspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass die hydroxysubstituierte Cyclohexylgruppe eine Mono-, Di-, Tri- oder Tetrahydroxycyclohexylgruppe ist.

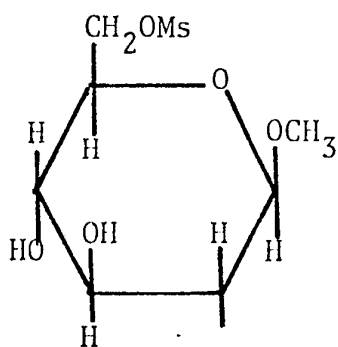
14. Verfahren nach einem der Patentansprüche 1 bis 8 zur Herstellung von Nitrosoharnstoffderivaten der Formel



in welcher A^4 die Mannopyranosylgruppe, den Methyl-2,6-dideoxy-glucopyranosidrest der Formel

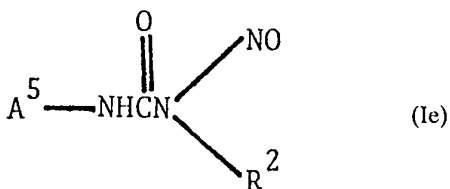


oder den Methyl-2-deoxy-6-O-mesyl- β -D-glucopyranosidrest der Formel



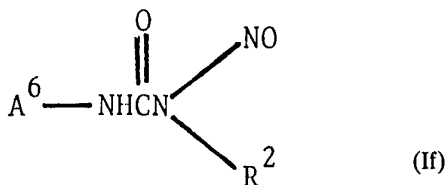
in welcher Ms die Mesylgruppe bedeutet, darstellt.

15. Verfahren nach einem der Patentansprüche 1 bis 8 zur Herstellung von Nitrosoharnstoffderivaten der Formel



in welcher A^5 die Pentahydroxycyclohexylgruppe und R^2 eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder eine halogensubstituierte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellt.

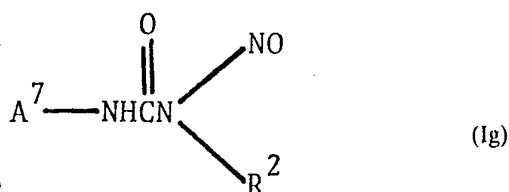
16. Verfahren nach einem der Patentansprüche 1 bis 8 zur Herstellung von Nitrosoharnstoffderivaten der Formel



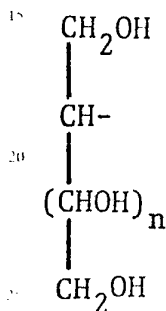
in welcher A^6 eine Glycosylgruppe, abgeleitet von einem Disaccharid und R^2 eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder eine halogensubstituierte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellt.

17. Verfahren nach Patentanspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass die Glycosylgruppe die Maltosyl-, Lactosyl-, Sucrosyl-, Cellobiosyl-, Trehalosyl-, Gentiobiosyl-, Melibiosyl-, Turanosyl-, Sophorosyl- oder Isosucrosylgruppe ist.

18. Verfahren nach einem der Patentansprüche 1 bis 8 zur Herstellung von Nitrosoharnstoffderivaten der Formel



in welcher A^7 einen einwertigen Rest von Alditol, aus welchem die 2-Hydroxygruppe entfernt wurde und welcher die Formel

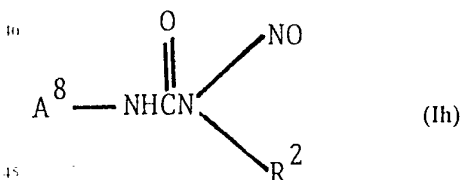


aufweist, in welcher n null oder eine ganze Zahl von 1 bis 3 bedeutet und R^2 eine halogensubstituierte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellt.

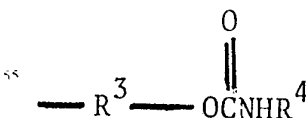
19. Verfahren nach Patentanspruch 18, dadurch gekennzeichnet, dass der einwertige Rest von Alditol ein Rest von Tritol, Tetritol, Pentitol oder Hexitol ist.

20. Verfahren nach einem der Patentansprüche 1 bis 8 zur Herstellung von Nitrosoharnstoffderivaten der Formel

(Form 1h)

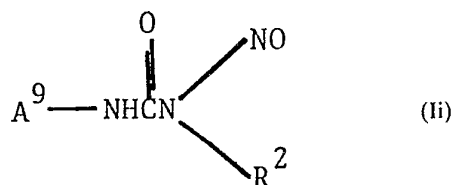


in welcher A^8 eine N-substituierte Carbamoyloxyalkylgruppe der Formel



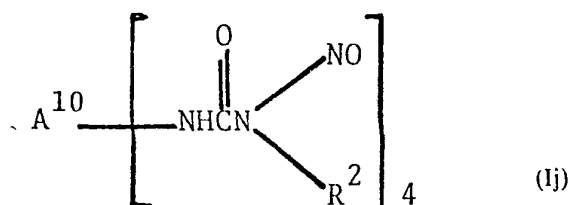
in welcher R^3 eine Alkylgruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen und R^4 eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder eine halogensubstituierte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, und R^2 eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder eine halogensubstituierte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellt.

21. Verfahren nach einem der Patentansprüche 1 bis 8 zur Herstellung von Nitrosoharnstoffderivaten der Formel

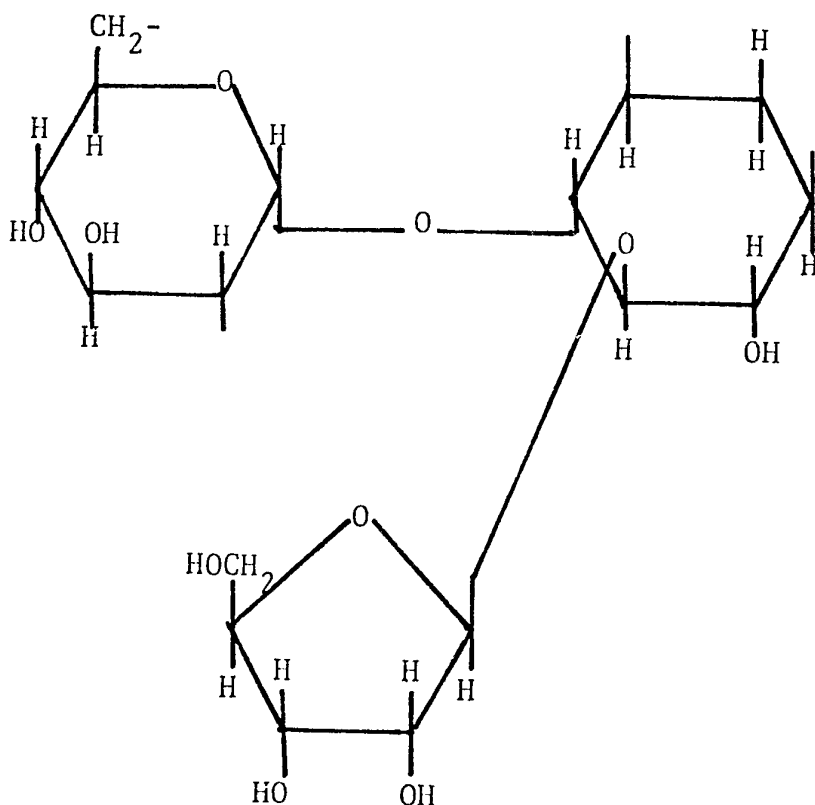


in welcher A^9 die 6-Deoxy-glucopyranosylgruppe und R^2 eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder eine halogensubstituierte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeuten.

22. Verfahren nach einem der Patentansprüche 1 bis 8 zur Herstellung von Nitrosoharnstoffderivaten der Formel



in welcher A^{10} einen vierwertigen Rest von Ribostamycin der Formel



und R^2 eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder eine halogensubstituierte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellt.

23. Verfahren nach einem der Patentansprüche 1 bis 8 zur Herstellung von 1-Äthyl-3-(β-D-glucopyranosyl)-1-nitrosoharnstoff, 1-(β-D-Glucopyranosyl)-3-nitroso-3-n-propylharnstoff, 1-n-Butyl-3-(β-D-glucopyranosyl)-1-nitrosoharnstoff oder 1-(2-Chloräthyl)-3-(β-D-glucopyranosyl)-1-nitrosoharnstoff.

24. Verfahren nach einem der Patentansprüche 1 bis 8 zur Herstellung von 1-(2-Chloräthyl)-3-(β-D-mannopyranosyl)-1-nitrosoharnstoff oder 1-(2-Chloräthyl)-3-(β-D-galactopyranosyl)-1-nitrosoharnstoff.

25. Verfahren nach einem der Patentansprüche 1 bis 8 zur Herstellung von 1-Methyl-1-nitroso-3-(β-D-xylopyranosyl)-harnstoff, 1-(2-Chloräthyl)-1-nitroso-3-(β-D-xylopyranosyl)-harnstoff, 1-(1,3/2N-Dihydroxycyclohexyl)-3-methyl-3-nitrosoharnstoff oder 1-(2-Chloräthyl)-3-(1,3/2N-dihydroxycyclohexyl)-1-nitrosoharnstoff.

26. Verfahren nach einem der Patentansprüche 1 bis 8 zur Herstellung von 1-(β-D-Mannopyranosyl)-3-methyl-1-nitrosoharnstoff, Methyl-2,6-dideoxy-2-(N'-methyl-N'-nitrosoureido)-β-D-glucopyranosid oder Methyl-2-deoxy-6,0-mesyl-2-(N'-methyl-N'-nitrosoureido)-β-D-glucopyranosid.

27. Verfahren nach einem der Patentansprüche 1 bis 8 zur Herstellung von 1-(2-Chloräthyl)-1-nitroso-3-(1N,3,5/2,4,6-pentahydroxycyclohexyl)-harnstoff.

28. Verfahren nach einem der Patentansprüche 1 bis 8 zur Herstellung von 1-(β-D-Maltosyl)-3-methyl-3-nitrosoharnstoff, 1-(2-Chloräthyl)-3-(β-maltosyl)-1-nitrosoharnstoff, 1-(β-D-Lactosyl)-3-methyl-3-nitrosoharnstoff oder 1-(2-Chloräthyl)-3-(β-D-lactosyl)-1-nitrosoharnstoff.

29. Verfahren nach einem der Patentansprüche 1 bis 8 zur Herstellung von N-Carbamoyl-N'-(2-chloräthyl)-N'-nitroso-D-glucosaminol oder N-Carbamoyl-N'-(2-chloräthyl)-N'-nitroso-D-galactosaminol.

30. Verfahren nach einem der Patentansprüche 1 bis 8 zur Herstellung von (N-Carbamoyl-N'-methyl-N'-nitroso)-(O-carbamoyl-N-methyl)-äthanolamin oder [N-Carbamoyl-N'-(2-

chloräthyl)-N'-nitrosol]-(O-carbamoyl-N-2-chloräthyl)-äthanolamin.

31. Verfahren nach einem der Patentansprüche 1 bis 8 zur Herstellung von 1-(6-Deoxy- β -D-glucopyranosyl-3-methyl)-3-nitrosoharnstoff oder 1-(2-Chloräthyl)-3-(6-deoxy- β -D-glucopyranosyl)-1-nitrosoharnstoff.

32. Verfahren nach einem der Patentansprüche 1 bis 8 zur Herstellung von Tetra-N-(N'-methyl-N'-nitroso)-carbamoyl-ribostamycin oder Tetra-N-[N'-(2-chloräthyl)-N'-nitroso]-carbamoyl-ribostamycin.

33. Verbindung der Formel I, hergestellt nach dem Verfahren gemäss Patentanspruch 1.

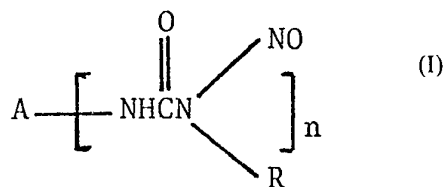
34. Verbindung nach Patentanspruch 33, hergestellt nach einem der Patentansprüche 2 bis 32.

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung von neuen Nitrosoharnstoffderivaten, welche eine hohe Aktivität gegen Leukämie und Tumoren sowie eine niedere Toxizität aufweisen und daher sehr nützlich sind für die therapeutische Behandlung von Leukämie und Tumoren.

Es wurden bereits zahlreiche Verbindungen vorgeschlagen, welche eine hemmende Wirkung gegen Leukämie und Tumoren ausüben, welche jedoch bezüglich der Höhe der Aktivität und/oder der Toxizität nicht zu befriedigen vermochten.

Es wurde nun gefunden, dass gewisse neue Nitrosoharnstoffderivate, wie sie weiter unten definiert werden, eine überraschend hohe hemmende Wirkung gegen Leukämie und Tumoren aufweisen, während ihre Toxizität sehr gering ist, wie in in vivo-Untersuchungen nachgewiesen werden konnte.

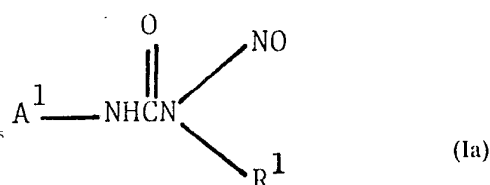
Ziel der vorliegenden Erfindung ist daher die Beschaffung neuer Nitrosoharnstoffderivate der Formel



in welcher A eine Glycosylgruppe, ein einwertiger Rest von Methylglucosid, aus welchem die 2-Hydroxygruppe entfernt wurde, ein einwertiger Rest von Alditol, aus welchem die 2-Hydroxygruppe entfernt wurde, eine N-substituierte Carbamoyloxyalkylgruppe oder eine hydroxysubstituierte Cyclohexylgruppe darstellt, wenn n gleich 1 ist, oder A einen vierwertigen Rest von Ribostamycin, aus welchem die vier Aminogruppen entfernt wurden, bedeutet, wenn n gleich 4 ist, und R eine niedere Alkylgruppe oder eine halogensubstituierte niedere Alkylgruppe darstellt, wobei R keine Methylgruppe bedeutet, wenn A die Glucosylgruppe bedeutet.

Wenn A eine Glucosylgruppe ist, kann diese nicht nur von einem Monosaccharid, sondern auch von einem Disaccharid abgeleitet sein und kann in Form eines Deoxyderivates vorliegen. Ebenso, wenn A einen einwertigen Rest von Methylglucosid darstellt, kann dieser in Form eines Deoxyderivates vorliegen.

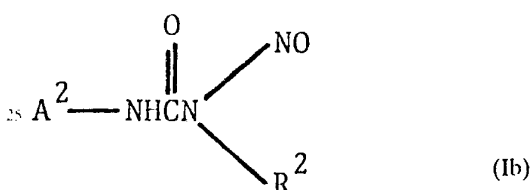
Von den neuen Nitrosoharnstoffderivaten der Formel I entspricht eine erste Gruppe von bevorzugten Verbindungen der Formel Ia



in welcher A¹ die β -D-Glucopyranosylgruppe und R¹ eine Alkylgruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen oder eine halogensubstituierte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet.

Typische Beispiele von Verbindungen der Formel Ia sind: 1-Äthyl-3-(β -D-glucopyranosyl)-1-nitrosoharnstoff; 1-(β -D-Glucopyranosyl)-3-nitroso-3-n-propylharnstoff; 1-n-Butyl-3-(β -D-glucopyranosyl)-1-nitrosoharnstoff, und 1-(2-Chloräthyl)-3-(β -D-glucopyranosyl)-1-nitrosoharnstoff.

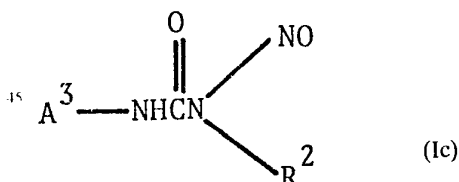
Die zweite Gruppe bevorzugter Verbindungen der Formel I wird durch die Formel Ib dargestellt:



in welcher A² eine Mannopyranosylgruppe oder eine Galactopyranosylgruppe und R² eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder eine halogensubstituierte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellt.

Typische Beispiele von Verbindungen der Formel Ib umfasst: 1-(2-Chloräthyl)-3-(β -D-mannopyranosyl)-1-nitrosoharnstoff, und 1-(2-Chloräthyl)-3-(β -D-galactopyranosyl)-1-nitrosoharnstoff.

Die dritte Gruppe bevorzugter Verbindungen der Formel I wird durch die Formel Ic dargestellt:



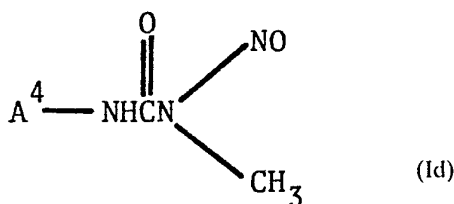
in welcher A³ eine Glycosylgruppe oder eine hydroxysubstituierte Cyclohexylgruppe und R² eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder eine halogensubstituierte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellt.

In den Verbindungen der Formel Ic kann die Glycosylgruppe z. B. die Arabinosyl-, Xylosyl-, Lyxosyl-, Talosyl-, Idosyl-, Gulosyl-, Altrosyl- oder Allosylgruppe sein, und die hydroxysubstituierte Cyclohexylgruppe kann z. B. eine Monohydroxycyclohexylgruppe sein, wie die 2-, 3- oder 4-Hydroxycyclohexylgruppe, eine Dihydroxycyclohexylgruppe, wie die 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dihydroxycyclohexylgruppe, eine Trihydroxycyclohexylgruppe, wie die 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 3,4,5- oder 3,4,6-Trihydroxycyclohexylgruppe oder eine Tetrahydroxycyclohexylgruppe, wie die 2,3,4,5-, 2,3,4,6-, oder 2,3,5,6-Tetrahydroxycyclohexylgruppe.

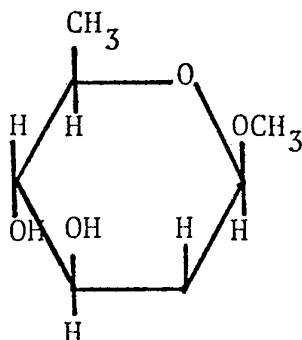
Typische Beispiele von Verbindungen der Formel Ic umfasst: 1-Methyl-1-nitroso-3-(β -D-xylopyranosyl)-harnstoff; 1-(2-Chloräthyl)-1-nitroso-3-(β -D-xylopyranosyl)-harnstoff;

1-(1,3/2N-Dihydroxycyclohexyl)-3-methyl-3-nitrosoharnstoff, und
1-(2-Chloräthyl)-3-(1,3/2N-dihydroxycyclohexyl)-1-nitrosoharnstoff.

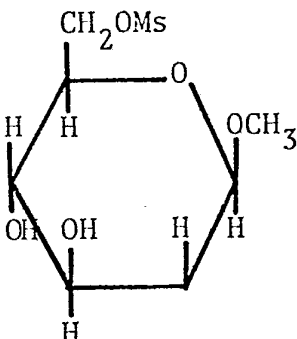
Die vierte Gruppe bevorzugter Verbindungen der Formel I wird durch die Formel Id dargestellt:



in welcher A⁴ die Mannopyranosylgruppe, den Methyl-2,6-dideoxy-glucopyranosidrest der Formel



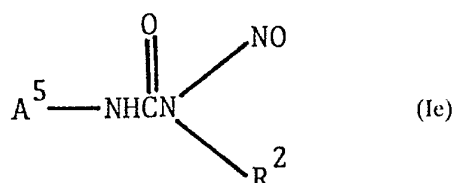
oder den Methyl-2-deoxy-6-O-mesyl-β-D-glucopyranosidrest der Formel



in welcher Ms die Mesylgruppe bedeutet, darstellt.

Typische Beispiele der Formel Id umfassen:
1-(β-D-Mannopyranosyl)-3-methyl-3-nitrosoharnstoff;
Methyl-2,6-dideoxy-2-(N'-methyl-N'-nitrosoureido)-β-D-glucopyranosid, und
Methyl-2-deoxy-6-O-mesyl-2-(N'-methyl-N'-nitrosoureido)-β-D-glucopyranosid.

Die fünfte Gruppe bevorzugter Verbindungen der Formel I entspricht der Formel Ie:

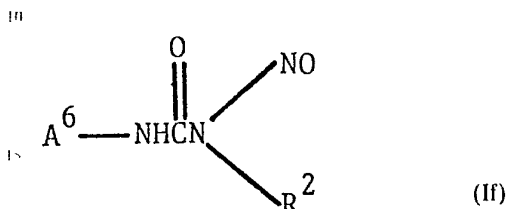


6

in welcher A⁵ die Pentahydroxycyclohexylgruppe und R² eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder eine halogensubstituierte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellt.

Ein typisches Beispiel von Verbindungen der Formel Ie ist: 1-(2-Chloräthyl)-1-nitroso-3-(1N,3,5/2,4,6-pentahydroxycyclohexyl)-harnstoff.

Die sechste Gruppe von bevorzugten Verbindungen der Formel I entspricht der Formel If:

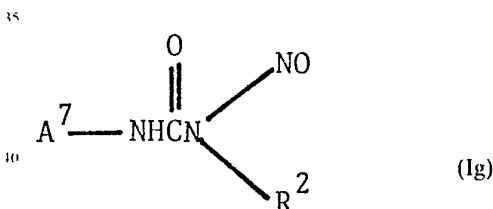


in welcher A⁶ eine von Biase abgeleitete Glycosylgruppe und R² eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder eine halogensubstituierte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellt.

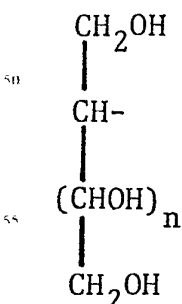
Als Glycosylgruppe, welche von Biase abgeleitet ist, kann die Maltosyl-, Lactosyl-, Sucrosyl-, Cellobiosyl-, Trehalosyl-, Gentiobiosyl-, Melibiosyl-, Turanosyl-, Sophorosyl- oder Isosucrosylgruppe genannt werden.

Typische Beispiele von Verbindungen der Formel If um 1-(β-D-Maltosyl)-3-methyl-3-nitrosoharnstoff;
1-(2-Chloräthyl)-3-(β-D-maltosyl)-1-nitrosoharnstoff;
1-(β-D-Lactosyl)-3-methyl-3-nitrosoharnstoff, und
1-(2-Chloräthyl)-3-(β-D-lactosyl)-1-nitrosoharnstoff.

Die siebente Gruppe von bevorzugten Verbindungen der Formel I entspricht der Formel Ig:



in welcher A⁷ einen einwertigen Alditolrest, aus welchem die 2-Hydroxygruppe entfernt wurde und welcher die Formel:



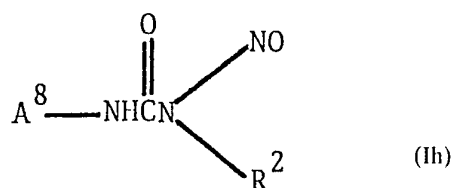
aufweist, in welcher n null oder eine ganze Zahl von 1 bis 3 bedeutet, und R² eine halogensubstituierte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellt.

Der einwertige Alditolrest als A⁷ kann von Tritol, Tetritol, Pentitol oder Hexitol abgeleitet sein.

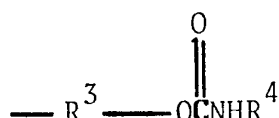
Typische Beispiele von Verbindungen der Formel Ig umfassen:
N-Carbamoyl-N'-(2-chloräthyl)-N'-nitroso-D-glucosaminol, und

N-Carbamoyl-N'-(2-chloräthyl)-N'-nitroso-D-galactosaminol.

Die achte Gruppe von bevorzugten Verbindungen der Formel I entspricht der Formel Ih:



in welcher A⁸ eine N-substituierte Carbamoyloxylakylgruppe der Formel



in welcher R³ eine Alkylengruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen und R⁴ eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder eine halogensubstituierte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist, und R² eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder eine halogensubstituierte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellt.

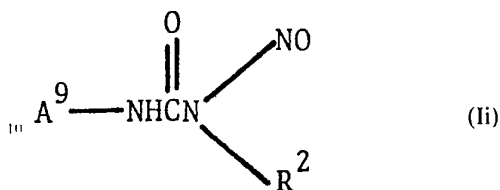
Als Alkylengruppe R³ kann die Äthylen-, Trimethylen-, Propylen-, Tetramethylen-, 1,2-Dimethyläthylen-, Pentamethylen-, 1-Methyltetramethylen-, 2-Methyltetramethylen-, 1,2-Dimethyltrimethylen- und 1,3-Dimethyltrimethylengruppe genannt werden.

Typische Beispiele von Verbindungen der Formel Ih umfassen:

(N-Carbamoyl-N'-methyl-N'-nitroso)-(O-carbamoyl-methyl)-äthanolamin, und

[N-Carbamoyl-N'-(2-chloräthyl)-N'-nitroso]-(O-carbamoyl-N'-2-chloräthyl)-äthanolamin.

Die neunte Gruppe von bevorzugten Verbindungen der Formel I wird durch die Formel Ii dargestellt:



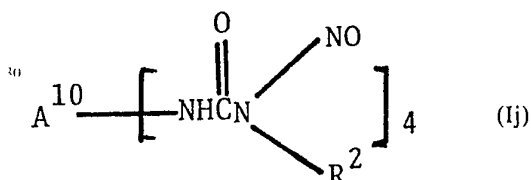
in welcher A⁹ die 6-Deoxy-glucopyranosylgruppe und R² eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder eine halogensubstituierte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellt.

Typische Beispiele von Verbindungen der Formel Ii sind:

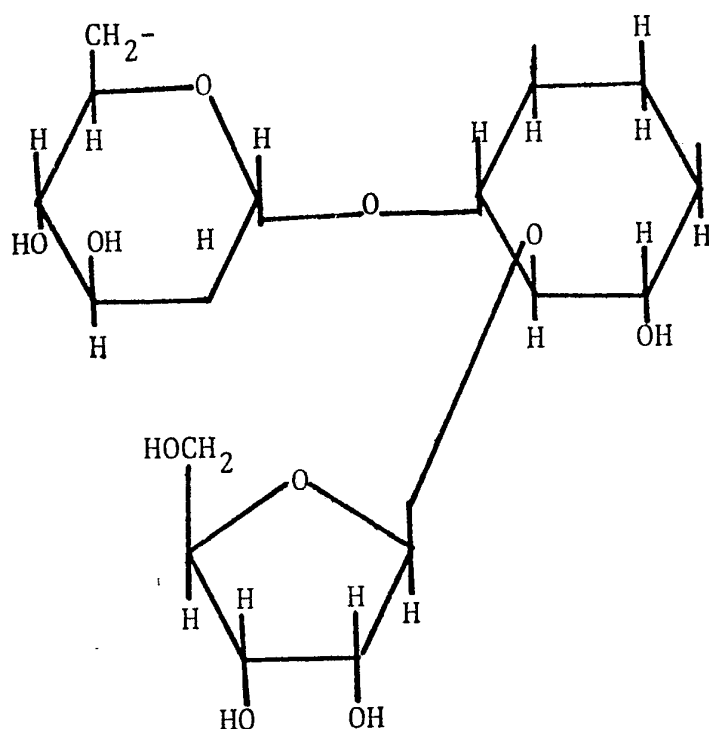
1-(6-Deoxy-β-D-glucopyranosyl)-3-methyl-3-nitrosoharnstoff, und

1-(2-Chloräthyl)-3-(6-deoxy-β-D-glucopyranosyl)-1-nitrosoharnstoff.

Die zehnte Gruppe von bevorzugten Gruppen der Formel I ist durch die Formel Ij dargestellt:



in welcher A¹⁰ einen vierwertigen Rest von Ribostamycin der Formel



und R² eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder eine halogensubstituierte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellt.

Typische Beispiele von Verbindungen der Formel Ij umfassen:

Tetra-N-(N'-methyl-N'-nitroso)-carbamoyl-ribostamycin, und Tetra-N-[N'-(2-chloräthyl)-N'-nitroso]-carbamoyl-ribostamycin.

Die neuen Nitrosoharnstoffderivate der Formel I erwiesen sich als hochaktiv bei der Hemmung von Leukämie und Tumoren bei niedriger Toxizität.

Diese Verbindungen lassen sich daher zu nützlichen pharmazeutischen Präparaten verarbeiten, welche ein Nitrosoharnstoffderivat der Formel I zusammen mit einem pharmazeutischen Träger oder Verdünner enthalten.

Das pharmazeutische Präparat kann in jeder bekannten Form vorliegen. Die Natur des Präparates und des verwendeten pharmazeutischen Trägers oder Verdünners hängt selbstverständlich von der vorgesehenen Verabreichungsart ab, z. B. oral oder parenteral. Im allgemeinen kann das Präparat in einer für die Injektion oder die orale Verabreichung geeigneten Form vorliegen, z. B. in Form von Ampullen, Kapseln, Tabletten, Pulver, Granulat und dergleichen.

Zur Behandlung von Leukämie und Tumoren bei Menschen und Tieren wird den Patienten eine therapeutisch wirksame Menge einer Nitrosoharnstoffverbindung der Formel I in geeigneten Zeitabständen verabreicht. Die verabreichte Menge des Nitrosoharnstoffderivates hängt von der jeweils verwendeten Verbindung, der Zusammensetzung des Präparates, der Verwendungsart und der Verabreichungsart und anderen Faktoren ab. So werden vom Fachmann zahlreiche Faktoren berücksichtigt werden, welche die Wirkung des Arzneimittels modifizieren können, wie beispielsweise Alter, Körpergewicht, Geschlecht, Diät, Zeit der Verabreichung, Weg der Verabreichung, Geschwindigkeit von Stoffwechsel oder Excretion, Arzneimittelkombination, Empfindlichkeiten und Grad oder Zustand der Krankheit. Die optimale Verabreichungsdosis unter den jeweils gegebenen Bedingungen kann vom Fachmann unter Verwendung üblicher Untersuchungsmethoden ohne weiteres festgestellt werden.

Die chemotherapeutische Wirksamkeit einer Vielzahl der Nitrosoharnstoffderivate der Formel I gegen Leukemia L1210 bei Mäusen wurde nach folgender Methode untersucht:

Untersuchte Verbindungen

Verbindung No.	Name
1	1-(2-Chloräthyl)-3-(β-D-glucopyranosyl)-1-nitrosoharnstoff
2	1-(2-Chloräthyl)-3-(β-D-mannopyranosyl)-1-nitrosoharnstoff
3	1-(2-Chloräthyl)-1-nitroso-3-(β-D-xylopyranosyl)-harnstoff
4	1-(2-Chloräthyl)-3-(1,3/2N-dihydroxycyclohexyl)-1-nitrosoharnstoff
5	1-(2-Chloräthyl)-1-nitroso-3-(1N,3,5/2,4,6-pentahydroxycyclohexyl)-harnstoff
6	Methyl-2,6-dideoxy-2-(N'-methyl-N'-nitroso-ureido)-β-D-glucopyranosid
7	1-(2-Chloräthyl)-3-(β-D-galactopyranosyl)-1-nitrosoharnstoff
8	1-(2-Chloräthyl)-3-(β-D-lactosyl)-1-nitrosoharnstoff
9	N-Carbamoyl-N'-(2-chloräthyl)-N'-nitroso-D-glucosaminol
10	«Daunomycin» (Vergleichssubstanz 1)

- 11 1-(β-D-Glucopyranosyl)-3-methyl-3-nitroso-harnstoff (Vergleichssubstanz 2)
- 12 N-Carbamoyl-N'-methyl-N'-nitroso-D-glucosaminol (Vergleichssubstanz 3)

Versuchstiere

- A BDF₁-Mäuse (etwa 6 Wochen alt; Körpergewicht: 22 ± 1 g); jede Untersuchungsgruppe bestand aus 2 männlichen Mäusen.
- 10 B BDF₁-Mäuse (etwa 7 Wochen alt; Körpergewicht: 21 ± 2 g); jede Untersuchungsgruppe bestand aus 3 männlichen Mäusen.
- C BDF₁-Mäuse (etwa 7 Wochen alt; Körpergewicht: 22 ± 2 g); jede Untersuchungsgruppe bestand aus 2 männlichen Mäusen.
- 15 D BDF₁-Mäuse (etwa 6 Wochen alt; Körpergewicht 21 ± 2 g); jede Untersuchungsgruppe bestand aus 3 männlichen Mäusen.
- E BDF₁-Mäuse (etwa 6 Wochen alt; Körpergewicht: 20 ± 1 g); jede Untersuchungsgruppe bestand aus 3 weiblichen Mäusen.
- 20 F BDF₁-Mäuse (etwa 6 Wochen alt; Körpergewicht: 21 ± 1 g); jede Untersuchungsgruppe bestand aus 3 männlichen Mäusen.
- 25

Tumorzellen, welche für die Untersuchungen eingepflegt wurden

- A Zellen von Leukemia L1210 (2,1 × 10⁶-Zellen/0,05 ml/Maus) wurden intraperitoneal eingepflegt.
- 30 B Zellen von Leukemia L1210 (1,9 × 10⁶-Zellen/0,05 ml/Maus) wurden intraperitoneal eingepflegt.
- C Zellen von Leukemia L1210 (1,2 × 10⁶-Zellen/0,05 ml/Maus) wurden intraperitoneal eingepflegt.
- 35

Testverfahren

- A Die zu untersuchende Verbindung wurde in einer physiologischen Kochsalzlösung aufgelöst und intraperitoneal in einem Volumen von 0,1 ml/Maus verabreicht. Die Verabreichung erfolgte einmal pro Tag während drei Tagen, erstmals 24 Stunden nach der intraperitonealen Einimpfung der L1210-Zellen. Die Wirkung der zu untersuchenden Verbindung wurde anhand der überlebten Tage der Mäuse, der prozentualen Zunahme der Lebensdauer und der anatomischen Befunde einschliesslich dem Volumen der Ascites festgestellt.
- 40 B Dasselbe Verfahren wie unter A, jedoch wurde die Verabreichung des Arzneimittels während 5 Tagen fortgesetzt.
- 50 C Dasselbe Verfahren wie unter A, jedoch wurde die zu untersuchende Verbindung in 0,5%iger CMC-Lösung suspendiert und die Verabreichung des Arzneimittels während 5 Tagen fortgesetzt.
- 55 D Dasselbe Verfahren wie unter A, jedoch wurde die zu untersuchende Verbindung in destilliertem Wasser zu Injektionszwecken aufgelöst.

Die Resultate der Untersuchungen sind in der Tabelle zusammengestellt. Die prozentuale Zunahme der Lebensdauer (ILS) wurde wie folgt berechnet:

$$\text{Prozentuale Zunahme der Lebensdauer (ILS)} = \frac{T-C}{C} \times 100$$

- T: Die durchschnittlichen überlebten Tage der behandelten Tiere.
- 65 C: Die durchschnittlichen überlebten Tage der unbehandelten Kontrolltiere.

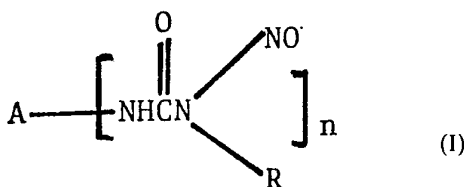
Tabelle

Verbin- dung Nr.	Ver- suchs- tiere	Tu- mor	Test- ver- fahren	Dosis- mg/kg	Überlebte Tage Behandelt/Kontrolle	ILS %	Ascites-Volumen Behandelt/Kontrolle
1	A	A	A	10	95,9 / 9,3	931,1	0 / 4,7
				8	95,9 / 9,3	931,1	0 / 4,7
				6,25	>40,1 / 9,3	>331,2	0 / 4,7
				5	15,3 / 9,3	64,5	1,5 / 4,7
				4	40,3 / 9,3	333,3	0 / 4,7
				2	15,3 / 9,3	64,5	2,5 / 4,7
				1	12,9 / 9,3	38,7	5,0 / 4,7
				0,5	12,5 / 9,3	34,4	4,2 / 4,7
				0,2	12,0 / 9,3	29,0	4,2 / 4,7
				8	18,3 / 9	103,3	0 / 2,8
2	D	A	A	4	15,0 / 9	66,7	1,2 / 2,8
				2	14,7 / 9	63,0	1,2 / 2,8
				1	13,7 / 9	51,9	2,3 / 2,8
				0,5	13,0 / 9	44,4	3,0 / 2,8
3	D	A	A	16	9,0 / 11,0	-18,2	0 / 3,0
				8	>60,0 / 11,0	>445,5	0 / 3,0
				4	>60,0 / 11,0	>445,5	0 / 3,0
				2	>24,0 / 11,0	>118,2	0 / 3,0
				1	17,0 / 11,0	54,5	0 / 3,0
4	B	B	A	16	13,0 / 10,3	26,2	0 / 2,7
				8	>59,3 / 10,3	>475,7	0 / 2,7
				4	>60,0 / 10,3	>482,5	0 / 2,7
				2	22,0 / 10,3	113,6	0,8 / 2,7
5	A	A	A	30	11,6 / 9,7	19,6	0 / 1,5
				20	>61,1 / 9,7	>529,9	0 / 1,5
				10	15,5 / 9,7	59,8	0 / 1,5
				8	16,0 / 9,7	64,9	2,5 / 1,5
				6	14,0 / 9,7	44,3	2,0 / 1,5
				4	13,0 / 9,7	34,0	2,8 / 1,5
				2	12,5 / 9,7	28,9	4,0 / 1,5
				1	12,0 / 9,7	23,7	4,5 / 1,6
6	C	C	B	300	13,0 / 8,5	52,9	0,3 / 4,0
				200	15,1 / 8,5	77,6	2,0 / 4,0
7	B	B	A	10	18,7 / 9,3	101,1	0 / 3,7
				8	>47,0 / 9,3	>405,4	0 / 3,7
				4	>47,0 / 9,3	>405,4	0 / 3,7
				2	14,7 / 9,3	58,1	0,8 / 3,7
				1	18,5 / 9,3	98,9	4,6 / 3,7
8	E	A	A	10	>47,0 / 9,7	>384,5	0 / 4,2
				5	14,3 / 9,7	47,4	1,0 / 4,2
				2,5	12,5 / 9,7	28,9	3,3 / 4,2
9	F	B	A	16	>53,7 / 10,7	>401,8	0 / 2,5
				8	18,0 / 10,7	68,2	0 / 2,5
10	C ^A	C	C	2	13,6 / 8,5	60,0	
				1	12,6 / 8,5	48,3	
				0,5	12,8 / 8,5	50,6	
				0,25	10,2 / 8,5	20,0	
11	D	A	A	200	16,6 / 8,0	107,5	1,4 / 3,1
				150	14,1 / 8,0	83,4	1,9 / 3,1
				100	13,9 / 8,0	80,7	4,6 / 3,1
				50	12,0 / 8,0	55,6	2,8 / 3,1
12	F	B	D	400	13,4 / 10,7	25,0	3,4 / 2,5
				200	15,0 / 10,7	40,0	4,0 / 2,5
				100	13,9 / 10,7	30,0	3,0 / 2,5

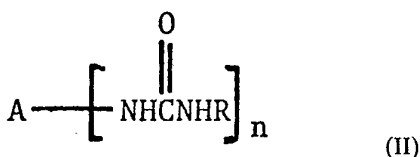
Aus den Untersuchungsergebnissen aus der Tabelle ist klar ersichtlich, dass die neuen Nitrosoharnstoffderivate der Formel I eine beträchtliche Erhöhung der Lebensdauer bei der therapeutischen Behandlung der Leukämie im Vergleich mit «Dau-nomycin» ergibt, welches klinisch für die Behandlung der Leukämie verwendet wurde, und dass sie keine oder nur eine geringe Akkumulation von Ascites aufwiesen. Die neuen Nitrosoharnstoffderivate zeichnen sich ferner durch ihre niedrige Toxizität aus, wodurch sie für die praktische Anwendung zur Behandlung von Leukämie und Tumorerkrankungen bestens geeignet sind. Beispielsweise ergab ein typisches Nitrosoharnstoffderivat, nämlich 1-(2-Chloräthyl)-3-(β-D-glucopyranosyl)-1-nitrosoharnstoff einen LD₅₀-Wert von etwa 25 mg/kg bei intraperitonealer Verabreichung an BDF₁-Mäusen.

Die neuen Nitrosoharnstoffderivate der Formel I lassen sich durch Nitrosierung der entsprechenden Harnstoffderivate erhalten.

Das erfindungsgemässe Verfahren zur Herstellung von Nitrosoharnstoffderivaten der Formel:



in welcher A eine Glycosylgruppe, einen einwertigen Rest eines Methylglucosides, aus welchem die 2-Hydroxygruppe entfernt wurde, einen einwertigen Rest von Alditol, aus welchem die 2-Hydroxygruppe entfernt wurde, eine N-substituierte Carbamoyloxyalkylgruppe oder eine hydroxysubstituierte Cyclohexylgruppe, wenn n gleich 1 ist, oder einen vierwertigen Rest von Ribostamycin, aus welchem die vier Aminogruppen entfernt wurden, wenn n gleich 4 ist, und R eine niedere Alkylgruppe oder eine halogensubstituierte niedere Alkylgruppe darstellt, wobei R keine Methylgruppe ist, wenn A die Glucosylgruppe darstellt, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel



in welcher A, R und n die obige Bedeutung aufweisen, mit einem Nitrosierungsmittel umgesetzt.

In diesem Verfahren kann die Nitrosierungsreaktion auf an sich bekannte Weise durchgeführt werden, indem man als Nitrosierungsmittel ein Alkalimetallnitrit, Stickstofftrioxid, Distickstofftetroxid und dergleichen verwendet. Vorzugsweise ist das Alkalimetallnitrit Natrium- oder Kaliumnitrit. Die Reaktion kann üblicherweise bei einer Temperatur von etwa -10 bis 30° C und vorzugsweise unter sauren Bedingungen, z. B. einem pH von etwa 1 bis 3 durchgeführt werden. Unter diesen Bedingungen beträgt die Reaktionszeit zweckmässigerweise etwa 1 bis 12 Stunden. Als Reaktionsmedium kann Wasser, eine niedere Fettsäure, wie Ameisensäure, Essigsäure oder Propionsäure oder ein Gemisch davon mit Vorteil verwendet werden.

Nach Beendigung der Nitrosierungsreaktion kann das Reaktionsprodukt, falls erwünscht, auf übliche Weise gereinigt werden, z. B. unter Verwendung eines Kationenaustauscherharzes, anschliessend lyophilisiert, und dann aus einem geeigneten

Lösungsmittel umkristallisiert werden, um das gewünschte Produkt in hoher Reinheit zu erhalten.

Die Verbindungen der Formel II, welche als Ausgangsmaterial im erfindungsgemässen Verfahren verwendet werden, sind ebenfalls neue Verbindungen und können hergestellt werden, indem man eine Verbindung der Formel



in welcher A dasselbe wie oben bedeutet, mit einem niederen

Alkyl- oder einem halogensubstituierten niederen Alkylisocyanat der Formel

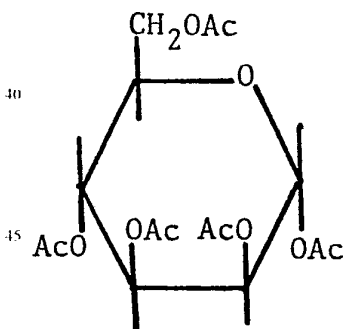


in welcher R dasselbe wie oben bedeutet, umgesetzt. Vor der Reaktion können die alkoholischen Hydroxygruppen, welche in der Gruppe A vorhanden sind, falls notwendig, durch eine der vielen bekannten OH-Schutzgruppen, z. B. Acetyl, geschützt werden.

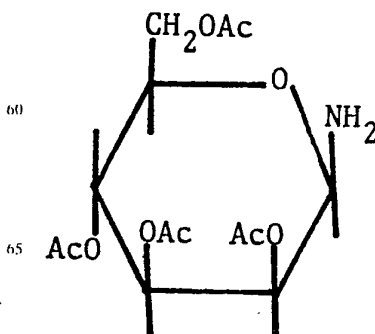
Als Verbindungen der Formel IV kann eine Vielzahl von Isocyanaten verwendet werden. Typische Beispiele von Isocyanaten der Formel IV sind Methyl-, Äthyl-, n-Propyl-, i-Propyl-, n-Butyl-, i-Butyl-, sec.-Butyl-, tert.-Butyl-, Chlormethyl-, β-Chloräthyl-, γ-Chlorpropyl-, β-Chlorpropyl-, δ-Chlorbutyl- und β-Bromäthylisocyanat.

So können die Ausgangsverbindungen der Formel II, welche für die Herstellung von Verbindungen der Formel Ia, Ib, Ic, in welcher A³ eine Glycosylgruppe darstellt, Id, in welcher A⁴ die Mannopyranosylgruppe ist, und If auf dieselbe Weise hergestellt werden, indem man O-Acetyl-glycopyranosylamin mit einem Isocyanat der Formel IV in einem inerten organischen Lösungsmittel, wie z. B. Methanol, umsetzt und das Reaktionsprodukt deacetyliert. Als typisches Beispiel dieser Herstellung wird ein Schema für die Herstellung von 1-(β-D-Mannopyranosyl)-3-methylharnstoff im folgenden erläutert.

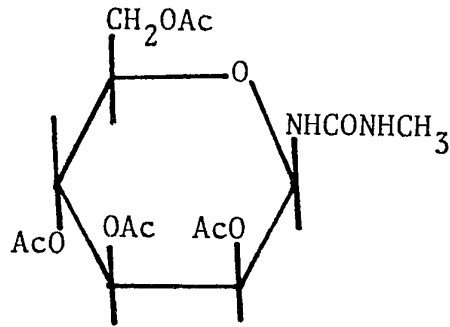
Penta-O-acetyl-D-mannopyranose der Formel



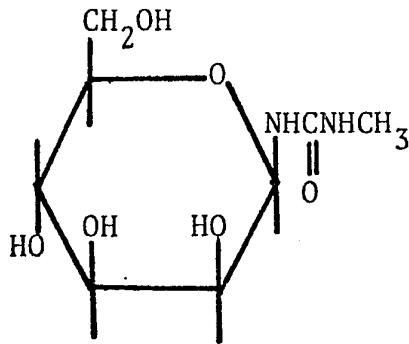
in welcher Ac die Acetylgruppe darstellt, welche auf bekannte Weise hergestellt werden kann (P. A. Levene, et al., J. Biol. Chem., 90, 89 (1931) wird als Ausgangsmaterial verwendet und mit HBr und NaN₃ in CH₃CN behandelt und anschliessend in Gegenwart eines Raney-Nickelkatalysators hydriert, um die Verbindung der folgenden Formel zu erzeugen:



in welcher Ac dieselbe Bedeutung wie oben aufweist, worauf diese Verbindung mit der Verbindung $\text{CH}_3\text{NC}=\text{O}$ umgesetzt wird, um die Verbindung der Formel

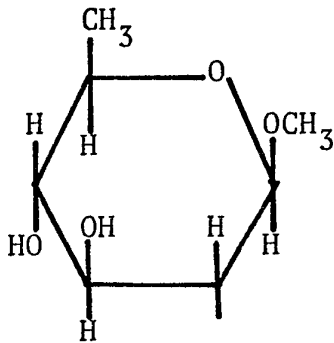


zu ergeben, in welcher Ac wiederum dieselbe Bedeutung wie oben aufweist, worauf diese Verbindung deacetyliert wird, um die gewünschte Verbindung der Formel



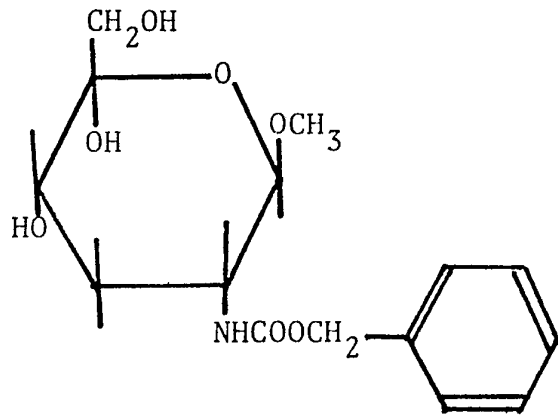
zu ergeben.

Die Ausgangsverbindungen der Formel II, welche für die Herstellung der Verbindungen der Formel Id verwendet werden, in welcher A⁴ den Methyl-2,6-dideoxy-β-D-glucopyranosidrest der Formel

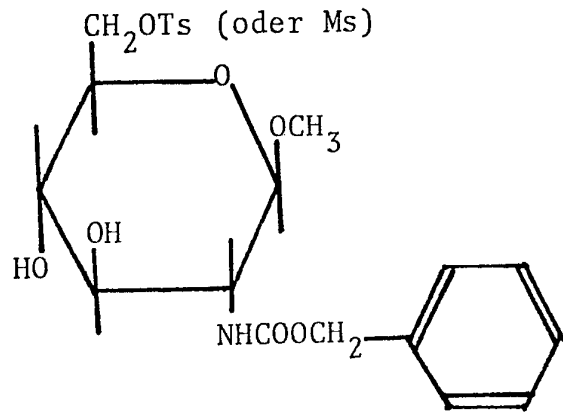


darstellt, können beispielsweise auf folgende Weise hergestellt werden:

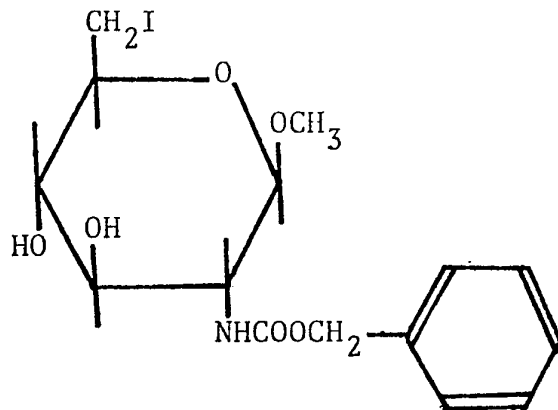
Die Verbindung der Formel



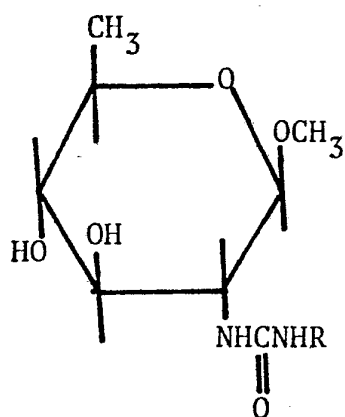
welche auf bekannte Weise hergestellt werden kann (A. Neuberger et al., J. Chem. Soc., 122 (1937) wird als Ausgangsmaterial verwendet und mit Tosylchlorid oder Mesylchlorid umgesetzt, um die Verbindung der Formel



zu bilden, in welcher Ts die Tosylgruppe und Ms die Mesylgruppe bedeutet, worauf diese Verbindung mit Natriumjodid umgesetzt wird, unter Bildung der Verbindung der Formel

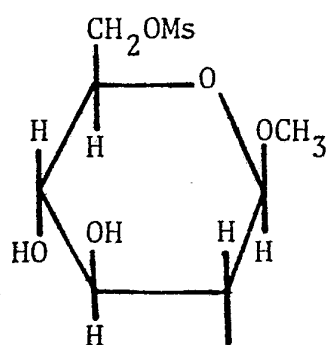


welche sodann in Gegenwart eines Raney-Nickelkatalysators hydriert wird und anschliessend mit einem Isocyanat der Formel IV umgesetzt wird, um die gewünschte Verbindung der Formel



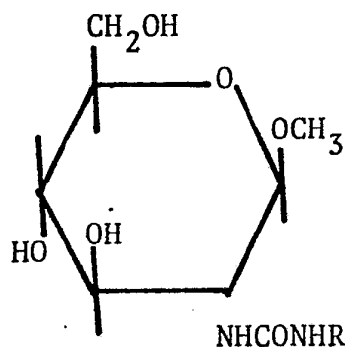
zu ergeben, in welcher R dieselbe Bedeutung wie oben aufweist.

Die Verbindungen der Formel II, welche für die Herstellung der Verbindungen der Formel Id verwendet wird, in welcher A⁴ den Methyl-2-deoxy-6-O-mesyl-β-D-glucosidrest der Formel

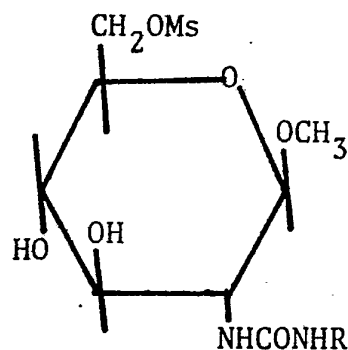


bedeutet, in welcher Ms die Mesylgruppe darstellt, kann z. B. auf folgende Weise erhalten werden:

Die Verbindung der Formel



in welcher R die obige Bedeutung aufweist, welche auf bekannte Weise hergestellt werden kann (T. Suami, et al., Bull. Chem. Soc. Japan, 43, 3013 (1970) wird als Ausgangsmaterial verwendet und mit Mesylchlorid mesyliert unter Bildung der Verbindung der Formel

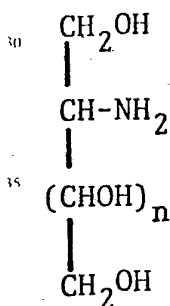


in welcher Ms die Mesylgruppe darstellt und R dieselbe Bedeutung wie oben aufweist.

Die Ausgangsverbindungen der Formel II, welche für die Herstellung von Verbindungen der Formel Ic verwendet werden, in welcher A³ eine hydroxysubstituierte Cyclohexylgruppe darstellt, können auf einfache Weise durch Umsetzung eines hydroxysubstituierten Cyclohexylamins mit einem Isocyanat der Formel IV erhalten werden. Das als Ausgangsmaterial dienende hydroxysubstituierte Cyclohexylamin kann auf bekannte Weise hergestellt werden (T. Suami und S. Ogawa, Bull. Chem. Soc. Japan, 37, 194 (1964).

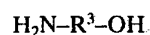
Die Ausgangsverbindungen der Formel II, welche Verwendung finden für die Herstellung von Verbindungen der Formel Ic können auf dieselbe Weise wie die letztgenannten Verbindungen hergestellt werden, nämlich durch Umsetzung eines Inosamins mit einem Isocyanat der Formel IV in einem inerten organischen Lösungsmittel, wie z. B. Methanol. Als Inosamin können verschiedene Isomere verwendet werden einschliesslich der Scyllo-, Allo-, Myo-, Muco-, Cis-, Neo-, Chiro- und Epi-inosamine. Andererseits können auch Deoxyinosamine, wie Mono-, Di-, Tri- und Tetradeoxyinosamine für die Umsetzung mit einem Isocyanat der Formel IV verwendet werden.

Die Ausgangsverbindungen der Formel II, welche für die Herstellung von Verbindungen der Formel Ig verwendet werden, können erhalten werden durch Umsetzung eines Aminoalditols der Formel



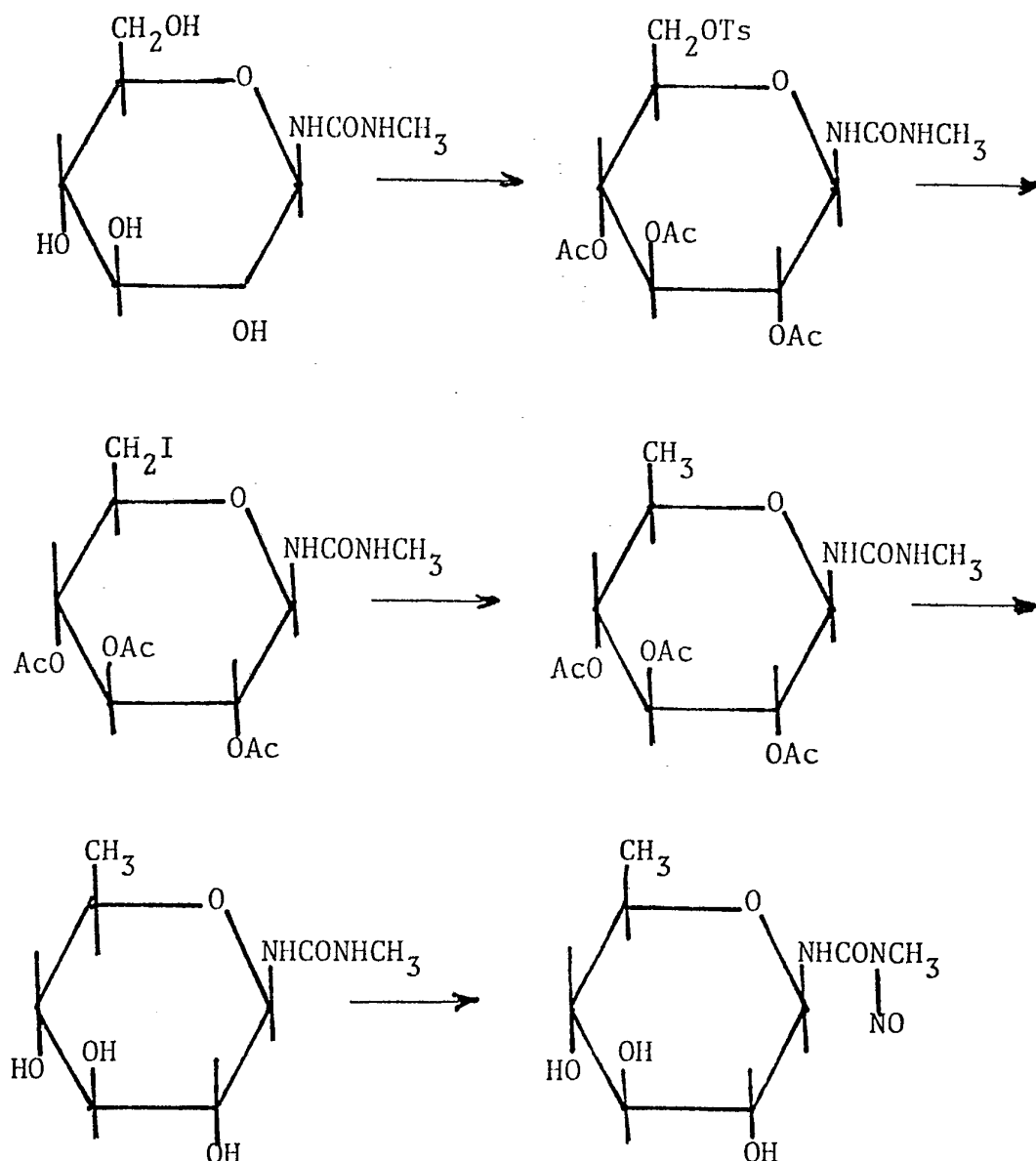
mit einem Isocyanat der Formel IV in einem inerten Lösungsmittel, wie Wasser, Methanol, Äthanol oder Aceton. Als typische Beispiele von Aminoalditolen können Aminotritole, Aminotetritole, Aminopentitole und Aminohexitole erwähnt werden. Die typischsten Aminohexitole sind Glucosaminol und Galactosaminol.

Die Ausgangsverbindungen der Formel II, welche für die Herstellung von Verbindungen der Formel Ih verwendet werden, können z. B. durch Umsetzung eines Alkanolamins der Formel



in welcher R³ eine Alkylengruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen darstellt, mit einem Isocyanat der Formel IV in einem inerten organischen Lösungsmittel, wie Methanol, Äthanol oder Aceton, erhalten werden.

Die Ausgangsverbindungen der Formel II, welche für die Herstellung von Verbindungen der Formel Ii dienen, können z. B. auf folgende bekannte Methode erhalten werden, welche folgende Stufen umfasst:



Die Ausgangsverbindungen der Formel II, welche für die Herstellung von Verbindungen der Formel Ij verwendet werden, können auf einfache Weise durch Umsetzung von Ribostamycin mit einem Isocyanat der Formel IV in einem inerten organischen Lösungsmittel, z. B. Methanol, hergestellt werden.

Die neuen, erfindungsgemäss hergestellten Nitrosoharnstoffderivate sind ferner nützlich als Zwischenprodukte für die Herstellung von gewissen weiteren Chemikalien, welche für pharmazeutische Zwecke verwendet werden können.

Die neuen Nitrosoharnstoffderivate der Formel I können auf einfache Weise in die entsprechenden Acetylderivate umgewandelt werden, indem man sie mit einem Gemisch von Pyridin und Essigsäureanhydrid behandelt.

Beispiel 1

(a) 1-Äthyl-3-(β-D-glucopyranosyl)-1-nitrosoharnstoff

1-Äthyl-3-(β-D-glucopyranosyl)-harnstoff (930 mg) wurden in einem Gemisch von Wasser (4,3 ml) und Essigsäure (4,3 ml) gelöst und zu dieser Lösung 370 mg (1,5 Moläquivalente) Natriumnitrit in kleinen Portionen unter Rühren zugesetzt. Das Gemisch wurde über Nacht bei Zimmertemperatur gerührt, um die Nitrosierung zu vollenden. Das Reaktionsgemisch wurde sodann mit 4 ml eines Kationenaustauscherharzes,

«Amberlite IR-120» (H⁺-Form) behandelt, um das Natriumion daraus zu entfernen. Das Reaktionsgemisch wurde sodann gefriergetrocknet, wobei 1,0 g der im Titel genannten Verbindung in Form einer amorphen Substanz von schwachgelber

Farbe erhalten wurde. $[\alpha]_D^{26} - 2^\circ$ (c = 1,0, H₂O). Diese

Substanz ergab einen einzelnen Fleck bei R_f 0,82 in einer Dünnschichtchromatographie auf Silicagel unter Verwendung von Chloroform-Methanol (3:2 Volumverhältnis) als Eluierungsmittel.

N.M.R.-Spektrum (in D₂O):

τ 4,74 (d, 1H, J 9 Hz, H-1)

8,99 (t 3H, J 7 Hz, C-CH₃).

(b) 1-Äthyl-3-(tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosyl)-1-nitrosoharnstoff

1-Äthyl-3-(β-D-glucopyranosyl)-1-nitrosoharnstoff (1,0 g) wurde in einem Gemisch von Pyridin (6 ml) und Essigsäureanhydrid (6 ml) gelöst und die erhaltene Lösung bei Zimmertemperatur über Nacht stehen gelassen, um die Acetylierung zu vervollständigen. Das Reaktionsgemisch wurde sodann unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft und der Rückstand aus Äthanol kristallisiert. Die gewünschte Verbindung

wurde in einer Ausbeute von 1,0 g (67%) erhalten. Schmelzpunkt: 116 bis 118° C.

$[\alpha]_D^{24} -8^\circ$ ($c = 1,0$, Chloroform).

Elementaranalyse:

berechnet für $C_{17}H_{25}N_3O_{11}$: C 45,63, H 5,64, N 9,39%
 gefunden: C 45,89, H 5,60, N 9,34%

Beispiel 2

(a) 1-(β -D-Glucopyranosyl)-3-nitroso-3-n-propylharnstoff

1-(β -D-Glucopyranosyl)-3-n-propylharnstoff (1,50 g) wurde in einem Gemisch von Wasser (10 ml) und Essigsäure (2 ml) gelöst und die erhaltene Lösung mit 560 mg (1,5 Mol-äquivalente) Natriumnitrit bei Zimmertemperatur unter Rühren versetzt, um die Nitrosierung zu bewirken. Das Reaktionsgemisch wurde mit «Amberlite IR-120» (H^+ -Form) behandelt, um die Natriumionen zu entfernen, und anschließend bei einer Temperatur unter 35° C und unter vermindertem Druck zur Trockene verdampft. Die Kristallisierung des Rückstandes aus n-Propanol ergab 1,35 g der gewünschten Verbindung. Ausbeute: 80%. Schmelzpunkt: 112° C (Zersetzung unter Schäumen). $[\alpha]_D^{21} -g^\circ$ ($c = 1,0$, H_2O).

Elementaranalyse:

berechnet für $C_{10}H_{19}N_3O_7$: C 40,95, H 6,54, N 14,33%
 gefunden: C 40,77, H 6,69, N 13,93%

IR-Spektrum:

3300 (zuzuschreiben OH)
 1700 (zuzuschreiben CO)
 1530 (zuzuschreiben NH) und
 1490 cm^{-1} (zuzuschreiben N-NO).

N.M.R.-Spektrum: (in D_2O):

τ 4,77 (d, 1H, J 9 Hz, H-1),
 9,22 (t, 3H, J 7 Hz, C-CH₃).

(b) 1-(Tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-3-nitroso-3-n-propylharnstoff

1-(β -D-Glucopyranosyl)-3-nitroso-3-n-propylharnstoff wurde auf dieselbe Weise wie in Beispiel 1 (b) zu der gewünschten Verbindung acetyliert. Schmelzpunkt: 111° C. $[\alpha]_D^{24} -10^\circ$ ($c = 0,5$, Chloroform).

Beispiel 3

(a) 1-n-Butyl-3-(β -D-glucopyranosyl)-1-nitrosoharnstoff

1-n-Butyl-3-(β -D-glucopyranosyl)-harnstoff (0,50 g) wurde in einem Gemisch von Wasser (2 ml) und Essigsäure (2 ml) gelöst und die erhaltene Lösung mit Natriumnitrit (186 mg, 1,5 Moläquivalente) versetzt. Die Nitrosierung wurde auf dieselbe Weise wie in Beispiel 1(a) beschrieben durchgeführt. Das Reaktionsgemisch wurde mit «Amberlite IR-120» (H^+ -Form) behandelt zwecks Entfernung der Natriumkationen und anschließend gefriergetrocknet, wobei 0,5 g der gewünschten Verbindung als glasartige Substanz von schwachgelber Farbe erhalten wurde. $[\alpha]_D^{26} -1,5^\circ$ ($c = 1,0$, H_2O). Diese Substanz ergab bei Rf 0,51 in einem Dünnschichtchromatogramm auf Silicagel unter Verwendung von Chloroform-Methanol (Volumverhältnis 4:1) als Eluierungsmittel einen einzigen Fleck.

N.M.R.-Spektrum (in D_2O):

τ 4,74 (d, 1H, J 7,5 Hz, H-1),
 9,13 (t, 3H, J 6,5 Hz, C-CH₃).

(b) 1-n-Butyl-3-(tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-1-nitrosoharnstoff

1-n-Butyl-3-(β -D-glucopyranosyl)-1-nitrosoharnstoff wurde auf dieselbe Weise wie in Beispiel 1(b) zur gewünschten

Verbindung acetyliert. Schmelzpunkt: 127 bis 128° C. $[\alpha]_D^{24} -12^\circ$ ($c = 1,0$, Chloroform).

Beispiel 4

(a) 1-(2-Chloräthyl)-3-(β -D-glucopyranosyl)-1-nitrosoharnstoff

Eine Lösung von 0,60 g 1-(2-Chloräthyl)-3-(β -D-glucopyranosyl)-harnstoff in 15 ml 99%iger Ameisensäure wurde mit 282 mg Natriumnitrit unter Eiskühlung und Rühren vermischt. Das Gemisch wurde während 1 Stunde unter Eiskühlung gerührt, um die Nitrosierung durchzuführen. Das Reaktionsgemisch wurde nach Zusatz von 15 ml kaltem Wasser während 30 Minuten eiskühlt und anschließend mit 5 ml «Amberlite IR-120» (H^+ -Form) zwecks Entfernung der Natriumkationen behandelt. Das derart behandelte Reaktionsgemisch wurde bei einer Temperatur unter 30° C zur Trockene verdampft, indem das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert wurde. Der Rückstand wurde in einem kleinen Volumen n-Propanol aufgenommen und die Lösung mit einem Volumen Petroläther vermischt, um einen Niederschlag zu bilden. Der Niederschlag, welcher sich gesetzt hatte, wurde abfiltriert und anschließend in einem Exsikkator unter Vakuum getrocknet, wobei 0,65 g der gewünschten Verbindung als amorpher Feststoff von schwachgelber Farbe erhalten wurden. Ausbeute:

92%. Schmelzpunkt: 85° C (Zersetzung). $[\alpha]_D^{16} -14^\circ$ ($c = 0,5$, Methanol).

Elementaranalyse:

berechnet für $C_9H_{16}N_3ClO_7$:
 C 34,46, H 5,14, N 13,40, Cl 11,30%
 gefunden: C 34,36, H 5,09, N 13,20, Cl 11,33%

(b) 1-(2-Chloräthyl)-3-(tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-1-nitrosoharnstoff

1-(2-Chloräthyl)-3-(β -D-glucopyranosyl)-1-nitrosoharnstoff wurde mit Essigsäureanhydrid auf dieselbe Weise wie in Beispiel 1(a) beschrieben, behandelt unter Bildung der gewünschten Verbindung. Schmelzpunkt: 103 bis 105° C.

$[\alpha]_D^{17} -2^\circ$ ($c = 0,5$, Methanol).

Beispiel 5

1-(2-Chloräthyl)-3-(β -D-mannopyranosyl)-1-nitrosoharnstoff

1-(2-Chloräthyl)-3-(β -D-mannopyranosyl)-harnstoff (50 mg) wurde in 10 ml 99%iger Ameisensäure gelöst und die erhaltene Lösung mit 250 mg Natriumnitrit in einem Eisbad unter Rühren vermischt, wobei das Natriumnitrit in kleinen Portionen zur Lösung zugesetzt wurde. Das Gemisch wurde während 1 Stunde gerührt und anschließend mit 10 ml kaltem Wasser versetzt, gefolgt von weiteren 30 Minuten Rühren, um die Nitrosierung zu vervollständigen. Die Reaktionslösung wurde sodann mit 20 ml «Amberlite IR 120» (H^+ -Form) behandelt und anschließend während 20 Minuten geschüttelt, um das Natriumkation zu entfernen. Nachdem das Kationenaustauscherharz vom Reaktionsgemisch abfiltriert worden war, wurde das Filtrat durch Verdampfen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft. Ein kristalliner Feststoff wurde erhalten. Dieser Feststoff wurde mit Äthanol digeriert und ergab die gewünschte Verbindung. Ausbeute: 308 mg (55,9%). Schmelzpunkt: 98 bis 100° C (Zersetzung unter Schäumen). $[\alpha]_D^{25} -10^\circ$ ($c = ,5$, H_2O).

Elementaranalyse:

berechnet für $C_9H_{16}N_3ClO_7$ (Molekulargewicht: 313,69):

C 34,46, H 5,14, N 13,40, Cl 11,30%
 gefunden: C 35,21, H 5,61, N 11,69, Cl 12,07%.

Beispiel 6

(a) 1-(2-Chloräthyl)-3-(β-D-galactopyranosyl)-1-nitrosoharnstoff

Zu einer Lösung von 300 mg 1-(2-Chloräthyl)-3-(β-D-galactopyranosyl)-harnstoff in 2 ml 99%iger Ameisensäure wurden langsam 150 mg Natriumnitrit in einem Eisbad unter Rühren zugesetzt. Das Gemisch wurde während 1 Stunde unter Eiskühlung gerührt, um die Nitrosierung zu vervollständigen. Das Reaktionsgemisch wurde sodann mit 50 ml Äthyläther versetzt, wobei eine ölige Substanz ausgeschieden wurde. Die Äthylätherphase wurde von der öligen Substanz abdekantiert. Der Zusatz von Äthyläther und das Abtrennen der Äthylätherphase von der öligen Substanz durch Dekantieren wurde dreimal wiederholt unter Verwendung von 50 ml bzw. 20 ml und 20 ml Äther. Anschließend wurde die ölige Substanz in 30 ml Methylalkohol aufgenommen und die erhaltene Lösung mit 3 ml «Amberlite IR-120» (H^+ -Form) vermischt. Das Gemisch wurde filtriert, um das Kationenaustauscherharz zu entfernen und das Filtrat wurde unter vermindertem Druck konzentriert, wobei Kristalle der gewünschten Verbindung ausgeschieden wurden. Ausbeute: 210 mg (63,6%). Schmelzpunkt: 145° C (Zersetzung unter Schäumen). $[\alpha]_D^{21,0} + 13,0^\circ$ ($c = 0,5$, H_2O).

IR.-Spektrum: 1720, 1535 (Ureido) und 1495 cm^{-1} (Nitrosamin).

N.M.R.-Spektrum: δ 3,52 (t, 2H, J 7 Hz, $N-CH_2-CH_2-Cl$)
 δ 4,28 (t, 2H, J 7 Hz, $N-CH_2-CH_2-Cl$)
 δ 6,03 (t, 1H, $J_{NH} = J_{1,2}$ 9 Hz, $H-1$)
 δ 10,57 (d, 1H, J 9 Hz, NH)

Elementaranalyse:

berechnet für $C_9H_{16}N_3ClO_6$ (Molekulargewicht: 313,5):

C 34,46, H 5,14, N 13,40, Cl 11,30%
 gefunden: C 34,58, H 5,09, N 13,12, Cl 11,22%.

(b) 1-(2-Chloräthyl)-3-(tetra-O-acetyl-β-D-galactopyranosyl)-1-nitrosoharnstoff

1-(2-Chloräthyl)-3-(β-D-galactopyranosyl)-1-nitrosoharnstoff (115 mg) wurde in 2 ml wasserfreiem Pyridin gelöst und zu dieser Lösung tropfenweise 1 ml Essigsäureanhydrid unter Eiskühlung und Rühren zugefügt. Das Gemisch wurde während 5 Stunden unter Eiskühlung gerührt, um die Acetylierung zu vervollständigen. Das Reaktionsgemisch wurde sodann unter vermindertem Druck zur Trockene verdampft und der Rückstand aus Wasser kristallisiert, wobei 138 mg (78,1%) der gewünschten Verbindung erhalten wurden. Schmelzpunkt: 69 bis 70° C. $[\alpha]_D^{19,5} + 5,0^\circ$ ($c = 0,5$, Chloroform).

Beispiel 7

(a) 1-Methyl-3-(β-D-xylopyranosyl)-harnstoff

2,3,4-Tri-O-acetyl-β-D-xylopyranosylazid (1,03 g; 3,4 Millimol) wurde in Äthylacetat (10 ml) gelöst und in Gegenwart von Platinoxid (29 mg) als Katalysator bei Zimmertemperatur während 1 Stunde katalytisch hydriert, wobei der anfängliche Wasserstoffdruck 3,50 kg/cm² betrug, wodurch die Azidogruppe in die Aminogruppe umgewandelt wurde.

Die Dünnschichtchromatographie des Reaktionsproduktes auf Silicagel, unter Verwendung von Toluol-Methyläthylketon (Volumverhältnis 1:1) als Eluierungsmittel ergab keinen Flecken bei R_f 0,84, welcher dem Ausgangsmaterial entspricht, sondern einen einzelnen Flecken bei R_f 0,39.

Nach der Entfernung des Katalysators durch Filtration wurde das Reaktionsgemisch mit Äthylacetat (10 ml) gewaschen und das Filtrat mit den Waschflüssigkeiten vereint und anschließend mit Methylisocyanat (0,8 ml, 12,8 Millimol) versetzt und das erhaltene Gemisch während 1,5 Stunden unter Eiskühlung gerührt und anschließend über Nacht bei Zimmertemperatur stehengelassen.

Die Dünnschichtchromatographie des Reaktionsproduktes auf Silicagel unter Verwendung von Benzol-Äthanol (Volumverhältnis 5:1) als Eluierungsmittel ergab keinen Flecken bei R_f 0,62, welcher dem Ausgangsmaterial entspricht, sondern einen Hauptfleck bei R_f 0,53.

Nach der Entfernung des Lösungsmittels durch Destillation unter vermindertem Druck wurde das Reaktionsprodukt aus Isopropanol kristallisiert, wobei hohe Kristalle (979 mg) vom Schmelzpunkt 165 bis 168° C erhalten wurden. Die Umkristallisierung aus Isopropanol ergab 1-Methyl-3-(2,3,4-tri-O-acetyl-β-D-xylopyranosyl)-harnstoff (801 mg) in reinem Zustand.

Ausbeute: 70,7%. Schmelzpunkt: 170 bis 172° C. $[\alpha]_D^{20} + 43^\circ$ ($c = 1,4$, Chloroform).

560 mg der derart erhaltenen Verbindung wurden in 1,5 ml Methanol gelöst, die Lösung mit 2 ml 0,1N Natriummethoxid vermischt und das erhaltene Gemisch über Nacht in einem Kühlschrank stehen gelassen, um die Deacetylierung zu bewirken. Der ausgeschiedene Niederschlag wurde durch Filtrieren gesammelt und ergab 284 mg rohe Kristalle. Die Umkristallisierung aus Methanol ergab die gewünschte Verbindung (205 mg). Ausbeute: 61,9%. Schmelzpunkt: 197,5 bis 198,0° C (unter

Zersetzung). $[\alpha]_D^{20} - 27,3^\circ$ ($c = 0,7$, H_2O).

Elementaranalyse:

berechnet für $C_7H_{14}N_2O_5$: C 40,77, H 6,84, N 13,59%
 gefunden: C 40,50, H 6,67, N 13,26%

(b) 1-Methyl-1-nitroso-3-(β-D-xylopyranosyl)-harnstoff

1-Methyl-3-(β-D-xylopyranosyl)-harnstoff (418 mg, 2,0 Millimol) und Natriumnitrit (174 mg, 2,5 Millimol) wurden in 3 ml Wasser gelöst und das erhaltene Gemisch mit 0,5 ml Eisessig unter Rühren und Eiskühlung versetzt und unter denselben Bedingungen während weiteren 2 Stunden gehalten und anschließend über Nacht in einem Kühlschrank stehen gelassen.

Die Dünnschichtchromatographie des Reaktionsproduktes auf Silicagel unter Verwendung von Chloroform-Methanol (Volumverhältnis 3:1) ergab keinen Flecken bei R_f 0,19, welcher dem Ausgangsmaterial entspricht, sondern einen einzelnen Flecken bei R_f 0,60.

Nach einer Behandlung mit «Amberlite IR-120» (H^+ -Form) auf bekannte Weise zwecks Entfernung der Natriumkationen, gefolgt von einer Destillation unter vermindertem Druck, um das verwendete Lösungsmittel zu entfernen, wurde ein kristalliner Rückstand erhalten. Die Digerierung des Rückstandes mit Äthanol ergab die gewünschte Verbindung (299 mg). Ausbeute: 62,7%. Schmelzpunkt: 109 bis 110° C

(unter Zersetzung). $[\alpha]_D^{18} - 26,8^\circ$ ($c = 0,6$, H_2O).

IR.-Spektrum (cm^{-1}): 1485 (N-NO)

Elementaranalyse:

berechnet für $C_7H_{13}N_3O_6$: C 35,74, H 5,57, N 17,87%
 gefunden: C 35,92, H 5,54, N 17,65%.

(c) 1-Methyl-1-nitroso-3-(2,3,4-tri-O-acetyl-β-D-xylopyranosyl)-harnstoff

1-Methyl-1-nitroso-3-(β-D-xylopyranosyl)-harnstoff (110 mg) wurde in einem Gemisch von Pyridin (1 ml) und Essigsäureanhydrid (1 ml) gelöst und das erhaltene Gemisch bei

Zimmertemperatur stehen gelassen, um die Acetylierung zu bewirken. Das Reaktionsgemisch wurde sodann unter vermindertem Druck eingeeengt und ergab einen kristallinen Rückstand, welcher sodann aus Äthanol kristallisiert wurde und 147 mg der gewünschten Verbindung ergab. Ausbeute: 87,0%.

Schmelzpunkt: 127 bis 127,5° C (unter Zersetzung). $[\alpha]_D^{20}$

–25,4° (c = 0,7, Chloroform).

I.R.-Spektrum (cm⁻¹): 1495 (N–NO).

Beispiel 8

(a) 1-(2-Chloräthyl)-3-(β-D-xylopyranosyl)-harnstoff

2,3,4-Tri-O-acetyl-β-D-xylopyranosylazid (1,94 g, 6,4 Millimol) wurde in Äthylacetat (15 ml) gelöst und der katalytischen Hydrierung in Gegenwart von Platinoxid (45 mg) als Katalysator bei Zimmertemperatur während 1 Stunde bei einem anfänglichen Wasserstoffdruck von 3,50 kg/cm² unterworfen, um die Azidgruppe in die Aminogruppe überzuführen.

Die Dünnschichtchromatographie des Reaktionsproduktes auf Silicagel unter Verwendung von Toluol-Methyläthylketon (Volumverhältnis 1:1) ergab keinen Flecken bei Rf 0,84, welcher dem Ausgangsprodukt entspricht, sondern einen einzelnen Flecken bei Rf 0,39.

Nach Entfernung des Katalysators durch Filtration wurde das Reaktionsgemisch mit Äthylacetat (10 ml) gewaschen und das Filtrat mit den Waschflüssigkeiten vereint, und anschließend mit 2-Chloräthylisocyanat (1,5 ml, 17,7 Millimol) versetzt und das erhaltene Gemisch während 1,5 Stunden unter Eiskühlung gerührt.

Die Dünnschichtchromatographie des Reaktionsproduktes auf Silicagel unter Verwendung von Toluol-Methyläthylketon (Volumverhältnis 1:1) als Eluierungsmittel ergab einen Hauptfleck bei Rf 0,52 und einen kleinen Flecken bei Rf 0,40.

Das Reaktionsgemisch wurde unter vermindertem Druck eingeeengt, um das verwendete Lösungsmittel zu entfernen, wobei ein Sirup zurückblieb, zu welchem 0,1N Natriummethoxid (7 ml) zugesetzt wurde, worauf das derart erhaltene homogene Gemisch in einem Kühlschrank stehen gelassen wurde, um die Deacetylierung zu bewirken. Der gebildete Niederschlag wurde durch Filtrieren gesammelt und ergab 1,25 g rohe Kristalle. Die Umkristallisierung aus Methanol ergab die gewünschte Verbindung (768 mg). Ausbeute: 46,9%. Schmelzpunkt 153 bis 155° C (unter Zersetzung). $[\alpha]_D^{21}$ –11,0°

(c = 1,1, H₂O).

Die weitere Umkristallisierung ergab eine Probe von analytischer Reinheit. Schmelzpunkt: 159,5 bis 160° C (unter Zersetzung). $[\alpha]_D^{20}$ –13,0° (c = 0,7, H₂O).

(b) 1-(2-Chloräthyl)-1-nitroso-3-(β-D-xylopyranosyl)-harnstoff

1-(2-Chloräthyl)-3-(β-D-xylopyranosyl)-harnstoff (314 mg), 1,2 Millimol) wurde in 99%iger Ameisensäure (3 ml) gelöst, worauf zur Lösung Natriumnitrit (173 mg, 2,5 Millimol) zugesetzt wurde und das Gemisch während 2 Stunden unter Eiskühlung gerührt wurde.

Die Dünnschichtchromatographie des Reaktionsproduktes auf Silicagel unter Verwendung von Chloroform-Äthanol (Volumverhältnis 2:1) als Eluierungsmittel ergab keine Flecken bei Rf 0,31, welcher dem Ausgangsmaterial entspricht, jedoch einen Hauptfleck bei Rf 0,63.

Zum Reaktionsgemisch wurde 1 ml Wasser zugesetzt und das Gemisch nach 5 Minuten stehen mit «Amberlite IR-120» (H⁺-Form) behandelt, um das Natriumion daraus zu entfernen. Nach Destillation unter vermindertem Druck, um das verwendete Lösungsmittel zu entfernen und anschließender Digerierung mit Äthyläther wurde eine hygroskopische amorphe feste Masse (264 mg) erhalten. Ausbeute: 75,5%. Schmelzpunkt:

84 bis 85° C (unter Zersetzung). $[\alpha]_D^{22}$ –8,0° (c = 0,5, H₂O).

Elementaranalyse:

berechnet für C₈H₁₄N₃O₆Cl:

C 33,87, H 4,97, N 14,81, Cl 12,50%
gefunden: C 34,17, H 5,10, N 14,44, Cl 12,80%.

(c) 1-(2-Chloräthyl)-1-nitroso-3-(2,3,4-tri-O-acetyl-β-D-xylopyranosyl)-harnstoff

1-(2-Chloräthyl)-1-nitroso-3-(β-D-xylopyranosyl)-harnstoff (99 mg) wurde mit Essigsäureanhydrid und Pyridin auf dieselbe Weise wie in Beispiel 1(b) beschrieben acetyliert. Die Kristallisierung aus einem Gemisch von Chloroform und n-Propanol ergab die gewünschte Verbindung (42 mg). Ausbeute: 29,4%. Schmelzpunkt: 124,5 bis 125° C (unter Zersetzung).

$[\alpha]_D^{17}$ –19,0° (c = 0,9, Chloroform).

Beispiel 9

(a) 1-(1,3/2N-Dihydroxycyclohexyl)-3-methyl-harnstoff

2α-Amino-1β,3β-cyclohexandiol (378 mg) wurde in Wasser (10 ml) gelöst und zur Lösung Methylisocyanat (0,35 ml, 2 Moläquivalente) unter Rühren und Eiskühlung zugesetzt. Nach beendeter Zugabe wird das Rühren während 1,5 Stunden fortgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird sodann unter verändertem Druck eingeeengt und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert, wobei die gewünschte Verbindung in Form von Nadeln (368 mg) mit einem Schmelzpunkt von 170 bis 173° C erhalten wird. Das Konzentrieren der Mutterlauge unter vermindertem Druck ergab eine weitere Portion der gewünschten Verbindung (96 mg). Schmelzpunkt: 169 bis 172° C. Die gesamte Ausbeute betrug 464 mg (86%).

(b) 1-(1,3/2N-Dihydroxycyclohexyl)-3-methyl-3-nitrosoharnstoff

1-(1,3/2N-Dihydroxycyclohexyl)-3-methylharnstoff (308 mg, 1,6 Millimol) und Natriumnitrit (190 mg, 2,8 Millimol) wurden in 5 ml Wasser aufgelöst, worauf 1 ml Eisessig unter Rühren und Eiskühlung zur Lösung zugesetzt wurde. Nach weiterem Rühren während 1 Stunde unter Eiskühlung wurde das Reaktionsgemisch über Nacht in einem Kühlschrank stehen gelassen.

Schwachgelbe Kristalle, welche sich aus dem Reaktionsgemisch ausgeschieden hatten, wurden durch Filtration gesammelt und ergaben 65 mg der gewünschten Verbindung. Schmelzpunkt: 65 bis 67° C (unter Zersetzung). Das Filtrat wurde mit «Amberlite IR-120» (H⁺-Form) behandelt zur Entfernung der Natriumkationen und anschließend unter vermindertem Druck zur Entfernung des verwendeten Lösungsmittels destilliert, wobei ein kristalliner Rückstand zurückblieb. Der Rückstand wurde mit Äthanol digeriert und ergab eine weitere Portion der gewünschten Verbindung (203 mg) in Form von schwachgelben Kristallen. Schmelzpunkt: 64 bis 65° C (unter Zersetzung). Gesamtausbeute: 268 mg (75,4%).

IR.-Spektrum (cm⁻¹): 1715 (Amid I), 1545 (Amid II), 1475 (N–NO).

Elementaranalyse:

berechnet für C₈H₁₅N₃O₄: C 44,23, H 6,96, N 19,34%
gefunden: C 44,61, H 6,96, N 18,77%.

(c) 1-(1,3-Di-O-acetyl-1,3/2N-dihydroxycyclohexyl)-3-methyl-3-nitrosoharnstoff

1-(1,3/2N-Dihydroxycyclohexyl)-3-methyl-3-nitrosoharnstoff (105 mg) wurde in einem Gemisch von Essigsäureanhydrid (1 ml) und Pyridin (1 ml) gelöst und das erhaltene Gemisch über Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach Behandlung des Reaktionsgemisches wie in Beispiel 1(b) wurde

der erhaltene kristalline Rückstand mit Äthyläther digeriert, um die gewünschte Verbindung (123 mg) zu erhalten. Ausbeute: 84,5%. Schmelzpunkt: 119 bis 120° C (unter Zersetzung).

Beispiel 10

(a) 1-(2-Chloräthyl)-3-(1,3/2N-dihydroxycyclohexyl)-harnstoff
2 α -Amino-1 β ,3 β -cyclohexandiol (557 mg) wurde in 2-Methoxyäthanol (30 ml) suspendiert, welches Methylcellosolv enthielt, und das erhaltene Gemisch mit 2-Chloräthylisocyanat (1 ml, 2,7 Moläquivalente) in kleinen Portionen unter Rühren und Eiskühlung versetzt. Das Rühren wurde während weiteren 1,5 Stunden fortgesetzt, wobei eine durchsichtige Lösung erhalten wurde, welche anschliessend unter vermindertem Druck eingeeengt wurde und einen kristallinen Rückstand ergab. Die Umkristallisierung aus einem Gemisch von Methanol und n-Propanol ergab 670 mg der gewünschten Verbindung. Ausbeute: 67%. Schmelzpunkt 125 bis 126,5° C (unter Zersetzung).

(b) 1-(2-Chloräthyl)-3-(1,3/2N-dihydroxycyclohexyl)-1-nitrosoharnstoff

1-(2-Chloräthyl)-3-(1,3/2N-dihydroxycyclohexyl)-harnstoff (426 mg, 1,8 Millimol) wurde in 99%iger Ameisensäure (6 ml) gelöst und anschliessend Natriumnitrit (204 mg, 3,0 Millimol) unter Rühren und Eiskühlung zur Lösung zugesetzt und das erhaltene Gemisch sodann während weiteren 2 Stunden unter Eiskühlung gerührt.

Das Reaktionsprodukt war eine durchsichtige gelbe Lösung, deren Dünnschichtchromatographie auf Silicagel unter Verwendung von Chloroform-Äthanol (Volumverhältnis 6:1) als Eluierungsmittel keinen Flecken bei Rf 0,51, welcher der Ausgangsverbindung entspricht, sondern einen Hauptfleck bei Rf 0,71 ergab.

Das Reaktionsgemisch wurde mit 2 ml Wasser versetzt und das erhaltene Gemisch nach 5 Minuten Stehen mit «Amberlite IR-120» (H⁺-Form) zwecks Entfernung der Natriumkationen behandelt und anschliessend unter vermindertem Druck destilliert, um das verwendete Lösungsmittel zu entfernen. Die Umkristallisation des erhaltenen Rückstandes aus einem Gemisch von Äthanol und Äthyläther ergab die gewünschte Verbindung (281 mg) als schwachgelbe Kristalle. Ausbeute: 58,7%. Schmelzpunkt: 125 bis 125,5° C (unter Zersetzung). IR.-Spektrum (cm⁻¹): 1700 (Amid I), 1555 (Amid II), 1500 (N-NO).

Elementaranalyse:

berechnet für C₉H₁₆N₃O₄Cl:

 C 40,68, H 6,07, N 15,82, Cl 13,34%
gefunden: C 40,51, H 5,87, N 15,70, Cl 13,13%.

(c) 1-(2-Chloräthyl)-3-(1,3-di-O-acetyl-1,3/2N-dihydroxycyclohexyl)-1-nitrosoharnstoff

1-(2-Chloräthyl)-3-(1,3/2N-dihydroxycyclohexyl)-1-nitrosoharnstoff (116 mg) wurde in einem Gemisch von Essigsäureanhydrid (1 ml) und Pyridin (1 ml) gelöst und das erhaltene Gemisch über Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Das Reaktionsgemisch wurde sodann unter vermindertem Druck destilliert, um das verwendete Lösungsmittel zu entfernen, wobei ein kristalliner Rückstand erhalten wurde, welcher mit Äthanol digeriert wurde und die gewünschte Verbindung (132 mg) ergab. Ausbeute: 86,4%. Schmelzpunkt: 151 bis 152° C (unter Zersetzung).

Beispiel 11

1-(β -D-Mannopyranosyl)-3-methyl-3-nitrosoharnstoff

1-(β -D-Mannopyranosyl)-3-methyl-harnstoff (200 mg) wurde in einem Gemisch von 1,5 ml Eisessig und 3,5 ml Wasser gelöst und die erhaltene Lösung mit 99 mg Natriumnitrit ver-

mischt. Das derart erhaltene Gemisch wurde während 3 Stunden bei Zimmertemperatur geschüttelt, um die Nitrosierung zu erzielen. Das Reaktionsgemisch wurde mit «Amberlite IR-120» (H⁺-Form) behandelt, um das Natriumkation zu entfernen. Das derart behandelte Reaktionsgemisch wurde sodann unter vermindertem Druck bei einer Temperatur unterhalb 30° C konzentriert, um das Lösungsmittel zu entfernen, wobei ein kristallines Produkt ausgeschieden wurde. Dieses kristalline Produkt wurde abfiltriert und mit n-Propanol gewaschen, wobei 180 mg der gewünschten Verbindung erhalten wurden. Ausbeute: 78%.

Schmelzpunkt: 103° C (unter Zersetzung). $[\alpha]_D^{26} - 12,6^\circ$ (c = 0,99, H₂O).

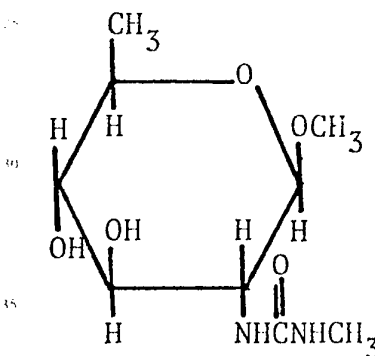
Elementaranalyse:

berechnet für C₈H₁₅N₃O₇: C 36,23, H 5,70, N 15,84%
gefunden: C 35,92, H 5,70, N 15,67%.

Beispiel 12

Methyl-2,6-dideoxy-2-(N'-methyl-N'-nitroso-ureido)- β -D-glucopyranosid

Methyl-2,6-dideoxy-2-(N'-methyl-ureido)- β -D-glucopyranosid (124 mg) der Formel



wurde in einem Gemisch von 0,5 ml Eisessig und 2,5 ml Wasser gelöst und die erhaltene Lösung mit 55 mg Natriumnitrit bei Zimmertemperatur und unter Schütteln vermischt, um die Nitrosierung zu erzielen. Das derart erhaltene Reaktionsgemisch wurde sodann über Nacht in einem Kühlschrank stehen gelassen, wobei ein kristallines Produkt ausgeschieden wurde. Dieses kristalline Produkt wurde durch Filtration gesammelt und mit Äthanol gewaschen, wobei 80 mg Methyl-2,6-dideoxy-2-(N'-methyl-N'-nitroso-ureido)- β -D-glucopyranosid als gewünschtes Produkt erhalten wurden. Die Mutterlauge wurde sodann mit «Amberlite IR-120» (H⁺-Form) zwecks Entfernung des Natriumions behandelt und derart behandelte Mutterlauge durch Abdestillieren des Lösungsmittels unter vermindertem Druck eingeeengt. Die Kristallisierung des Rückstandes aus Äthanol ergab 45 mg der gewünschten Verbindung als zweite Portion. Ausbeute: 125 mg (90%). $[\alpha]_D^{28} - 14^\circ$ (c = 0,52, H₂O).

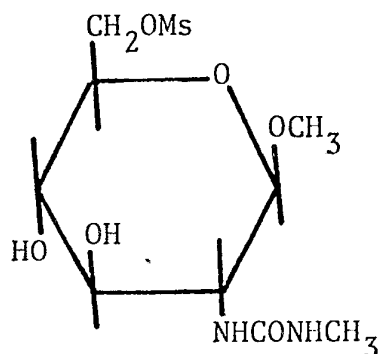
Elementaranalyse:

berechnet für C₉H₁₇N₃O₆: C 41,06, H 6,51, N 15,96%
gefunden: C 41,03, H 6,42, N 16,00%.

Beispiel 13

Methyl-2-deoxy-6-O-mesyl-2-(N'-methyl-N'-nitroso-ureido)- β -D-glucopyranosid

Methyl-2-deoxy-6-O-mesyl-2-(N'-methyleureido)- β -D-glucopyranosid (400 mg) der Formel



wurde in 50 ml Wasser gelöst und die erhaltene wässrige Lösung durch Zusatz von 2 ml Essigsäure auf pH 3 eingestellt. Die angesäuerte wässrige Lösung wurde mit 120 mg Natriumnitrit vermischt und das Gemisch bei Zimmertemperatur über Nacht geschüttelt, um die Nitrosierung zu erzielen. Das Reaktionsgemisch wurde mit «Amberlite IR-120» (H^+ -Form) behandelt, um das Natriumion zu entfernen. Das Reaktionsgemisch wurde sodann unter vermindertem Druck bei einer Temperatur unterhalb $25^\circ C$ eingengt. Der Rückstand wurde aus Äthanol kristallisiert und ergab 350 mg der gewünschten Verbindung.

Schmelzpunkt: 131 bis $132^\circ C$ (unter Zersetzung). $[\alpha]_D^{20} -14^\circ$ ($c = 0,5$, Dimethylsulfoxid).

Elementaranalyse:

berechnet für $C_{10}H_{19}N_3SO_9$:

 C 33,61, H 5,35, N 11,75, S 8,97%
gefunden: C 33,87, H 5,36, N 11,44, S 8,73%.

Beispiel 14

(a) 1-(2-Chloräthyl)-3-(1N,3,5/2,4,6-pentahydroxycyclohexyl)-harnstoff

Eine Lösung von Scyllo-Inosamin (551 mg) in Wasser (20 ml) wurde in einem Eisbad gekühlt. Zu dieser kalten Lösung wurden 0,6 ml (2,3 Moläquivalente) 2-Chloräthylisocyanat in kleinen Portionen unter Eiskühlung und Rühren zugesetzt. Das derart erhaltene Gemisch wurde während 2 Stunden weiter gerührt, um die Reaktion zu vervollständigen. Das ausgeschiedene kristalline Produkt wurde durch Filtration vom Reaktionsgemisch abgetrennt und mit Äthanol gewaschen und ergab 432 mg des gewünschten Produktes als Kristalle vom Schmelzpunkt 195 bis $197^\circ C$ (unter Zersetzung). Das Filtrat, von welchem das kristalline Produkt entfernt worden war, wurde sodann durch Verdampfen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck eingengt und der derart erhaltene Rückstand wurde mit Äthanol digeriert. 357 mg der gewünschten Verbindung wurden als zweite Portion gewonnen. Gesamtausbeute: 90% (789 mg).

IR-Spektrum (in KBr): 1625 ($C=O$) und 1580 cm^{-1} (NH, Amid II).

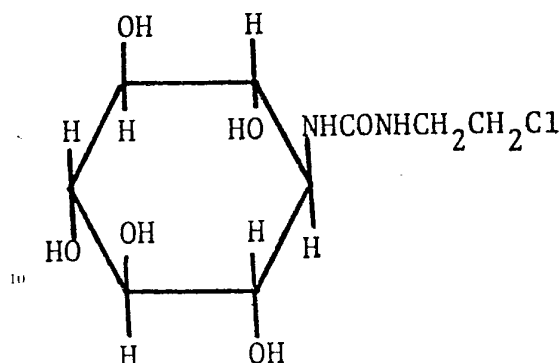
Elementaranalyse:

berechnet für $C_9H_{17}N_2O_6Cl$:

 C 37,97, H 6,02, N 9,84, Cl 12,45%
gefunden: C 37,96, H 5,78, N 9,76, Cl 12,71%.

(b) 1-(2-Chloräthyl)-1-nitroso-3-(1N,3,5/2,4,6-pentahydroxycyclohexyl)-harnstoff

1-(2-Chloräthyl)-3-(1N,3,5/2,4,6-pentahydroxycyclohexyl)-harnstoff (741 mg, 2,6 Millimol) der Formel



wurde in 25 ml 99%iger Ameisensäure gelöst und zu der derart erhaltenen Lösung 262 mg (3,8 Millimol) Natriumnitrit in kleinen Portionen zugesetzt. Das derart erhaltene Gemisch wurde während 2 Stunden unter Eiskühlung gerührt, um die Nitrosierung zu vervollständigen. Das Reaktionsgemisch wurde mit 2 ml Wasser vermischt, während 5 Minuten stehen gelassen und anschließend mit «Amberlite IR-120» behandelt, um die Natriumkationen zu entfernen. Das derart behandelte Gemisch wurde durch Verdampfen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck zur Trockene verdampft, wobei ein kristalliner Rückstand erhalten wurde. Dieser Rückstand wurde mit Äthanol digeriert und ergab 636 mg der gewünschten Verbindung als schwachgelbe Kristalle. Ausbeute: 77,9%. Schmelzpunkt: 140 bis $142^\circ C$ (unter Zersetzung). IR-Spektrum: 1705 (Amid I), 1555 (Amid II) und 1500 cm^{-1} (N-NO).

Elementaranalyse:

berechnet für $C_9H_{16}N_3O_7Cl$:

 C 34,46, H 5,14, N 13,40, Cl 11,30%
gefunden: C 34,66, H 5,15, N 11,50, Cl 11,50%.

(c) 1-(2-Chloräthyl)-1-nitroso-3-(2,3,5,6-penta-O-acetyl-1N,3,5/2,4,6-pentahydroxycyclohexyl)-harnstoff

1-(2-Chloräthyl)-1-nitroso-3-(1N,3,5/2,4,6-pentahydroxycyclohexyl)-harnstoff (116 mg) wurde in derselben Weise wie in Beispiel 1(b) beschrieben, acetyliert durch Umsetzung mit Essigsäureanhydrid und Pyridin. Das Acetylierungsprodukt wurde aus Äthanol kristallisiert, wobei 171 mg der gewünschten Verbindung als schwachgelbe Kristalle erhalten wurden. Ausbeute: 88,3%. Schmelzpunkt: $205,5$ bis $209^\circ C$ (unter Zersetzung).

Elementaranalyse:

berechnet für $C_{19}H_{26}O_{12}N_3Cl$:

 C 43,56, H 5,00, N 8,02, Cl 6,77%
gefunden: C 43,58, H 4,97, N 7,79, Cl 6,75%.

Beispiel 15

(a) 1-(β -D-Maltosyl)-3-methylharnstoff

Zu einer Lösung von 2,5 g 2,3,6,2',3',4',6'-Hepta-O-acetyl- β -D-maltosylamin (hergestellt als β -D-Maltosylamin nach der Methode von A. Bertho in «Ann.», 562, 229 (1949)) in 40 ml Dioxan wurden langsam 0,7 ml Methylisocyanat unter Eiskühlung und Rühren zugesetzt. Das Gemisch wurde während weiteren 3 Stunden gerührt und das Reaktionsgemisch sodann unter vermindertem Druck eingengt. Die Kristallisierung des Rückstandes aus Isopropanol ergab 2,33 g 1-(β -D-Maltosyl)-3-methylharnstoff-hepta-O-acetat. Diese Verbindung (2,0 g) wurde in 50 ml mit Ammoniak gesättigtem Methanol bei $0^\circ C$ gelöst und das Gemisch während 2 Tagen bei Zimmertemperatur stehen gelassen, um die Reaktion zu vervollständigen. Das Reaktionsgemisch wurde unter vermindertem

tem Druck eingeeengt und die Kristallisierung des Rückstandes aus Methanol-Äthanol ergab die gewünschte Verbindung. Ausbeute: 665 mg (57,8%). Schmelzpunkt: 90 bis 92° C.

$[\alpha]_D^{22,5} + 70,0^\circ$ ($c = 0,5$, H_2O).

IR.-Spektrum: 1660 und 1570 cm^{-1} (Ureido).

(b) *1-(β-D-Maltosyl)-3-methyl-3-nitrosoharnstoff*

1-(β-D-Maltosyl)-3-methylharnstoff (300 mg) wurde in einem Gemisch von 2 ml Wasser und 0,5 ml Eisessig gelöst und zu der erhaltenen Lösung wurden langsam 100 mg Natriumnitrit unter Eiskühlung und Rührung zugesetzt. Die Lösung wurde über Nacht gerührt unter Kühlung mit Wasser, um die Nitrosierung zu vervollständigen. Das Reaktionsgemisch wurde sodann mit einem Kationenaustauscherharz, «Amberlite IR-120», zwecks Entfernung der Natriumionen behandelt und anschliessend unter vermindertem Druck eingeeengt. Die Kristallisierung des Rückstandes aus Äthanol-Äthyläther ergab die gewünschte Verbindung. Ausbeute: 293 mg (91,0%). Schmelzpunkt:

128° C (Zersetzung unter Schäumen). $[\alpha]_D^{21} + 90^\circ$ ($c = 0,5$, Wasser).

IR.-Spektrum: 1730, 1550 (Ureido) und 1490 cm^{-1} (Nitrosamin).

Beispiel 16

(a) *1-(2-Chloräthyl)-3-(β-D-maltosyl)-harnstoff*

Das Verfahren von Beispiel 15(a) wurde wiederholt unter Verwendung von 2,3,6,2',3',4',6'-Hepta-O-acetyl-β-D-maltosylamin und 2-Chloräthylisocyanat. Die gewünschte Verbindung wurde in einer Ausbeute von 46,1% erhalten. Schmelzpunkt: 108° C (unter Zersetzung).

(b) *1-(2-Chloräthyl)-3-(β-D-maltosyl)-1-nitrosoharnstoff*

Zu einer Lösung von 500 mg 1-(2-Chloräthyl)-3-(β-D-maltosyl)-harnstoff in 3 ml wässriger 99%iger Ameisensäure wurden langsam 150 mg Natriumnitrit unter Eiskühlung und Rühren zugesetzt. Das Gemisch wurde während 2 Stunden gerührt und das Reaktionsgemisch sodann mit «Amberlite IR-120» (H^+ -Form) behandelt, um das Natriumkation zu entfernen. Nach Entfernung des Kationenaustauscherharzes aus dem Reaktionsgemisch durch Filtration wurde das Filtrat unter vermindertem Druck eingeeengt. Die Kristallisierung des Rückstandes aus Äthanol-Isopropanol ergab die gewünschte Nitrosoverbindung. Ausbeute: 227 mg (52,0%). Schmelzpunkt: 96° C

(Zersetzung unter Schäumen). $[\alpha]_D^{23} + 66^\circ$ ($c = 0,5$, Wasser).

IR.-Spektrum: 1730, 1540 (Ureido) und 1505 cm^{-1} (Nitrosamin).

Beispiel 17

(a) *1-(β-D-Lactosyl)-3-methylharnstoff*

Das Verfahren von Beispiel 15(a) wurde wiederholt unter Verwendung von 2,3,6,2',3',4',6'-Hepta-O-acetyl-β-D-lactosylamin und Methylisocyanat. Die gewünschte Verbindung wurde erhalten.

(b) *1-(β-D-Lactosyl)-3-methyl-3-nitrosoharnstoff*

Zu einer Lösung von 500 mg 1-(β-D-Lactosyl)-3-methylharnstoff in einem Gemisch von 5 ml Wasser und 0,5 ml Eisessig wurden langsam 150 mg Natriumnitrit unter Eiskühlung und Rühren zugesetzt. Das Gemisch wurde über Nacht unter Kühlung mit Wasser gerührt und das Reaktionsgemisch mit «Amberlite IR-120» (H^+ -Form) behandelt, um die Natriumkationen zu entfernen. Nach Filtration des Reaktionsgemisches zwecks Entfernung des Harzes wurde das Filtrat unter vermindertem Druck eingeeengt. Die Kristallisierung des Rückstandes aus Methanol-Äthanol ergab die gewünschte Verbindung als reine Kristalle. Ausbeute: 440 mg (82,0%). Schmelzpunkt:

175° C (Zersetzung mit Schäumen). $[\alpha]_D^{23} + 4,0^\circ$ ($c = 0,5$, Wasser).

IR.-Spektrum: 1725, 1540 (Ureido) und 1485 cm^{-1} (Nitrosamin).

Beispiel 18

(a) *1-(2-Chloräthyl)-3-(β-D-lactosyl)-Harnstoff*

Das Verfahren nach Beispiel 15(a) wurde wiederholt unter Verwendung von 2,3,6,2',3',4',6'-Hepta-O-acetyl-β-D-lactosylamin und 2-Chloräthylisocyanat. Die gewünschte Verbindung wurde erhalten. Schmelzpunkt: 119 bis 120° C.

(b) *1-(2-Chloräthyl)-3-(β-D-lactosyl)-1-nitrosoharnstoff*

Zu einer Lösung von 500 mg 1-(2-Chloräthyl)-3-(β-D-lactosyl)-harnstoff in 300 ml wässriger 99%iger Ameisensäure wurden langsam 150 mg Natriumnitrit unter Eiskühlung und Rührung zugesetzt. Das Gemisch wurde anschliessend auf dieselbe Weise wie in Beispiel 17 beschrieben verarbeitet, wobei die gewünschte Verbindung erhalten wurde. Ausbeute: 290 mg (54,5%). Schmelzpunkt: 129° C (Zersetzung unter Schäumen).

$[\alpha]_D^{22,5} + 4,0^\circ$ ($c = 0,5$, Wasser).

IR.-Spektrum: 1735, 1540 (Ureido) und 1500 cm^{-1} (Nitrosamin). In analoger Weise kann auch das entsprechende D-Galactosoaminol hergestellt werden.

Beispiel 19

(a) *N-Carbamoyl-N'-(2-chloräthyl)-D-glucosaminol*

Eine Lösung von 500 mg D-Glucosaminol in 8 ml Wasser wurde mit 1,5 ml (5 Molverhältnisse) 2-Chloräthylisocyanat unter Rühren und Kühlung mit Wasser vermischt. Das Gemisch wurde während 1 Tag unter Wasserkühlung gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde sodann unter Vakuum filtriert, um die Feststoffe einschliesslich der Nebenprodukte zu entfernen. Das Filtrat wurde mit 12 ml eines Kationenaustauscherharzes, «Amberlite IR-120» (H^+ -Form) vermischt und anschliessend durch Filtrieren vom Harz getrennt. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingeeengt und der Rückstand in Methanol aufgenommen. Der Zusatz von Äthyläther zu der methanolischen Lösung bewirkte die Ausscheidung eines gelartigen Feststoffes. Dieser farblose Feststoff wurde in einer Lösung von Natriummethoxid in Methanol gelöst, anschliessend während 1 Tag unter Eiskühlung stehen gelassen und dann mit «Amberlite IR-120» (H^+ -Form) vermischt. Nachdem das Gemisch ein pH von 4 erreicht hatte, wurde es filtriert, um das Harz zu entfernen. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingeeengt, wobei ein Rückstand erhalten wurde, welcher sodann aus Äthanol kristallisiert wurde. Die gewünschte Verbindung wurde in Form von Kristallen in einer Ausbeute von 360,6 mg (45,1%) erhalten. Schmelzpunkt: 124 bis 125° C. $[\alpha]_D^{24}$ ($c = 1,0$, Methanol).

IR.-Spektrum: 1620 (Amid I) und 1580 cm^{-1} (Amid II).

(b) *N-Carbamoyl-N'-(2-chloräthyl)-N'-nitroso-D-glucosaminol*

Eine Lösung von 50 mg N-Carbamoyl-N'-(2-chloräthyl)-D-glucosaminol in 1 ml Eisessig wurde mit 27 mg (2,25 Molverhältnissen) Natriumnitrit unter Eiskühlung und Rühren vermischt und das Gemisch während 4 Stunden unter Eiskühlung weitergerührt, um die Nitrosierung zu vervollständigen. Das Reaktionsgemisch wurde unter Vakuum filtriert, um die Feststoffe einschliesslich der Nebenprodukte zu entfernen. Das Filtrat wurde mit 2 ml «Amberlite IR-120» (H^+ -Form) vermischt. Nachdem das Gemisch pH 1 erreicht hatte, wurde es filtriert, um das Harz zu entfernen. Das Filtrat wurde gefriergetrocknet, wobei die gewünschte Nitrosoverbindung erhalten wurde. Ausbeute: 31 mg (56,3%). Schmelzpunkt: 73 bis 74° C.

$[\alpha]_D^{20} + 22,8^\circ \text{ C}$ ($c = 0,5$, Methanol).

IR.-Spektrum: 1710 (Amid I), 1540 (Amid II) und 1490 cm^{-1} (N-Nitroso-Gruppe).

Elementaranalyse:

berechnet für $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{O}_7\text{N}_3\text{Cl}$:

C 34,24, H 5,74, N 13,31, Cl 11,23%

gefunden: C 33,22, H 5,45, N 12,52, Cl 10,79%.

Beispiel 20

(a) (N-Carbamoyl-N'-methyl)-O-(O-carbamoyl-N-methyl)-äthanolamin

Zu einer Lösung von 10 ml Äthanolamin in 40 ml Methanol wurden allmählich 24 ml (2,5 Molverhältnisse) Methylisocyanat in einem Eisbad zugesetzt. Das Gemisch wurde während 3 Stunden geschüttelt, um ein kristallines Produkt auszuscheiden. Das ganze Gemisch wurde über Nacht in einem Eiskasten stehen gelassen und anschließend filtriert, wobei die gewünschte Verbindung als weisse Kristalle erhalten wurden. Ausbeute: 11,11 g (38,3%). Schmelzpunkt: 133 bis 134° C .

$[\alpha]_D^{22} - 4^\circ$ ($c = 1,0$, H_2O).

IR.-Spektrum: 1700 (Ester, 1630 ($\text{C}=\text{O}$ -Amid I) und 1590 cm^{-1} (Amid II).

Elementaranalyse:

berechnet für $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$: C 41,14, H 7,48, N 23,99%

gefunden: C 41,25, H 7,32, N 24,16%

(b) (N-Carbamoyl-N'-methyl-N'-nitroso)-(O-carbamoyl-N-methyl)-äthanolamin

Zu einer Lösung von 2 g (N-Carbamoyl-N'-methyl)-O-(O-carbamoyl-N-methyl)-äthanolamin in 2 ml Eisessig wurde langsam eine Lösung von 1,73 g (2,2 Molverhältnisse) Natriumnitrit in 45 ml Wasser in einem Eisbad zugesetzt. Das Gemisch wurde während 1 Stunde gerührt, um die Nitrosierung zu vervollständigen. Das Reaktionsgemisch wurde sodann filtriert, um die ausgeschiedenen weissgefärbten Kristalle abzuscheiden. Das Filtrat wurde mit 50 ml eines Kationenaustauscherharzes, «Amberlite IR-120» (H^+ -Form) vermischt. Nachdem das Gemisch pH 2 erreicht hatte, wurde es durch Filtrieren vom Harz abgetrennt. Das Filtrat wurde durch Verdampfen des Lösungsmittels bei einer Temperatur unterhalb 30° C unter vermindertem Druck zur Trockene verdampft. Der Rückstand wurde aus Aceton kristallisiert und ergab gelbgefärbte Nadeln. Die Umkristallisation der Kristalle aus Methanol ergab die gewünschte Verbindung. Ausbeute: 1,694 g (72,7%). Schmelzpunkt: 97° C (Zersetzung unter Schäumen). $[\alpha]_D^{22} - 0,4^\circ$ ($c = 1,0$, Methanol).

IR.-Spektrum: 1730 (Ester und Amid I), 1530 (Amid II) und 1480 cm^{-1} (N-Nitroso-Gruppe).

Elementaranalyse:

berechnet für $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_4$: C 35,29, H 5,93, N 27,44%

gefunden: C 35,45, H 5,85, N 27,75%.

Beispiel 21

(a) (N-Carbamoyl-N'-2-chloräthyl)-(O-carbamoyl-N'-2-chloräthyl)-äthanolamin

Das Verfahren von Beispiel 20(a) wurde wiederholt unter Verwendung von 2 ml Äthanolamin und 4 ml 2-Chloräthylisocyanat. Die gewünschte Verbindung wurde in einer Ausbeute von 1,999 g (22,4%) erhalten. Schmelzpunkt: 124 bis 126° C .

$[\alpha]_D^{24} + 64^\circ$ ($c = 1,0$, Aceton).

IR.-Spektrum: 1700 (Ester), 1630 (Amid I) und 1590 cm^{-1} (Amid II).

Elementaranalyse:

berechnet für $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}_3\text{Cl}_2$:

C 35,31, H 5,56, N 15,44, Cl 26,05%

gefunden: C 35,54, H 5,52, N 15,36, Cl 26,07%.

(b) (N-Carbamoyl-N'-2-chloräthyl-N'-nitroso)-(O-carbamoyl-N'-2-chloräthyl)-äthanolamin

Zu einer Lösung von 200 mg (N-Carbamoyl-N'-2-chloräthyl)-(O-carbamoyl-N'-2-chloräthyl)-äthanolamin aus Beispiel 20(b) in 4 ml Eisessig wurden langsam 200 mg (3,9 Molverhältnisse) Natriumnitrit in einem Eisbad zugesetzt. Das Gemisch wurde während 2 Stunden unter Eiskühlung gerührt, um die Nitrosierung zu vervollständigen. Das Reaktionsgemisch wurde sodann filtriert, um die unlöslichen Substanzen zu entfernen, und das Filtrat mit 14 ml «Amberlite IR-120» (H^+ -Form) vermischt. Nachdem die Mischung pH 1 erreicht hatte, wurde sie filtriert, um das Harz zu entfernen. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck konzentriert und der erhaltene ölige Rückstand aus einem Gemisch von Chloroform und Isopropylalcohol kristallisiert, wobei die gewünschte Verbindung als gelbgefärbte Kristalle erhalten wurde. Ausbeute: 149,7 mg

(67,6%). Schmelzpunkt: 64 bis 65° C . $[\alpha]_D^{20} + 4^\circ$ ($c = 0,5$, Methanol).

IR.-Spektrum: 1700 (Ester und Amid I), 1530 (Amid II) und 1490 cm^{-1} (N-Nitroso-Gruppe).

Elementaranalyse:

berechnet für $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_4\text{N}_4\text{Cl}_2$:

C 31,90, H 4,69, N 18,61, Cl 23,55%

gefunden: C 32,21, H 4,69, N 18,32, Cl 23,34%.

Beispiel 22

(a) 1-(2,3,4-Tri-O-acetyl-6-O-tosyl- β -D-glucopyranosyl)-3-methylharnstoff

Eine Suspension von 1-(β -D-Glucopyranosyl)-3-methylharnstoff (3,23 g, 13,7 Millimol) in Pyridin (50 ml) wurde mit einer Lösung von Tosylchlorid (3,12 g, 16,4 Millimol) in Pyridin (6 ml) vermischt und das Gemisch während 18,5 Stunden bei 5° C unter Eiskühlung und anschließend während weiteren 43 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt, worauf eine weitere Portion der Lösung von Tosylchlorid (1,40 g, 7,3 Millimol) in 3 ml Pyridin zugesetzt wurde. Das Gemisch wurde während weiteren 23 Stunden gerührt. Die Dünnschichtchromatographie des Reaktionsgemisches auf Silicagel unter Verwendung von Chloroform-Methanol (Volumverhältnis 2:1) als Eluierungsmittel ergab keinen Flecken bei R_f 0,43, welcher der Ausgangsverbindung entspricht, jedoch einen Hauptfleck bei R_f 0,75.

Das Reaktionsgemisch wurde in 800 ml Eiswasser gegossen und über Nacht in der Kälte stehen gelassen. Eine sirupartige Phase hatte sich ausgeschieden und die überstehende wässrige Schicht wurde durch Dekantieren entfernt und unter vermindertem Druck zur Trockene verdampft. Der Rückstand wurde sodann der Acetylierung unterworfen, indem er mit Essigsäureanhydrid in Pyridin umgesetzt wurde, wobei 5,47 g eines Sirups entstanden. Dieser Sirup wurde der Säulenchromatographie mit 100 g Silicagel und unter Verwendung von Benzol-Isopropanol (Volumverhältnis 10:1) als Eluierungsmittel unterworfen. Jene Fraktionen des Eluates, welche einen einzelnen Flecken bei R_f 0,39 ergaben, wurden vereint und durch Verdampfen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck zur Trockene eingengt. Die Kristallisierung des Rückstandes aus n-Propanol ergab die gewünschte Verbindung in einer Ausbeute von 2,20 g (31,1%). Schmelzpunkt: 118,5 bis 120° C . $[\alpha]_D^{20} + 20,1^\circ$ ($c = 2,45$, Chloroform).

(b) *1-(2,3,4-Tri-O-acetyl-6-deoxy-6-iodo-β-D-glucopyranosyl)-3-methylharnstoff*

Eine Lösung von 2,38 g (4,6 Millimol) 1-(2,3,4-Tri-O-acetyl-6-O-tosyl-β-D-glucopyranosyl)-3-methylharnstoff in 15 ml Dioxan wurde mit 6,64 g (44,3 Millimol) Natriumazid vermischt und das Gemisch bei 100° C während 3 Stunden gerührt und anschliessend auf Zimmertemperatur gekühlt. Das Reaktionsgemisch wurde in ein Gemisch von 100 ml Chloroform und 20 ml Wasser unter Rühren zugesetzt. Die Chloroformschicht wurde mit gesättigter wässriger Lösung von Natriumchlorid, sodann mit wässriger 20%iger Natriumthiosulfatlösung und dann mit Wasser gewaschen und anschliessend über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Die derart behandelte Chloroformschicht wurde sodann unter vermindertem Druck zur Trockene verdampft, wobei 3,90 g eines amorphen Feststoffes als Rückstand erhalten wurden. Dieser Feststoff wurde einer Säulenchromatographie mit 100 g Silicagel unter Verwendung von Benzol-n-Propanol (Volumverhältnis 10:1) als Eluierungsmittel unterworfen. Jene Fraktionen des Eluates, welche einen einzelnen Flecken bei Rf 0,46 ergaben wurden vereint, und durch Verdampfen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck zur Trockene verdampft. Der Rückstand wurde in Methanol aufgenommen und anschliessend mit dem zweifachen Volumen Wasser versetzt, wobei die gewünschte Verbindung als Kristalle ausgeschieden wurden. Ausbeute: 1,47 g (67,6%). Schmelzpunkt: 144 bis 147° C. $[\alpha]_D^{27} +2,4^\circ$ (c = 1,4, Chloroform).

(c) *1-(2,3,4-Tri-O-acetyl-6-deoxy-β-D-glucopyranosyl)-3-methylharnstoff*

1-(2,3,4-Tri-O-acetyl-6-deoxy-6-iodo-β-D-glucopyranosyl)-3-methylharnstoff (661 mg) wurde in 20 ml Äthylacetat gelöst und der katalytischen Hydrierung während 2 Stunden in Gegenwart von 7 ml «Amberlite IR-45» (OH⁻-Form) und in Gegenwart eines Raney-Nickel-Katalysators bei Zimmertemperatur und bei einem Anfangswasserstoffdruck von 3,4 kg/cm² unterworfen, um die Azidogruppe in die Aminogruppe überzuführen.

Die Dünnschichtchromatographie des Reaktionsgemisches auf Silicagel unter Verwendung von Benzol-Isopropanol (Volumverhältnis 6:1) als Eluierungsmittel ergab keinen Flecken bei Rf 0,39, welcher der Ausgangsverbindung entspricht, jedoch einen einzelnen Flecken bei Rf 0,32.

Nach Entfernung des Katalysators und des Ionenaustauscherharzes durch Filtrierung wurde das Filtrat unter vermindertem Druck zur Trockene verdampft. Die Umkristallisierung des erhaltenen kristallinen Rückstandes aus Äthanol ergab die gewünschte Verbindung. Ausbeute: 341 mg (70,3%). Schmelz-

punkt: 180 bis 182,5° C. $[\alpha]_D^{22} +22,4^\circ$ (c = 0,56, Chloroform).

(d) *1-(6-Deoxy-β-D-glucopyranosyl)-3-methylharnstoff*

Eine Lösung von 1,42 g 1-(2,3,4-Tri-O-acetyl-6-deoxy-β-D-glucopyranosyl)-3-methylharnstoff in 6 ml Methanol wurde mit 1 ml 1N Natriummethoxid in Methanol vermischt und das Gemisch während 22 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen.

Das Reaktionsgemisch wurde sodann durch Zusatz eines Kationenaustauscherharzes, «Amberlite IR-120» (H⁺-Form) neutralisiert, vom Harz abfiltriert und anschliessend durch Verdampfen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck zu einem sirupartigen Rückstand eingeeengt. Die Kristallisierung des Rückstandes aus Äthanol ergab die gewünschte Verbindung. Ausbeute: 0,66 g (73,1%). Schmelzpunkt: 194 bis

196° C. $[\alpha]_D^{28} -23,9^\circ$ (c = 1,0, Wasser).

(e) *1-(6-Deoxy-β-D-glucopyranosyl)-3-methyl-3-nitrosoharnstoff*

1-(6-Deoxy-β-D-glucopyranosyl)-3-methylharnstoff (617 mg, 2,8 Millimol) und Natriumnitrit (242 mg, 3,5 Millimol) wurden in 4 ml Wasser gelöst und die erhaltene Lösung mit 0,5 ml Eisessig unter Eiskühlung und Rühren versetzt. Das Gemisch wurde während 1 Stunde unter Eiskühlung gerührt und anschliessend über Nacht in einem Kühlschrank stehen gelassen, um die Nitrosierung zu vervollständigen.

Das Reaktionsgemisch wurde mit «Amberlite IR-120» (H⁺-Form) behandelt zwecks Entfernung der Natriumkationen und wurde anschliessend durch Verdampfen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck zur Trockene eingeeengt. Die Digestion des erhaltenen kristallinen Rückstandes mit Äthanol ergab die gewünschte Nitrosoverbindung. Ausbeute: 516 mg (71,3%). Schmelzpunkt: 76 bis 77° C (unter Zersetzung).

$[\alpha]_D^{27} -24,0^\circ$ (c = 1,1, Wasser).

IR.-Spektrum (in KBr): 1745 (C=O, Amid I), 1535 (CNH, Amid II) und 1470 cm⁻¹ (N=O).

Elementaranalyse:

berechnet für C₈H₁₅N₃O₆ · 1/2 H₂O:

gefunden: C 37,21, H 6,25, N 16,27%
C 36,94, H 6,11, N 16,66%.

Beispiel 23

(a) *1-(2-Chloräthyl)-3-(6-deoxy-β-D-glucopyranosyl)-harnstoff*

Eine Lösung von 234 mg (0,91 Millimol) 1-(6-Deoxy-β-D-glucopyranosyl)-3-methyl-3-nitrosoharnstoff in 2 ml Wasser wurde mit einer Lösung von 401 mg (3,5 Millimol) 2-Chloräthylaminhydrochlorid und 0,5 ml (3,3 Millimol) Triäthylamin in 3 ml wässrigem 50%igem Äthanol vermischt. Das Gemisch wurde während 2 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt und das Reaktionsgemisch sodann über eine Säule (10 × 160 mm) «Aberlite IRA-400» (OH⁻-Form) geleitet, welche sodann mit Wasser gewaschen wurde. Die ausfliessende Lösung wurde unter vermindertem Druck zur Trockene verdampft und der derart erhaltene kristalline Rückstand wurde der Chromatographie in einer Säule (8 × 350 mm) Silicagel (8 g) unter Verwendung von Chloroform-Methanol (Volumverhältnis 5:2) als Eluierungsmittel unterworfen. Jene Fraktionen des Eluates, welche einen einzelnen Flecken bei Rf 0,50 ergaben, wurden vereint und das Verdampfen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck zur Trockene verdampft. Die Umkristallisierung des Rückstandes aus Aceton ergab die gewünschte Verbindung. Ausbeute: 98 mg (37,7%). Schmelzpunkt: 130 bis 132° C.

$[\alpha]_D^{24} -25,5^\circ$ (c = 0,5, Wasser).

(b) *1-(2-Chloräthyl)-3-(6-deoxy-β-D-glucopyranosyl)-1-nitrosoharnstoff*

Eine Lösung von 193 mg (0,67 Millimol) 1-(2-Chloräthyl)-3-(6-deoxy-β-D-glucopyranosyl)-harnstoff in 1,5 ml wässriger 99%iger Ameisensäure wurde mit 99 mg Natriumnitrit unter Eiskühlung und Rühren vermischt. Das Gemisch wurde während 3 Stunden bei Eiskühlung gerührt, um die Nitrosierung zu vervollständigen. Das Reaktionsgemisch wurde sodann mit 0,5 ml Wasser vermischt und anschliessend während 15 Minuten stehen gelassen, worauf es mit «Amberlite IR-120» (H⁺-Form) zwecks Entfernung der Natriumkationen behandelt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde sodann durch Verdampfen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck zu einem sirupartigen Rückstand eingeeengt. Der Sirup wurde der Chromatographie über eine Säule (8 × 300 mm) Silicagel (7 g) unter Verwendung von Chloroform-Methanol (Volumverhältnis 4:1) unterworfen. Jene Fraktionen des Eluates, welche einen einzelnen Flecken bei Rf 0,58 ergaben, wurden vereint und unter

vermindertem Druck zur Trockene verdampft, wobei 145 mg (72,3%) der gewünschten Nitrosoverbindung als glasartiger, jedoch hygroskopischer Feststoff von schwachgelber Farbe

erhalten wurden. $[\alpha]_D^{26} -5,6^\circ$ ($c = 0,8$, Wasser).

Die erhaltene Nitrosoverbindung (75 mg) wurde acetyliert durch Umsetzen mit Essigsäureanhydrid in Pyridin. Das Reaktionsgemisch aus der Acetylierung wurde unter vermindertem Druck zur Trockene verdampft, wobei ein kristalliner Rückstand erhalten wurde. Die Digerierung dieses Rückstandes mit Isopropanol ergab 57 mg 1-(2-Chloräthyl)-3-(2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-1-nitrosoharnstoff als Kristalle. Ausbeute: 53,4%. Schmelzpunkt: 143 bis 144° C.

Beispiel 24

Tetra-N-(N'-methyl-N'-nitroso)-carbamoyl-ribostamycin

Tetra-N-(N'-methyl)-carbamoyl-ribostamycin (1,0 g) wurde in 30 ml eisgekühltem Wasser gelöst und die erhaltene Lösung mit 0,6 g Natriumnitrit vermischt. Zu dem derart erhaltenen Gemisch, welches in Form einer Lösung vorlag, wurden tropfenweise 2,0 ml Eisessig unter Eiskühlung und Rühren zugesetzt. Das Gemisch wurde während 2 Stunden ununterbrochen gerührt und anschliessend über Nacht bei 0° C stehen gelassen, um die Nitrosierung zu vervollständigen. Die Reaktionslösung wurde im Vakuum unterhalb 25° C verdampft. Der Rückstand wurde in einem kleinen Volumen Methanol aufgenommen und die erhaltene äthanolische Lösung wiederum zur Trockene verdampft. Der derart erhaltene Rückstand wurde in etwa 20 ml wasserfreiem Methanol aufgenommen und die kleine Menge an unlöslichen Stoffen abfiltriert. Das Filtrat wurde durch Verdampfen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck auf ein Volumen von etwa einem Viertel des ursprünglichen Volumens eingedampft.

Die konzentrierte Lösung wurde auf -20° C gekühlt, wobei ein schwachgelbes amorphes Produkt ausgeschieden wurde. Das ausgeschiedene Produkt wurde abfiltriert und die Mutterlauge mit der zweifachen Menge Äthyläther vermischt und anschlies-

send gekühlt, um eine weitere Portion amorphes Produkt auszuscheiden. Das ausgeschiedene Produkt wurde durch Filtrieren gesammelt und ergab 0,68 g der gewünschten Verbindung als amorphem und hygroskopischen Feststoff von schwachgelber Farbe. Schmelzpunkt: 88° C (Zersetzung unter Schäumen).

$[\alpha]_D^{23} +35^\circ$ ($c = 1,0$, Methanol).

Elementaranalyse:

berechnet für $C_{25}H_{42}N_{12}O_{18}$: C 37,59, H 5,30, N 21,05%
 gefunden: C 36,61, H 5,40, N 19,87%.

Beispiel 25

Tetra-N-[N'-(2-chloräthyl)-N'-nitroso]-carbamoyl-ribostamycin

Tetra-N-[N'-(2-chloräthyl)]-carbamoyl-ribostamycin (1,9 g) wurde in 30 ml kaltem Wasser gelöst und die erhaltene Lösung mit demselben Volumen (30 ml) Eisessig vermischt. Zu dieser Mischung wurden allmählich 1,1 g Natriumnitrit unter Eiskühlung und Rühren zugesetzt. Das derart erhaltene Gemisch wurde während 2 Stunden unter Eiskühlung gerührt, um die Nitrosierung zu vervollständigen. Das Reaktionsgemisch wurde mit «Amberlite IR-120» (H^+ -Form) behandelt, um die Natriumionen zu entfernen. Das Reaktionsgemisch wurde sodann filtriert und das Filtrat unter vermindertem Druck bei einer Temperatur unterhalb 25° C verdampft. Der Rückstand wurde in Äthanol aufgelöst und die Lösung wiederum auf dieselbe Weise wie oben eingengt. Der derart erhaltene Rückstand wurde in einer kleinen Menge Äthanol aufgenommen und zu der erhaltenen Lösung wurde ein kleines Volumen Äthyläther zugesetzt, sodass die gewünschte Verbindung ausfiel. Der Niederschlag wurde durch Filtrieren gesammelt, mit Äthyläther gewaschen und in einem Exzikkator getrocknet. Man erhielt die gewünschte Verbindung in einer Ausbeute von 0,9 g. Schmelzpunkt: 105° C (Zersetzung unter Schäumen). $[\alpha]_D^{24} +30,7^\circ$ ($c = 1,0$, Methanol).