

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo
con los datos que figuran en la pre-
sente descripción y según el con-
tenido de la Memoria adjunta.

11	NUMERO	10	A1
21	481.419/3		
22	FECHA DE PRESENTACION		
	8-JUNIO-1979		

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO				
	26659/78		10-6-1978		GRAN BRETAÑA
	7902955		27-1-1979		GRAN BRETAÑA

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			G07C 81/00, 127/17/A61K 31/17		

64	TITULO DE LA INVENCION
" UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN COMPUESTO DE NITROSOUREA ".	

71	SOLICITANTE (ES)
TANABE SEIYAKU CO., LTD.	

DOMICILIO DEL SOLICITANTE	
No 21, Dosho-machi 3-chome, Higashi-ku, Osaka-shi, Osaka-fu - JAPON	

72	INVENTOR (ES)
Kenji Tsujihara; Masakatsu Ozeki y Yoshihisa Arai	

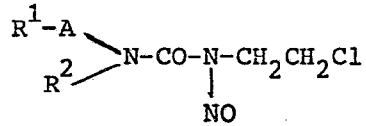
73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU	

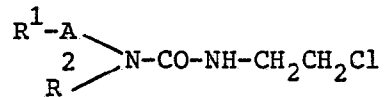
CM.-

RESUMEN DE LA INVENCION

Un compuesto de nitrosourea de fórmula:



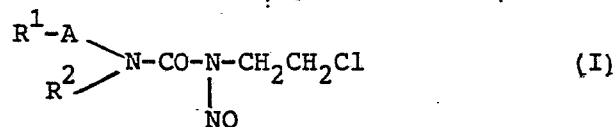
donde R^1 es un grupo alicíclico de 3 a 6 átomos de carbono, fenilo, fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo y nitro o un grupo heteromonocíclico seleccionado entre oxiranilo, tetrahydrofurilo, 1,3-dioxolanilo, 1,4-dioxanilo, morfolino, tetrahydro-S,S-dioxo-tienilo, furilo, tienilo y piridilo; R^2 es aldo-pentofuranosilo, aldo-pentopiranosilo, aldo-hexopiranosilo u O-aldo-hexopiranosil-(1→4)-aldo-hexopiranosilo; y A es un enlace sencillo o un grupo alquileno lineal o ramificado, de 1 a 3 átomos de carbono, se prepara por nitrosación de un compuesto de fórmula:



donde R^1 , R^2 y A son los definidos anteriormente. Estos compuestos de nitrosourea son útiles como agentes oncolíticos y antileucémicos.

COMPENDIO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a un nuevo compuesto de nitrosourea y a un procedimiento para su preparación. Más especialmente, se refiere a un compuesto de fórmula:



donde R^1 es un grupo alicíclico de 3 a 6 átomos de carbono, fenilo, fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por halógeno, alquilo inferior,

1 alcoxi inferior, hidroxí y nitro, o un grupo heteromonocf-
clico seleccionado entre el grupo formado por oxiranilo,
tetrahidrofurilo, 1,3-dioxolanilo, 1,4-dioxanilo, morfolino,
tetrahidro-S,S-dioxo-tienilo, furilo, tienilo y piridilo;
5 R² es aldo-pentofuranosilo, aldo-pentopiranosilo, aldo-hexo-
piranosilo u O-aldo-hexopiranosil-(1→4)-aldo-hexopirano-
silo; y A es un enlace sencillo o un grupo alquileno lineal
o ramificado, de 1 a 3 átomos de carbono.

Es sabido que los (N'-cloroetil-N'-nitrosocarbamoil)-
10 amino-derivados de los monosacáridos se preparan por nitro-
sación de (N'-cloroetilcarbamoil)amino-monosacáridos con un
nitrito de metal alcalino, como el nitrito sódico (patente
estadounidense n° 4.086.451 y patentes japonesas publicadas
15 (no examinadas) 108.043/1976 y 52.128/1976). En estas paten-
tes también se indica que la 1-(2-cloroetil)-1-nitroso-3-
(D-manopiranosil)urea y la 1-(2-cloroetil)-1-nitroso-3-(D-
glucopiranosil)urea (en adelante nos referiremos a este úl-
timo compuesto como "GANU") aumentan la duración de vida de
20 los ratones a los que se han implantado intraperitonealmente
células tumorales de leucemia linfoide L-1210. Además, se
sabe que los (N'-cloroetil-N'-nitrosocarbamoil)amino-deriva-
dos de los disacáridos, como la 1-(2-cloroetil)-1-nitroso-
3-(D-lactosil)urea y la 1-(2-cloroetil)-1-nitroso-3-(D-mal-
tosil)urea, se preparan a partir de los correspondientes
25 (N'-cloroetilcarbamoil)amino-disacáridos, en la forma antes
descrita y presentan actividad oncolítica contra las células
leucémicas (solicitud de patente japonesa (no examinada)
141.815/1976).

Ahora hemos hallado que los compuestos de nitrosourea
30 (I) de esta invención presentan intensa actividad oncolítica

1 o anti-leucémica, con baja toxicidad y son útiles para inhi-
bir el crecimiento de las células tumorales malignas en los
animales de sangre caliente. Por ejemplo, cuando se estiman
los efectos oncolíticos sobre la leucemia por administración
5 de cada droga intraperitonealmente a ratones inoculados con
células leucémicas (es decir, ratones a los que se han implanta-
do células tumorales de leucemia L-1210) durante 5 días
consecutivos, la 1-(2-cloroetil)-1-nitroso-3-(tiofen-2-il-me-
til)-3-(L-arabinopiranosil)urea, a una dosis de 0,35 mg/kg,
10 la 1-(2-cloroetil)-1-nitroso-3-ciclopropilmetil-3-(L-arabi-
nopiranosil)urea, a una dosis de 1,1 mg/kg, la 1-(2-cloro-
etil)-1-nitroso-3-(oxiran-2-il-metil)-3-(L-arabinopiranosil)-
urea, a una dosis de 1,05 mg/kg o la 1-(2-cloroetil)-1-nitro-
so-3-tetrahidrofurfuril-3-(D-galactopiranosil)urea, a una
15 dosis de 1,7 mg/kg, producen un aumento de alrededor del 30%
en la duración media de vida de dichos ratones. Además, los
compuestos de nitroso-urea (I) de esta invención son poco tó-
xicos y presentan gran seguridad como agentes oncolíticos.
Por ejemplo, cuando se estima el índice terapéutico mediante
20 la relación entre la dosis óptima (la dosis diaria a la que
se produce el máximo aumento de la duración de vida de los
ratones inoculados con células tumorales) y la ADV_{30} (dosis
diaria mínima que produce un aumento del 30 % en la duración
de vida de dichos ratones) en el caso de la leucemia L-1210,
25 estos índices terapéuticos para la 1-(2-cloroetil)-1-nitroso-
3-(tiofen-2-il-metil)-3-(L-arabinopiranosil)urea, 1-(2-cloro-
etil)-1-nitroso-3-tetrahidrofurfuril-3-(D-galactopiranosil)-
urea, 1-(2-cloroetil)-1-nitroso-3-(α -metilbencil)-3-[O- α -D-
glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-D-glucopiranosil]urea y 1-(2-cloroetil)-
30 1-nitroso-3-fenetil-[O- α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-D-glucopi-

1 ranosil]urea, son alrededor de 7 a 12 veces mayores que el
del GANU. El compuesto (I) también puede ser caracterizado
por un elevado índice terapéutico, estimado en función de la
relación de DMT (dosis máxima tolerada que produce una inhi-
5 bición del 100 % del crecimiento del tumor ascítico de
Ehrlich en ratones sin causar la muerte de dichos ratones) y
DME (la dosis efectiva mínima que produce una inhibición del
100 % del crecimiento de dicho tumor ascítico). Por ejemplo,
10 estos índices terapéuticos (DMT/DME) de la 1-(2-cloroetil)-
1-nitroso-3-(tiofen-2-il-metil)-3-[O- α -D-glucopiranosil-
(1 \rightarrow 4)-D-glucopiranosil]urea, 1-(2-cloroetil)-1-nitroso-3-
(p-metoxibencil)-3-[O- α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-D-glucopira-
nosil]urea y 1-(2-cloroetil)-1-nitroso-3-bencil-3-[O- α -D-glu-
15 copiranosil-(1 \rightarrow 4)-D-glucopiranosil]urea son alrededor de
ocho veces mayores que el de GANU. Los compuestos (I) de es-
ta invención pueden presentar además poca toxicidad para la
médula del hueso.

En la fórmula (I) antes mencionada, son ejemplos repre-
sentativos del grupo R¹ los grupos alicíclicos como ciclopro-
20 pilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo; fenilo; gru-
pos fenilo sustituidos como monoclorofenilo (v.g. p-clorofe-
nilo), monometilfenilo (v.g. p-metilfenilo), trimetilfenilo
(v.g. 2,4,6-trimetilfenilo), monometoxifenilo (v.g. p-metoxi-
fenilo), dimetoxifenilo (v.g. 2,3-dimetoxifenilo), trimetoxi-
25 fenilo (v.g. 3,4,5-trimetoxifenilo), monohidroxifenilo (v.g.
p-hidroxifenilo) y mononitrofenilo (v.g. p-nitrofenilo) y
los grupos heteromonocíclicos como oxiranilo, tetrahidrofuri-
lo (v.g. tetrahidrofuran-2-ilo), 1,3-dioxolanilo (v.g. 2,5-
dioxolan-2-ilo, 1,3-dioxolan-4-ilo) 4-dioxanilo (v.g. 2,6-
30 dioxan-2-ilo) y morfano.

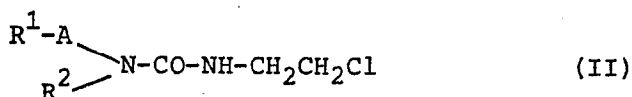
POOR
QUALITY

1 tetrahidro-S,S-dioxo-tiofen-3-ilo), furilo (v.g. furan-2-ilo),
tienilo (v.g. tiofen-2-ilo) y piridilo (v.g. piridin-2-ilo).
Por otra parte, son ejemplos representativos del grupo R²
5 los grupos aldo-pentofuranosilo tales como D-ribofuranosilo
y D-desoxi-ribofuranosilo; aldo-pentopiranosilo tales como
L-arabinopiranosilo, D-arabinopiranosilo y D-xilopiranosilo;
aldo-hexopiranosilo tales como D-gluco-piranosilo, D-galacto-
piranosilo, D-manopiranosilo, L-ramnopiranosilo, D-fucopi-
10 ranosilo y D-talopiranosilo; y O-aldo-hexopiranosil-(1→4)-
aldo-hexopiranosilo tales como O-α-D-gluco-piranosil-(1→4)-
D-gluco-piranosilo (= D-maltosilo) y O-β-D-galactopiranosil-
(1→4)-D-gluco-piranosilo (= D-lactosilo). Además, son ejem-
plos representativos del grupo A el enlace sencillo y los
15 grupos alquileo lineales o ramificados tales como metileno,
etileno, propileno y metilmetileno.

Entre los compuestos de esta invención, un subgénero
preferido incluye los compuestos de fórmula (I) donde R¹ es
un grupo alicíclico seleccionado entre ciclopropilo, ciclo-
20 pentilo y ciclohexilo; fenilo; un grupo fenilo sustituido
seleccionado entre monoclorofenilo, monometilfenilo, trime-
tilfenilo y monometoxifenilo; o un grupo heteromonocíclico
seleccionado entre oxiraniilo, tetrahidrofurilo, furilo y
tienilo; R² es D-aldo-pentofuranosilo, D- o L-aldo-pentopira-
nosilo, D-aldo-hexopiranosilo u O-D-aldo-hexopiranosil-(1→4)-
25 D-aldo-hexopiranosilo y A es un enlace sencillo o un grupo
alquileo de 1 o 2 átomos de carbono. Otro subgénero prefe-
rido incluye los compuestos de fórmula (I) donde R¹ es un
grupo alicíclico seleccionado entre ciclopropilo, ciclopent-
30 tilo y ciclohexilo; fenilo; un grupo fenilo sustituido selec-
cionado entre p-clorofenilo, p-metilfenilo, 2,4,6-trimetil-

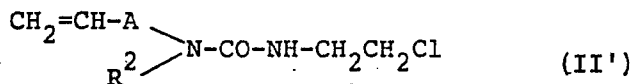
1 fenilo y p-metoxifenilo; o un grupo heteromonocíclico selec-
cionado entre oxiran-2-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo, furan-2-
ilo y tiofen-2-ilo; y R² es D-ribofuranosilo, L-arabinopira-
5 nosilo, D-xilopiranosilo, D-glucopiranosilo, D-galactopira-
nosilo u O- α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-D-glucopiranosilo y
A es un enlace sencillo o un grupo alquileo de 1 o 2 áto-
mos de carbono. Otro subgénero preferido incluye los com-
puestos de fórmula (I) donde R¹ es ciclopropilo, ciclohexilo,
10 fenilo, p-metilfenilo, 2,4,6-trimetilfenilo, p-metoxifenilo,
oxiran-2-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo, furan-2-ilo o tiofen-2-
ilo; R² es L-arabinopiranosilo, D-galactopiranosilo u O- α -D-
glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-D-glucopiranosilo y A es un enlace
sencillo, metileno, etileno o metilmetileno.

15 De acuerdo con esta invención, los compuestos de nitro-
sourea (I) se preparan por nitrosación de un compuesto de
fórmula:

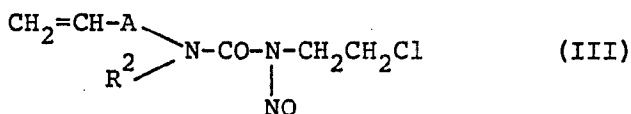


donde R¹, R² y A son los definidos anteriormente.

20 Alternativamente, los compuestos de nitrosoourea de fór-
mula (I) donde R¹ es oxiranilo se preparan por nitrosación
de un compuesto de fórmula:

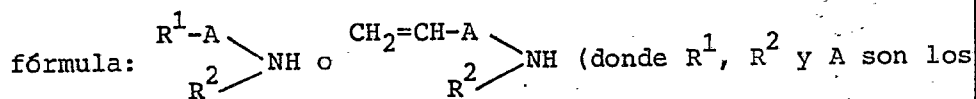


25 donde R² y A son los definidos anteriormente, seguido de epo-
xidación del compuesto resultante de fórmula:



30 donde R² y A son los definidos anteriormente.

1 El compuesto de partida (II) o (II') se obtienen fá-
cilmente. Por ejemplo, puede ser preparado por condensación
de una amina primaria de fórmula: R^1-A-NH_2 o $CH_2=CH-A-NH_2$
(donde R^1 y A son los definidos anteriormente) con un com-
5 puesto de fórmula: R^2-OH . (donde R^2 es el definido anterior-
mente), alrededor de 20° a $80^\circ C$, en un disolvente inerte
(v.g. metanol, etanol), para formar una amina secundaria de



10 definidos anteriormente) y después condensación de la amina
secundaria con isocianato de 2-cloroetilo a $0-30^\circ C$, en un
disolvente adecuado (v.g. tetrahidrofurano, metanol, etanol).

La nitrosación de la invención se realiza poniendo en
15 contacto el compuesto (II) o (II') con ácido nitroso, tri-
óxido de nitrógeno o tetróxido de nitrógeno en un disolven-
te adecuado. La reacción puede llevarse a cabo preferible-
mente a una temperatura de -20° a $20^\circ C$, especialmente alre-
dedor de -10° a $0^\circ C$. Como disolvente se utiliza agua, alca-
20 noles inferiores (v.g. metanol, etanol), tetrahidrofurano,
cloruro de metileno, acetato de etilo, ácido acético, ácido
fórmico, etc. Cuando se prepara ácido nitroso libre por reac-
ción de una sal metálica alcalina de ácido nitroso (v.g. ni-
trito sódico, nitrito potásico) o un éster alquílico infe-
rior del mismo (v.g. nitrito de butilo, nitrito de amilo)
25 con un ácido mineral u orgánico (v.g. ácido clorhídrico,
ácido sulfúrico, ácido fórmico, ácido acético y similares)
se prefiere emplear en la reacción de nitrosación subsiguien-
te el ácido nitroso libre inmediatamente después de haber
sido preparado. Por otra parte, cuando se emplea trióxido
30 de nitrógeno o tetróxido de nitrógeno, es preferible reali-

1 zar la nitrosación disolviendo o suspendiendo el compuesto
de partida (II) o (II') en el disolvente inerte adecuado y
después introduciendo trióxido o tetróxido de nitrógeno ga-
seoso en la mezcla, en presencia o ausencia de un aceptor
5 de ácido. Como aceptores de ácido son adecuados el bicarbo-
nato sódico, carbonato sódico, carbonato potásico, acetato
sódico, acetato potásico y similares. Una vez completada la
reacción de nitrosación, el compuesto (I) o (III) se recupe-
ra fácilmente de la mezcla de reacción y, si es necesario,
10 puede ser purificado por cromatografía en gel de sílice.

La epoxidación de la invención se realiza tratando el
compuesto (III) con un agente oxidante como ácido meta-clo-
roperbenzoico en un disolvente adecuado. La reacción puede
llevarse a cabo preferiblemente a una temperatura de -10°
15 a 50°C, especialmente de 10° a 30°C. Son adecuados como di-
solventes el cloruro de metileno, cloroformo, benceno, áci-
do acético, etc. Una vez terminada la reacción de epoxida-
ción, el compuesto (I) ($R^1 =$ oxiranilo) se recupera fácil-
mente de la mezcla de reacción y, si es necesario, puede ser
20 purificado de nuevo por cromatografía en gel de sílice.

El compuesto de nitrosourea (I) así obtenido presenta
una intensa actividad antitumoral contra diversas células
tumORAles tales como carcinoma de Ehrlich, Sarcoma 180,
Leucemia L-1210, carcinoma de pulmón de Lewis, sarcoma de
25 Yoshida, hepatoma ascítico de la rata, etc. Puede ser útil
para prolongar el tiempo de supervivencia de los animales
de sangre caliente que padecen dichos tumores y/o reducir
al mínimo el crecimiento de dichos tumores en dichos anima-
les. También puede emplearse para la terapia del linfoma
30 maligno, leucemia, tumores de estómago, hepatomas y otros

1 tumores malignos. El compuesto de nitrosourea (I) puede uti-
lizarse para uso farmacéutico en forma de un preparado far-
macéutico adecuado para la administración oral o parenteral.
5 Los compuestos (I) también pueden utilizarse en combinación
o mezcla con un excipiente farmacéutico. El excipiente selec-
cionado debe ser un producto que no reaccione con los compues-
tos (I). Son excipientes adecuados, por ejemplo, la gelatina,
10 lactosa, glucosa, cloruro sódico, almidón, estearato magné-
sico, talco, aceites vegetales, etc. Pueden emplearse también
otros excipientes medicinales conocidos. El preparado farma-
céutico puede ser una fórmula sólida como una tableta, una
tableta recubierta, una píldora o una cápsula o una fórmula
líquida tal como una solución, una suspensión o una emulsión.
15 Además, los compuestos (I) pueden emplearse en forma de inyec-
ciones o supositorios cuando se administran parenteralmente.
El preparado farmacéutico puede ser esterilizado y/o puede
contener coadyuvantes tales como agentes preservativos y es-
tabilizantes. La dosis de compuesto (I) para uso farmacéutico
20 depende de la vía de administración, la edad, el peso y el
estado de los pacientes y la enfermedad particular en trata-
miento. En general, puede emplearse para uso farmacéutico a
dosis de 0,1 a 30 mg/kg, especialmente de 0,2 a 10 mg/kg,
al día.

25 Las realizaciones prácticas y actualmente preferidas
de esta invención están ilustrativamente representadas en los
siguientes ejemplos. En toda la memoria y en las reivindica-
ciones, los términos "alquilo inferior" y "alcoxi inferior"
deben ser interpretados como referidos a grupos alquilo y
30 alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono.

1 Experimento

Los efectos quimioterapéuticos de los compuestos de nitrosourea de esta invención sobre diversas células tumorales en ratones fueron investigados mediante los siguientes métodos y materiales.

5 METODOS

(A) Efecto preventivo del crecimiento del tumor ascítico de Ehrlich

10 A un grupo de 5 hembras de ratón (ratones ICR, peso corporal: 19-23 g) se inoculan intraperitonealmente 10^6 células tumorales de carcinoma ascítico de Ehrlich. Un compuesto de ensayo se disuelve en una solución salina fisiológica y se administra intraperitonealmente a los ratones. La administración del compuesto de ensayo se inicia 24 horas después de la inoculación de las células tumorales y se realiza una vez al día durante 5 días. El volumen de ascitis en los ratones tratados es medido al cabo de 7 días del experimento.

15 (B) Efecto sobre la prolongación de la vida de los ratones a los que se han implantado células leucémicas de L-1210

20 A un grupo de 4 machos de ratón (ratones BDF₁, peso corporal: 19-23 g) se inoculan intraperitonealmente 10^5 células leucémicas de L-1210. Un compuesto de ensayo se disuelve en una solución salina fisiológica y se administra intraperitonealmente a los ratones. La administración del compuesto de ensayo se inicia 24 horas después de la inoculación de las células leucémicas y se realiza una vez al día durante 5 días. Se determinan los días de supervivencia de los ratones tratados.

25
30

1

COMPUESTOS ENSAYADOS

Compues
to núm.

Nombres químicos

(Compuestos de esta invención)

5

1. 1-(2-cloroetil)-1-nitroso-3-bencil-3-[O- α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-D-glucopiranosil]urea

2. 1-(2-cloroetil)-1-nitroso-3-(p-metilbencil)-3-[O- α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-D-glucopiranosil]urea

10

3. 1-(2-cloroetil)-1-nitroso-3-(p-metoxibencil)-3-[O- α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-D-glucopiranosil]urea

15

4. 1-(2-cloroetil)-1-nitroso-3-fenetil-3-[O- α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-D-glucopiranosil]urea

5. 1-(2-cloroetil)-1-nitroso-3-(α -metilbencil)-3-[O- α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-D-glucopiranosil]urea

20

6. 1-(2-cloroetil)-1-nitroso-3-furfuril-3-[O- α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-D-glucopiranosil]urea

7. 1-(2-cloroetil)-1-nitroso-3-(tiofen-2-il-metil)-3-[O- α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-D-glucopiranosil]urea

25

8. 1-(2-cloroetil)-1-nitroso-3-ciclopropilmetil-3-(D-galactopiranosil)urea

9. 1-(2-cloroetil)-1-nitroso-3-tetrahidrofurfuril-3-(D-galactopiranosil)urea

30

1

Compues
to núm.

Nombres químicos

(Compuestos de esta invención)

5

10. 1-(2-cloroetil)-1-nitroso-3-ciclopropilmetil-3-
(L-arabinopiranosil)urea

11. 1-(2-cloroetil)-1-nitroso-3-bencil-3-(L-arabi-
nopiranosil)urea

10

12. 1-(2-cloroetil)-1-nitroso-3-(oxiran-2-il-metil)-
3-(L-arabinopiranosil)urea

13. 1-(2-cloroetil)-1-nitroso-3-(tiofen-2-il-metil)-
3-(L-arabinopiranosil)urea

15

14. 1-(2-cloroetil)-1-nitroso-3-furfuril-3-(D-ribo-
furanosil)urea

(Compuestos conocidos)

CCNU 1-(2-cloroetil)-1-nitroso-3-ciclohexilurea

GANU 1-(2-cloroetil)-1-nitroso-3-(D-glucopiranosil)-
urea

20

RESULTADOS

Los resultados de los experimentos se encuentran en las
siguientes Tablas I y II.

25

30

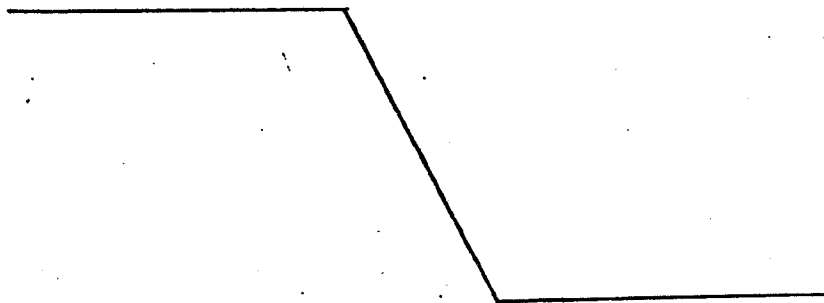


TABLA I

efecto preventivo del crecimiento del carcinoma ascítico de Ehrlich (Método A)

Compuesto n.º	Dosis (mg/kg/ día)	Volumen del ascites (g)	T/C (a)	Relación de Inhibición (b) (%)	DMT (c)	DME (d)	Índice terapéutico (e)
	800	-	-	tóxico (5/5) *			
1.	400	0,0/5,4		100			
	100	0,0/5,4		100			
	25	0,0/5,4		100	400	1,56	256
	6,25	0,0/5,4		100			
	1,56	0,0/5,4		100			
2.	0,78	1,8/5,4		66,7			
	0,39	4,9/5,4		92,3			
	800	-	-	tóxico (5/5) *			
3.	400	0,0/3,9		100			
	100	0,0/3,9		100			
	25	0,0/3,9		100	400	1,56	256
	6,25	0,0/3,9		100			
	1,56	0,0/3,9		100			
4.	0,78	1,0/3,9		74,4			
	0,39	3,4/3,9		12,8			
	800	-	-	tóxico (5/5) *			
5.	400	0,0/3,9		100			
	100	0,0/3,9		100			
	25	0,0/3,9		100	400	1,56	256
	6,25	0,0/3,9		100			
	1,56	0,0/3,9		100			
6.	0,78	3,0/3,9		23,1			

TABLA I

El crecimiento del carcinoma ascítico de Ehrlich (Método A)

<u>T/C (a)</u>	<u>Relación de inhibición (b) (%)</u>	<u>DMT (c)</u>	<u>DME (d)</u>	<u>Indice terapéutico (e)</u>
	tóxico (5/5) *			
	100			
	100			
	100	400	1,56	256
	100			
	100			
	66,7			
	9,3			

	tóxico (5/5) *			
	100			
	100			
	100	400	1,56	256
	100			
	100			
	74,4			
	12,8			

	tóxico (5/5) *			
	100			
	100			
	100	400	1,56	256
	100			
	100			
	23,1			

TABLA I (continuación)

Compu- to núm.	Dosis (mg/kg/ día)	Volumen de l. asci- tes (g) T/C(a)	Relación de in- hibición (%)	DMT (c)	DME (d)	Índice tera- péutico (e)
	400	-	tóxico (5/5)*			
	200	0,0/3,9	100			
	50	0,0/3,9	100			
4.	12,5	0,0/3,9	100	200	3,12	64
	3,12	0,0/3,9	100			
	1,56	1,3/3,9	66,7			
	0,78	3,8/3,9	2,6			
	800	-	tóxico (4/5)*			
	400	0,0/4,8	100			
	100	0,0/4,8	100			
5.	25	0,0/4,8	100	400	3,12	128
	6,25	0,0/4,8	100			
	3,12	0,0/4,8	100			
	1,56	4,5/4,8	6,2			
	800	-	tóxico (5/5)*			
	400	0,0/5,1	100			
	100	0,0/5,1	100			
	25	0,0/5,1	100			
6.	6,25	0,0/5,1	100	400	3,12	128
	3,12	0,0/5,1	100			
	1,56	1,2/5,1	76,5			
	0,78	4,5/5,1	21,6			

1

5

10

15

20

25

30

1

TABLA I (continuación)

Compuesto número	Dosis (mg/kg/ día)	Volumen de ascites (g) T/C(a)	Relación de inhibición (%) tóxico (5/5)*
	400	-	100
5	200	0,0/3,9	100
	50	0,0/3,9	100
4.	12,5	0,0/3,9	100
	3,12	0,0/3,9	100
	1,56	1,3/3,9	66,7
10	0,78	3,8/3,9	2,6
<hr/>			
	800	-	tóxico (4/5)*
	400	0,0/4,8	100
	100	0,0/4,8	100
5.	25	0,0/4,8	100
15	6,25	0,0/4,8	100
	3,12	0,0/4,8	100
	1,56	4,5/4,8	6,2
<hr/>			
	800	-	tóxico (5/5)*
20	400	0,0/5,1	100
	100	0,0/5,1	100
	25	0,0/5,1	100
6.	6,25	0,0/5,1	100
	3,12	0,0/5,1	100
25	1,56	1,2/5,1	76,5
	0,78	4,5/5,1	21,6

30

TABLA I (continuación)

<u>lumen de ascis</u> <u>es (g) T/C(a)</u>	<u>Relación de in-</u> <u>hibición (%)</u>	<u>DMT (c)</u>	<u>DME (d)</u>	<u>Indice tera-</u> <u>péutico (e)</u>
-	tóxico (5/5)*			
0,0/3,9	100			
0,0/3,9	100			
0,0/3,9	100	200	3,12	64
0,0/3,9	100			
1,3/3,9	66,7			
3,8/3,9	2,6			
<hr/>				
-	tóxico (4/5)*			
0,0/4,8	100			
0,0/4,8	100			
0,0/4,8	100	400	3,12	128
0,0/4,8	100			
0,0/4,8	100			
4,5/4,8	6,2			
<hr/>				
-	tóxico (5/5)*			
0,0/5,1	100			
0,0/5,1	100			
0,0/5,1	100	400	3,12	128
0,0/5,1	100			
0,0/5,1	100			
1,2/5,1	76,5			
4,5/5,1	21,6			

TABLA I (continuación)

Compues- to núm.	Dosis (mg/kg/ día)	Volumen de l. as cites (g) F/O(a)	Relación de in- hibición (b)	DMF (c)	DME (d)	Indice tera- péutico (e)
	800	-	tóxico (5/5)*			
	400	0,0/4,8	100			
	100	0,0/4,8	100			
7.	25	0,0/4,8	100	400	1,56	256
	6,25	0,0/4,8	100			
	1,56	0,0/4,8	100			
	0,78	3,3/4,8	31,2			
	0,39	4,5/4,8	6,2			
	200	-	tóxico (3/5)*			
	100	0,0/5,2	100			
	25	0,0/5,2	100			
8.	6,25	0,0/5,2	100	100	0,78	128
	1,56	0,0/5,2	100			
	0,78	0,0/5,2	100			
	0,39	4,1/5,2	21,1			
	200	-	tóxico (5/5)*			
	100	0,0/4,8	100			
	25	0,0/4,8	100			
9.	6,25	0,0/4,8	100	100	1,56	64
	1,56	0,0/4,8	100			
	0,78	3,0/4,8	37,5			
	0,39	4,5/4,8	6,2			

1

5

10

15

20

25

80

TABLA I (continuación)

Compuesto número	Dosis (mg/kg/ día)	Volumen de las citas (g) T/O(a)	Relación de in- hibición (%)	DI
	800	-	tóxico (5/5)*	
5	400	0,0/4,8	100	
	100	0,0/4,8	100	
	25	0,0/4,8	100	
7.	6,25	0,0/4,8	100	
	1,56	0,0/4,8	100	
10	0,78	3,3/4,8	31,2	
	0,39	4,5/4,8	6,2	
<hr/>				
	200	-	tóxico (3/5)*	
	100	0,0/5,2	100	
	25	0,0/5,2	100	
15	6,25	0,0/5,2	100	1
	1,56	0,0/5,2	100	
	0,78	0,0/5,2	100	
	0,39	4,1/5,2	21,1	
<hr/>				
20	200	-	tóxico (5/5)*	
	100	0,0/4,8	100	
	25	0,0/4,8	100	
25	6,25	0,0/4,8	100	1
	1,56	0,0/4,8	100	
	0,78	3,0/4,8	37,5	
	0,39	4,5/4,8	6,2	
<hr/>				
30				

TABLA I (continuación)

Volumen de las citas (g) T/O(a)	Relación de in- hibición (%)	DMT (c)	DME (d)	Índice tera- péutico (e)
-	tóxico (5/5)*			
0,0/4,8	100			
0,0/4,8	100			
0,0/4,8	100			
0,0/4,8	100	400	1,56	256
0,0/4,8	100			
3,3/4,8	31,2			
4,5/4,8	6,2			
<hr/>				
-	tóxico (3/5)*			
0,0/5,2	100			
0,0/5,2	100			
0,0/5,2	100	100	0,78	128
0,0/5,2	100			
0,0/5,2	100			
4,1/5,2	21,1			
<hr/>				
-	tóxico (5/5)*			
0,0/4,8	100			
0,0/4,8	100			
0,0/4,8	100	100	1,56	64
0,0/4,8	100			
3,0/4,8	37,5			
4,5/4,8	6,2			

TABLE I (continuación)

Compu- to n.º	Dosis (mg/kg/ día)	Volumen del cites (g) T/O	Relación de in- hibición (%)	DME (c)	DME (d)	Indice tera- péutico (e)
	200	-	tóxico (5/5)*			
1	100	0,0/3,9	100			
5	25	0,0/3,9	100			
	6,25	0,0/3,9	100			
10.	1,56	0,0/3,9	100	100	0,78	128
	0,78	0,0/3,9	100			
10	0,39	0,8/3,9	79,5			
	0,19	3,2/3,9	17,9			
<hr/>						
	200	-	tóxico (5/5)*			
15	100	0,0/4,9	100			
	25	0,0/4,9	100			
11.	6,25	0,0/4,9	100			
	1,56	0,0/4,9	100	100	0,78	128
	0,78	0,0/4,9	100			
20	0,39	1,7/4,9	65,3			
	0,19	4,0/4,9	18,4			
<hr/>						
	100	-	tóxico (5/5)*			
25	50	0,0/4,3	100			
	12,5	0,0/4,3	100			
12.	3,12	0,0/4,3	100	50	0,39	128
	0,78	0,0/4,3	100			
	0,39	0,0/4,3	100			
	0,19	3,4/4,3	20,9			

1

TABLA I (continuación)

Compuesto número	Dosis (mg/kg/ día)	Volumen de los citos (g) T/O (a)	Relación de in- hibición (%)	DI
	200	-	tóxico (5/5)*	
5	100	0,0/3,9	100	
	25	0,0/3,9	100	
10.	6,25	0,0/3,9	100	
	1,56	0,0/3,9	100	
	0,78	0,0/3,9	100	
10	0,39	0,8/3,9	79,5	
	0,19	3,2/3,9	17,9	
<hr/>				
	200	-	tóxico (5/5)*	
15	100	0,0/4,9	100	
	25	0,0/4,9	100	
11.	6,25	0,0/4,9	100	100
	1,56	0,0/4,9	100	
	0,78	0,0/4,9	100	
	0,39	1,7/4,9	65,3	
20	0,19	4,0/4,9	18,4	
<hr/>				
	100	-	tóxico (5/5)*	
	50	0,0/4,3	100	
	12,5	0,0/4,3	100	
25	3,12	0,0/4,3	100	50
	0,78	0,0/4,3	100	
	0,39	0,0/4,3	100	
	0,19	3,4/4,3	20,9	

30

TABLA I (continuación)

<u>1 del as</u> <u>(g) T/O (a)</u>	<u>Relación de in-</u> <u>hibición (%)</u>	<u>DMT (c)</u>	<u>DME (d)</u>	<u>Indice tera-</u> <u>péutico (e)</u>
	tóxico (5/5)*			
,9	100			
,9	100			
,9	100			
,9	100	100	0,78	128
,9	100			
,9	100			
,9	79,5			
,9	17,9			
<hr/>				
	tóxico (5/5)*			
,9	100			
,9	100			
,9	100			
,9	100	100	0,78	128
,9	100			
,9	65,3			
,9	18,4			
<hr/>				
	tóxico (5/5)*			
,3	100			
,3	100			
,3	100	50	0,39	128
,3	100			
,3	100			
,3	20,9			

TABLA I (continuación)

Compuesto núm.	Dosis (mg/kg/día)	Volumen de extractos (g T/O(a))	Relación de inhibición (%)	DMT (c)	DME (d)	Indice terapéutico (e)	
13.	200	-	tóxico (5/5)*				
	100	0,0/5,0	100				
	25	0,0/5,0	100				
	6,25	0,0/5,0	100	100	0,78	128	
	1,56	0,0/5,0	100				
	0,78	0,0/5,0	100				
	0,39	2,3/5,0	54,0				
	0,19	4,1/5,0	18,0				

	200	-	tóxico (5/5)*				
14.	100	0,0/4,9	100				
	25	0,0/4,9	100				
	6,25	0,0/4,9	100	100	1,56	64	
	1,56	0,0/4,9	100				
	0,78	3,4/4,9	30,6				
	0,39	4,0/4,9	18,4				

	100	-	tóxico (5/5)*				
	CCNU	50	0,0/5,7	100			
		12,5	0,0/5,7	100	50	12,5	4
6,25		3,8/5,7	33,3				
3,12		4,5/5,7	21,1				

25	25	-	tóxico (5/5)*				
	12,5	0,0/4,8	100				
	3,12	0,0/4,8	100				
	0,78	0,0/4,8	100	12,5	0,39	32	
	0,39	0,0/4,8	100				
	0,19	1,0/4,8	79,2				
30	0,09	4,6/4,8	4,2				

1

TABLA I (continuación)

Compuesto número	Dosis (mg/kg/ día)	Volumen de las citas (g) T/O(a)	Relación de in- hibición (%)	DMT
	200	-	tóxico (5/5)*	
5	100	0,0/5,0	100	
	25	0,0/5,0	100	
13.	6,25	0,0/5,0	100	100
	1,56	0,0/5,0	100	
	0,78	0,0/5,0	100	
10	0,39	2,3/5,0	54,0	
	0,19	4,1/5,0	18,0	
<hr/>				
	200	-	tóxico (5/5)*	
	100	0,0/4,9	100	
	25	0,0/4,9	100	
15	6,25	0,0/4,9	100	100
	1,56	0,0/4,9	100	
	0,78	3,4/4,9	30,6	
	0,39	4,0/4,9	18,4	
<hr/>				
	100	-	tóxico (5/5)*	
20	50	0,0/5,7	100	
CCNU	12,5	0,0/5,7	100	50
	6,25	3,8/5,7	33,3	
	3,12	4,5/5,7	21,1	
<hr/>				
	25	-	tóxico (5/5)*	
25	12,5	0,0/4,8	100	
	3,12	0,0/4,8	100	
GANU	0,78	0,0/4,8	100	12,5
	0,39	0,0/4,8	100	
	0,19	1,0/4,8	79,2	
30	0,09	4,6/4,8	4,2	

TABLA I (continuación)

<u>de las-</u> <u>g) T/O (a)</u>	<u>Relación de in-</u> <u>hibición (%)</u>	<u>DMT (c)</u>	<u>DME (d)</u>	<u>Indice tera-</u> <u>péutico (e)</u>
	tóxico (5/5)*			
0	100			
0	100			
0	100	100	0,78	128
0	100			
0	100			
0	54,0			
0	18,0			
<hr/>				
	tóxico (5/5)*			
.9	100			
.9	100			
.9	100	100	1,56	64
.9	100			
.9	30,6			
.9	18,4			
<hr/>				
	tóxico (5/5)*			
.7	100			
.7	100	50	12,5	4
.7	33,3			
.7	21,1			
<hr/>				
	tóxico (5/5)*			
.8	100			
.8	100			
.8	100	12,5	0,39	32
.8	100			
.8	79,2			
.8	4,2			

1 Notas: (a): T = volumen medio del ascitís en los ratones
tratados

C = volumen medio del ascitís en los ratones no
tratados (grupo de ratones de control)

5 (b): Relación de inhibición (%) = $\frac{C - T}{C} \times 100$

(c): DMT = Dosis Máxima Tolerada (es decir, la dosis
máxima que produce un 100 % de inhibición
del crecimiento del tumor ascítico de
Ehrlich en ratones sin producir la muerte
de dichos ratones)

10

(d): DME = Dosis Mínima Efectiva (es decir, la dosis
mínima que produce una inhibición del 100%
del crecimiento de dicho tumor ascítico)

(e): Índice terapéutico = DMT/DME.

15

* : Número de ratones muertos/número de ratones em-
pleados.

TABLA II

Efecto sobre la prolongación de la vida de los ratones a los
que se ha implantado leucemia L-1210 (Método B)

20

Compues to núm.	Dosis (mg/kg/ día)	Días de su pervivencia T/C (a)	ADV ^(b) (%)	Supervivientes a los 60 días ^(c)
	200	> 60,0/8,7	> 589,7	4/4
1.	100	> 29,3/8,7	> 236,8	1/4
	25	13,5/8,7	55,2	0/4

	400	> 60,0/7,3	> 721,9	4/4
3.	200	> 31,3/7,3	> 328,8	2/4
	25	11,0/7,3	50,7	0/4

25

30

1

TABLA II (continuación)

Compuesto to núm.	Dosis (mg/kg/ día)	Días de supervi- vencia T/C ^(a)	ADV ^(b) (%)	Supervivientes a los 60 días ^(c)
	200	>60,0/7,2	>733,3	4/4
5	6. 100	>32,5/7,2	>351,4	2/4
	25	11,9/7,2	65,3	0/4
	50	>60,0/8,0	>650,0	4/4
	8. 25	>60,0/8,0	>650,0	4/4
	6,25	12,3/8,0	53,0	0/4
10	100	>60,0/7,6	>689,5	4/4
	9. 25	>60,0/7,6	>689,5	4/4
	6,25	11,8/7,6	55,3	0/4
	50	>60,0/7,3	>721,9	4/4
15	10. 25	>60,0/7,3	>721,9	4/4
	6,25	13,3/7,3	82,2	0/4
	50	>36,0/7,0	>414,3	2/4
	13. 25	>38,0/7,0	>442,9	2/4
20	12,5	15,5/7,0	121,4	0/4

Notas: (a): T = número medio de días de supervivencia de los ratones tratados

C = número medio de días de supervivencia de los ratones no tratados (grupo de ratones de control)

25

(b): ADV (Aumento de la Duración de Vida) = $\frac{T - C}{C} \times 100$

(c): supervivientes a los 60 días = número de ratones que han sobrevivido durante 60 días/número de ratones utilizados.

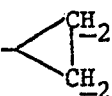
30


EJEMPLO 1

1
5
10
15
20

(1) Una mezcla de 7,2 g de monohidrato de D-maltosa, 2,4 g de ciclopropilmetilamina y 20 ml de metanol se calienta a 60°C durante una hora con agitación. Una vez terminada la reacción, la mezcla se concentra a sequedad a presión reducida y el residuo se lava con éter, obteniéndose como producto crudo 7,8 g de [O- α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-D-glucopiranosil]ciclopropilmetilamina (es decir, 1-ciclopropilmetilamino-1-desoxi-D-maltosa). Se disuelven 7,8 g de dicho producto crudo en 50 ml de metanol y se agrega una solución de 2,5 g de isocianato de 2-cloroetilo en 10 ml de tetrahydrofurano a 0-5°C. La solución se agita a la temperatura ambiente durante hora y media. Después la solución reaccionante se concentra a presión reducida y se agrega al residuo una mezcla de acetato de etilo y éter. Se obtienen 6,8 g de 1-(2-cloroetil)-3-ciclopropilmetil-3-[O- α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-D-glucopiranosil]urea (es decir, 1-(2-cloroetil)-3-ciclopropilmetil-3-(D-maltosil)urea), en forma de polvo amorfo incoloro.

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

RMN (D_2O) δ : 0,30-0,70 (m, 4H, , 1,25 (t, 1H,

).

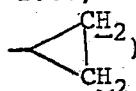
25
30

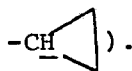
(2) Se disuelven 5,0 g de 1-(2-cloroetil-3-ciclopropilmetil-3-[O- α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-D-glucopiranosil]urea en una mezcla de 150 ml de tetrahydrofurano y 20 ml de ácido acético y se agregan 20 g de acetato sódico anhidro. Se introducen en la mezcla, a lo largo de 10 minutos, 8 g de tetróxido de nitrógeno gaseoso mientras se enfría con hielo y se agita. La mezcla se continúa agitando a la misma tempe-

1 ratura durante 20 minutos. Una vez terminada la reacción,
se añaden a la mezcla 200 ml de n-hexano y se filtra para
separar la materia insoluble. El filtrado se evapora para
5 separar el disolvente. Se agregan al residuo 200 ml de éter/
metanol 20:1 y se recoge el aceite resultante. Este aceite
se purifica por cromatografía en gel de sílice (disolvente:
acetato de etilo/cloroformo/metanol 2:1:1). Se obtienen 3,8 g
de 1-(2-cloroetil)-1-nitroso-3-ciclopropilmetil-3-[O- α -D-glu-
10 copiranosil-(1 \rightarrow 4)-D-glucopiranosil]urea (es decir, 1-(2-
cloroetil)-1-nitroso-3-ciclopropilmetil-3-(D-maltosil)urea),
en forma de polvo amarillo pálido.

P.f. 57°C (desc.).

IR ν_{max} Nujol (cm^{-1}): 3300, 1690, 1080, 1030.

15 RMN (D_2O) δ : 0,30-0,70 (m, 4H, , 1,2 (t. 1H,



$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 58,5^\circ$ (c = 1,5 metanol).

EJEMPLO 2

20 (1) Se tratan 7,2 g del monohidrato de D-maltosa, 4,0 g
de ciclohexilmetilamina y 2,5 g de isocianato de 2-cloroeti-
lo por el método descrito en el Ejemplo 1-(1). Se obtienen
7,2 g de 1-(2-cloroetil)-3-ciclohexilmetil-3-[O- α -D-glucopi-
ranosil-(1 \rightarrow 4)-D-glucopiranosil]urea (es decir, 1-(2-cloro-
25 etil)-3-ciclohexilmetil-3-(D-maltosil)urea), en forma de
polvo amorfo incoloro.

IR ν_{max} Nujol (cm^{-1}): 3350, 1650, 1540, 1070.

RMN(D_2O) δ : 0,5-2,2 (m, protones del anillo ciclohexí-
lico).

30 (2) Se tratan 5,4 g de 1-(2-cloroetil)-3-ciclohexilme-
til-3-[O- α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-D-glucopiranosil]urea y

1 8 g de tetróxido de nitrógeno gaseoso por el método descrito
en el Ejemplo 1-(2). Se obtienen 4,0 g de 1-(2-cloroetil)-1-
nitroso-3-ciclohexilmetil-3-[O- α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-D-
glucopiranosil]urea (es decir, 1-(2-cloroetil)-1-nitroso-3-
5 ciclohexilmetil-3-(D-maltosil)urea), en forma de polvo ama-
rillo pálido.

P.f. 68°C (desc.).

IR $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$ (cm⁻¹): 3340, 1690, 1080, 1030.

10 RMN(D₂O) δ : 0,5-2,2 (m, protones del anillo de ciclo-
hexilo)

{ α } $\delta_D^{22} + 51,6^\circ$ (c = 1,2, metanol).

EJEMPLO 3

15 (1) Se tratan 7,2 g de monohidrato de D-maltosa, 3,4 g
de 2-ciclopentiletilamina y 2,5 g de isocianato de 2-cloro-
etilo por el método descrito en el Ejemplo 1(1). Se obtienen
7,8 g de 1-(2-cloroetil)-3-(2-ciclopentiletil)-3-[O- α -D-glu-
copiranosil-(1 \rightarrow 4)-D-glucopiranosil]urea (es decir, 1-(2-
cloroetil)-3-(2-ciclopentiletil)-3-(D-maltosil)urea), en
forma de polvo amorfo incoloro.

20 IR $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$ (cm⁻¹): 3350, 1630, 1540, 1070, 1040.

RMN(D₂O) δ : 0,7-2,15 (m, $-\text{CH}_2-\text{CH} \begin{matrix} \swarrow \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \searrow \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{matrix}$)

25 (2) Se tratan 5,4 g de 1-(2-cloroetil)-3-(2-ciclopentil-
etil)-3-[O- α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-D-glucopiranosil]urea
y 8 g de tetróxido de nitrógeno gaseoso por el método descri-
to en el Ejemplo 1-(2). Se obtienen 4,2 g de 1-(2-cloroetil)-
1-nitroso-3-(2-ciclopentiletil)-3-[O- α -D-glucopiranosil(1 \rightarrow 4)-
D-glucopiranosil]urea (es decir, 1-(2-cloroetil)-1-nitroso-
3-(2-ciclopentiletil)-3-(D-maltosil)urea), en forma de polvo
30 amarillo pálido.

1

P.f. 63°C (desc.).

IR ν_{max} Nujol (cm^{-1}): 3360, 1690, 1050

RMN(D₂O) δ : 0,7-2,1 (m, $-\text{CH}_2-\text{CH}$ $\begin{matrix} \nearrow \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \searrow \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{matrix}$)

5

$\{\alpha\}_D^{10} + 57,8^\circ$ (c = 1,2, metanol).

EJEMPLO 4

10

(1) Se tratan 7,2 g de monohidrato de D-maltosa, 3,2 g de bencilamina y 3,0 g de isocianato de 2-cloroetil por el método descrito en el Ejemplo 1-(1). Se obtienen 6,9 g de 1-(2-cloroetil)-3-bencil-3-[O- α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-D-glucopiranosil]urea (es decir, 1-(2-cloroetil)-3-bencil-3-(D-maltosil)urea), en forma de polvo amorfo incoloro.

IR ν_{max} Nujol (cm^{-1}): 3320, 1640, 1535, 1080, 1030.

RMN (D₂O) δ : 7,3-7,55 (m, protones fenílicos)

15

(2) Se tratan 5,4 g de 1-(2-cloroetil)-3-bencil-3-[O- α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-D-glucopiranosil]urea y 8 g de tetróxido de nitrógeno gaseoso por el método descrito en el Ejemplo 1-(2). Se obtienen 3,7 g de 1-(2-cloroetil)-1-nitroso-3-bencil-3-[O- α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-D-glucopiranosil]urea (es decir, 1-(2-cloroetil)-1-nitroso-3-bencil-3-(D-maltosil)urea), en forma de polvo amarillo pálido.

20

P.f. 70-74°C (desc.).

IR ν_{max} Nujol (cm^{-1}): 3300, 1690, 1080, 1030.

RMN(D₂O) δ : 7,2-7,6 (m, protones fenílicos).

25

$\{\alpha\}_D^{20} + 27,3^\circ$ (c = 1,0, metanol).

EJEMPLO 5

30

(1) Se tratan 7,2 g de monohidrato de D-maltosa, 4,2 g de p-clorobencilamina y 3,0 g de isocianato de 2-cloroetil por el método descrito en el Ejemplo 1-(1). Se obtienen 6,3 g

1 de 1-(2-cloroetil)-3-(p-clorobencil)-3-[O- α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-D-glucopiranosil]urea (es decir, 1-(2-cloroetil)-3-(p-clorobencil)-3-(D-maltosil)urea), en forma de polvo amorfo incoloro.

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

RMN (D_2O) δ : 7,2-7,5 (m, protones fenílicos).

(2) Se tratan 5,7 g de 1-(2-cloroetil)-3-(p-clorobencil)-3-[O- α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-D-glucopiranosil]urea y 8 g de tetróxido de nitrógeno gaseoso por el método descrito en el Ejemplo 1-(2). Se obtienen 4,0 g de 1-(2-cloroetil)-1-nitroso-3-(p-clorobencil)-3-[O- α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-D-glucopiranosil]urea (es decir, 1-(2-cloroetil)-1-nitroso-3-(p-clorobencil)-3-(D-maltosil)urea), en forma de polvo amarillo pálido.

15 P.f. 83°C (desc.).

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


RMN (D_2O) δ : 7,5 (m, protones fenílicos)

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

EJEMPLO 6

20 (1) Se tratan 7,2 g de monohidrato de D-maltosa, 4,1 g de p-metilbencilamina y 3,0 g de isocianato de 2-cloroetilo por el método descrito en el Ejemplo 1-(1). Se obtienen 7,0 g de 1-(2-cloroetil)-3-(p-metilbencil)-3-[O- α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-D-glucopiranosil]urea (es decir, 1-(2-cloroetil)-3-(p-metilbencil)-3-(D-maltosil)urea), en forma de polvo amorfo incoloro.

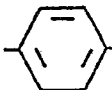
25 IR $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$ (cm^{-1}): 3350, 1640, 1535, 1070, 1030

30 RMN (D_2O) δ : 2,30 (s, 3H, , 7,20 (q, 4H, protones fenílicos).

1 (2) Se tratan 5,5 g de 1-(2-cloroetil)-3-(p-metilben-
cil)-3-[O- α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-D-glucopiranosil]urea y
8 g de tetróxido de nitrógeno gaseoso por el método descrito
5 en el Ejemplo 1-(2). Se obtienen 4,0 g de 1-(2-cloroetil)-1-
nitroso-3-(p-metilbencil)-3-[O- α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-D-
glucopiranosil]urea (es decir, 1-(2-cloroetil)-1-nitroso-3-
(p-metilbencil)-3-(D-maltosil)urea), en forma de polvo ama-
rillo pálido.

P.f. 86-88°C (desc.).

10 IR ν_{max} Nujol (cm⁻¹): 3350, 1690, 1070, 1020

RMN (α_6 -DMSO) δ : 2,25 (s, 3H, , 7,15 (q,
4H, protones fenílicos).

$[\alpha]_D^{20}$ +29,5° (c = 1,2, metanol).

15 EJEMPLO 7

(1) Una mezcla de 7,2 g de monohidrato de D-maltosa,
4,5 g de (2,4,6-trimetilbencil)amina y 20 ml de metanol se
calienta a 60°C durante una hora con agitación. Una vez ter-
minada la reacción, la mezcla se concentra a sequedad a pre-
20 sión reducida y el residuo se lava con éter, obteniéndose
9,5 g de 1-[(2,4,6-trimetilbencil)amino]-1-desoxi-D-maltosa
como producto crudo. Se disuelven 9,5 g de dicho producto
crudo en 50 ml de metanol y se agrega una solución de 2,5 g
de isocianato de 2-cloroetilo en 10 ml de tetrahydrofurano
25 a 0-5°C. La solución se agita a la temperatura ambiente du-
rante hora y media. Después la solución reaccionante se con-
centra a presión reducida y el residuo se purifica por cro-
matografía en gel de sílice (disolvente: acetato de etilo/clor-
oformo/metanol 1:1:1). Se obtienen 8,0 g de 1-(2-cloroetil)-
30 3-(2,4,6-trimetilbencil)-3-[O- α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-D-

1 glucopiranosil]urea (es decir, 1-(2-cloroetil)-3-(2,4,6-tri-
metilbencil)-3-(D-maltosil)urea), en forma de polvo incoloro.

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

RMN (d_6 -DMSO) δ : 2,24 (s, CH_3), 2,30 (s, CH_3), 6,88

5 (s, protones fenílicos).

(2) Se suspenden 5,8 g de 1-(2-cloroetil)-3-(2,4,6-trimetilbencil)-3-[O- α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-D-glucopiranosil]urea en una mezcla de 150 ml de tetrahidrofuranó y 20 ml de ácido acético y se agregan 20 g de acetato sódico anhidro. Se introducen en la mezcla, a una temperatura de -5° a 0°C y a lo largo de 10 minutos, 8 g de tetróxido de nitrógeno gaseoso, con agitación. La mezcla se continúa agitando a la misma temperatura durante 20 minutos. Se agregan a la mezcla 200 ml de n-hexano y la materia insoluble se separa por filtración. El filtrado se evapora para separar el disolvente. Se agregan al residuo 200 ml de éter/metanol 20:1 y se recoge el aceite resultante. Este aceite se purifica por cromatografía en gel de sílice (disolvente: acetato de etilo/cloroformo/metanol 2:1:1). Se obtienen 4,5 g de 1-(2-cloroetil)-1-nitroso-3-(2,4,6-trimetilbencil)-3-[O- α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-D-glucopiranosil]urea (es decir, 1-(2-cloroetil)-1-nitroso-3-(2,4,6-trimetilbencil)-3-(D-maltosil)urea) en forma de polvo amarillo pálido.

P.f. 76-80°C (desc.).

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

RMN (D_2O) δ : 2,15 (s, CH_3), 2,12 (s, CH_3), 6,75 (s, protones fenílicos).

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

30

1


EJEMPLO 8

(1) Se tratan 7,2 g de monohidrato de D-maltosa, 4,1 g de p-metoxibencilamina y 3,0 g de isocianato de 2-cloroetilo por el método descrito en el Ejemplo 1-(1). Se obtienen 7,4 g de 1-(2-cloroetil)-3-(p-metoxibencil)-3-[O-α-D-glucopiranosil-(1→4)-D-glucopiranosil]urea (es decir, 1-(2-cloroetil)-3-(p-metoxibencil)-3-(D-maltosil)urea) en forma de polvo amorfo incoloro.

5

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

10

RMN (D_2O) δ : 3,80 (s, 3H, , 7,20 (q, 4H, protones fenílicos).


15

(2) Se tratan 5,7 g de 1-(2-cloroetil)-3-(p-metoxibencil)-3-[O-α-D-glucopiranosil-(1→4)-D-glucopiranosil]urea y 8 g de tetróxido de nitrógeno gaseoso en la forma descrita en el Ejemplo 1-(2). Se obtienen 4,1 g de 1-(2-cloroetil)-1-nitroso-3-(p-metoxibencil)-3-[O-α-D-glucopiranosil-(1→4)-D-glucopiranosil]urea (es decir, 1-(2-cloroetil)-1-nitroso-3-(p-metoxibencil)-3-(D-maltosil)urea), en forma de polvo amarillo pálido.

20

P.f. 83-86°C (desc.).

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

RMN (d_6 -DMSO) δ : 3,75 (s, 3H, , 7,15 (q, 4H, protones fenílicos).

25

$\{\alpha\}_D^{18} +29,2^\circ$ (c = 1,1, metanol).

EJEMPLO 9

(1) Se tratan 7,2 g de monohidrato de D-maltosa, 4,2 g de (2,3-dimetoxibencil)amina y 2,5 g de isocianato de 2-cloroetilo por el método descrito en el Ejemplo 7-(1). Se obtienen 8,1 g de 1-(2-cloroetil)-3-(2,3-dimetoxibencil)-3-[O-α-D-

30

1 glucopiranosil-(1→4)-D-glucopiranosil]urea (es decir, 1-(2-cloroetil)-3-(2,3-dimetoxibencil)-3-(D-maltosil)urea), en forma de masa vítrea incolora.

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

5 RMN (D_2O) δ : 3,8 (s, OCH_3), 6,9-7,2 (m, protones fenílicos).

(2) Se tratan 6,0 g de 1-(2-cloroetil)-3-(2,3-dimetoxibencil)-3-[O- α -D-glucopiranosil-(1→4)-D-glucopiranosil]urea y 8,0 g de tetróxido de nitrógeno gaseoso por el método descrito en el Ejemplo 7-(2). Se obtienen 3,6 g de 1-(2-cloroetil)-1-nitroso-3-(2,3-dimetoxibencil)-3-[O- α -D-glucopiranosil-(1→4)-D-glucopiranosil]urea (es decir, 1-(2-cloroetil)-1-nitroso-3-(2,3-dimetoxibencil)-3-(D-maltosil)urea), en forma de polvo amarillo pálido.

15 P.f. 62-68°C (desc.).

IR $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$ (cm^{-1}): 3375, 1705, 1070.

RMN (D_2O) δ : 3,8 (s, OCH_3), 6,9-7,2 (m, protones fenílicos).

$[\alpha]_{\text{D}}^{28} + 32,1^\circ$ (c = 1,0, metanol).

20

EJEMPLO 10

(1) Se tratan 7,2 g de monohidrato de D-maltosa, 8,0 g de (3,4,5-trimetoxibencil)amina y 2,5 g de isocianato de 2-cloroetilo por el método descrito en el Ejemplo 7-(1). Se obtienen 9,5 g de 1-(2-cloroetil)-3-(3,4,5-trimetoxibencil)-3-[O- α -D-glucopiranosil-(1→4)-D-glucopiranosil]urea (es decir, 1-(2-cloroetil)-3-(3,4,5-trimetoxibencil)-3-(D-maltosil)urea), en forma de polvo incoloro.

25

IR $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$ (cm^{-1}): 3370, 1640, 1595, 1505, 1120, 1070, 1025

30

RMN (D_2O) δ : 3,86 (s, 9H, OCH_3), 6,83 (s, 2H, protones fenílicos).

1 (2) Se tratan 5,2 g de 1-(2-cloroetil)-3-(3,4,5-trimeto-
xibencil)-3-[O- α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-D-glucopiranosil]
5 urea y 8,0 g de tetróxido de nitrógeno gaseoso por el método
descrito en el Ejemplo 7-(2). Se obtienen 4,0 g de 1-(2-clo-
roetil)-1-nitroso-3-(3,4,5-trimetoxibencil)-3-[O- α -D-gluco-
piranosil-(1 \rightarrow 4)-D-glucopiranosil]urea (es decir, 1-(2-
cloroetil)-1-nitroso-3-(3,4,5-trimetoxibencil)-3-(D-malto-
sil)urea), en forma de polvo amarillo pálido.

P.f. 98°C (desc.).

10 IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ (cm^{-1}): 3380, 1695, 1590, 1500, 1125, 1070,
1050, 1030.

RMN (D_2O) δ : 3,82 (s, 9H, OCH_3), 6,75 (s, 2H, protones
fenílicos).

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} + 23,2^\circ$ (c = 1,0, metanol).

15 EJEMPLO 11

(1) Se tratan 7,2 g de monohidrato de D-maltosa, 3,0 g
de (p-hidroxibencil)amina y 2,5 g de isocianato de 2-cloro-
etilo por el método descrito en el Ejemplo 7-(1). Se obtienen
20 5,7 g de 1-(2-cloroetil)-3-(p-hidroxibencil)-3-[O- α -D-gluco-
piranosil-(1 \rightarrow 4)-D-glucopiranosil]urea (es decir, 1-(2-clo-
roetil)-3-(p-hidroxibencil)-3-(D-maltosil)urea), en forma de
masa vítrea incolora.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ (cm^{-1}): 3360, 1630, 1610, 1510, 1070, 1020.

25 RMN (D_2O) δ : 6,82 (d, 2H, protones fenílicos), 7,22 (d,
2H, protones fenílicos).

(2) Se tratan 5,5 g de 1-(2-cloroetil)-3-(p-hidroxiben-
cil)-3-[O- α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-D-glucopiranosil]urea
y 8,0 g de tetróxido de nitrógeno gaseoso por el método des-
crito en el Ejemplo 7-(2). Se obtienen 2,4 g de 1-(2-clo-
30 roetil)-1-nitroso-3-(p-hidroxibencil)-3-[O- α -D-glucopiranosil-

1 (1→4)-D-glucopiranosil]urea (es decir, 1-(2-cloroetil)-1-nitroso-3-(p-hidroxibencil)-3-(D-maltosil)urea), en forma de polvo amarillo pálido.

P.f. 74°C (desc.).

5 IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ (cm^{-1}): 3360, 1700, 1070, 1050, 1025

RMN (D_2O) δ : 7,04 (d, 2H, protones fenílicos), 7,56 (d, 2H, protones fenílicos)

$\{\alpha\}_D^{27} + 47,6^\circ$ (c = 1,0, metanol).

EJEMPLO 12

10 (1) Se tratan 7,2 g de monohidrato de D-maltosa, 4,5 g de (p-nitrobencil)amina y 2,5 g de isocianato de 2-cloroetil por el método descrito en el Ejemplo 7-(1). Se obtienen 8,0 g de 1-(2-cloroetil)-3-(p-nitrobencil)-3-[O- α -D-glucopiranosil-(1→4)-D-glucopiranosil]urea (es decir, 1-(2-cloroetil)-3-(p-nitrobencil)-3-(D-maltosil)urea), en forma de polvo amarillo pálido.

15 IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ (cm^{-1}): 3350, 1640, 1600, 1515, 1345, 1070, 1025

RMN (D_2O) δ : 7,58 (d, 2H, protones fenílicos), 8,14 (d, 2H, protones fenílicos)

20 (2) Se tratan 5,8 g de 1-(2-cloroetil)-3-(p-nitrobencil)-3-[O- α -D-glucopiranosil-(1→4)-D-glucopiranosil]urea y 8,0 g de tetróxido de nitrógeno gaseoso por el método descrito en el Ejemplo 7-(2). Se obtienen 3,8 g de 1-(2-cloroetil)-1-nitroso-3-(p-nitrobencil)-3-[O- α -D-glucopiranosil-(1→4)-D-glucopiranosil]urea (es decir, 1-(2-cloroetil)-1-nitroso-3-(p-nitrobencil)-3-(D-maltosil)urea), en forma de polvo amarillo.

25 P.f. 87-89°C (desc.).

30 IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ (cm^{-1}): 3370, 1700, 1600, 1515, 1345, 1070, 1050, 1030.

1 RMN (D₂O) δ : 7,44 (d, 2H, protones fenílicos), 7,90 (d, 2H, protones fenílicos).

$\{\alpha\}_D^{26} + 10,5^\circ$ (c = 1,0, metanol).

EJEMPLO 13

5 (1) Se tratan 7,2 g de monohidrato de D-maltosa, 3,2 g de fenetilamina y 3,0 g de isocianato de 2-cloroetilo por el método descrito en el Ejemplo 1-(1). Se obtienen 7,1 g de 1-(2-cloroetil)-3-fenetil-3-[O-α-D-glucopiranosil-(1→4)-D-glucopiranosil]urea (es decir, 1-(2-cloroetil)-3-fenetil-3-(D-maltosil)urea), como polvo amorfo incoloro.

10 IR $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$ (cm⁻¹): 3330, 1640, 1530, 1070, 1020.

RMN (D₂O) δ: 7,3 (s ancho, protones fenílicos)

15 (2) Se tratan 5,3 g de 1-(2-cloroetil)-3-fenetil-3-[O-α-D-glucopiranosil-(1→4)-D-glucopiranosil]urea y 8 g de tetróxido de nitrógeno gaseoso por el método descrito en el Ejemplo 1-(2). Se obtienen 3,8 g de 1-(2-cloroetil)-1-nitroso-3-fenetil-3-[O-α-D-glucopiranosil-(1→4)-D-glucopiranosil]urea (es decir, 1-(2-cloroetil)-1-nitroso-3-fenetil-3-(D-maltosil)urea), en forma de polvo amarillo pálido.

20 P.f. 72-75°C. (desc.).

IR $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$ (cm⁻¹): 3350, 1690, 1070, 1020

$\{\alpha\}_D^{20} + 58,6^\circ$ (c = 1,1, metanol).

EJEMPLO 14

25 (1) Se tratan 7,2 g de monohidrato de D-maltosa, 4,0 g de α-metilbencilamina y 2,5 g de isocianato de 2-cloroetilo por el método descrito en el Ejemplo 7-(1). Se obtienen 8,8 g de 1-(2-cloroetil)-3-(α-metilbencil)-3-[O-α-D-glucopiranosil-(1→4)-D-glucopiranosil]urea (es decir, 1-(2-cloroetil)-3-(α-metilbencil)-3-(D-maltosil)urea), en forma de masa vítrea incolora.

30

1 IR ν_{max} Nujol (cm^{-1}): 3350, 1630, 1525, 1070, 1030

RMN (d_6 -DMSO) δ : 1,2-1,8 (m, 3H, CH_3), 7,3 (s, 5H, protones fenílicos).

5 (2) Se tratan 5,5 g de 1-(2-cloroetil)-3-(α -metilbencil)-3-[O- α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-D-glucopiranosil]urea y 8,0 g de tetróxido de nitrógeno gaseoso por el método descrito en el Ejemplo 7-(2). Se obtienen 3,8 g de 1-(2-cloroetil)-1-nitroso-3-(α -metilbencil)-3-[O- α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-D-glucopiranosil]urea (es decir, 1-(2-cloroetil)-1-nitroso-3-(α -metilbencil)-3-(D-maltosil)urea), en forma de polvo amarillo pálido.

P.f. 110°C (desc.).

15 IR ν_{max} Nujol (cm^{-1}): 3380, 1690, 1070, 1030

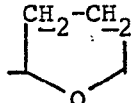
RMN (D_2O) δ : 1,50-1,84 (m, 3H, CH_3), 7,04-7,56 (m, 5H, protones fenílicos).

$[\alpha]_D^{26} + 45,5^\circ$ (c = 1,1, metanol).

EJEMPLO 15

20 (1) Se tratan 7,2 g de monohidrato de D-maltosa, 3,6 g de tetrahidrofurfurilamina y 2,5 g de isocianato de 2-cloroetilo por el método descrito en el Ejemplo 1-(1). Se obtienen 7,5 g de 1-(2-cloroetil)-3-tetrahidrofurfuril-3-[O- α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-D-glucopiranosil]urea (es decir, 1-(2-cloroetil)-3-tetrahidrofurfuril-3-(D-maltosil)urea), en forma de polvo amorfo incoloro.

25 IR ν_{max} Nujol (cm^{-1}): 3370, 1640, 1540, 1070

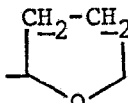
RMN (D_2O) δ : 1,75-2,25 (m, )

30 (2) Se tratan 5,3 g de 1-(2-cloroetil)-3-tetrahidrofurfuril-3-[O- α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-D-glucopiranosil]urea

1 y 8 g de tetróxido de nitrógeno gaseoso por el método descri-
to en el Ejemplo 1-(2). Así se obtienen 4,1 g de 1-(2-cloro-
etil)-1-nitroso-3-tetrahidrofurfuril-3-[O- α -D-glucopiranosil-
5 (1 \rightarrow 4)-D-glucopiranosil]urea (es decir, 1-(2-cloroetil)-1-
nitroso-3-tetrahidrofurfuril-3-(D-maltosil)urea), en forma
de polvo amarillo pálido.

P.f. 69-71°C (desc.).

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ (cm⁻¹): 3350, 1700, 1060

10 RMN (D₂O) δ : 1,7-2,2 (m, 4H, ) , 4,20 (t, 2H,

-N(NO)-CH₂-).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 52,5^{\circ}$ (c = 1,2, metanol).

EJEMPLO 16

15 (1) Se tratan 7,2 g de monohidrato de D-maltosa, 2,5 g
de (1,3-dioxolan-4-il-metil)amina (obtenido por hidrogena-
ción catalítica de (1,3-dioxolan-4-il-metil)azida) y 2,5 g
de isocianato de 2-cloroetilo por el método descrito en el
Ejemplo 7-(1). Se obtienen 5,8 g de 1-(2-cloroetil)-3-(1,3-
20 dioxolan-4-il-metil)-3-[O- α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-D-glu-
copiranosil]urea (es decir, 1-(2-cloroetil)-3-(1,3-dioxolan-
4-il-metil)-3-(D-maltosil)urea), en forma de polvo incoloro.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ (cm⁻¹): 3350, 1640, 1540, 1150, 1080, 1030

25 (2) Se tratan 5,3 g de 1-(2-cloroetil)-3-(1,3-dioxolan-
4-il-metil)-3-[O- α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-D-glucopiranosil]
urea y 8 g de tetróxido de nitrógeno gaseoso por el método
descrito en el Ejemplo 7-(2). Se obtienen 3,6 g de 1-(2-clo-
roetil)-1-nitroso-3-(1,3-dioxolan-4-il-metil)-3-[O- α -D-glu-
copiranosil-(1 \rightarrow 4)-D-glucopiranosil]urea (es decir, 1-(2-
30 cloroetil)-1-nitroso-3-(1,3-dioxolan-4-il-metil)-3-(D-malto-

1 sil)urea), en forma de polvo amarillo pálido.

P.f. 62-64°C (desc.).

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

RMN (D_2O) δ : 4,20 (t, $-\text{N}(\text{NO})\text{CH}_2-$)

5 $[\alpha]_{\text{D}}^{26} + 48,6^\circ$ (c = 1,2, metanol).

EJEMPLO 17

(1) Se tratan 7,2 g de monohidrato de D-maltosa, 2,5 g de (1,3-dioxolan-2-il-metil)amina y 2,5 g de isocianato de 2-cloroetilo por el método descrito en el Ejemplo 7-(1). Se obtienen 6,5 g de 1-(2-cloroetil)-3-(1,3-dioxolan-2-il-metil)-3-[O- α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-D-glucopiranosil]urea (es decir, 1-(2-cloroetil)-3-(1,3-dioxolan-2-il-metil)-3-(D-maltosil)urea), en forma de masa vítrea incolora.

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

15 (2) Se tratan 5,3 g de 1-(2-cloroetil)-3-(1,3-dioxolan-2-il-metil)-3-[O- α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-D-glucopiranosil]urea y 8 g de tetróxido de nitrógeno gaseoso por el método descrito en el Ejemplo 7-(2). Se obtienen 3,2 g de 1-(2-cloroetil)-1-nitroso-3-(1,3-dioxolan-2-il-metil)-3-[O- α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-D-glucopiranosil]urea (es decir, 1-(2-cloroetil)-1-nitroso-3-(1,3-dioxolan-2-il-metil)-3-(D-maltosil)urea), en forma de polvo amarillo pálido.

P.f. 85-90°C (desc.)

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

25 $[\alpha]_{\text{D}}^{27} + 52,8^\circ$ (c = 1,0, metanol).

EJEMPLO 18

(1) Se tratan 7,2 g de monohidrato de D-maltosa, 2,5 g de (1,4-dioxan-2-il-metil)amina y 2,5 g de isocianato de 2-cloroetilo por el método descrito en el Ejemplo 7-(1). Se obtienen 6,3 g de 1-(2-cloroetil)-3-(1,4-dioxan-2-il-metil)-

1 3-[O- α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-D-glucopiranosil]urea (es decir, 1-(2-cloroetil)-3-(1,4-dioxan-2-il-metil)-3-(D-maltosil)urea), en forma de masa vítrea incolora.

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

5 (2) Se tratan 5,4 g de 1-(2-cloroetil)-3-(1,4-dioxan-2-il-metil)-3-[O- α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-D-glucopiranosil]urea y 8 g de tetróxido de nitrógeno gaseoso por el método descrito en el Ejemplo 7-(2). Se obtienen 3,6 g de 1-(2-cloroetil)-1-nitroso-3-(1,4-dioxan-2-il-metil)-3-[O-
10 D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-D-glucopiranosil]urea (es decir, 1-(2-cloroetil)-1-nitroso-3-(1,4-dioxan-2-il-metil)-3-(D-maltosil)urea), en forma de polvo amarillo pálido.

P.f. 74-77°C (desc.).

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

15 $[\alpha]_{\text{D}}^{27} + 43,8^{\circ}$ (c = 1,0, metanol)

EJEMPLO 19

(1) Se tratan 7,2 g de monohidrato de D-maltosa, 3,6 g de tetrahidro-S,S-dioxo-3-tienilmetilamina (véase C.S. Argyle y colaboradores, J.Chem.Soc., 2156 (1967)) y 2,5 g de isocianato de 2-cloroetilo por el método descrito en el Ejemplo
20 1-(1). Se obtienen 6,4 g de 1-(2-cloroetil)-3-(tetrahidro-S,S-dioxo-3-tienilmetil)-3-[O- α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-D-glucopiranosil]urea (es decir, 1-(2-cloroetil)-3-(tetrahidro-S,S-dioxo-3-tienilmetil)-3-(D-maltosil)urea), en forma de polvo amorfo incoloro.

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

(2) Se tratan 5,8 g de 1-(2-cloroetil)-3-(tetrahidro-S,S-dioxo-3-tienilmetil)-3-[O- α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-D-glucopiranosil]urea y 8 g de tetróxido de nitrógeno gaseoso por el método descrito en el Ejemplo 1-(2). Se obtienen 3,9 g
30

1 de 1-(2-cloroetil)-1-nitroso-3-(tetrahidro-S,S-dioxo-3-tienil
metil)-3-[O- α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-D-glucopiranosil]urea
5 (es decir, 1-(2-cloroetil)-1-nitroso-3-tetrahidro-S,S-dioxo-
3-tienilmetil)-3-(D-maltosil)urea), en forma de polvo amari-
llo pálido.

P.f. 74-77°C (desc.)

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ (cm⁻¹): 3350, 1700, 1300, 1120, 1080, 1030

$\{\alpha\}_D + 42,0^\circ$ (c = 1,6, metanol).

EJEMPLO 20

10 (1) Se tratan 7,2 g de monohidrato de D-maltosa, 5,8 g
de furfurilamina y 4,0 g de isocianato de 2-cloroetilo por
el método descrito en el Ejemplo 1-(1). Se obtienen 6,4 g de
1-(2-cloroetil)-3-furfuril-3-[O- α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-
D-glucopiranosil]urea (es decir, 1-(2-cloroetil)-3-furfuril-
15 3-(D-maltosil)urea), como polvo amorfo incoloro.

P.f. 103°C (desc.)

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ (cm⁻¹): 3350, 1640, 1530, 1070, 1030

RMN (D₂O) δ : 6,46 (m, 2H, protones del anillo de furano),
7,53 (m, 2H, protones del anillo de furano).

20 (2) Se tratan 5,3 g de 1-(2-cloroetil)-3-furfuril-3-[O-
 α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-D-glucopiranosil]urea y 8 g de
tetróxido de nitrógeno gaseoso por el método descrito en el
Ejemplo 1-(2). Se obtienen 3,9 g de 1-(2-cloroetil)-1-nitro-
so-3-furfuril-3-[O- α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-D-glucopirano-
25 sil]urea (es decir, 1-(2-cloroetil)-1-nitroso-3-furfuril-3-
(D-maltosil)urea), en forma de polvo amarillo pálido.

P.f. 54°C (desc.).

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ (cm⁻¹): 3350, 1705, 1080, 1030

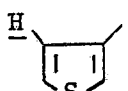
30 RMN (D₂O) δ : 6,43 (m, 2H, protones del anillo de furano),
7,45 (m, 1H, protones del anillo de furano).

1 $\{\alpha\}_D^{15} + 27,5$ (c = 1,0, metanol).

EJEMPLO 21

5 (1) Se tratan 7,2 g de monohidrato de D-maltosa, 2,7 g de (tiofen-2-il-metil)amina y 2,5 g de isocianato de 2-cloro-
etilo por el método descrito en el Ejemplo 7-(1). Se obtienen
7,6 g de 1-(2-cloroetil)-3-(tiofen-2-il-metil)-3-[O- α -D-glu-
copiranosil-(1 \rightarrow 4)-D-glucopiranosil]urea (es decir, 1-(2-
cloroetil)-3-(tiofen-2-il-metil)-3-(D-maltosil)urea), en
forma de masa vítrea incolora.

10 IR $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$ (cm⁻¹): 3340, 1620, 1530, 1070, 1020

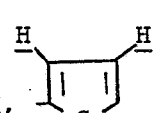
RMN (D₂O) δ : 6,9-7,2 (m, 2H, ) 7,3-7,5 (m, 1H,

15 ).

(2) Se tratan 5,4 g de 1-(2-cloroetil)-3-(tiofen-2-il-
metil)-3-[O- α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-D-glucopiranosil]urea
y 8,0 g de tetróxido de nitrógeno gaseoso por el método des-
crita en el Ejemplo 7-(2). Se obtienen 3,2 g de 1-(2-cloro-
etil)-1-nitroso-3-(tiofen-2-il-metil)-3-[O- α -D-glucopirano-
sil-(1 \rightarrow 4)-D-glucopiranosil]urea (es decir, 1-(2-cloroetil)-
1-nitroso-3-(tiofen-2-il-metil)-3-(D-maltosil)urea), en for-
ma de polvo amarillo pálido.

25 P.f. 60-65°C (desc.).

IR $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$ (cm⁻¹): 3375, 1700, 1070

RMN (D₂O) δ : 6,9-7,2 (m, 2H, ) , 7,3-7,5 (m, 1H,

30 ).

1 $[\alpha]_D^{24} + 48,0^\circ$ (c = 1,0, metanol).

EJEMPLO 22

5 Se tratan 7,2 g de monohidrato de D-maltosa, 3,2 g de
4-piridilmetilamina y 3,0 g de isocianato de 2-cloroetilo
por el método descrito en el Ejemplo 1-(1). Se obtienen
6,2 g de 1-(2-cloroetil)-3-(4-piridilmetil)-3-[O- α -D-glucopi-
ranosil-(1 \rightarrow 4)-D-glucopiranosil]urea (es decir, 1-(2-clo-
roetil)-3-(4-piridilmetil)-3-(D-maltosil)urea), en forma de
masa vítrea incolora.

10 IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ (cm⁻¹): 3330, 1640, 1530, 1080, 1030

RMN (d₆-DMSO) δ : 7,50 (m, 2H, protones del anillo de
piridina), 8,50 (m, 2H, protones del anillo de piridina).

15 (2) Se tratan 5,4 g de 1-(2-cloroetil)-3-(4-piridilme-
til)-3-[O- α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-D-glucopiranosil]urea
y 8 g de tetróxido de nitrógeno gaseoso por el método descri-
to en el Ejemplo 1-(2). Se obtienen 5,1 g de 1-(2-cloroetil)-
1-nitroso-3-(4-piridilmetil)-3-[O- α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-
D-glucopiranosil]urea (es decir, 1-(2-cloroetil)-1-nitroso-
3-(4-piridilmetil)-3-(D-maltosil)urea), en forma de polvo
20 amarillo pálido.

P.f. 75-78°C (desc.)

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ (cm⁻¹): 3300, 1700, 1070, 1040

RMN (d₆-DMSO) δ : 7,50 (m, 2H, protones del anillo de
piridina), 8,55 (m, 2H, protones del anillo de piridina).

25 $[\alpha]_D^{18} + 40,1^\circ$ (c = 0,8, metanol).

EJEMPLO 23

30 (1) Se calienta a 60°C con agitación, durante una hora,
una mezcla de 3,6 g de D-galactosa, 2 g de ciclohexilamina y
20 ml de metanol. Una vez terminada la reacción, la mezcla se
concentra a sequedad a presión reducida y el residuo se lava

1 con éter, obteniéndose 5,2 g de N-ciclohexilamino-1-desoxi-D-
galactosa como producto crudo. Se disuelven 5,2 g de este pro-
ducto crudo en 50 ml de metanol y se agrega gota a gota una
5 solución de 2,3 g de isocianato de 2-cloroetilo en 10 ml de
tetrahidrofurano, a 0-5°C. La solución se agita a la tempera-
tura ambiente durante una hora. Después la solución reacciona
te se concentra a presión reducida y el residuo obtenido se
disuelve en 20 ml de ácido fórmico. La solución en ácido fór-
mico se deja en reposo a la temperatura ambiente durante 20
10 minutos y se agregan 150 ml de éter/n-hexano 3:1. El aceite
resultante se purifica por cromatografía en gel de sílice
(disolvente: cloroformo/acetato de etilo/metanol 3:1:1). Se
obtienen 3,2 g de 1-(2-cloroetil)-3-ciclohexil-3-(D-galacto-
piranosil)urea en forma de masa vítrea incolora.

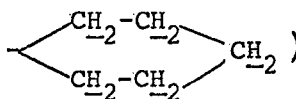
15 IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ (cm^{-1}): 3360, 1630, 1540, 1060

RMN (D_2O) δ : 1,0-2,0 (m, 10H, $\left\langle \begin{array}{l} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array} \right\rangle \text{CH}_2$)

(2) Se disuelven 3,7 g de 1-(2-cloroetil)-3-ciclohexil-
20 3-(D-galactopiranosil)urea en una mezcla de 60 ml de tetrahi-
drofurano y 60 ml de cloruro de metileno y se añaden 15 g de
carbonato sódico anhidro. Se introducen en la mezcla, a lo lar-
go de 10 minutos mientras se enfría con hielo y se agita,
5 g de tetróxido de nitrógeno gaseoso. La mezcla se continúa
25 agitando a la misma temperatura durante 10 minutos. Una vez
terminada la reacción, se añaden a la mezcla 10 ml de metanol
y 3 ml de agua y la mezcla acuosa se agita fuertemente duran-
te 10 minutos. Esta mezcla acuosa se seca y se filtra. El fil-
trado se evapora para separar el disolvente. Después el resi-
30 duo obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice

1 (disolvente:acetato de etilo/cloroformo/metanol 5:2:1). Se obtienen 2,8 g de 1-(2-cloroetil)-1-nitroso-3-ciclohexil-3-(D-galactopiranosil)urea en forma de masa vítrea amarilla.

IR $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ (cm^{-1}): 3400, 1690, 1060

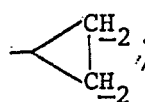
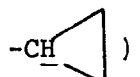
5 RMN (D_2O) δ : 0,9-2,2 (m, )

$[\alpha]_D^{20} +21,6^\circ$ (c = 1,3, metanol).

EJEMPLO 24

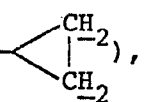
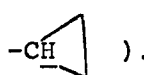
10 (1) Se tratan 3,6 g de D-galactosa, 2,2 g de ciclopropilmetilamina y 2,5 g de isocianato de 2-cloroetilo por el método descrito en el Ejemplo 23-(1). Se obtienen 4,5 g de 1-(2-cloroetil)-3-ciclopropilmetil-3-(D-galactopiranosil)urea en forma de masa vítrea incolora.

15 IR $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$ (cm^{-1}): 3350, 1640, 1545, 1060

RMN (D_2O) δ : 0,35-0,75 (m, 4H, ) 1,1-1,5 (m, 1H, )).

20 (2) Se tratan 3,4 g de 1-(2-cloroetil)-3-ciclopropilmetil-3-(D-galactopiranosil)urea y 5 g de tetróxido de nitrógeno gaseoso por el método descrito en el Ejemplo 23-(2). Se obtienen 2,6 g de 1-(2-cloroetil)-1-nitroso-3-ciclopropilmetil-3-(D-galactopiranosil)urea en forma de masa vítrea amarilla.

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

RMN (D_2O) δ : 0,3-0,7 (m, 4H, ) 1,0-1,4 (m, 1H, )).

$[\alpha]_D^{15} + 18,6^\circ$ (c = 1,34, metanol).

1

EJEMPLO 25

(1) Se tratan 3,6 g de D-galactosa, 4,5 g de ciclohexilmetilamina y 2,5 g de isocianato de 2-cloroetilo por el método descrito en el Ejemplo 23-(1). Se obtienen 4,7 g de 1-(2-cloroetil)-3-ciclohexilmetil-3-(D-galactopiranosil)urea en forma de masa vítrea incolora.

5

IR ν_{max} Nujol (cm^{-1}): 3350, 1640, 1545, 1070.

RMN (D_2O) δ : 0,6-2,0 (m, 11H, protones del anillo de ciclohexilo).

10

(2) Se tratan 3,8 g de 1-(2-cloroetil)-3-ciclohexilmetil-3-(D-galactopiranosil)urea y 5 g de tetróxido de nitrógeno gaseoso por el método descrito en el Ejemplo 23-(2). Se obtienen 2,8 g de 1-(2-cloroetil)-1-nitroso-3-ciclohexilmetil-3-(D-galactopiranosil)urea, en forma de polvo amarillo pálido.

15

P.f. 68°C (desc.)

IR ν_{max} Nujol (cm^{-1}): 3400, 1690, 1080

RMN (D_6 -DMSO) δ : 0,6-2,0 (m, 11H, protones del anillo de ciclohexilo).

20

$\{\alpha\}_D^{22} -11,5^\circ$ (c = 1,0, metanol).


EJEMPLO 26

(1) Se tratan 3,6 g de D-galactosa, 3,2 g de bencilamina y 3,0 g de isocianato de 2-cloroetilo por el método descrito en el Ejemplo 23-(1). Se obtienen 4,9 g de 1-(2-cloroetil)-3-bencil-3-(D-galactopiranosil)urea, en forma de masa vítrea incolora.

25


IR ν_{max} Nujol (cm^{-1}): 3350, 1640, 1540, 1080.

30

RMN (D_2O) δ : 4,73 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$ ) , 7,30 (s, 5H, protones fenílicos).

1 (2) Se tratan 3,8 g de 1-(2-cloroetil)-3-bencil-3-(D-galactopiranosil)urea y 5 g de tetróxido de nitrógeno gaseoso por el método descrito en el Ejemplo 23-(2). Se obtienen 2,8 g de 1-(2-cloroetil)-1-nitroso-3-bencil-3-(D-galactopiranosil)urea, en forma de masa vítrea amarilla.

5 IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ (cm^{-1}): 3380, 1695, 1080

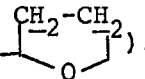
RMN (d_6 -DMSO) δ : 4,64 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$ ) , 7,29 (s, 5H, protones fenílicos).

10 $[\alpha]_D^{15}$ -22,6° (c = 1,5, metanol).

EJEMPLO 27

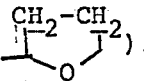
(1) Se tratan 3,6 g de D-galactosa, 4,0 g de tetrahydrofurfurilamina y 2,5 g de isocianato de 2-cloroetilo por el método descrito en el Ejemplo 23-(1). Se obtienen 5,9 g de 1-(2-cloroetil)-2-tetrahydrofurfuril-3-(D-galactopiranosil)-urea, en forma de masa vítrea incolora.

15 IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ (cm^{-1}): 3370, 1635, 1540, 1070, 1040

RMN (D_2O) δ : 1,8-2,3 (m, ) .

20 (2) Se tratan 3,7 g de 1-(2-cloroetil)-3-tetrahydrofurfuril-3-(D-galactopiranosil)urea y 6 g de tetróxido de nitrógeno gaseoso por el método descrito en el Ejemplo 23-(2). Se obtienen 2,9 g de 1-(2-cloroetil)-1-nitroso-3-tetrahydrofurfuril-3-(D-galactopiranosil)urea, en forma de masa vítrea amarilla.

25 IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ (cm^{-1}): 3380, 1700, 1060

RMN (D_2O) δ : 1,75-2,25 (m, ) .

30 $[\alpha]_D^{16}$ + 16,6° (c = 1,3, metanol).

1

EJEMPLO 28

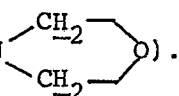
5

(1) Se tratan 3,6 g de D-galactosa, 5,7 g de (3-morfolinopropil)amina y 3,0 g de isocianato de 2-cloroetilo por el método descrito en el Ejemplo 23-(1). Se obtienen 3,5 g de 1-(2-cloroetil)-3-(3-morfolinopropil)-3-(D-galactopiranosil)urea, en forma de masa vítrea incolora.

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

RMN (D_2O) δ : 1,8-2,3 (m, 2H, $\text{>N-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N<}$), 2,7-3,2

10

(m, 6H, $-\text{CH}_2-\text{N}$ ).

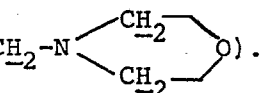
15

(2) Se tratan 4,1 g de 1-(2-cloroetil)-3-(3-morfolinopropil)-3-(D-galactopiranosil)urea y 5 g de tetróxido de nitrógeno gaseoso por el método descrito en el Ejemplo 23-(2). Se obtienen 2,4 g de 1-(2-cloroetil)-1-nitroso-3-(3-morfolinopropil)-3-(D-galactopiranosil)urea, en forma de masa vítrea amarilla.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{película}}$ (cm^{-1}): 3400, 1700, 1120, 1070

RMN (D_2O) δ : 1,8-2,3 (m, 2H, $\text{>N-CH}_2\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N<}$), 2,6-

20

3,0 (m, 6H, $-\text{CH}_2-\text{N}$ .

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +12,6^\circ$ (c = 1,4, metanol).


EJEMPLO 29

25

(1) Se tratan 5,5 g de D-galactosa, 3,8 g de furfurilamina y 3,5 g de isocianato de 2-cloroetilo por el método descrito en el Ejemplo 23-(1). Se obtienen 6,7 g de 1-(2-cloroetil)-3-furfuril-3-(D-galactopiranosil)urea, en forma de polvo incoloro.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ (cm^{-1}): 3350, 1640, 1530, 1060.

30

RMN (D_2O) δ : 4,60 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$ ) , 6,45 (m, 2H, pro-

1 tones del anillo de furano), 7,45 (m, 1H, protón del anillo de furano).

(2) Se tratan 3,6 g de 1-(2-cloroetil)-3-furfuril-3-(D-galactopiranosil)urea y 5 g de tetróxido de nitrógeno gaseoso por el método descrito en el Ejemplo 23-(2). Se obtienen 2,8 g de 1-(2-cloroetil)-1-nitroso-3-furfuril-3-(D-galactopiranosil)urea, en forma de masa vítrea amarilla.

IR ν_{max} líquido (cm⁻¹): 3380, 1690, 1070

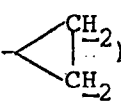

10 RMN (D₂O) δ : 5,15 (d, 1H, C₁-H), 6,40 (m, 2H, protones del anillo de furano), 7,40 (m, 1H, protón del anillo de furano).

$[\alpha]_D^{20}$ -2,5° (c = 1,2, metanol).

EJEMPLO 30

15 (1) Se tratan 3,0 g de L-arabinosa, 2,2 g de ciclopropilmetilamina y 2,5 g de isocianato de 2-cloroetilo por el método descrito en el Ejemplo 23-(1). Se obtienen 2,4 g de 1-(2-cloroetil)-3-ciclopropilmetil-3-(L-arabinopiranosil)urea, en forma de masa vítrea incolora.

20 IR ν_{max} Nujol (cm⁻¹): 3350, 1640, 1535, 1060

RMN (D₂O) δ : 0,35-0,75 (m, 4H, , 1,05-1,45 (m, 1H, ).

25 (2) Se tratan 3,1 g de 1-(2-cloroetil)-3-ciclopropilmetil-3-(L-arabinopiranosil)urea y 5 g de tetróxido de nitrógeno gaseoso por el método descrito en el Ejemplo 23-(2). Se obtienen 2,4 g de 1-(2-cloroetil)-1-nitroso-3-ciclopropilmetil-3-(L-arabinopiranosil)urea, en forma de masa vítrea amarilla.

30 IR ν_{max} CHCl₃ (cm⁻¹): 3420, 1700, 1090.

1

RMN (D_2O) δ : 0,2-0,8 (m, 4H, $\begin{matrix} \diagup CH_2 \\ | \\ \diagdown CH_2 \end{matrix}$), 0,9-1,4 (m, 1H, $\begin{matrix} \diagup \\ | \\ \diagdown \end{matrix}$ -CH).
{ α }_D²⁰ +54,7° (c = 1,2, metanol).

5

EJEMPLO 31

10

(1) Se calienta a 60°C durante 1 hora, con agitación, una mezcla de 3,0 g de L-arabinosa, 4,3 g de bencilamina y 10 ml de metanol. Una vez terminada la reacción, la mezcla se concentra a sequedad a presión reducida y el residuo se lava con éter, obteniéndose 4,7 g de 1-bencilamino-1-desoxi-L-arabinosa como producto crudo. Se disuelven 4,7 g de dicho producto crudo en 30 ml de metanol y se agrega gota a gota, a 0-5°C, una solución de 2,5 g de isocianato de 2-cloroetilo en 10 ml de tetrahidrofurano. La solución se agita a la temperatura ambiente durante una hora. Después la solución reaccionante se concentra a presión reducida y el residuo así obtenido se disuelve en 15 ml de ácido fórmico. La solución en ácido fórmico se deja en reposo a la temperatura ambiente durante 15 minutos y se agregan 150 ml de éter/n-hexano 3:1. El aceite resultante se recoge por decantación, se lava con éter y después se purifica por cromatografía en gel de sílice (disolvente: cloroformo/acetato de etilo/metanol 2:5:1). Se obtienen 6,2 g de 1-(2-cloroetil)-3-bencil-3-(L-arabinopiranosil)urea en forma de masa vítrea incolora.

15

20

25

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


RMN (d_6 -DMSO) δ : 7,30 (s, protones fenílicos)

30

(2) Se disuelven 3,4 g de 1-(2-cloroetil)-3-bencil-3-(L-arabinopiranosil)urea en una mezcla de 60 ml de tetrahidrofurano y 60 ml de cloruro de metileno y se agregan 15 g de bicarbonato sódico anhidro. Se introducen en la mezcla 5 g

1 de tetróxido de nitrógeno gaseoso a lo largo de 10 minutos,
mientras se enfría con hielo y se agita. La mezcla se conti-
núa agitando a la misma temperatura durante 10 minutos. Des-
pués de la reacción, se añaden 10 ml de metanol y 3 ml de
5 agua y la mezcla acuosa se agita fuertemente durante 10 minu-
tos. Esta mezcla acuosa se seca y se filtra. El filtrado se
evapora para separar el disolvente. Después el residuo obte-
nido se purifica por cromatografía en gel de sílice (disol-
vente: acetato de etilo/cloroformo/metanol 5:2:1). Se obtie-
10 nen 2,8 g de 1-(2-cloroetil)-1-nitroso-3-bencil-3-(L-arabi-
nopiranosil)urea, en forma de masa vítrea amarilla.

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

RMN (d_6 -DMSO) δ : 4,70 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$ ) , 4,86 (d, 1H, $\text{C}_1\text{-H}$), 7,30 (s, 5H, protones fenílicos).

$[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ $-15,6^\circ$ ($c = 2,0$, metanol).

EJEMPLO 32

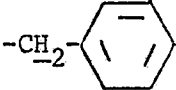
(1) Se tratan 3,0 g de L-arabinosa, 3,0 g de p-metoxi-
bencilamina y 2,5 g de isocianato de 2-cloroetilo por el mé-
todo descrito en el Ejemplo 31-(1). Se obtienen 5,6 g de 1-
20 (2-cloroetil)-3-(p-metoxibencil)-3-(L-arabinopiranosil)urea,
en forma de masa vítrea incolora.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ (cm^{-1}): 3350, 1630, 1520, 1080.

RMN (d_6 -DMSO) δ : 3,70 (s, 3H, OCH_3), 7,03 (ABq, 4H, pro-
25 tones fenílicos).

(2) Se tratan 3,7 g de 1-(2-cloroetil)-3-(p-metoxibencil)-
3-(L-arabinopiranosil)urea y 5,0 g de tetróxido de nitrógeno
gaseoso por el método descrito en el Ejemplo 31-(2). Se obtie-
nen 2,5 g de 1-(2-cloroetil)-1-nitroso-3-(p-metoxibencil)-3-
30 (L-arabinopiranosil)urea, en forma de masa vítrea amarilla.

1 IR $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$ (cm^{-1}): 3400, 1695, 1510, 1080
RMN (D_2O) δ : 3,70 (s, 3H, OCH_3), 4,60 (s, 2H,

5 , 4,80 (d, 1H, $\text{C}_1\text{-H}$), 7,03 (ABq, 4H, protones fenílicos).

$\{\alpha\}_D^{22} -16,6^\circ$ (c = 1,6, metanol).

EJEMPLO 33

10 (1) Se tratan 4,5 g de L-arabinosa, 2,5 g de 2-propenil-
amina y 3,5 g de isocianato de 2-cloroetilo por el método des-
crito en el Ejemplo 31-(1). Se obtienen 5,5 g de 1-(2-cloro-
etil)-3-(2-propenil)-3-(L-arabinopiranosil)urea, en forma de
polvo incoloro.

15 IR $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$ (cm^{-1}): 3340, 1630, 1530, 1080
RMN (D_2O) δ : 5,0-6,3 (m, 4H, $-\text{CH}=\text{CH}_2$, $\text{C}_1\text{-H}$).

20 (2) Se tratan 3,2 g de 1-(2-cloroetil)-3-(2-propenil)-
3-(L-arabinopiranosil)urea y 5 g de tetróxido de nitrógeno
gaseoso por el método descrito en el Ejemplo 31-(2). Se obtie-
nen 2,3 g de 1-(2-cloroetil)-1-nitroso-3-(2-propenil)-3-(L-
arabinopiranosil)urea, en forma de masa vítrea amarilla.

IR $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$ (cm^{-1}): 3400, 1700, 1080
RMN (D_2O) δ : 4,9-6,3 (m, 4H, $-\text{CH}=\text{CH}_2$, $\text{C}_1\text{-H}$).
 $\{\alpha\}_D^{20} +12,8^\circ$ (c = 1,3, metanol).

25 (3) Se agita a la temperatura ambiente durante 3 horas
una mezcla de 5,3 g de 1-(2-cloroetil)-1-nitroso-3-(2-prope-
nil)-3-(L-arabinopiranosil)urea, 5,9 g de ácido meta-cloro-
perbenzoico, 50 ml de cloruro de metileno y 50 ml de benceno.
Una vez terminada la reacción, la mezcla se concentra a pre-
sión reducida. El residuo obtenido se lava con éter y des-
pués se purifica por cromatografía en gel de sílice (disol-
30

1 vente: acetato de etilo). Se obtienen 0,9 g de 1-(2-cloro-
etil)-1-nitroso-3-(oxiran-2-il-metil)-3-(L-arabinopiranosil)
urea, en forma de masa vítrea amarilla.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ (cm^{-1}): 3420, 1700, 1080

5 RMN (D_2O) δ : 2,70-3,05 (m, 3H, $-\overset{\text{O}}{\text{C}}\text{H}-\text{CH}_2$), 4,20 (t, 2H,
-N(NO) CH_2 -)

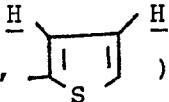
$[\alpha]_{\text{D}}^{28} +38,4^\circ$ (c = 0,5, metanol).

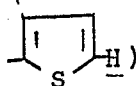
EJEMPLO 34

10 (1) Se tratan 3,0 g de L-arabinosa, 2,7 g de (tiofen-2-
il-metil)amina y 2,5 g de isocianato de 2-cloroetilo por el
método descrito en el Ejemplo 31-(1). Se obtienen 4,1 g de
1-(2-cloroetil)-3-(tiofen-2-il-metil)-3-(L-arabinopiranosil)-
urea, en forma de polvo incoloro.

15 P.f. 135-140°C

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

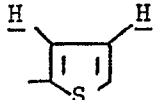
RMN (D_2O) δ : 7,0-7,3 (m, 2H, ) , 7,4-7,6 (m, 1H,



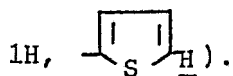
(2) Se tratan 3,5 g de 1-(2-cloroetil)-3-(tiofen-2-il-
metil)-3-(L-arabinopiranosil)urea y 5,0 g de tetróxido de ni-
trógeno gaseoso por el método descrito en el Ejemplo 31-(2).
Se obtienen 3,1 g de 1-(2-cloroetil)-1-nitroso-3-(tiofen-2-
il-metil)-3-(L-arabinopiranosil)urea, en forma de polvo ama-
rillo.

25 P.f. 63-70°C (desc.)

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

30 RMN (D_2O) δ : 7,0-7,3 (m, 2H, ) , 7,4-7,6 (m,

1



$\{\alpha\}_D^{26} +14,1^\circ$ (c = 1,0, metanol).

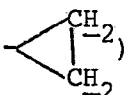
EJEMPLO 35

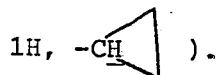
5

(1) Se tratan 3,0 g de D-ribosa, 2,2 g de ciclopropilmetilamina y 2,5 g de isocianato de 2-cloroetilo por el método descrito en el Ejemplo 31-(1). Se obtienen 4,2 g de 1-(2-cloroetil)-3-ciclopropilmetil-3-(D-ribofuranosil)urea, en forma de masa vítrea incolora.

10

IR ν_{\max}^{neto} (cm⁻¹): 3350, 1630, 1530, 1080

RMN (D₂O) δ : 0,20-0,70 (m, 4H, ) , 0,90-1,35 (m,

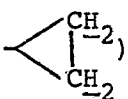


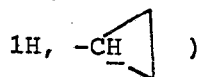
15

(2) Se tratan 3,1 g de 1-(2-cloroetil)-3-ciclopropilmetil-3-(D-ribofuranosil)urea y 5 g de tetróxido de nitrógeno gaseoso por el método descrito en el Ejemplo 31-(2). Se obtienen 2,3 g de 1-(2-cloroetil)-1-nitroso-3-ciclopropilmetil-3-(D-ribofuranosil)urea en forma de líquido amarillo.

20

IR $\nu_{\max}^{\text{líquido}}$ (cm⁻¹): 3450, 1700, 1080

RMN (D₂O) δ : 0,20-0,70 (m, 4H, ) , 1,00-1,40 (m,



25

$\{\alpha\}_D^{25} -8,2^\circ$ (c = 1,2, metanol).

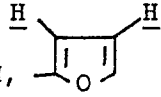
EJEMPLO 36

30

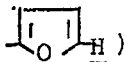
(1) Se tratan 3,0 g de D-ribosa, 2,8 g de furfurilamina y 2,5 g de isocianato de 2-cloroetilo por el método descrito en el Ejemplo 31-(1). Se obtienen 4,3 g de 1-(2-cloroetil)-3-furfuril-3-(D-ribofuranosil)urea, en forma de masa vítrea

1 incolora.

IR_{max}^{CHCl₃} (cm⁻¹): 3400, 1650, 1520, 1080

RMN (D₂O) δ: 6,40 (m, 2H, ) , 7,45 (m, 1H,

5



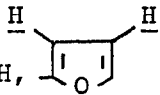
(2) Se tratan 3,3 g de 1-(2-cloroetil)-3-furfuril-3-(D-ribofuranosil)urea y 5,0 g de tetróxido de nitrógeno gaseoso por el método descrito en el Ejemplo 31-(2). Se obtienen 2,2 g de 1-(2-cloroetil)-1-nitroso-3-furfuril-3-(D-ribofuranosil)urea, en forma de polvo amarillo.

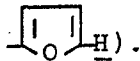
10

P.f. 67°C (desc.)

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

15

RMN (D₂O) δ: 6,39 (m, 2H, ) , 7,44 (m, 1H,



[α]_D²² -2,8° (c = 0,9, metanol).

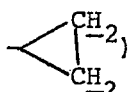

20

EJEMPLO 37

(1) Se tratan 3,0 g de D-xilosa, 2,2 g de ciclopropilmetilamina y 2,5 g de isocianato de 2-cloroetilo por el método descrito en el Ejemplo 31-(1). Se obtienen 3,8 g de 1-(2-cloroetil)-1-ciclopropilmetil-3-(D-xilopiranosil)urea, en forma de masa vítrea incolora.

25

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

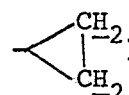

RMN (D₂O) δ: 0,20-0,68 (m, 4H, ) , 0,86-1,30 (m, 1H, ) , 4,98 (d, 1H, C₁-H).

30

(2) Se tratan 3,1 g de 1-(2-cloroetil)-3-ciclopropilme-

1 til-3-(D-xilopiranosil)urea y 5 g de tetróxido de nitrógeno gaseoso por el método descrito en el Ejemplo 31-(2). Se obtienen 2,2 g de 1-(2-cloroetil)-1-nitroso-3-ciclopropilmetil-3-(D-xilopiranosil)urea, en forma de masa vítrea amarilla.

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

RMN (D_2O) δ : 0,20-0,70 (m, 4H, , 0,94-1,40 (m, 1H, , 4,18 (t, 2H, $-\text{N}(\text{NO})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$).
 $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +11,0^\circ$ (c = 1,5, metanol).

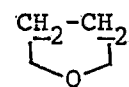
10

EJEMPLO 38

(1) Se tratan 3,6 g de D-glucosa, 4,0 g de tetrahydrofurfurilamina y 2,5 g de isocianato de 2-cloroetilo por el método descrito en el Ejemplo 31-(1). Se obtienen 5,2 g de 1-(2-cloroetil)-3-tetrahydrofurfuril-3-(D-glucopiranosil)urea, en forma de masa vítrea incolora.

15

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

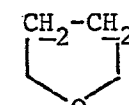
RMN (D_2O) δ : 1,50-2,16 (m, 4H, , 5,04 (d, 1H, $\text{C}_1\text{-H}$).

20

(2) Se tratan 3,7 g de 1-(2-cloroetil)-3-tetrahydrofurfuril-3-(D-glucopiranosil)urea y 6 g de tetróxido de nitrógeno gaseoso por el método descrito en el Ejemplo 31-(2). Así se obtienen 1,1 g de 1-(2-cloroetil)-1-nitroso-3-tetrahydrofurfuril-3-(D-glucopiranosil)urea, en forma de masa vítrea amarilla.

25

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

RMN (D_2O) δ : 1,56-2,10 (m, 4H, , 4,20 (t, 2H, $-\text{N}(\text{NO})\text{CH}_2-$), 4,96 (d, 1H, $\text{C}_1\text{-H}$).

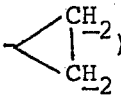

30

$[\alpha]_{\text{D}}^{28} + 21,6^\circ$ (c = 1,0, metanol).

EJEMPLO 39

1 (1) Se tratan 3,6 g de D-manosa, 2,2 g de ciclopropilme-
tilamina y 2,5 g de isocianato de 2-cloroetilo por el método
descrito en el Ejemplo 31-(1). Se obtienen 4,3 g de 1-(2-
cloroetil)-3-ciclopropilmetil-3-(D-manopiranosil)urea, en
5 forma de masa vítrea incolora.

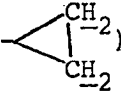

IR ν_{max} Nujol (cm^{-1}): 3350, 1630, 1530, 1060

RMN (D_2O) δ : 0,20-0,72 (m, 4H, , 0,90-1,26 (m,
1H, ).

10

(2) Se tratan 3,4 g de 1-(2-cloroetil)-3-ciclopropilme-
til-3-(D-manopiranosil)urea y 5 g de tetróxido de nitrógeno
gaseoso por el método descrito en el Ejemplo 31-(2). Se obtie-
nen 2,3 g de 1-(2-cloroetil)-1-nitroso-3-ciclopropilmetil-3-
15 (D-manopiranosil)urea, en forma de masa vítrea amarilla.

IR ν_{max} CHCl_3 (cm^{-1}): 3400, 1690, 1080

RMN (D_2O) δ : 0,20-0,68 (m, 4H, , 1,04-1,36 (m,
1H, ).

20

$\{\alpha\}_D^{27} + 26,3^\circ$ (c = 1,3, metanol).

EJEMPLO 40

Se disuelven 3,7 g de 1-(2-cloroetil)-3-tetrahidrofur-
fúril-3-(D-galactopiranosil)urea en 15 ml de ácido fórmico
25 y se agregan poco a poco a 0°C , durante una hora y con agi-
tación, 2,1 g de nitrito sódico. La mezcla se continúa agi-
tando a la misma temperatura durante 30 minutos. Se agregan
a la mezcla de reacción 100 ml de éter/hexano 1:1. El aceite
resultante se lava con éter. Después se agregan al aceite
30 100 ml de acetato de etilo/metanol 10:1 y la materia insolu-
ble se separa por filtración. El filtrado se evapora para

1 eliminar el disolvente y el residuo obtenido se purifica por
cromatografía en gel de sílice (disolvente: acetato de etilo/
cloroformo/metanol 5:2:1). Se obtienen 0,9 g de 1-(2-cloro-
5 etil)-1-nitroso-3-tetrahidrofurfuril-3-(D-galactopiranosil)-
urea, en forma de masa vítrea amarilla.

$$[\alpha]_D^{16} + 16,6^\circ \text{ (c = 1,2, metanol).}$$

EJEMPLO 41

10 Se disuelven 3,1 g de 1-(2-cloroetil)-3-ciclopropilme-
til-3-(L-arabinopiranosil)urea en 15 ml de ácido fórmico y
se añaden poco a poco a 0°C, durante una hora y agitando,
1,5 g de nitrito sódico. La mezcla se continúa agitando a la
misma temperatura durante una hora. Después de la reacción,
15 se agregan 15 ml de etanol a la mezcla de reacción. Esta mez-
cla se neutraliza con carbonato potásico mientras se enfría
con hielo. Después se añaden a la mezcla 150 ml de acetato
de etilo y la materia insoluble se separa por filtración. El
filtrado se lava con una solución acuosa de bicarbonato só-
dico, se seca y se evapora para separar el disolvente. El
20 residuo así obtenido se purifica por cromatografía en gel de
sílice (disolvente: acetato de etilo/cloroformo/metanol 5:2:1).
Se obtienen 1,5 g de 1-(2-cloroetil)-1-nitroso-3-ciclopropil-
metil-3-(L-arabinopiranosil)urea, en forma de masa vítrea
amarilla.

$$[\alpha]_D^{20} + 54,7^\circ \text{ (c = 1,2, metanol).}$$

25

EJEMPLO 42

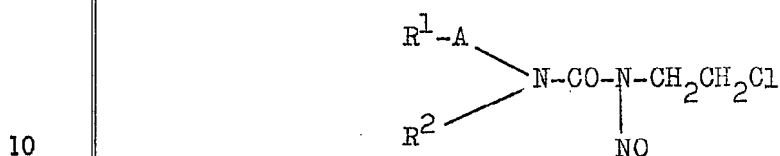
30 Se tratan 3,1 g de 1-(2-cloroetil)-3-ciclopropilmetil-3-
(D-ribofuranosil)urea y 1,5 g de nitrito sódico por el méto-
do descrito en el Ejemplo 41. Se obtienen 1,6 g de 1-(2-clo-
roetil)-1-nitroso-3-ciclopropilmetil-3-(D-ribofuranosil)urea,
en forma de líquido amarillo.

1 { α } ²⁵ -8,2° (c = 1,2, metanol)
 D

En resumen, la Patente de Invención que se solicita
deberá recaer sobre las siguientes:

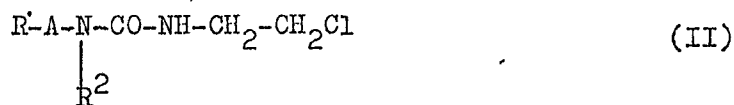
5 REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de un com-
puesto de nitrosourea de fórmula:



15 donde R¹ es un grupo alicíclico de 3 a 6 átomos de carbono,
fenilo, fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccio-
nados entre el grupo formado por halógeno, alquilo infe-
rior, alcoxi inferior, hidroxilo y nitro o un grupo heteromono-
cíclico seleccionado entre el grupo formado por oxirani-
lo, tetrahydrofurilo, 1,3-dioxolanilo, 1,4-dioxanilo, morfolino,
tetrahydro-S,S-dioxo-tienilo, furilo, tienilo y piridilo;
R² es aldo-pentofuranosilo, aldo-pentopiranosilo, aldo-
20 hexopiranosilo u O-aldo-hexopiranosil-(1→4)-aldo-hexa-
piranosilo; y A es un enlace sencillo o un grupo alquileo
lineal o ramificado, de 1 a 3 átomos de carbono, cuyo pro-
cedimiento comprende:

25 a) someter a reacción de nitrosación un compuesto de fór-
mula:



30 donde R es R¹ y CH₂=CH-, siendo R¹, R² y A los defini-
dos anteriormente, y

1 b) cuando R es $\text{CH}_2 = \text{CH}-$ someter el producto de la etapa anterior a reacción de epoxidación.

5 2.- Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde R^1 es un grupo alicíclico seleccionado entre el grupo formado por ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo, fenilo, fenilo sustituido seleccionado entre el grupo formado por monoclorofenilo, monometilfenilo, trietilfenilo y monometoxifenilo, o un grupo heteromonocíclico seleccionado entre el grupo formado por oxiraniilo, tetrahidrofurilo, furilo y tienilo; R^2 es D-aldo-pentofuranosilo, D- o L-aldo-pentopiranosilo, D-aldo-hexopiranosilo u O-D-aldo-hexopiranosil-(1→4)-D-aldo-hexopiranosilo; y A es un enlace sencillo o un grupo alquileo de 1 o 2 átomos de carbono.

15 3.- Un procedimiento según las Reivindicaciones 1 o 2, donde la reacción de nitrosación se lleva a cabo poniendo en contacto el compuesto (II) con ácido nitroso, trióxido de nitrógeno o tetróxido de nitrógeno, entre -20° y $+20^\circ\text{C}$, en un disolvente.

20 4.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde dicha reacción de nitrosación se lleva a cabo poniendo en contacto el compuesto (II) con ácido nitroso, trióxido de nitrógeno o tetróxido de nitrógeno, entre -20° y $+20^\circ\text{C}$, en un disolvente y la reacción de epoxidación se lleva a cabo tratando el compuesto obtenido en la etapa a) con ácido meta-cloroperbenzoico entre -10° y 50°C , en un disolvente.

25 5.- Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde R^2 es D-aldo-pentofuranosilo, D- o L-aldo-pentopiranosilo, D- o L-aldohexopiranosilo u O-D-aldo-hexopiranosil-(1→4)-D-aldo-hexopiranosilo.

30

1 6.- Un procedimiento según la reivindicación 5,
donde R¹ es un grupo alicíclico seleccionado entre el gru-
po formado por ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo,
fenilo, fenilo sustituido seleccionado entre el grupo for-
5 mado por monoclorofenilo, monometilfenilo, trimetilfenilo,
monometoxifenilo, dimetoxifenilo, trimetoxifenilo, mono-
hidroxifenilo y mononitrofenilo o un grupo heteromonocícli-
co seleccionado entre el grupo formado por oxirani-
lo, tetrahidrofurilo, 1,3-dioxolanilo, 1,4-dioxanilo, morfolino,
10 tetrahidro-S,S-dioxo-tienilo, furilo, tienilo y piridilo;
y R² es D-aldo-pentofuranosilo, D- o L-aldo-pentopiranosilo,
D-aldo-hexopiranosilo u O-D-aldo-hexopiranosil-(1→4)-D-
aldo-hexopiranosilo.

15 7.- Un procedimiento según la reivindicación 6,
donde R¹ es un grupo alicíclico seleccionado entre el grupo
formado por ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo, feni-
lo, fenilo sustituido seleccionado entre el grupo formado
por monoclorofenilo, monometilfenilo, trimetilfenilo y
monometoxifenilo o un grupo heteromonocíclico seleccionado
20 entre el grupo formado por oxirani-
lo, tetrahidrofurilo, furilo y tienilo; y A es un enlace sencillo o un grupo
alquilenos de 1 o 2 átomos de carbono.

25 8.- Un procedimiento según la reivindicación 7,
donde R¹ es un grupo alicíclico seleccionado entre el gru-
po formado por ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo,
fenilo, fenilo sustituido seleccionado entre el grupo for-
mado por p-clorofenilo, p-metilfenilo, 2,4,6-trimetilfenilo
y p-metoxifenilo o un grupo heteromonocíclico seleccionado
entre el grupo formado por oxiran-2-ilo, tetrahidrofuran-2-
30 ilo, furan-2-ilo y tiofen-2-ilo.

1

9.- Un procedimiento según la reivindicación 7, donde R^2 es D-ribofuranosilo, L-arabinopiranosilo, D-xilopiranosilo, D-glucopiranosilo, D-galactopiranosilo, D-manopiranosilo u O- α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-D-glucopiranosilo.

5

10.- Un procedimiento según la reivindicación 7, donde R^2 es D-ribofuranosilo, L-arabinopiranosilo, D-xilopiranosilo, D-glucopiranosilo, D-galactopiranosilo u O- α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-D-glucopiranosilo.

10

11.- Un procedimiento según la reivindicación 8, donde R^2 es D-ribofuranosilo, L-arabinopiranosilo, D-xilopiranosilo, D-glucopiranosilo, D-galactopiranosilo u O- α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-D-glucopiranosilo.

15

12.- Un procedimiento según la reivindicación 7, donde R^2 es L-arabinopiranosilo, D-galactopiranosilo u O- α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-D-glucopiranosilo.

20

13.- Un procedimiento según la reivindicación 8, donde R^2 es L-arabinopiranosilo, D-galactopiranosilo u O- α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-D-glucopiranosilo.

25

14.- Un procedimiento según las reivindicaciones 9, 10, 11, 12 ó 13, donde R^1 es un grupo alicíclico seleccionado entre el grupo formado por ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo y A es un enlace sencillo o un grupo alquileo de 1 o 2 átomos de carbono.

30

15.- Un procedimiento según las reivindicaciones 9, 10, 11, 12 ó 13, donde R^1 es fenilo o fenilo sustituido seleccionado entre el grupo formado por p-clorofenilo, p-metilfenilo, 2,4,6-trimetilfenilo y p-metoxifenilo y A es un grupo alquileo de 1 ó 2 átomos de carbono.

1 16.- Un procedimiento según las reivindicaciones
9, 10, 11, 12 ó 13, donde R¹ es un grupo heteromonocíclico
seleccionado entre el grupo formado por oxiran-2-ilo,
5 tetrahidrofuran-2-ilo, furan-2-ilo y tiofen-2-ilo y A es
metileno.

 17.- Un procedimiento según las reivindicaciones
9, 10, 11, 12 ó 13, donde R¹ es ciclopropilo, ciclohexilo,
fenilo, p-metilfenilo, 2,4,6-trimetilfenilo, p-metoxifeni-
10 lo, oxiran-2-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo, furan-2-ilo o
tiofen-2-ilo y A es un enlace sencillo, metileno, etileno
o metilmetileno.

 18.- Un procedimiento según la reivindicación 17,
donde R¹ es ciclopropilo, R² es L-arabinopiranosilo u O-
15 - α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-D-glucopiranosilo y A es me-
tileno.

 19.- Un procedimiento según la reivindicación 17,
donde R¹ es ciclopropilo o ciclohexilo, R² es D-galactopira-
nosilo y A es un enlace sencillo o metileno.

20 20.- Un procedimiento según la reivindicación 17,
donde R¹ es fenilo, R² es O- α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-D-
glucopiranosilo y A es metileno, etileno o metilmetileno.

 21.- Un procedimiento según la Reivindicación 17,
donde R¹ es fenilo, R² es D-galactopiranosilo o L-arabino-
25 piranosilo y A es metileno.

 22.- Un procedimiento según la reivindicación 17,
donde R¹ es p-metilfenilo, 2,4,6-trimetilfenilo o p-metoxi-
fenilo, R² es L-arabinopiranosilo u O- α -D-glucopiranosil-
(1 \rightarrow 4)-D-glucopiranosilo y A es metileno.

30 23.- Un procedimiento según la reivindicación 17,

1 donde R¹ es tetrahidrofuran-2-ilo, furan-2-ilo o tiofen-2-ilo, R² es O- α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-D-glucopiranosilo y A es metileno.

5 24.- Un procedimiento según la reivindicación 17, donde R¹ es oxiran-2-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo o tiofen-2-ilo, R² es D-galactopiranosilo o L-arabinopiranosilo y A es metileno.

10 25.- Un procedimiento según la reivindicación 18, donde el producto obtenido es 1-(2-cloroetil)-1-nitroso-3-ciclopropilmetil-3-(L-arabinopiranosil)urea.

26.- Un procedimiento según la reivindicación 19, donde el producto obtenido es 1-(2-cloroetil)-1-nitroso-3-ciclopropilmetil-3-(D-galactopiranosil)urea.

15 27.- Un procedimiento según la reivindicación 19, donde el producto obtenido es 1-(2-cloroetil)-1-nitroso-3-ciclohexil-3-(D-galactopiranosil)urea.

20 28.- Un procedimiento según la reivindicación 20, donde el producto obtenido es 1-(2-cloroetil)-1-nitroso-3-bencil-3- \overline{O} - α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-D-glucopiranosil $\overline{7}$ urea.

25 29.- Un procedimiento según la reivindicación 20, donde el producto obtenido es 1-(2-cloroetil)-1-nitroso-3-fenetil-3- \overline{O} - α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-D-glucopiranosil $\overline{7}$ urea.

30 30.- Un procedimiento según la reivindicación 20, donde el producto obtenido es 1-(2-cloroetil)-1-nitroso-3-(α -metilbencil)-3- \overline{O} - α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-D-glucopiranosil $\overline{7}$ urea.

31.- Un procedimiento según la reivindicación 21,

1 donde el producto obtenido es 1-(2-cloroetil)-1-nitroso-3-bencil-3-(L-arabinopiranosil)urea.

5 32.- Un procedimiento según la reivindicación 22, donde el producto obtenido es 1-(2-cloroetil)-1-nitroso-3-(p-metoxibencil)-3-(L-arabinopiranosil)urea.

33.- Un procedimiento según la reivindicación 22, donde el producto obtenido es 1-(2-cloroetil)-1-nitroso-3-(p-metilbencil)-3- β -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-glucopiranosil_7urea.

10 34.- Un procedimiento según la reivindicación 22, donde el producto obtenido es 1-(2-cloroetil)-1-nitroso-3-(2,4,6-trimetilbencil)-3- β -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-D-glucopiranosil_7urea.

15 35.- Un procedimiento según la reivindicación 22, donde el producto obtenido es 1-(2-cloroetil)-1-nitroso-3-(p-metoxibencil)-3- β -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-D-glucopiranosil_7urea.

20 36.- Un procedimiento según la reivindicación 23, donde el producto obtenido es 1-(2-cloroetil)-1-nitroso-3-tetrahidrofurfuril-3- β -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-D-glucopiranosil_7urea.

25 37.- Un procedimiento según la reivindicación 23, donde el producto obtenido es 1-(2-cloroetil)-1-nitroso-3-furfuril-3- β -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-D-glucopiranosil_7urea.

30 38.- Un procedimiento según la reivindicación 23, donde el producto obtenido es 1-(2-cloroetil)-1-nitroso-3-(tiofen-2-il-metil)-3- β -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-D-glucopiranosil_7urea.

39.- Un procedimiento según la reivindicación 24,

1 donde el producto obtenido es 1-(2-cloroetil)-1-nitroso-3-tetrahidrofurfuril-3-(D-galactopiranosil)urea.

5 40.- Un procedimiento según la reivindicación 24, donde el producto obtenido es 1-(2-cloroetil)-1-nitroso-3-(oxiran-2-il-metil)-3-(L-arabinopiranosil)urea.

41.- Un procedimiento según la reivindicación 24, donde el producto obtenido es 1-(2-cloroetil)-1-nitroso-3-(tiofen-2-il-metil)-3-(L-arabinopiranosil)urea.

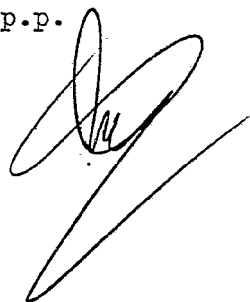
10 42.- Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN COMPUESTO DE NITROSOUREA".

15 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de sesenta y dos páginas mecanografiadas.

Madrid, 8 de Junio de 1979

BERNARDO UNGRIA

P.P.



20

25

30