



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 697 29 958 T2** 2005.07.28

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 0 957 107 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **697 29 958.9**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/JP97/01654**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **97 922 075.3**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 97/043296**

(86) PCT-Anmeldetag: **16.05.1997**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **20.11.1997**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **17.11.1999**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **21.07.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **28.07.2005**

(51) Int Cl.⁷: **C07H 15/04**
C07H 15/14

(30) Unionspriorität:

12202596 16.05.1996 JP

(73) Patentinhaber:

Nissin Food Products Co., Ltd, Osaka, JP

(74) Vertreter:

TER MEER STEINMEISTER & Partner GbR
Patentanwälte, 81679 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI,
LU, MC, NL, PT, SE

(72) Erfinder:

FUJITA, Shuji, Tokorozawa-shi, Saitama 359, JP;
NUMATA, Masaaki, Tokorozawa-shi, Saitama 359,
JP; SUZUKI, Kazuo, Tokorozawa-shi, Saitama 359,
JP; NUNOMURA, Shigeki, Tokorozawa-shi,
Saitama 359, JP; SUGIMOTO, Mamoru,
Kusatsu-shi, Shiga 525, JP; TERADA, Masaki,
Kusatsu-shi, Shiga 525, JP

(54) Bezeichnung: **VERBINDUNGEN MIT ANTIVIRALER AKTIVITÄT**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

Gebiet der Erfindung

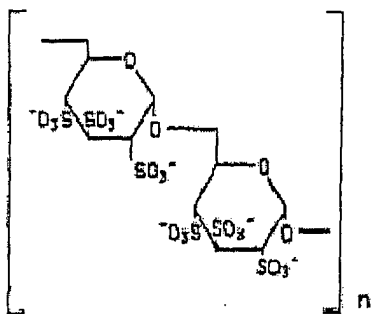
[0001] Die Erfindung betrifft eine neue Verbindung mit antiviraler Aktivität und einen Arzneistoff und ein antivirales Mittel, welches die Verbindung als den wirksamen Bestandteil enthält, insbesondere betrifft sie eine Medizin und eine gegen HIV aktive Verbindung, welche die sulfatierte Nonulonsäure umfasst.

Beschreibung des verwandten Fachgebietes

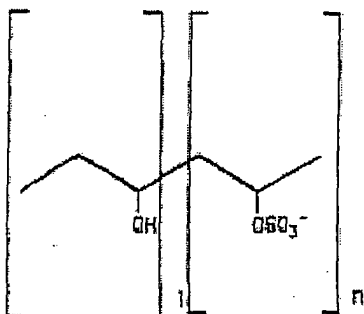
[0002] Azidothymidin (AZT) und Didesoxyinosin (DDI) wurden als das AIDS-Remedium verwendet. Diese Mittel sollen die Reverse Transkriptase vom HIV inhibieren, wodurch bei den Patienten ein apothanasischer Effekt hervorgerufen wird, während Probleme aufgeworfen werden, dass die chronische Verabreichung von AZT eine Myelopathie verursacht, und dass die DDI-Verabreichung zu Nebenreaktionen, wie akuter Pankreatitis und peripherer Neuropathie, führt. Darüber hinaus führt die Verwendung von einem der Arzneistoffe schließlich zu der Erzeugung von Virusresistenz gegenüber diesen Arzneistoffen.

[0003] Kürzlich wurde von dem sulfatierten Polysaccharid erwartet, dass es ein vielversprechendes AIDS-Remedium ist. Es ist allgemein bekannt, dass polysulfatierte Verbindungen, wie Dextransulfat (I) (offengelegte japanische Patentveröffentlichung Nr. Sho 63-45233), Polyvinylalkoholsulfat (II) (Antimicrob. Agents Chemother. 34, 134-138 (1990)), Oligosaccharidsulfat (offengelegte japanische Patentveröffentlichung Nr. Hei 2-304025), die Proliferation von HIV inhibieren. Diese Verbindungen werden einfach durch das Anknüpfen der Sulfatgruppe an Polysaccharide, Oligosaccharide oder organische polymere Moleküle hergestellt.

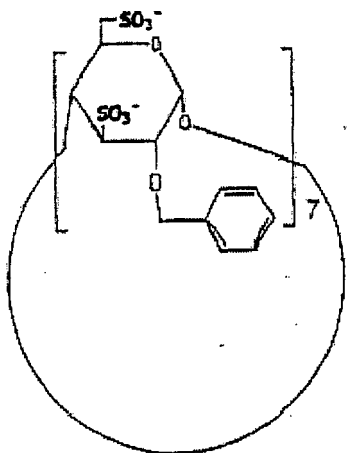
[0004] Darüber hinaus ist das sulfatierte modifizierte Cyclodextrin (III) Cyclodextrin, an dem lipidlösliche Gruppen, wie Aryl-, Alkylgruppen, eingeführt wurden, und es besitzt ebenfalls die Proliferations-inhibierende Aktivität gegenüber Retroviren, gegenüber HIV insbesondere (offengelegte japanische Patentveröffentlichung Nr. Hei 4-136001).



(I)



(II)



(III)

[0005] Darüber hinaus wurde als ein Viruzid, welches das sulfatierte Polysaccharid als den aktiven Bestandteil umfasst, jenes beschrieben, welches ein Acyl-Derivat eines sulfatierten Oligosaccharidglykosid nutzt (offengelegte japanische Patentveröffentlichung Nr. Hei 6-256373).

[0006] Zuerst nahm man an, dass die viruzide Aktivität von sulfatierten Polysacchariden auf ihre Aktivitäten bezüglich der Inhibition der Reverse Transkriptase beruhten, und nun werden sie auf die Wechselwirkung zwischen dem sulfatierten Polysaccharid und dem Hüllen-Protein gp 120 vom HIV zurückgeführt.

[0007] Da diese sulfatierten Polysaccharide im allgemeinen inhibitorische Aktivität bezüglich des Blutkoagulationssystems (anti-Koagulan-aktivität) besitzen, sind sie als geeignete Medizin nicht akzeptiert worden.

[0008] Die JP-A-3 170 020 beschreibt ein anti-HIV-Mittel, welches sulfatierte Zucker-Ceramid-Verbindungen umfasst. Die EP-A-0 587 374 beschreibt sulfatierte Sterolglykoside und ihre Verwendung gegen virale Infektionen.

BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0009] Die Erfindung wurde im Hinblick auf die oben erwähnten Probleme entwickelt, wobei darauf abgezielt wird, die antivirale Verbindung mit einer relativ schwachen anti-Blutkoagulationsaktivität und niedriger Cytotoxizität vorzusehen, insbesondere jene mit der anti-HIV-Aktivität.

[0010] Die Erfinder der vorliegenden Anmeldung haben aktiv eine Untersuchung durchgeführt, um die oben erwähnten Probleme zu lösen, wodurch sie begründen konnten, dass die folgenden Verbindungen für das Erreichen des oben beschriebenen Zwecks brauchbar sind und die vorliegende Erfindung bewerkstelligten.

- (1) Eine Verbindung oder das Salz hiervon, umfassend ein Monosaccharid-Lipid, wobei die Lipid-Einheit an den anomeren Kohlenstoff einer Nonulonsäure-Einheit durch eine glykosidische Bindung oder an den Kohlenstoff an Position 1 einer Nonulonsäure-Einheit durch eine Amid- oder Esterbindung gebunden ist, und wobei sämtliche der Hydroxylgruppen der Nonulonsäure-Einheit sulfatiert sind.
- (2) Die Verbindung oder das Salz hiervon gemäß (1), wobei die Nonulonsäure-Einheit Sialinsäure oder KDN (2-Keto-3-desoxy-D-glycero-2-nonulonsäure) umfasst.
- (3) Die Verbindung oder die Salze hiervon gemäß (2), wobei die Bindung zwischen der Sialinsäure-Einheit oder KDN-Einheit zu der Lipid-Einheit eine O-glykosidische oder S-glykosidische Bindung an Position 2 der Einheit oder eine Amidbindung an Position 1 der Einheit ist.
- (4) Die Verbindung oder das Salz hiervon gemäß (3), wobei das Lipid ein lineares Lipid ist und dieses Lipid eine verzweigte Kettenstruktur aufweist.
- (5) Die Verbindung oder das Salz hiervon gemäß (4), wobei die Verzweigung an Position 2 der Hauptkette eine Lipid-Einheit positioniert ist.
- (6) Die Verbindung oder das Salz hiervon gemäß (5), wobei die Lipid-Einheit aufgrund der Verzweigung zwei Ketten aufweist.
- (7) Die Verbindung oder das Salz hiervon gemäß (6), wobei die Lipid-Einheit eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Gerüst-bildenden Kohlenstoffatomen an der Verzweigungsstelle aufweist.
- (8) Die Verbindung oder das Salz hiervon gemäß (6) oder (7), wobei die Gesamtanzahl an das Lipidgerüst bildenden Atomen 22 bis 60 beträgt.
- (9) Die Verbindung oder das Salz hiervon gemäß (8), wobei die verzweigte Kette eine ungesättigte Bindung zwischen Kohlenstoffatomen enthält.
- (10) Die Verbindung oder das Salz hiervon gemäß (8), wobei die verzweigte Kette linear ist.
- (11) Die Verbindung oder das Salz hiervon gemäß (8), wobei die verzweigten Ketten Esterbindung oder Etherbindung umfassen.
- (12) Die Verbindung oder das Salz hiervon gemäß (11), wobei die Esterbindung oder Etherbindung an Position 1 oder 2 der verzweigten Ketten positioniert ist.
- (13) Die Verbindung oder das Salz hiervon gemäß (8), wobei die Anzahl Gerüst-bildender Atome pro verzweigter Kette 10 bis 26 beträgt.
- (14) Die Verbindung oder das Salz hiervon gemäß (13), wobei die Anzahl Gerüst-bildender Atome pro verzweigter Kette 18 bis 26 beträgt.
- (15) Die Verbindung oder das Salz hiervon gemäß (14), wobei die Anzahl Gerüst-bildender Atome pro verzweigter Kette 24 beträgt.
- (16) Die Verbindung oder das Salz hiervon gemäß (15), wobei die verzweigten Ketten jeweils die gleiche Länge aufweisen.
- (17) Die Verbindung oder das Salz hiervon gemäß (16), wobei die verzweigten Ketten jeweils die gleiche Struktur besitzen.

- (18) Die Verbindung oder das Salz hiervon gemäß (17), wobei die verzweigten Ketten die Esterbindung oder die Etherbindung an ihrer Position 1 oder 2 aufweisen.
- (19) Die Verbindung oder das Salz hiervon gemäß (18), wobei die verzweigten Ketten linear sind.
- (20) Die Verbindung oder das Salz hiervon gemäß (1), wobei die Verbindung Natrium-[2,2-bis-(docosyloxymethyl)propyl-5-acetamido-3,5-didesoxy-4,7,8,9-tetra-O-(natriumoxysulfonyl)-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyrosid]onat oder eine Säureform hiervon ist.
- (21) Die Verbindung oder das Salz hiervon gemäß (20), wobei ein oder mehrere Natriumatome durch ein verschiedenes Kation ersetzt sind.
- (22) Die Verbindung oder das Salz hiervon gemäß (21), wobei das verschiedene Kation Kalium ist.
- (23) Die Verbindung oder das Salz hiervon gemäß mindestens einem von (1) bis (22) zur Verwendung als ein Arzneimittel.
- (24) Verwendung der Verbindung oder des Salzes hiervon gemäß mindestens einem von (1) bis (22) zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung einer Viruskrankheit.
- (25) Die Verwendung gemäß (24), wobei die Viruskrankheit vermittelt wird durch einen Human-Immunodefizienzvirus (HIV), einen Feline (bzw. Katzen)-Immunodefizienzvirus (FIV), einen Feline-Leukämievirus (FeLV), einen Herpes Simplex II Virus (HSV II), einen Parainfluenzavirus oder einen respiratorischen Synzytialvirus (RSV).
- (26) Ein Arzneimittel, umfassend die Verbindung gemäß mindestens einem von (1) bis (22) in einer pharmakologisch wirksamen Dosis.
- (27) Ein antivirales Mittel, umfassend die Verbindung gemäß mindestens einem von (1) bis (22) in einer pharmakologisch wirksamen Dosis.
- (28) Ein anti-HIV-Mittel, umfassend die Verbindung gemäß mindestens einem von (1) bis (22) in einer pharmakologisch wirksamen Dosis.

[0011] Arzneistoffe (Anspruch 26), weiterhin antivirale Arzneistoffe (Anspruch 27), insbesondere anti-HIV-Arzneistoffe (Anspruch 28), welche Verbindungen gemäß einem der oben beschriebenen Punkte (1) bis (22) enthalten, liegen innerhalb des Umfangs der vorliegenden Erfindung. Arzneistoffe, antivirale Arzneistoffe und anti-HIV-Arzneistoffe, welche die Verbindungen gemäß einem der oben beschriebenen Punkt (1) bis (22) in pharmakologisch wirksamen Dosen enthalten, besitzen eine niedrige anti-Koagulanz-Aktivität sowie niedrige biologische Toxizität, so dass diese Arzneistoffe pharmazeutisch brauchbar sind. Es wurde bestätigt, dass von den oben beschriebenen Verbindungen, insbesondere von jenen mit 24 Gerüst-bildenden Atomen pro einer verzweigten Kette (15), wobei jede der verzweigten Ketten davon die gleiche Struktur besitzt, linear ist und die Etherbindung an seiner Position (1) oder (2) aufweist, pharmazeutisch brauchbar sind (Beispiele 12, 13, 29, 50 und 59).

[0012] Und die Verwendung von Arzneistoffen, antiviralen Arzneistoffen und anti-HIV-Arzneistoffen, welche die Verbindung gemäß einem der oben beschriebenen Punkte 1 und 22 als Arzneistoffe, antivirale Arzneistoffe und anti-HIV-Arzneistoffe enthalten, und ihre Verwendung für die Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung der besonderen Erkrankungen (Viruserkrankung und erworbenes Immun-Mangelsyndrom, verursacht durch HIV) liegen ebenfalls innerhalb des Umfangs der vorliegenden Erfindung.

BESTER WEG ZUR DURCHFÜHRUNG DER ERFINDUNG

Definition der Ausdrücke

[0013] Wie in dieser Beschreibung verwendet, ist durch den Ausdruck "Nonulonsäure" die gleiche Nonulonsäure gemeint, welche allgemein verwendet wird, ein saures Kohlenhydrat mit einer Carboxylgruppe an ihrer Kohlenstoffatom-Position 1 und 9. Demgemäß schließen die in dieser Beschreibung verwendeten "Nonulonsäure-Derivate" Neuraminsäure (5-Amino-3,5-didesoxy-D-glycero-D-galacto-nonulonsäure) und Neuraminsäure-Derivate ein. Da die kürzlich beschriebene "Sialinsäure" ein Acyl-Derivat der Neuraminsäure ist, ist sie ebenfalls in den "Nonulonsäure-Derivaten" eingeschlossen.

[0014] Mit "KDN" in dieser Beschreibung ist 2-Keto-3-desoxy-D-glycero-2-nononsäure gemeint. Und mit der in dieser Beschreibung verwendeten "Sialinsäure" ist der generische Name für eine Reihe von Derivaten von Substanzen gemeint, die die Neuraminsäure als Grundstruktur aufweisen (Yasuo Inoue, Seitai Bunsu no Kagaku, Tositu no Kagaku (Chemistry of Biomolecules 1, Chemistry of Carbohydrates), S. 80–81, Baifukan), und Acyl-Derivate, insbesondere sind jene wie N-Acetylneuraminsäure und N-Glykolyneuraminsäure ebenfalls hierin eingeschlossen.

[0015] Mit "gegabelte zwei Ketten" [z. B. (6)] ist eine Struktur gemeint, die mit zwei Ketten mit mehr als 7 Ge-

rüstbildenden Atomen aufgebaut ist. Demzufolge sind Alkylgruppen gemäß Anspruch 7 (7), wobei die Gesamtanzahl ihrer Gerüst-bildenden Atome 1 bis 4 ist, nicht in der die "gegabelte zwei Ketten" aufbauende "Kette" eingeschlossen.

[0016] Mit "Gerüst-bildende Atome" sind Atome gemeint, die das Skelett der Kette aufbauen, einschließlich Kohlenstoffatom, Sauerstoffatom, Stickstoffatom, Schwefelatom etc. Gleichwohl ist ein einwertiges Atom, wie ein Wasserstoffatom, nicht in den "Gerüst-bildenden Atomen" eingeschlossen, da es den Skeletteil der Kette nicht aufbauen kann.

[0017] Mit "Salz" sind die Natrium- und Kaliumsalze gemeint, welche erforderlich sind, um die intramolekulare Carbonsäure und Sulfonsäure zu neutralisieren, an welchen Kationen binden, so dass die biologische Aktivität nicht abnimmt. Was die an den Säuren gebundenen Kationen anbetrifft, können jede beliebigen Kationen, welche die biologische Aktivität der Verbindungen, die mit der vorliegenden Erfindung in Zusammenhang stehen, nicht verringern, verwendet werden.

Zucker

[0018] Im Prinzip ist die dieser Erfindung im Zusammenhang stehende Verbindung gemäß Anspruch 1 eine glykosidische Verbindung und das Salz davon, umfassend ein Zucker-Lipid, wobei das Lipid an dem anomeren Kohlenstoff einer Nonulonsäure-Einheit durch eine glykosidische Verknüpfung oder an dem Kohlenstoff an der Position 1 von einer Nonulonsäure-Einheit durch eine Amid- oder Ester-Verknüpfung gebunden ist, wobei Hydroxylgruppen der Nonulonsäure-Einheit alle sulfatiert sind, mit einer ausgezeichneten antiretroviralen Aktivität [das oben beschriebene (1), Anspruch 1]. Obgleich bisher die sulfatierten Zucker mit antiretroviraler Aktivität gefunden worden sind, wird das Glykosid, welches ein Zucker-Lipid mit eingeführter Sulfatgruppe gemäß Anspruch 1 umfasst und antiretrovirale Aktivität besitzt, noch nicht gefunden. Diesbezüglich ist die Erfindung durch die Erkenntnis wertvoll, dass ein Glykosid, das ein Zucker-Lipid umfasst, wobei die Sulfatgruppen vollständig (100%) eingeführt sind, oder das Derivat davon gemäß Anspruch 1, eine ausgezeichnete antivirale Aktivität besitzt.

[0019] Wenn die Zucker-Einheit des Glykosids Sialinsäure oder KDN ist, besitzt das Glykosid nicht nur die starke antivirale Aktivität, sondern ebenfalls eine niedrigere Cytotoxizität und kann in bevorzugter Weise den Hauptzweck als Arzneistoff erreichen [die oben beschriebenen (2) bis (22), (26) bis (28) und die Ansprüche 2 bis 22 und Ansprüche 26 bis 28]. Und in diesem Fall sind die Hydroxylgruppen der Zucker-Einheit der mit der vorliegenden Erfindung in Verbindung stehenden Verbindung, die alle zu sulfatieren sind unter Bildung einer gänzlich sulfatierten Nonulonsäure [die oben beschriebene (1) und Anspruch 1], an der Position 4, 7, 8 und 9, wenn Nonulonsäure N-Acetylneuraminsäure ist, und die Glykolyhydroxylgruppe an Position 5, in Ergänzung zu den Hydroxylgruppen an den Positionen 4, 7, 8 und 9. In dem Fall, beidem Nonulonsäure KDN ist, sind alle Hydroxylgruppen an den Positionen 4, 5, 7, 8 und 9 sulfatiert.

[0020] Die Bindung zwischen dem Monosaccharid-Rest und dem Lipid-Rest der Verbindung, die mit der vorliegenden Erfindung im Zusammenhang steht, kann von jedwedem Typ sein. Demzufolge kann die Bindung zwischen dem Monosaccharid und dem Lipid nicht nur eine O-glykosidische Verknüpfung, sondern auch eine S-glykosidische Verknüpfung sein. Da ferner die Zucker-Einheit der mit der vorliegenden Erfindung im Zusammenhang stehenden Verbindung Nonulonsäure ist, kann die Amidbindung und Esterbindung unter Verwendung der Carboxylgruppe an der Position 1 gebildet werden, zusätzlich zu der glykosidischen Bindung mit dem Kohlenstoffatom an Position 2. Die Bindung zwischen Monosaccharid und Lipid in der mit der vorliegenden Erfindung im Zusammenhang stehenden Verbindung kann eine solche Amid-Verknüpfung und Ester-Verknüpfung sein. Obgleich demnach mit "Glykosid" im allgemeinen eine Verbindung gemeint ist, in der die Monosaccharid- und Lipid-Einheiten durch eine glykosidische Bindung verknüpft sind, ist deshalb mit "Glykosid" in dieser Beschreibung eine Verbindung gemeint, in der das Monosaccharid und Lipid nicht nur mit einer glykosidischen Bindung, sondern auch mit einer Amid- und Esterbindung verbunden sind. Somit liegen nicht nur Verbindungen mit einer glykosidischen Bindung an Position 2 der Nonulonsäure, sondern auch jene mit einer Amidbindung oder Esterbindung an der Position 1 der Nonulonsäure ebenfalls im Umfang von "Glykosid" der vorliegenden Erfindung.

[0021] Gleichwohl sind unter Berücksichtigung der Leichtigkeit der gesamten Herstellung und der biologischen Aktivität dieser Verbindungen Glykoside mit O-glykosidischen, S-glykosidischen und Amidbindungen bevorzugt.

Lipide

[0022] Mit "Lipid" in der Verbindung, die mit dieser Erfindung im Zusammenhang steht, ist das Lipid in einem breiten Sinne gemeint, einschließlich Steroid, Carotinoid, Terpenoid etc., und konzeptionell selbst eine Verbindung, wie Cholesterol. Gleichwohl ist die mit dieser Erfindung im Zusammenhang stehende Verbindung vorzugsweise ein lineares Lipid, welches bevorzugterweise die verzweigte Kettenstruktur besitzt [die oben beschriebene (4) und Anspruch 4]. Die Verzweigung kann zweifach gegabelt oder dreifach gegabelt, lokalisiert an der Position 2 der Hauptkette der Lipid-Einheit sein. Als ein Ergebnis ist das Lipid vorzugsweise zweifach gegabelt an der β -Position (β -Position in Bezug auf die Zucker-Einheit) der Lipid-Einheit [die oben beschriebene (5) und (6) und Ansprüche 5 und 6]. Ferner kann diese Verzweigungsstelle einer Alkylgruppe mit den Gerüst-bildenden Atomen 1 bis 4 aufweisen [die oben beschriebene (7) und Anspruch 7]. Der hierin zitierte Ausdruck "Alkylgruppe mit den Gerüst-bildenden Atomen 1 bis 4" schließt z. B. die Methylgruppe, Ethylgruppe, Propylgruppe etc. ein.

[0023] Die oben beschriebene zweifach gegabelte Kette kann eine Kohlenwasserstoffkette sein, welche Heteroatome, wie Sauerstoff, Stickstoff, Schwefel etc., einschließen kann. Ferner liegt unabhängig von der Spezies der Komponentenatome die Gesamtanzahl der Gerüst-bildenden Atome vom Lipid vorzugsweise bei 22 bis 60 [die oben beschriebene (8) und Anspruch 8]. Darüber hinaus können die oben beschriebenen zweifach gegabelten Ketten ungesättigte Bindungen zwischen jeweiligen Kohlenstoffatomen aufweisen [die oben beschriebene (9) und Anspruch 9]. Obgleich die oben beschriebene zweifach gegabelte Kette weiter verzweigt sein kann, sind sie ebenfalls vorzugsweise linear [die oben beschriebene (10) und Anspruch 10].

[0024] In dem Fall, bei dem die oben beschriebene zweifach gegabelte Kette Heteroatome als Komponentenatom enthält, enthält jede verzweigte Kette vorzugsweise eine Esterbindung oder Etherbindung [die oben beschriebene (11) und Anspruch 11], ferner ist die Esterbindung oder Etherbindung vorzugsweise an der Position 1 oder 2 der verzweigten Kette lokalisiert [die oben beschriebene (12) und Anspruch 12].

[0025] Wenn hierin die Esterbindung oder Etherbindung an der Position 1 der verzweigten Kette vorliegt, wird die mit dieser Erfindung im Zusammenhang stehende Verbindung das sulfatierte Derivat von Sialoglycerolipid mit ausgezeichneter antiretroviraler Aktivität sein (in diesem Zusammenhang wird im Fall einer vorliegenden Etherbindung die Verbindung ein Alkylglycerol sein, wobei ein langkettiger Alkohol an der Glycerol-Einheit gebunden ist, und im Fall einer vorliegenden Esterbindung wird die Verbindung Amylglycerol sein). Ferner wird in dem Fall, bei dem die Esterbindung oder Etherbindung an der Position 2 der verzweigten Kette lokalisiert ist, die Glycerol-Einheit in dem Glycerol-Bereich in geeigneter Weise modifiziert unter Bildung von Pseud-Glycerol.

[0026] Was die Länge der verzweigten Ketten anbetrifft, liegt die Anzahl der Gerüst-bildenden Atome vorzugsweise bei 10 bis 28 [die oben beschriebene (13) und Anspruch 13], stärker bevorzugt 18 bis 26 [die oben beschriebene (14) und Anspruch 14], und am meisten bevorzugt 24 [die oben beschriebene (15) und Anspruch 15]. Darüber hinaus können die gegabelten Ketten von unterschiedlichen Längen sein, jedoch vorzugsweise besitzen sie die gleiche Länge [die oben beschriebene (16) und Anspruch 16], am meisten bevorzugt die gleiche Struktur, bestehend aus den gleichen Komponentenatomen [die oben beschriebene (17) und Anspruch 17].

Verfahren der Verabreichung

[0027] Wenn die mit der vorliegenden Erfindung im Zusammenhang stehenden Verbindungen als Therapeutika verwendet werden, werden sie einzeln oder in Kombination mit pharmazeutisch annehmbaren medizinischen Trägern verabreicht, entweder organisch oder anorganisch und entweder fest oder flüssig. Ihre Zusammensetzungen werden gemäß der Löslichkeit, dem chemischen Verhalten, der Verabreichungsrouten und der Verbindungsplanung bestimmt.

[0028] Verbindungen, die im Zusammenhang mit dieser Erfindung stehen, können vermittels jedweder geeigneten gewünschten Verabreichungsrouten verabreicht werden. Genauer gesagt, können mit dieser Erfindung im Zusammenhang stehende Verbindungen interperitoneal, subkutan, perkutan, intravenös oder intraarteriell verabreicht werden und lokal im Fall von Tieren injiziert werden, und intravenös, intraarteriell, durch lokale Injektion, intraperitoneal/intrapleural, oral, subkutan, intramuskulär, sublingual, perkutan, durch Inhalation oder rektal im Fall von Menschen verabreicht werden.

Dosierungsform

[0029] Wenn Verbindungen, die mit Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung stehen, als Arzneistoff verabreicht werden, können sie gemäß dem Verfahren und dem Zweck ihrer Verabreichung verabreicht werden, und zwar in Form einer Injektion, Suspension, Tablette, Körnchen bzw. Granulat, Pulver, Kapsel, Salbe, Creme, Zäpfchen, Pflaster etc. Zur Herstellung dieser Arzneistoffe können Lösungsmittel, Solubilisierungsmittel, isotonisierende Mittel, Konservierungsmittel, Antioxidanzien, Exzipienzien, Bindemittel, Gleitmittel, Stabilisatoren etc. hinzugesetzt werden.

[0030] Lösungsmittel werden beispielhaft z. B. durch Wasser, physiologische Natriumchlorid-Lösung etc.; Solubilisierungsmittel, z. B. durch Ethanol, Polysorbate, Chromophor etc.; Exzipientien z. B. durch Milchsäure, Saccharose, Stärke, Cellulose, kristalline Cellulose, Dextrin, Mannitol, Maltose, Kaolin, Calciumhydrogenphosphat, leichte wasserfreie Kieselsäure, Calciumcarbonat etc.; Bindemittel z. B. durch Stärke, Polyvinylpyrrolidon, Hydroxypropylcellulose, Ethylcellulose, Carboxymethylcellulose, Gummiarabikum etc.; zerfallsfördernde Stoffe z. B. durch Stärke, Calciumcarboxymethylcellulose etc.; Gleitmittel z. B. durch Magnesiumstearat, Talkum, hydriertes Öl etc.; Stabilisierungsmittel z. B. durch Lactose, Mannitol, Maltose, Polysorbate, Macrogele, hydriertes Polyoxyethylen-Castoröl etc. angegeben. Ferner können Glycerol, Dimethylacetamid, 70%iges Natriumlactat, Tensid, basische Substanzen (wie Natriumhydroxid, Ethylendiamin, Ethanolamin, Natriumcarbonat, Arginin, Meglumin, Trisaminomethan) nach Bedarf hinzugesetzt werden. Unter Verwendung dieser Komponenten können Verbindungen, die mit dieser Erfindung im Zusammenhang stehen, zu Dosierungsformen, wie Injektionen, Tabletten, Körnchen, Kapseln etc., hergestellt werden.

[0031] Verbindungen, die im Zusammenhang mit dieser Erfindung stehen, können oral in Dosierungsformen, wie Körnchen, feines Granulat, Pulver, Tablette, schwerer Sirup, weiche Kapsel, Sirup, Emulsion, Suspension, Liposom, flüssige Präparation etc., verabreicht werden. Flüssige Präparationen, wie eine Emulsion, ein Sirup, eine Suspension, ein flüssiger Arzneistoff, etc. zur oralen Verabreichung umfassen allgemein verwendete inerte Verdünnungsmittel, z. B. Wasser oder Pflanzenöl, Diese Präparationen können ebenfalls Ergänzungsstoffe, z. B. Befeuchtungsmittel, Suspendiermittel, Süßungsstoffe, Aromastoffe, Färbesubstanzen, Konservierungsmittel etc. zusätzlich zu diesen inerten Verdünnungsmitteln einschließen. Flüssige Präparationen können in Kapseln, die aus absorbierbaren Materialien hergestellt sind, wie Gelatine, eingehüllt werden.

[0032] Zur Verabreichung durch intravenöse, intramuskuläre und subkutane Injektionen können die Verbindungen zur Pulverform zur Injektion gemacht werden und zur Injektion vor dem Einsatz präpariert werden. Lösungsmittel oder Suspendiermittel zur Herstellung von Arzneistoffen für die parenterale Verabreichung, d. h. Injektionen etc., werden beispielhaft z. B. durch Wasser, Propylenglykol, Polyethylenglykol, Benzylalkohol, Ethyloleat, Lecithin etc. angegeben. Die Herstellung von Pharmazeutika kann gemäß dem herkömmlichen Verfahren durchgeführt werden.

Behandlung

[0033] Es ist wünschenswert, dass klinische Dosierungen in angemessener Weise erhöht und/oder vermindert werden, und zwar gemäß dem Alter, dem Symptom, der Anwesenheit oder Abwesenheit einer gleichzeitigen Verabreichung von anderen Arzneistoffen. Die tägliche Dosierung von Verbindungen, die mit dieser Erfindung im Zusammenhang stehen, kann einmal am Tag erfolgen, oder in zwei oder drei aufgeteilten Portionen in angemessenen Intervallen, oder mit Unterbrechungen. Im Hinblick auf die Ergebnisse von Tierexperimenten und verschiedenen Bedingungen, werden die Dosierungen der mit dieser Erfindung in Verbindung stehenden Verbindungen bestimmt, so dass die Gesamtdosis eine bestimmte Grenze nicht überschreitet, unabhängig davon, ob sie einmal am Tag oder in wiederholter Weise verabreicht wird. Es muss nicht gesagt werden, dass die optimale Dosis gemäß dem Verfahren der Verabreichung, den Zuständen der zu behandelnden Patienten oder Tiere, wie dem Alter, dem Körpergewicht, dem Geschlecht, der Empfänglichkeit, der Ernährung (Diät), der Zahl der Verabreichung, der gleichzeitig gegebenen Arzneistoffe, den Zuständen des Patienten, dem Ausmaß der Symptome etc. variiert. Darüber hinaus muss die optimale Dosierung und die Verabreichungshäufigkeit unter bestimmten Bedingungen bestimmt werden durch einen geeigneten Gebrauchsbestimmungstest, welcher durch einen medizinischen Spezialisten gemäß den oben beschriebenen Richtlinien durchgeführt wird.

KURZE BESCHREIBUNG DER ZEICHNUNGEN

[0034] Die [Fig. 1](#) ist eine graphische Darstellung der Abhängigkeit der biologischen Aktivität von zweifach gebartetem Alkylglycerol mit einer glykosidischen Bindung auf der Länge der Kette.

- [0035] Die [Fig. 2](#) ist ein Diagramm, das den Reaktionsweg der Beispiele 1 bis 6 zeigt.
- [0036] Die [Fig. 3](#) ist ein Diagramm, das den Reaktionsweg der Beispiele 7 bis 12 zeigt.
- [0037] Die [Fig. 4](#) ist ein Diagramm, das den Reaktionsweg der Beispiele 13 bis 21 zeigt.
- [0038] Die [Fig. 5](#) ist ein Diagramm, das den Reaktionsweg der Beispiele 18 bis 21 zeigt.
- [0039] Die [Fig. 6](#) ist ein Diagramm, das den Reaktionsweg der Beispiele 22 bis 25 zeigt.
- [0040] Die [Fig. 7](#) ist ein Diagramm, das den Reaktionsweg der Beispiele 26 bis 29 zeigt.
- [0041] Die [Fig. 8](#) ist ein Diagramm, das den Reaktionsweg der Beispiele 30 bis 34 zeigt.
- [0042] Die [Fig. 9](#) ist ein Diagramm, das den Reaktionsweg der Beispiele 35 bis 36 zeigt.
- [0043] Die [Fig. 10](#) ist ein Diagramm, das den Reaktionsweg der Beispiele 37 bis 41 zeigt.
- [0044] Die [Fig. 11](#) ist ein Diagramm, das den Reaktionsweg der Beispiele 42 bis 45 zeigt.
- [0045] Die [Fig. 12](#) ist ein Diagramm, das den Reaktionsweg der Beispiele 46 bis 51 zeigt.
- [0046] Die [Fig. 13](#) ist ein Diagramm, das den Reaktionsweg der Beispiele 52 bis 56 zeigt.
- [0047] Die [Fig. 14](#) ist ein Diagramm, das den Reaktionsweg der Beispiele 57 bis 60B zeigt.
- [0048] Die [Fig. 15](#) ist ein Diagramm, das den Reaktionsweg der Beispiele 60C bis 63 zeigt.
- [0049] Die [Fig. 16](#) ist ein Diagramm, das den Reaktionsweg der Beispiele 64 bis 68 zeigt.

Beispiele

Synthese der Verbindungen

Beispiel 1

Natrium-[methyl-5-acetamido-3,5-didesoxy-4,7,8,9-tetra-O-(natriumoxysulfonyl)-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosid]onat

[0050] Methyl-5-acetamido-3,5-didesoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosidonat [Chem. Ber., 99, 611 (1966)] (200 mg, 0,58 mmol) und Schwefeltrioxid-Trimethylamin-Komplex (1600 mg, 11,5 mmol) wurden in wasserfreiem Dimethylformamid (5,8 ml) unter einer Argon-Atmosphäre bei 80–85°C 2 h gerührt. Die Reaktionsmischung wird direkt durch Silikagel-Säulenchromatographie gereinigt (Gel 209 g, Chloform/Methanol/Wasser, 5 : 4 : 1) und weiter mit Dowex 50W-X8 (Na-Form)-Harz behandelt. Das Produkt wurde weiter durch Gelchromatographie (Sephadex G-25, 400 ml, Wasser) gereinigt, wodurch man die Titelverbindung (359 mg, 82%) als weißen Feststoff erhielt.

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 3,37 (s, 3H, OCH_3), 2,88 (dd, 1H, $J = 4,0, 11,7$ Hz, H-3 Äq.), 1,97 (s, 3H, NAc), 1,77 (t, 1H, $J = 12,1$ Hz, H-3ax).

Beispiel 2

Natrium-[methyl-5-acetamido-3,5-didesoxy-4,7,8,9-tetra-O-(natriumoxysulfonyl)-D-glycero- β -D-galacto-2-nonulopyranosid]onat

[0051] Methyl-5-acetamido-3,5-didesoxy-D-glycero- β -D-galacto-2-nonulopyranosidonat [Chem. Ber., 99, 611 (1966)] (200 mg) wurde durch die allgemeine Prozedur gemäß Beispiel 1 umgesetzt, wodurch man die Titelverbindung (218 mg, 50%) als weißen Feststoff erhielt.

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 3,33 (s, 3H, OCH_3), 2,57 (dd, 1H, $J = 5,1, 13,2$ Hz, H-3Äq.), 1,96 (s, 3H, NAc), 1,90 (t, 1H, $J = 13,2$ Hz, H-3ax.)

Beispiel 3

3-O-[Natrium-(5-acetamido-3,5-didesoxy-4,7,8,9-tetra-O-(natriumoxysulfonyl)-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosyl)onat]-1,2-di-O-hexyl-Sn-glycerid

[0052] 3-O-[Natrium-(5-acetamido-3,5-didesoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosyl)onat]-1,2-di-O-hexyl-Sn-glycerin [offengelegte japanische Patentveröffentlichung Nr. Hei 1-125394] (19 mg) wurde durch die allgemeine Prozedur gemäß Beispiel 1 umgesetzt, wodurch man die Titelverbindung (15 mg, 46%) als weißen Feststoff erhielt.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 3,02 (dd, 1H, $J = 4,9, 12,6$ Hz, H-3 $\ddot{\text{A}}$ q.), 1,92 (s, 3H, NAc), 1,83 (t, 1H, $J = 12,1$ Hz, H-3ax.), 1,39–1,26 (m, 12H, 6 CH_2), 0,90 (t, 6H, $J = 6,6$ Hz, 2 CH_2CH_3)

Beispiel 4

3-O-[Natrium-(5-acetamido-3,5-didesoxy-4,7,8,9-tetra-O-(natriumoxysulfonyl)-D-glycero- β -D-galacto-2-nonulopyranosyl)onat]-1,2-di-O-hexyl-Sn-glycerin

[0053] 3-O-[Natrium-(5-acetamido-3,5-didesoxy-D-glycero- β -D-galacto-2-nonulopyranosyl)onat]-1,2-di-O-hexyl-Sn-glycerin [offengelegte japanische Patentveröffentlichung Nr. Hei 1-125394] (26 mg) wurde durch die allgemeine Prozedur gemäß Beispiel 1 umgesetzt, wodurch man die Titelverbindung (22 mg, 48%) als weißen Feststoff erhielt.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 2,83 (dd, 1H, $J = 5,1, 12,8$ Hz, H-3 $\ddot{\text{A}}$ q.), 2,03 (s, 3H, NAc), 1,87 (t, 1H, $J = 12,3$ Hz, H-3ax.), 1,37–1,34 (m, 12H, 6 CH_2), 0,90 (t, 3H, $J = 6,8$ Hz, CH_2CH_3), 0,90 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz, CH_2CH_3)

Beispiel 5

3-O-[Natrium-(5-acetamido-3,5-didesoxy-4,7,6,9-tetra-O-(natriumoxysulfonyl)-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosyl)onat]-1,2-di-O-decyl-Sn-glycerin

[0054] 3-O-[Natrium-(5-acetamido-3,5-didesoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosyl)onat]-1,2-di-O-decyl-Sn-glycerin [offengelegte japanische Patentveröffentlichung Nr. Hei 1-125394] (190 mg) wurde durch die allgemeine Prozedur gemäß Beispiel 1 umgesetzt, wodurch man die Titelverbindung (268 mg, 88%) als weißen Feststoff erhielt.

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 2,94 (dd, 1H, $J = 5,0, 13,0$ Hz, H-3 $\ddot{\text{A}}$ q.), 1,99 (s, 3H, NAc), 1,96 (t, 1H, $J = 12,5$ Hz, H-3ax.), 1,44–1,21 (m, 28H, 14 CH_2), 0,89 (t, 6H, $J = 6,8$ Hz, 2 CH_2CH_3)

Beispiel 6

3-O-[Natrium-(5-acetamido-3,5-didesoxy-4,7,8,9-tetra-O-(natriumoxysulfonyl)-D-glycero- β -D-galacto-2-nonulopyranosyl)onat]-1,2-di-O-decyl-Sn-glycerin

[0055] 3-O-[Natrium-(5-acetamido-3,5-didesoxy-D-glycero- β -D-galacto-2-nonulopyranosyl)onat]-1,2-di-O-decyl-Sn-glycerin [offengelegte japanische Patentveröffentlichung Nr. Hei 1-125394] (197 mg) wurde durch die allgemeine Prozedur gemäß Beispiel 1 umgesetzt, wodurch man die Titelverbindung (240 mg, 76%) als weißen Feststoff erhielt.

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 2,67 (dd, 1H, $J = 5,0, 13,0$ Hz, H-3 $\ddot{\text{A}}$ q.), 2,01 (s, 3H, NAc), 1,93 (t, 1H, $J = 12,2$ Hz, H-3ax.), 1,42–1,20 (m, 28H, 14 CH_2), 0,88 (t, 6H, $J = 6,8$ Hz, 2 CH_2CH_3)

Beispiel 7

3-O-[Natrium-(5-acetamido-3,5-didesoxy-4,7,8,9-tetra-O-(natriumoxysulfonyl)-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosyl)onat]-1,2-di-O-tetradecyl-Sn-glycerin

[0056] 3-O-[Natrium-(5-acetamido-3,5-didesoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosyl)onat]-1,2-di-O-tetradecyl-Sn-glycerin [offengelegte japanische Patentveröffentlichung Nr. Sho 59-164796] (406 mg) wurde durch die allgemeine Prozedur gemäß Beispiel 1 umgesetzt, wodurch man die Titelverbindung (479 mg, 78%) als weißen Feststoff erhielt.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 3,01 (dd, 1H, $J = 4,9, 11,9$ Hz, H-3 $\ddot{\text{A}}$ q.), 1,93 (s, 3H, NAc), 1,74 (t, 1H, $J = 12,1$ Hz, H-3ax.), 1,38–1,25 (m, 44H, 22 CH_2), 0,90 (t, 6H, $J = 6,8$ Hz, 2 CH_2CH_3)

Beispiel 8

3-O-[Natrium-(5-acetamido-3,5-didesoxy-4,7,8,9-tetra-O-(natriumoxysulfonyl)-D-glycero-β-D-galacto-2-nonulopyranosyl)onat]-1,2-di-O-tetradecyl-Sn-glycerin

[0057] 3-O-[Natrium-(5-acetamido-3,5-didesoxy-D-glycero-β-D-galacto-2-nonulopyranosyl)onat]-1,2-di-O-tetradecyl-Sn-glycerin [offengelegte japanische Patentveröffentlichung Nr. Sho 59-164798] (87 mg) wurde durch die allgemeine Prozedur gemäß Beispiel 1 umgesetzt, wodurch man die Titelverbindung (120 mg, 91%) als weißen Feststoff erhielt.

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 2,83 (DD, 1H, J = 5,5, 12,8 Hz, H-3Äq.), 2,03 (s, 3H, ANC), 1,85 (t, 1H, J = 12,0 Hz, H-ax.), 1,45–1,20 (m, 44H, 22CH₂), 0,90 (t, 6H, J = 7,0 Hz, 2CH₂CH₃)

Beispiel 9

3-O-[Natrium-(5-acetamido-3,5-didesoxy-4,7,8,9-tetra-O-(natriumoxysulfonyl)-D-glycero-α-D-galacto-2-nonulopyranosyl)onat]-1,2-di-O-octadecyl-Sn-glycerin

[0058] 3-O-[Natrium-(5-acetamido-3,5-didesoxy-D-glycero-α-D-galacto-2-nonulopyranosyl)onat]-1,2-di-O-octadecyl-Sn-glycerin [offengelegte japanische Patentveröffentlichung Nr. Hei 1-125394] (45 mg) wurde durch die allgemeine Prozedur gemäß Beispiel 1 umgesetzt, wodurch man die Titelverbindung (44 mg, 66%) als weißen Feststoff erhielt.

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 3,02 (dd, 1H; J = 5,1, 13,2 Hz, H-3Äq.), 1,92 (s, 3H, NAc), 1,82 (t, 1H, J = 12,5 Hz, H-3ax.), 1,38–1,22 (m, 60H, 30CH₂), 0,90 (t, 6H, J = 6,9 Hz, 2CH₂CH₃)

Beispiel 10

3-O-[Natrium-(5-acetamido-3,5-didesoxy-4,7,8,9-tetra-O-(natriumoxysulfonyl)-D-glycero-α-D-galacto-2-nonulopyranosyl)onat]-2,0-(natriumoxysulfonyl)-1-O-octadecyl-Sn-glycerin

[0059] 3-O-[Natrium-(5-acetamido-3,5-didesoxy-D-glycero-α-D-galacto-2-nonulopyranosyl)onat]-1-O-octadecyl-Sn-glycerin [offengelegte japanische Patentveröffentlichung Nr. Hei 1-125394] (132 mg) wurde durch die allgemeine Prozedur gemäß Beispiel 1 umgesetzt, wodurch man die Titelverbindung (125 mg, 53%) als weißen Feststoff erhielt.

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 3,07 (dd, 1H, J = 5,1, 12,1 Hz, H-3Äq.), 1,95 (s, 3H, NAc), 1,68 (t, 1H, J = 12,1 Hz, H-3ax.), 1,36–1,22 (m, 30H, 15CH₂), 0,90 (t, 3H, J = 7,0 Hz, CH₂CH₃)

Beispiel 11

3-O-[Natrium-(5-acetamido-3,5-didesoxy-4,7,8,9-tetra-O-(natriumoxysulfonyl)-D-glycero-β-D-galacto-2-nonulopyranosyl)onat]-2-O-(natriumoxysulfonyl)-1-O-octadecyl-Sn-glycerin

[0060] 3-O-[Natrium-(5-acetamido-3,5-didesoxy-D-glycero-β-D-galacto-2-nonulopyranosyl)onat]-1-O-octadecyl-Sn-glycerin [offengelegte japanische Patentveröffentlichung Nr. Hei 1-125394] (66 mg) wurde durch die allgemeine Prozedur gemäß Beispiel 1 umgesetzt, wodurch man die Titelverbindung (31 mg, 49%) als weißen Feststoff erhielt.

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 2,81 (dd, 1H, J = 4,4, 12,1 Hz, H-3Äq.), 2,03 (s, 3H, NAc), 1,88 (t, 1H, J = 11,9 Hz, H-3ax.), 1,38–1,17 (m, 30H, 15CH₂), 0,90 (t, 3H, J = 7,0 Hz, CH₂CH₃)

Beispiel 12

3-O-[Natrium-(5-acetamido-3,5-didesoxy-4,7,6,9-tetra-O-(natriumoxysulfonyl)-D-glycero-α-D-galacto-2-nonulopyranosyl)onat]-1,2-di-O-docosyl-Sn-glycerin

[0061] 3-O-[Natrium-(5-acetamido-3,5-didesoxy-D-glycero-α-D-galacto-2-nonulopyranosyl)onat]-1,2-di-O-docosyl-Sn-glycerin [offengelegte japanische Patentveröffentlichung Nr. Hei 1-125394] (502 mg) wurde durch die allgemeine Prozedur gemäß Beispiel 1 umgesetzt, wodurch man die Titelverbindung (447 mg, 54%) als weißen Feststoff erhielt.

¹H-NMR (CD₃OD-D₂O, 1 : 1, 50°C) δ: 2,96 (br. dd, 1H, H-3Äq.), 1,97 (s, 3H, NAc), 1,83 (br. t, 1H, H-3ax.), 1,40–1,21 (m, 76H, 38CH₂), 0,89 (t, 6H, J = 6,4 Hz, 2CH₂CH₃)

Beispiel 13

3-O-[Natrium-(5-acetamido-3,5-didesoxy-4,7,8,9-tetra-O-(natriumoxysulfonyl)-D-glycero- β -D-galacto-2-nonulopyranosyl)onat]-1,2-di-O-docosyl-Sn-glycerin

[0062] 3-O-[Natrium-(5-acetamido-3,5-didesoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosyl)onat]-1,2-di-O-docosyl-Sn-glycerin [offengelegte japanische Patentveröffentlichung Nr. Hei 1-125394] (44 mg) wurde durch die allgemeine Prozedur gemäß Beispiel 1 umgesetzt, wodurch man die Titelverbindung (25 mg, 40%) als weißen Feststoff erhielt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 - CD_3OD - D_2O , 3 : 4 : 2) δ : 2,75 (br. dd, 1H, H-3Äq.), 2,02 (s, 3H, NAc), 1,89 (br. t, 1H, H-3ax.), 1,40–1,18 (m, 76H, 38 CH_2), 0,89 (t, 6H, J = 6,6 Hz, 2 CH_2CH_3)

Beispiel 14

3,5-[Natrium-(5-acetamido-3,5-didesoxy-4,7,8,9-tetra-O-(natriumoxysulfonyl)-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosyl)onat]-1,2-di-O-tetradecyl-Sn-thiolglycerin

[0063] 3,5-[Natrium-(5-acetamido-3,5-didesoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosyl)onat]-1,2-di-O-tetradecyl-Sn-thiolglycerin [offengelegte japanische Patentveröffentlichung Nr. Sho 64-52794] (41 mg) wurde durch die allgemeine Prozedur gemäß Beispiel 1 umgesetzt; wodurch man die Titelverbindung (47 mg, 77%) als weißen Feststoff erhielt.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 3,17 (dd, 1H, J = 5,1, 12,1 Hz, H-3Äq.), 1,92 (s, 3H, NAc), 1,77 (t, 1H, J = 11,7 Hz, H-3ax.), 1,41–1,23 (m, 44H, 22 CH_2), 0,90 (t, 6H, J = 7,1 Hz, 2 CH_2CH_3)

Beispiel 15

3-O-[Methyl-(5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-didesoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosyl)onat]-1,2-di-O-eicosyl-Sn-glycerin

A 3-O-Benzyl-1,3-di-O-eicosyl-Sn-glycerin

[0064] 3-O-Benzol-Sn-glycerin [Agric. Biol. Chem. 46, 255 (1982)] (300 mg, 1,65 mMol), 1-Bromeicosan (2,38 g, 6,58 mMol) und pulverisiertes Natriumhydroxid (293 mg, 7,33 mMol) wurden azeotropisch unter Rückfluss in Benzol (10 ml) 2 Tage lang erhitzt, um Wasser aus der Mischung zu entfernen. Nachdem die Reaktionslösung mit Ether verdünnt worden war und mit Wasser gewaschen worden war, wurde die organische Schicht über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und dann im Vakuum kondensiert. Der Rückstand wurde mittels Silikagel-Säulenchromatographie (100 g Gel, Hexan : Toluol = 3 : 2) gereinigt, wodurch man die Titelverbindung (929 mg, 76%) als weißes Pulver erhielt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7,34–7,26 (m, 5H, C_6H_5), 4,55 (s, 2H, CH_2Ph), 1,25 (m, 68H, 34 H_2), 0,88 (t, 6H, J = 6,6 Hz, 2 CH_2CH_3)

B 1,2-Di-O-eicosyl-Sn-glycerin

[0065] 3-O-Benzyl-1,2-di-O-eicosyl-Sn-glycerin (1,47 g, 1,98 mMol) und 10% Palladium-Aktivkohle (200 mg) wurden in Ethylacetat (30 ml) unter Wasserstoff-Atmosphäre bei Raumtemperatur 18 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde durch Celite filtriert, und das Filtrat wurde im Vakuum konzentriert, wodurch man die Titelverbindung (934 mg, 72%) als weißes Pulver erhielt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,25 (m, 68H, 34 CH_2), 0,88 (t, 6H, J = 6,6 Hz, 2 CH_2CH_3)

C

3-O-[Methyl-(5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acyl-3,5-didesoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosyl)onat]-1,2-di-O-eicosyl-Sn-glycerin

[0066] Eine Mischung, umfassend 1,2-Di-O-eicosyl-Sn-glycerin (497 mg, 0,76 mMol), Methyl-5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-2-chlor-2,3,5-tridesoxy-D-glycero- β -D-galacto-2-nonulopyranosonat [Chem. Ber., 99, 611 (1966)] (422 mg, 0,63 mMol), Quecksilber(II)-cyanid (336 mg, 1,33 mMol), Quecksilber(II)-bromid (478 mg, 1,33 mMol) und getrocknetes Molekularsieb 4A (1,0 g) in wasserfreiem Chloroform (5,0 ml) wurde unter Stickstoff-Atmosphäre bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Nach der Reaktionsmischung filtriert worden war, wurde das Filtrat im Vakuum konzentriert und durch Silikagel-Säulenchromatographie bei mittlerem Druck (125 g Gel, Toluol : Ethylacetat = 3 : 2) gereinigt, wodurch man die Titelverbindung (390 mg, 46%) als weißes

Pulver erhielt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,79 (s, 3H, OCH_3), 2,60 (dd, 1H, $J = 4,8, 12,8$ Hz, H-3Äq.), 2,14, 2,13, 2,06, 2,04, 1,88 (5s, 15H, 5Ac), 1,98 (t, 1H, $J = 12,8$ Hz, H-3ax.), 1,25 (m, 68H, 34CH_2), 0,88 (t, 6H, $J = 7,0$ Hz, $2\text{CH}_2\text{CH}_3$)

Beispiel 16

3-O-[(5-Acetamido-3,5-didesoxy-D-glycero- α -D-galactononulopyranosinsäure)-2-yl]-1,2-di-O-eicosyl-Sn-glycerin

[0067]

3-O-[Methyl-(5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-didesoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosyl)onat]-1,2-di-O-eicosyl-Sn-glycerin (455 mg, 0,40 mMol) und Natriummethoxid wurden in einer Mischung (13 ml) an THF : Methanol (1 : 1) über Nacht gerührt. Zu dieser Reaktionsmischung wurde 3 N Natriumhydroxid (380 μl) gegeben, und die Mischung wurde bei 60°C 1 h lang gerührt. Nachdem die Reaktionsmischung im Vakuum konzentriert worden war, wurde der Rückstand in Ethanol und Wasser gelöst, und die Lösung wurde auf einen pH-Wert von 2 mit Ameisensäure eingestellt. Präzipitate wurden mittels Filtration gesammelt, der Reihe nach mit Wasser, Methanol und Ether gewaschen und im Vakuum getrocknet, wodurch man die Titelverbindung (365 mg, 96%) als weißes Pulver erhielt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 - CD_3OD , 1 : 1) δ : 2,79 (dd, 1H, $J = 3,9, 12,3$ Hz, H-3Äq.), 2,03 (s, 3H, NAc), 1,69 (t, 1H, $J = 11,5$ Hz, H-3ax.), 1,43–1,20 (m, 68H, 34CH_2), 0,89 (t, 6H, $J = 7,0$ Hz, $2\text{CH}_2\text{CH}_3$)

Beispiel 17

3-O-[Natrium-(5-acetamido-3,5-didesoxy-4,7,6,9-tetra-O-(natriumoxysulfonyl)-D-glycero- α -D-galactono-2-nulopyranosyl)onat]-1,2-di-O-eicosyl-Sn-glycerin

[0068] 3-O-[(5-Acetamido-3,5-didesoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosoninsäure)-2-yl]-1,2-di-O-eicosyl-Sn-glycerin (241 mg) wurde mittels der allgemeinen Prozedur gemäß Beispiel 1 umgesetzt, wodurch man die Titelverbindung (236 mg, 67%) als weißen Feststoff erhielt.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 3,02 (dd, 1H, $J = 4,4, 12,4$ Hz, H-3Äq.), 1,92 (s, 3H, NAc), 1,80 (t, 1H, $J = 11,0$ Hz, H-3ax.), 1,44–1,13 (m, 68H, 34CH_2), 0,909 (t, 6H, $J = 6,8$ Hz, $2\text{CH}_2\text{CH}_3$)

Beispiel 18

3-O-[Methyl-(5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-3,5-didesoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosyl)onat]-1,2-di-O-tetracosyl-Sn-glycerin

A 3-O-Benzyl-1,2-di-O-tetracosyl-Sn-glycerin

[0069] 3-O-Benzyl-Sn-glycerin [Acr. Biol. Chem. 46, 255 (1982)] und 1-Bromtetracosan [J. Am. Chem. Soc., 115, 3840 (1993)] wurden mittels der allgemeinen Prozedur gemäß Beispiel 1 umgesetzt, wodurch man die Titelverbindung (236 mg, 67%) als weißen Feststoff erhielt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7,34–7,26 (m, 5H, C_6H_5), 4,55 (s, 2H, CH_2Ph), 1,25 (m, 84H, 42CH_2), 0,88 (t, 6H, $J = 6,6$ Hz, $2\text{CH}_2\text{CH}_3$)

B 1,2-Di-O-tetracosyl-Sn-glycerin

[0070] 3-O-Benzyl-1,2-di-O-tetracosyl-Sn-glycerin (1,47 g) wurde in einer Mischung (30 ml) von Toluol-Ethylacetat (1 : 1) mittels der allgemeinen Prozedur gemäß 15-B umgesetzt, wodurch man die Titelverbindung (0,80 g, 66%) als weißen Feststoff erhielt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,25 (m, 84H, 42CH_2), 0,88 (t, 6H, $J = 6,6$ Hz, $2\text{CH}_2\text{CH}_3$)

C

3-O-[Methyl-(5-acetamido-4,7,6,9-tetra-O-acetyl-3,5-didesoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosyl)onat]-1,2-di-O-tetracosyl-Sn-glycerin

[0071] 1,2-Di-O-tetracosyl-Sn-glycerin (497 mg, 0,76 mMol) und Methyl-5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-tridesoxy-D-glycero- β -D-galacto-2-nonulopyranosonat [Chem. Ber., 99, 611 (1966)] (422 mg, 0,83 mMol) wurden mittels der allgemeinen Prozedur gemäß 15-C umgesetzt, wodurch man die Titelverbindung (224 mg, 14%) als weißen Feststoff erhielt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,79 (s, 3H, OCH_3), 2,60 (dd, 1H, $J = 4,8, 12,8$ Hz, H-3Äq.), 2,14, 2,13, 2,04, 2,03, 1,88 (5s, 15H, 5Ac), 1,98 (t, 1H, $J = 12,8$ Hz, H-3ax.), 1,25 (m, 84H, 42CH_2), 0,88 (t, 6H, $J = 6,6$ Hz, $2\text{CH}_2\text{CH}_3$)

Beispiel 19

3-O-[(5-Acetamido-3,5-didesoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosonsäure-2-yl)]-1,2-di-O-tetracosyl-Sn-glycerin

[0072]

3-O-[Methyl-(5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-tridesoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosyl)onat]-1,2-di-O-tetracosyl-Sn-glycerin (240 mg) wurde mittels der allgemeinen Prozedur gemäß Beispiel 16 umgesetzt, wodurch man die Titelverbindung (160 mg, 79%) als weißen Feststoff erhielt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 - CD_3OD , 1 : 1) δ : 2,81 (dd, 1H, $J = 3,7, 12,1$ Hz, H-3Äq.), 2,03 (s, 3H, NAc), 1,66 (t, 1H, $J = 11,3$ Hz, H-3ax.), 1,38–1,16 (m, 84H, 42CH_2), 0,89 (t, 6H, $J = 6,8$ Hz, $2\text{CH}_2\text{CH}_3$)

Beispiel 20

3-O-[Natrium-(5-acetamido-3,5-didesoxy-4,7,8,9-tetra-O-(natriumoxysulfonyl)-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosyl)onat]-1,2-di-O-tetracosyl-Sn-glycerin

[0073] 3-O-[(5-Acetamido-3,5-tridesoxy-D-glycero- α -D-galacto-nonulopyranosonsäure) wurde mittels der allgemeinen Prozedur gemäß Beispiel 1 umgesetzt, wodurch man die Titelverbindung (21 mg, 19%) als weißen Feststoff erhielt.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD - D_2O , 1 : 1, 50°C) δ : 2,96 (br. dd, 1H, H-3Äq.), 2,01 (s, 3H, NAc), 1,81 (br. t, 1H, H-3ax.), 1,36–1,10 (m, 84H, 42CH_2), 0,89 (t, 6H, $J = 6,4$ Hz, $2\text{CH}_2\text{-CH}_3$)

Beispiel 21

3-O-[Methyl-(5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-didesoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosyl)onat]-1,2-di-O-hexacosyl-Sn-glycerin

A 3-O-Benzyl-1,2-di-O-hexacosyl-Sn-glycerin

[0074] 3-O-Benzyl-Sn-glycerin [Agric. Biol. Chem. 40, 391 (1976)] (242 mg) und 1-Bromhexacosan [Agric. Biol. Chem. 46, 255 (1982)] (1,30 g) wurden mittels der allgemeinen Prozedur gemäß Beispiel 15-A umgesetzt. Dann wurde die auf diese Weise erhaltene Verbindung ohne Reinigung einer Debenzylierung mittels der allgemeinen Prozedur gemäß Beispiel 15-B unterzogen, wodurch man die Titelverbindung (615 mg, 57%) als weißen Feststoff erhielt.

$^1\text{N-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,25 (m, 92H, 46CH_2), 0,88 (t, 6H, $J = 6,6$ Hz, $2\text{CH}_2\text{CH}_3$)

B

3-O-[Methyl-(5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-didesoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosyl)onat]-1,2-di-O-hexacosyl-Sn-glycerin

[0075] 1,2-Di-O-hexacosyl-Sn-glycerin (610 mg, 0,74 mMol) und Methyl-5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-2-chlor-2,3,5-tridesoxy-D-glycero- β -D-galacto-2-nonulopyranosonat [Chem. Ber., 99, 611 (1966)] (454 mg, 0,89 mMol) wurden mittels der allgemeinen Prozedur gemäß Beispiel 15-C umgesetzt, wodurch man die Titelverbindung (76 g, 8%) als weißen Feststoff erhielt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,79 (s, 3H, OCH_3), 2,60 (dd, 1H, $J = 4,8, 12,8$ Hz, H-3Äq.), 2,14, 2,13, 2,04, 2,02, 1,88 (5s, 15H, 5Ac), 1,97 (t, 1H, $J = 12,8$ Hz, H-3ax.), 1,25 (m, 92H, 46CH_2), 0,88 (t, 6H, $J = 7,0$ Hz, $2\text{CH}_2\text{CH}_3$)

Beispiel 22

3-O-[(5-Acetamido-3,5-didesoxy-D-glycero- α -D-galacto-nonulopyranosonsäure)-2-yl]-1,2-di-O-hexacosyl-Sn-glycerin

[0076]

3-O-[Methyl-(5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-didesoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosyl)onat]-1,2-di-O-hexacosyl-Sn-glycerin (76 mg) wurde mittels der allgemeinen Prozedur gemäß Beispiel 16 umgesetzt, wodurch man die Titelverbindung (51 mg, 78%) als weißen Feststoff erhielt.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$), 1 : 1, 60°C) δ : 2,76 (dd, 1H, J = 4,4, 12,8 Hz, H-3Äq.), 2,02 (s, 3H, NAc), 1,75 (t, 1H, J = 11,7 Hz, H-3ax.), 1,42–1,14 (m, 92H, 46CH₂), 0,89 (t, 6H, J = 6,8 Hz, 2CH₂CH₃)

Beispiel 23

3-O-[Natrium-(5-acetamido-3,5-didesoxy-4,7,8,9-tetra-O-(natriumoxysulfonyl)-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosyl)onat]-1,2-di-O-hexacosyl-Sn-glycerin

[0077] 3-O-[(5-Acetamido-3,5-didesoxy-D-glycero- α -D-galacto-nonulopyranosonsäure)-2-yl]-1,2-di-O-hexacosyl-Sn-glycerin (47 mg) wurde mittels der allgemeinen Prozedur gemäß Beispiel 1 umgesetzt, wodurch man die Titelverbindung (29 mg, 45%) als weißen Feststoff erhielt.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CD}_3\text{OD-D}_2\text{O}$, 1 : 1, 60°C) δ : 2,96 (br. dd, 1H, H-3Äq.), 1,96 (s, 3H, NAc), 1,79 (br. t, 1H, H-3ax.), 1,42–1,14 (m, 92H, 46CH₂), 0,88 (br. t, 6H, J = 6,2 Hz, 2CH₂CH₃)

Beispiel 24

3- β -[Natrium-(5-acetamido-3,5-didesoxy-4,7,8,9-tetra-O-(natriumoxysulfonyl)-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosyl)onat]-5-cholesten

[0078] 3- β -[(5-Acetamido-3,5-didesoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosonsäure)-2-yl]-5-cholesten [offengelegte japanische Patentveröffentlichung Nr. Sho 61-243096] (387 mg) wurde mittels der allgemeinen Prozedur gemäß Beispiel 1 umgesetzt, wodurch man die Titelverbindung (232 mg, 37%) als weißen Feststoff erhielt.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CD}_3\text{OD-D}_2\text{O}$, 1 : 1) δ : 2,92 (dd, 1H, J = 4,5, 11,5 Hz, H-3Äq.), 1,96 (s, 3H, NAc), 0,99 (s, 3H, CH₃-19 Chol), 0,68 (s, 3H, CH₃-18 Chol)

Beispiel 25

Natrium-[oley]-5-acetamido-3,5-didesoxy-4,7,8,9-tetra-O-(natriumoxysulfonyl)-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosid)onat]

A Natrium-(oleyl-5-acetamido-3,5-didesoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosid)-onat

[0079] Zu einer Lösung von Methyl(oleyl-5-Acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-didesoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosid)onat [offengelegte japanische Patentveröffentlichung Nr. Sho 63-264493] (115 mg, 0,154 mMol), gelöst in Methanol (1,5 ml) wurde 3 N Natriumhydroxid (0,30 ml) hinzugesetzt, und die Mischung wurde bei Raumtemperatur 16 h gerührt. Die Reaktionslösung wurde bis zur Trockne im Vakuum abgedampft, und der Rückstand wurde mittels Gelchromatographie (Sephadex LH-20, 180 ml, Methanol) gereinigt, wodurch man die Titelverbindung (78 mg, 87%) als weißen Feststoff erhielt.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 5,34 (m, 2H, CH = CH), 2,81 (dd, 1H, J = 4,0, 12,1 Hz, H-3Äq.), 2,00 (s, 3H, NAc), 1,59 (t, 1H, J = 11,7 Hz, H-3ax.), 1,42–1,23 (m, 20H, 10CH₂), 0,90 (t, 3H, J = 7,0 Hz, CH₂CH₃)

B Natrium-[oleyl-5-acetamido-3,5-didesoxy-4,7,8,9-tetra-O-(natriumoxysulfonyl)-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosid)onat]

[0080] Natrium-(5-acetamido-3,5-didesoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosid)onat (62 mg) wurde mittels der allgemeinen Prozedur gemäß Beispiel 1 umgesetzt, wodurch man die Titelverbindung (86 mg, 82%) als weißen Feststoff erhielt.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 3,03 (dd, 1H, J = 3,7, 12,3 Hz, H-3Äq.), 2,19 (m, 4H, CH₂CH=CHCH₂), 1,92 (s, 3H, NAc), 1,73 (t, 1H, J = 12,1 Hz, H-3ax.), 1,42–1,22 (m, 20H, 10CH₂), 0,90 (t, 3H, J = 6,8 Hz, CH₂CH₃)

Beispiel 26

Natrium-[octadecyl-5-acetamido-3,5-didesoxy-4,7,6,9-tetra-O-(natriumoxysulfonyl)-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosid)onat]

A Methyl-(oleyl-5-acetamido-4,7,6,9-tetra-O-acetyl-3,5-didesoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosid)onat]

[0081] Zu einer Lösung von Methyl-(oleyl-5-acetamido-4,7,6,9-tetra-O-acetyl-3,5-didesoxy-D-glycero-

ro- α -D-galacto-2-nonulopyranosid)onat [offengelegte japanische Patentoffenlegungsschrift Nr. Sho 63-264493] (111 mg, 0,149 mMol), gelöst in Ethanol (1,5 ml), wurden 10%-Palladium-Aktivkohle (16 mg) hinzugesetzt, und die Mischung wurde unter Wasserstoff-Atmosphäre bei Raumtemperatur 16 h gerührt. Die Reaktionslösung wurde durch Celite filtriert, wodurch man die Titelverbindung (107 mg, 96%) als weißen Feststoff erhielt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,79 (s, 3H, COOCH_3), 2,58 (dd, 1H, $J = 4,8, 12,8$ Hz, H-3 $\ddot{\text{A}}$ q.), 2,15, 2,14, 2,04, 2,03, 1,88 (5s, 15H, 5Ac), 1,95 (t, 1H, $J = 12,6$ Hz, H-3ax.), 1,36–1,19 (m, 30H, 15 CH_2), 0,88 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz, CH_2CH_3)

B Natrium-(octadecyl-5-acetamido-3,5-didesoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosid)-onat

[0082] Methyl-(octadecyl-5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-didesoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosid)onat (107 mg) wurde mittels der allgemeinen Prozedur gemäß Beispiel 25-A umgesetzt, wodurch man die Titelverbindung (70 mg, 83%) als weißen Feststoff erhielt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,61 (dd, 1H, $J = 3,8, 12,3$ Hz, H-3 $\ddot{\text{A}}$ q.), 2,00 (s, 3H, NAc), 1,59 (t, 1H, $J = 11,9$ Hz, H-3ax.), 1,36–1,22 (m, 30H, 15 CH_2), 0,90 (t, 3H, $J = 6,8$ Hz, CH_2CH_3)

C Natrium-[octadecyl-5-acetamido-3,5-didesoxy-4,7,8,9-tetra-O-(natriumoxysulfonyl)-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosid)onat

[0083] Natrium-(octadecyl-5-acetamido-3,5-didesoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosid)-onat (72 mg) wurde mittels der allgemeinen Prozedur gemäß Beispiel 1 umgesetzt, wodurch man die Titelverbindung (109 mg, 92%) als weißen Feststoff erhielt.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 3,02 (dd, 1H, $J = 3,7, 11,4$ Hz, H-3 $\ddot{\text{A}}$ q.), 1,92 (s, 3H, NAc), 1,73 (t, 1H, $J = 11,7$ Hz, H-3ax.), 1,40–1,31 (m, 30H, 15 CH_2), 0,90 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz, CH_2CH_3)

Beispiel 27

Methyl-[2,2-bis(docosyloxymethyl)propyl-5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosid)onat

A 2,2-Bis(docosyloxymethyl)propanol

[0084] 1,1,1-Tris(hydroxymethyl)ethan (1,0 g, 8,32 mMol) und Natriumhydrid (732 mg, 18,3 mMol) wurden in entwässertem Dimethylformamid (30 ml) bei Raumtemperatur 15 Minuten lang gerührt. Dann wurde die Reaktionslösung in Eis gekühlt, und Docosylbromid (7,1 g, 18,3 mMol) und Benzol (10 ml) wurden hinzugesetzt, und die resultierende Mischung wurde bei Raumtemperatur 16 h lang gerührt. Die Reaktionslösung wurde im Vakuum konzentriert, und der Rückstand wurde in Chloroform suspendiert und mit 2 N HCl gewaschen. Die organische Schicht wurde über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde mittels Silikagel-Säulenchromatographie (130 g Gel, Toluol/Ethylacetat, 19 : 1) gereinigt, wodurch man die Titelverbindung (2,32 g, 38%) als weißes Pulver erhielt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,56 (d, 2H, $J = 5,9$ Hz, CH_2OH), 1,26 (m, 76H, 38 CH_2), 0,88 (t, 6H, $J = 6,6$ Hz, 2 CH_2CH_3), 0,85 (s, 3H, CCH_3)

B

Methyl-[2,2-bis(docosyloxymethyl)propyl-5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-didesoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosid)onat

[0085] 2,2-Bis(docosyloxymethyl)propanol (1,20 g, 1,63 mMol) und Methyl-5-acetamido-3,5-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-2-chlor-2,3,5-tridesoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosonat [Chem. Ber., 99, 611 (1966)] (913 mg, 1,79 mMol) wurde mittels der allgemeinen Prozedur gemäß Beispiel 15-C umgesetzt, wodurch man die Titelverbindung (786 mg, 40%) als weißen Feststoff erhielt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,78 (s, 3H, COOCH_3), 2,57 (dd, 1H, $J = 4,4, 12,8$ Hz, H-3 $\ddot{\text{A}}$ q.), 2,13, 2,12, 2,04; 2,02, 1,88 (5s, 15H, 5Ac), 1,95 (t, 1H, $J = 12,5$ Hz, H-3ax.), 1,25 (m, 76H, 38 CH_2), 0,90 (s, 3H, CCH_3), 0,88 (t, 6H, $J = 7,0$ Hz, 2 CH_2CH_3)

Beispiel 28

2,2-Bis(docosyloxymethyl)propyl-5-acetamido-3,5-didesoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosonsäure

[0086]

Methyl-[2,2-bis(docosyloxymethyl)propyl-5-acetamido-4,7,6,9-tetra-O-acetyl-3,5-didesoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosid]onat (786 mg) wurde mittels der allgemeinen Prozedur gemäß Beispiel 16 umgesetzt, wodurch man die Titelverbindung (599 mg, 90%) als weißen Feststoff erhielt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 - CD_3OD , 1 : 1, 60°C) δ : 2,79 (dd, 1H, J = 4,8, 12,8 Hz, H-3Äq.), 2,02 (s, 3H, NAc), 1,75 (t, 1H, J = 11,9 Hz, H-3ax.), 1,36–1,22 (m, 76H, 38 CH_2), 0,92 (s, 3H, CCH_3), 0,89 (t, 6H, J = 6,8 Hz, $2\text{CH}_2\text{-CH}_3$)

Beispiel 29

Natrium-[2,2-bis(docosyloxymethyl)propyl-5-acetamido-3,5-didesoxy-4,7,8,9-tetra-O-(natriumoxysulfonyl)-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosid]onat

[0087] 2,2-Bis(docosyloxymethyl)propyl-5-acetamido-3,5-didesoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosäure (94 mg) wurde mittels der allgemeinen Prozedur gemäß Beispiel 1 umgesetzt, wodurch man die Titelverbindung (63 mg, 47%) als einen weißen Feststoff erhielt.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CD}_3\text{OD-D}_2\text{O}$, 1 : 1, 60°C) δ : 2,93 (br. dd, 1H, H-3Äq.), 1,96 (s, 3H, NAc), 1,80 (br. t, 1H, H-3ax.), 1,43–1,16 (m, 76H, 38 CH_2), 0,92 (s, 3H, CCH_3), 0,89 (t, 6H, J = 6,6 Hz, $2\text{CH}_2\text{CH}_3$)

Beispiel 30

Methyl-[2,2-bis(eicosyloxymethyl)propyl-5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-didesoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosid]onat

A 2,2-Bis(eicosyloxymethyl)propanol

[0088] 1,1,1-Tris(hydroxymethyl)ethan (0,50 g, 4,16 mMol) und Eicosylbromid (3,30 g, 9,15 mMol) wurden mittels der allgemeinen Prozedur gemäß Beispiel 27-A umgesetzt, wodurch man die Titelverbindung (1,43 g, 51%) als einen weißen Feststoff erhielt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,57 (d, 2H, J = 5,9 Hz, CH_2OH), 1,26 (m, 68H, 34 CH_2), 0,88 (t, 6H, J = 7,0 Hz, $2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0,85 (s, 3H, CCH_3)

B

Methyl-[2,2-bis(eicosyloxymethyl)propyl-5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosid]onat

[0089] 2,2-Bis(eicosyloxymethyl)propanol (267 mg, 0,392 mMol) und Methyl-5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-2-chlor-2,3,5-trideoxy-D-glycero- β -D-galacto-2-nonulopyranosonat [Chem. Ber., 99, 611 (1966)] (200 mg, 0,392 mMol) wurden mittels der allgemeinen Prozedur gemäß Beispiel 15-C umgesetzt, wodurch man die Titelverbindung (175 mg, 39%) als einen weißen Feststoff erhielt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,78 (s, 3H, COOCH_3), 2,58 (dd, 1H, J = 4,8, 12,6 Hz, H-3Äq.), 2,13, 2,13, 2,04, 2,02, 1,89 (5s, 15H, 5Ac), 1,95 (dd, 1H, J = 12,5, 12,8 Hz, H-3ax.), 1,25 (m, 68H, 34 CH_2), 0,90 (s, 3H, CCH_3), 0,88 (t, 6H, J = 7,0 Hz, $2\text{CH}_2\text{CH}_3$)

Beispiel 31

2,2-Bis(eicosyloxyethyl)propyl-5-acetamido-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosonsäure

[0090]

Methyl-[2,2-bis(eicosyloxymethyl)propyl-5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosid]onat (174 mg) wurde mittels der allgemeinen Prozedur gemäß Beispiel 16 umgesetzt, wodurch man die Titelverbindung (127 mg, 87%) als weißen Feststoff erhielt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 - CD_3OD , 1 : 1) δ : 2,75 (dd, 1H, J = 4,6, 12,6 Hz, H-3Äq.), 2,03 (s, 3H, NAc), 1,75 (t, 1H, J = 11,7 Hz, H-3ax.), 1,43–1,19 (m, 68H, 34 CH_2), 0,92 (s, 3H, CCH_3), 0,89 (t, 6H, J = 7,0 Hz, $2\text{CH}_2\text{CH}_3$)

Beispiel 32

Natrium-[2,2-bis(eicosyloxymethyl)propyl-5-acetamido-3,5-dideoxy-4,7,8,9-tetra-O-(natriumoxysulfonyl)-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosid]onat

[0091] 2,2-Bis(eicosyloxymethyl)propyl-5-acetamido-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosonsäure (103 mg) wurde mittels der allgemeinen Prozedur gemäß Beispiel 1 umgesetzt, wodurch man die Titel-

verbindung (96 mg, 64%) als einen weißen Feststoff erhielt.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CD}_3\text{OD-D}_2\text{O}$, 1 : 1, 60°C) δ : 2,96 (br. dd, 1H, H-3Äq.), 1,98 (s, 3H, NAc), 1,78 (t, 1H, J = 12,6 Hz, H-3ax.), 1,37–1,17 (m, 68H, 34CH₂), 0,94 (s, 3H, CCH₃), 0,90 (t, 6H, J = 6,8 Hz, 2CH₂CH₃)

Beispiel 33

Methyl-(3,5-didocosyloxyphenyl-5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-didesoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosid)onat

A 3,5-Didocosyloxyphenol

[0092] Nachdem Phloroglucinol (2,0 g, 15,9 mMol) und Natriumhydrid (1,59 g, 39,7 mMol) in entwässertem Dimethylformamid (30 ml) bei Raumtemperatur 15 Minuten lang gerührt worden waren, wurden Docosylbromid (13,0 mg, 33,3 mMol) und Benzol (30 ml) hinzugesetzt, und die resultierende Mischung wurde bei 40°C 2 Tage lang gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit Chloroform verdünnt, mit Chlorwasserstoffsäure gewaschen und die organische Schicht wurde über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum konzentriert, und der Rückstand wurde mit Silikagel-Säulenchromatographie (90 g Gel, Hexan/Ethylacetat, 6 : 1) gereinigt, wodurch man die Titelverbindung (2,40 g, 20%) als hellgelbes Pulver erhielt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6,06 (d, 1H, J = 2,2 Hz, H-4-Phenyl), 5,99 (2d, 2H, J = 2,2 Hz, H-2,6-Phenyl), 3,89 (t, 4H, J = 6,8 Hz, 20CH₂), 1,39–1,17 (m, 72H, 36CH₂), 0,88 (t, 6H, J = 6,8 Hz, 2CH₂CH₃)

B Methyl-(3,5-didocosyloxyphenyl-5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-didesoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosid)onat

[0093] 3,5-Didocosyloxyphenol (1,20 g, 1,61 mMol) und Natriumhydrid (77,5 g, 1,94 mMol) wurden in Dimethylformamid-Benzol (1 : 1, 40 ml) bei Raumtemperatur 20 Minuten lang gerührt. Dann wurde zu dieser Mischung Methyl-5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-2-chlor-2,3,5-tridesoxy-D-glycero- β -D-galacto-2-nonulopyranosonat [Chem. Ber., 99, 611 (1966)] (823 mg, 1,61 mMol) hinzugesetzt, und die resultierende Mischung wurde bei Raumtemperatur 3 h lang gerührt. Nachdem die Reaktionslösung mit Chloroform verdünnt worden war und mit 2 N Chlorwasserstoffsäure gewaschen worden war, wurde die organische Schicht über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum kondensiert, und der Rückstand wurde mittels Silikagel-Säulenchromatographie (90 g des Gels, Toluol/Ethylacetat, 2 : 3) gereinigt, wodurch man die Titelverbindung (386 mg, 20%) als hellgelbes Pulver erhielt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6,28 (2d, 2H, J = 1,8 Hz, H-2,6-Phenyl), 6,22 (d, 1H, J = 1,8 Hz, H-4-Phenyl), 3,78 (s, 3H, COOCH₃), 2,58 (dd, 1H, J = 4,6, 12,8 Hz, H-3Äq.), 2,14, 2,10, 2,03, 2,01, 1,90 (5s, 15H, 5Ac), 1,26 (m, 76H, 38CH₂), 0,88 (t, 6H, J = 6,6 Hz, 2CH₂CH₃)

Beispiel 34

3,5-Didocosylphenyl-5-acetamido-3,5-didesoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyrasidonsäure

[0094] Methyl-(3,5-didocosyloxyphenyl)-5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-didesoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosid)onat (385 mg) wurde mittels der allgemeinen Prozedur gemäß Beispiel 16 umgesetzt, wodurch man die Titelverbindung (163 mg, 50%) als einen hellgelben Feststoff erhielt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3CDOD , 1 : 1, 60°C) δ : 6,42 (2d, 2H, J = 2,2 Hz, H-2,6-Phenyl), 6,20 (d, 1H, J = 2,2 Hz, H-4-Phenyl), 2,86 (dd, 1H, J = 4,2, 12,6 Hz, H-3Äq.), 2,02 (s, 3H, NAc), 1,95 (t, 1H, J = 11,9 Hz, H-3ax.), 1,40–1,23 (m, 72H, 36CH₂), 0,89 (t, 6H, J = 7,0 Hz, 2CH₂CH₃)

Beispiel 35

Natrium-[3,5-didocosyloxyphenyl-5-acetamido-3,5-didesoxy-4,7,8,9-tetra-O-(natriumoxysulfonyl)-D-glycero- β -D-galacto-2-nonulopyranosid]onat

[0095] 3,5-Didocosyloxyphenyl-5-acetamido-3,5-didesoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosidonsäure (16 mg) wurde mittels der allgemeinen Prozedur gemäß Beispiel 1 umgesetzt, wodurch man die Titelverbindung (11 mg, 47%) als weißen Feststoff erhielt.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CD}_3\text{OD-D}_2\text{O}$, 1 : 1, 50°C) δ : 6,42 (br. s, 2H, H-2,6-Phenyl), 6,17 (br. s, 1H, H-4-Phenyl), 2,93 (br. dd, 1H, H-3Äq.), 2,00 (s, 3H, Nac), 1,38–1,18 (m, 72H, 36CH₂), 0,90 (t, 6H, J = 7,0 Hz, 2CH₂CH₃)

Beispiel 36

3-O-[Methyl-(5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-didesoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosyl)onat]-1,2-di-O-docosanoyl-Sn-glycerin

A 3-O-Benzyl-1,2-di-O-docosanoyl-Sn-glycerin

[0096] 3-O-Benzyl-Sn-glycerin [Agric. Biol. Chem, 40, 391 (1976)] (0,67 g, 3,68 mMol), Behensäure (3,76 g, 11,04 mMol), Dicyclohexylcarbodiimid (2,28 g, 11,04 mMol) und 4-Dimethylaminopyridin (0,13 g, 1,06 mMol) wurden in Pyridin (37 ml) bei Raumtemperatur 22 h lang gerührt. Die Reaktionslösung wurde filtriert und bis zur Trockne im Vakuum abgedampft. Der Rückstand wurde mittels Silikagel-Säulenchromatographie (unter Verwendung von 90 g Gel, Hexan/Ethylacetat, 9 : 1) gereinigt, wodurch man die Titelverbindung (1,55 g, 51%) als hellgelbes Pulver erhielt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7,30 (m, 5H, CH_6H_5), 5,24 (m, 1H, H-2), 4,56 (d, 1H, $J = 12,1$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}$), 4,52 (d, 1H, $J = 12,1$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}$), 1,25 (m, 72H, 36CH_2), 0,88 (s, 6H, $J = 7,0$ Hz, $2\text{CH}_2\text{CH}_3$)

B 1,2-Di-O-docosanoyl-Sn-glycerin

[0097] 3-O-Benzyl-1,2-di-O-docosanoyl-Sn-glycerin (1,25 g) wurde mittels der allgemeinen Prozedur gemäß Beispiel 15-B umgesetzt, wodurch man die Titelverbindung (0,98 g, 88%) als weißen Feststoff erhielt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5,08 (m, 1H, H-2), 4,32 (dd, 1H, $J = 4,6$, 11,9 Hz, H-3), 4,24 (dd, 1H, $J = 5,7$, 11,9 Hz, H-3'), 3,73 (m, 2H, CH_2 -1), 1,25 (m, 72H, 36CH_2), 0,88 (t, 6H, $J = 7,0$ Hz, $2\text{CH}_2\text{CH}_3$)

C

3-O-[Methyl-(5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-levulinoyl-3,5-didesoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosyl)onat]-1,2-di-O-docosanoyl-Sn-glycerin

[0098] Methyl-5-acetamido-3,5-didesoxy-D-glycero-D-galacto-2-nonulopyranosonat [Chem. Ber., 99, 611 (1966)] (3,23 g, 10,0 mMol), 5-Dimethylaminopyridin (0,61 g, 0,50 mMol), Levulinsäure (12,3 ml, 120 mMol) und Dicyclohexylcarbodiimid (24,76 g, 120 mMol) wurden in Pyridin (30 ml) bei Raumtemperatur zwei Tage lang gerührt. Die Reaktionslösung wurde durch Celite filtriert, und das Filtrat wurde bis zur Trockne im Vakuum abgedampft. Der Rückstand wurde mittels Silikagel-Säulenchromatographie (mit 170 g Gel, Chloroform/Methanol, 24 : 1) gereinigt, wodurch man das penta-Levulinoyl-Derivat (4,62 g, 65%) der Titelverbindung erhielt. Das penta-Levulinoyl-Derivat (2,50 g, 3,07 mMol) wurde in Acetylchlorid (30 ml) gelöst, mit Chlorwasserstoffgas bei 0°C gesättigt, bei 2°C 5 Tage lang stehen gelassen. Die Reaktionslösung wurde bis zur Trockne im Vakuum abgedampft, wodurch man das Chlorid-Derivat (2,15 g, 95%) der Titelverbindung erhielt. Dann wurden das Chlorid-Derivat (1,22 g, 1,66 mMol) und 1,2-Di-O-docosanoyl-Sn-glycerin (0,89 g, 1,21 mMol) mittels der allgemeinen Prozedur gemäß Beispiel 15-C umgesetzt, wodurch man die Titelverbindung (64 mg, 4%) als weißen Feststoff erhielt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5,06 (dt, 1H, $J = 4,6$, 11,7 Hz, H-4), 3,81 (s, 3H, COOCH_3), 2,19 (6H), 2,18, 2,17 (3s, 12H, $3\text{CH}_3\text{CO}$), 1,89 (s, 3H, NAc), 1,85 (t, 1H, $J = 12,5$ Hz, H-3ax.), 1,25 (m, 72H, 36CH_2), 0,88 (t, 6H, $J = 7,0$ Hz, $2\text{CH}_2\text{-CH}_3$)

Beispiel 37

3-O-[(5-Acetamido-3,5-didesoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosidonsäure-2-yl)]-1,2-di-O-docosanoyl-Sn-glycerin

[0099]

3-O-[Methyl-(5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-levulinoyl-3,5-didesoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosyl)onat]-1,2-di-O-docosanoyl-Sn-glycerin (52 mg, 0,036 mMol) und wasserfreies Lithiumiodid (49 mg, 0,366 mMol) wurden in entwässertem Pyridin (1,8 ml) bei 80°C 6 h lang gerührt. Die Reaktionslösung wurde direkt mittels Gelchromatographie (unter Verwendung von Sephadex LH-20, 100 ml, Chloroform/Methanol, 1 : 1) gereinigt, wodurch man das Lithiumsalz der Titelverbindung (34,6 mg, 67%) als weißen Feststoff erhielt. Das Lithiumsalz (34,6 mg, 0,0242 mMol) wurde in Methanol (0,5 ml) und Chloroform (0,5 ml) gelöst, mit Hydrazinacetat (48 mg, 0,524 mMol) versetzt, und die Mischung wurde bei Raumtemperatur 10 Minuten lang gerührt. Die Reaktionslösung wurde auf einen pH-Wert von 4 mit 0,1 N-Chlorwasserstoffsäure eingestellt und mittels Gelchromatographie gereinigt (Sephadex LH-20, 75 ml, Chloroform/Methanol, 1 : 1), wodurch man die Titelverbindung (23 mg, 92%) als weißen Feststoff erhielt.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$, 1 : 1, 40°C) δ : 2,76 (dd, 1H, $J = 4,2$, 12,6 Hz, H-3Äq.), 2,03 (s, 3H, NAc), 1,74 (t, 1H,

J = 11,9 Hz, H-3ax.), 1,28 (m, 72H, 36CH₂), 0,89 (t, 6H, J = 7,0 Hz, 2CH₂CH₃)

Beispiel 38

3-O-[Natrium-{5-acetamido-3,5-didesoxy-4,7,8,9-tetra-O-(natriumoxysulfonyl)-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosyl}onat]-1,2-di-O-docosanoyl-Sn-glycerin

[0100] 3-O-[(5-Acetamido-3,5-didesoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosidonsäure)-2-yl]-1,2-di-O-docosanoyl-Sn-glycerin (12 mg) wurde mittels der allgemeinen Prozedur gemäß Beispiel 1 umgesetzt, wodurch man die Titelverbindung (9 mg, 53%) als weißen Feststoff erhielt.

¹H-NMR (CD₃OD-DO, 1 : 1, 50°C) δ : 2,94 (BR, DD, 1H, H-3Äq.), 1,95 (s, 3H, ANC), 1,71 (t, 1H, J = 11,0 Hz, H-ax.), 1,26 (m, 72H, 36CH₂), 0,87 (t, 6H, J = 6,8 Hz, 2CH₂CH₃)

Beispiel 39

3-O-[Methyl-(4,5,7,8,9-penta-O-acetyl-3-deoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosyl)onat]-1,2-di-O-docosyl-Sn-glycerin

[0101] 1,2-Di-O-docosyl-Sn-glycerin [offengelegte japanische Patentoffenlegungsschrift Nr. Hei 1-125394] (467 mg) und Methyl-4,5,7,8,9-penta-O-acetyl-2-chlor-2,3-didesoxy-D-glycero- β -D-galacto-2-nonulopyranosonat [Chem. Pharm. Bull., 39, 3140 (1991)] (281 mg) wurde mittels der allgemeinen Prozedur gemäß Beispiel 15-C umgesetzt, wodurch man die Titelverbindung (313 mg, 48%) als weißen Feststoff erhielt.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3,80 (s, 3H, OCH₃), 2,68 (dd, 1H, J = 4,0, 12,8 Hz, H-3Äq.), 2,15, 2,09, 2,04, 2,00, 2,00 (5s, 15H, 5Ac), 1,25 (m, 76H, 38CH₂), 0,88 (t, 6H, J = 6,6 Hz, 2CH₂CH₃)

Beispiel 40

3-O-[(3-Deoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosonsäure)-2-yl]-1,2-di-O-docosyl-Sn-glycerin

[0102] 3-O-[Methyl-4,5,7,6,9-penta-O-acetyl-3-deoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosyl)onat]-1,2-di-O-docosyl-Sn-glycerin (313 mg) wurde mittels der allgemeinen Prozedur gemäß Beispiel 16 umgesetzt, wodurch man die Titelverbindung (186 mg, 75%) als weißen Feststoff erhielt.

¹H-NMR (CDCl₃CD₃OD, 1 : 1, 60°C) δ : 2,68 (dd, 1H, J = 4,6, 12,6 Hz, H-3Äq.), 1,73 (t, 1H, J = 12,1 Hz, H-3ax.), 1,29 (m, 76H, 38CH₂), 0,89 (t, 6H, J = 7,0 Hz, 2CH₂CH₃)

Beispiel 41

3-O-[Natrium-{3-deoxy-4,5,7,8,9-penta-O-(natriumoxysulfonyl)-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosyl}onat]-1,2-di-O-docosyl-Sn-glycerin

[0103] 3-O-[(3-Deoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosonsäure)-2-yl]-1,2-di-O-docosyl-Sn-glycerin (97 mg) wurde mittels der allgemeinen Prozedur gemäß Beispiel 1 umgesetzt, wodurch man die Titelverbindung (15 mg, 10%) als weißen Feststoff erhielt.

¹H-NMR (CD₃OD-D₂O, 1 : 1, 50°C) δ : 2,89 (br. dd, 1H, H-3Äq.), 1,81 (br. t, 1H, H-3ax.), 1,26 (m, 76H, 38CH₂), 0,86 (t, 6H, J = 7,0 Hz, 2CH₂-CH₃)

Beispiel 42

1-O-[Methyl-(5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-didesoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosyl)onat]-L-2,3-di-O-docosyl-Sn-glycerin

A L-1-O-Benzyl-2,3-di-O-isopropyliden-Sn-glycerin

[0104] Nachdem L-2,3-Di-O-isopropyliden-Sn-glycerin (5,00 g, 37,8 mMol) und 60%iges Natriumhydrid (3,03 g, 75,8 mMol) in entwässertem Dimethylformamid (110 ml) bei Raumtemperatur 10 Minuten lang gerührt worden waren, wurde Benzylbromid (6,7 ml, 56,7 mMol) hinzugesetzt, und die resultierende Mischung wurde bei Raumtemperatur 3 h lang gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit Ether verdünnt, der Reihe nach mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde unter reduziertem Druck (110°C/3 Torr) destilliert, wodurch man das Benzyl-Derivat (6,65 g, 80%) erhielt. Dann wurde zu der Lösung dieses Produkts (6,65 g, 29,9 mMol), gelöst

in Dichlormethan (30 ml), Methanol (9 ml) und Wasser (3 ml), Trifluoressigsäure (3 ml) hinzugegeben, und die Mischung wurde bei Raumtemperatur 3 h lang gerührt. Nachdem die Reaktionslösung mit Natriumhydroxid neutralisiert worden war und im Vakuum kondensiert worden war, wurde der Rückstand durch Destillation unter reduziertem Druck gereinigt, wodurch man die Titelverbindung (4,71 g, 86%) erhielt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7,32 (m, 5H, C_6H_5), 4,56 (s, 2H, CH_2Ph)

B L-1-O-Benzyl-2,3-di-O-docosyl-Sn-glycerin

[0105] L-1-O-Benzyl-Sn-glycerin (1,90 g) und 1-Bromdocosan (9,70 g) wurden mittels der allgemeinen Prozedur gemäß Beispiel 15-A umgesetzt, wodurch man die Titelverbindung (7,0 g, 85%) erhielt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7,30 (m, 5H, C_6H_5), 4,55 (s, 2H, CH_2Ph), 1,25 (m, 76H, 38CH_2), 0,88 (t, 6H, $\text{J} = 6,6$ Hz, $2\text{CH}_2\text{-CH}_3$)

C L-2,3-Di-O-docosyl-Sn-glycerin

[0106] L-1-O-Benzyl-2,3-di-O-docosyl-Sn-glycerin (1,40 g) wurde mittels der allgemeinen Prozedur gemäß Beispiel 15-B umgesetzt, wodurch man die Titelverbindung (0,99 g, 79%) als weißen Feststoff erhielt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,25 (m, 76H, 38CH_2), 0,88 (t, 6H, $\text{J} = 6,6$ Hz, $2\text{CH}_2\text{CH}_3$)

D

3,0-[Methyl-(5-acetamido-4,7,6,9-tetra-O-acetyl-3,5-didesoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosyl)onat]-L-2,3-di-O-docosyl-Sn-glycerin

[0107] L-2,3-Di-O-docosyl-Sn-glycerin (990 mg) und Methyl-5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-2-chlor-2,3,5-tridesoxy-D-glycero- β -D-galacto-2-nonulopyranosonat [Chem. Ber., 99, 611 (1966)] (850 mg) wurden mittels der allgemeinen Prozedur gemäß Beispiel 15-C umgesetzt, wodurch man die Titelverbindung (662 mg, 40%) als weißen Feststoff erhielt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,79 (s, 3H, OCH_3), 2,60 (dd, 1H, $\text{J} = 4,8, 12,8$ Hz, H-3 $\ddot{\text{A}}$ q.), 2,15, 2,09, 2,04, 2,00, 2,00 (5s, 15H, 5Ac), 1,96 (t, 1H, $\text{J} = 12,8$ Hz, H-3ax.), 1,25 (m, 76H, 38CH_2), 0,88 (t, 6H, $\text{J} = 6,6$ Hz, $2\text{CH}_2\text{-CH}_3$)

Beispiel 43

1-O-[(5-Acetamido-3,5-didesoxy-D-glycero- α -D-galacto-nonulopyranosonsäure)-2-yl]-L-2,3-di-O-docosyl-Sn-glycerin

[0108]

1-O-[Methyl-(5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-didesoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosyl)onat]-L-2,3-di-O-docosyl-Sn-glycerin (632 mg) wurde mittels der allgemeinen Prozedur gemäß Beispiel 16 umgesetzt, wodurch man die Titelverbindung (500 mg, 92%) als weißen Feststoff erhielt.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$, 1 : 1, 40°C) δ : 2,77 (dd, 1H, $\text{J} = 4,6, 13,4$ Hz, H-3 $\ddot{\text{A}}$ q.), 2,02 (s, 3H, NAc), 1,74 (t, 1H, $\text{J} = 11,9$ Hz, H-3ax.), 1,28 (m, 76H, 38CH_2), 0,89 (t, 6H, $\text{J} = 6,8$ Hz, $2\text{CH}_2\text{CH}_3$)

Beispiel 44

1-O-[Natrium-(5-acetamido-3,5-didesoxy-4,7,8,9-tetra-O-(natriumoxysulfonyl)-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosyl)onat]-L-2,3-di-O-docosyl-Sn-glycerin

[0109] 1-O-[(5-Acetamido-3,5-didesoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosonsäure)-2-yl]-L-2,3-di-O-docosyl-Sn-glycerin (200 mg) wurde mittels der allgemeinen Prozedur gemäß Beispiel 1 umgesetzt, wodurch man die Titelverbindung (237 mg, 83%) als weißen Feststoff erhielt.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CD}_3\text{OD-D}_2\text{O}$, 1 : 1, 40°C) δ : 2,93 (br. dd, 1H, H-3 $\ddot{\text{A}}$ q.), 1,96 (s, 3H, NAc), 1,77 (br. t, 1H, H-3ax.), 1,28 (m, 76H, 38CH_2), 0,87 (t, 6H, $\text{J} = 6,6$ Hz, $2\text{CH}_2\text{CH}_3$)

Beispiel 45

Methyl-[2,2-bis-(oleyloxymethyl)propyl-5-acetamido-4,7,6,9-tetra-O-acetyl-3,5-didesoxy-D-glycero- α -D-galact o-2-nonulopyranosid]onat

A 2,2-Bis(oleyloxymethyl)propanol

[0110] 1,1,1-Tris(hydroxymethyl)ethan (1,0 g) und Oleylchlorid (5,25 g) wurden mittels der allgemeinen Prozedur gemäß Beispiel 15-A umgesetzt, wodurch man die Titelverbindung (2,91 g, 57%) als weißen Feststoff erhielt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5,36 (m, 4H, 2CH=CH), 3,56 (d, 2H, J = 5,9 Hz, CH_2OH), 1,27 (m, 40H, 20 CH_2), 0,88 (t, 6H, J = 6,6 Hz, 2 CH_2CH_3), 0,85 (s, 3H, CCH_3)

B

Methyl-[2,2-bis(oleyloxymethyl)propyl-5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-didesoxy-D-glycero- α -D-galact o-2-nonulopyranosid]onat

[0111] 2,2-Bis(oleyloxymethyl)propanol (400 mg) und Methyl-5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-2-chlor-2,3,5-tridesoxy-D-glycero- β -D-galacto-2-nonulopyranosonat [Chem. Ber., 99, 611 (1966)] (328 mg) wurden mittels der allgemeinen Prozedur gemäß Beispiel 15-C umgesetzt, wodurch man die Titelverbindung (564 mg, 80%) als weißen Feststoff erhielt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5,35 (m, 4H, 2CH=CH), 3,78 (s, 3H, COOCH_3), 2,58 (dd, 1H, J = 5,0, 12,8 Hz, H-3Äq.), 2,13, 2,12, 2,04, 2,02, 1,88 (5s, 15H, 5Ac), 1,27 (m, 40H, 20 CH_2), 0,90 (s, 3H, CCH_3), 0,88 (t, 6H, J = 6,9 Hz, 2 CH_2CH_3)

Beispiel 46

2,2-Bis(oleyloxymethyl)propyl-5-acetamido-3,5-didesoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosidonsäure

[0112]

Methyl-[2,2-bis(oleyloxymethyl)propyl-5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,4-didesoxy-D-glycero- α -D-galact o-2-nonulopyranosid]onat (250 mg) wurde mittels der allgemeinen Prozedur gemäß Beispiel 16 umgesetzt, wodurch man die Titelverbindung (190 mg, 89%) als weißen Feststoff erhielt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 - CD_3OD , 1 : 1) δ : 5,35 (m, 4H, 2CH=CH), 2,76 (dd, 1H, J = 4,2, 13,4 Hz, H-3Äq.), 2,05 (s, 3H, NAc), 1,70 (t, 1H, J = 11,9 Hz, H-3ax.), 1,30 (m, 40H, 20 CH_2), 0,92 (s, 3H, CCH_3), 0,89 (t, 6H, J = 6,8 Hz, 2 CH_2CH_3)

Beispiel 47

Natrium-[2,2-bis(oleyloxymethyl)propyl-5-acetamido-3,5-didesoxy-4,7,8,9-tetra-O-(natriumoxysulfonyl)-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosid]onat

[0113] 2,2-Bis(oleyloxymethyl)propyl-5-acetamido-3,5-didesoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosidonsäure (913 mg) wurde mittels der allgemeinen Prozedur gemäß Beispiel 1 umgesetzt, wodurch man die Titelverbindung (63 mg, 47%) als weißen Feststoff erhielt.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CD}_3\text{O-D}_2\text{O}$, 1 : 1, 50°C) δ : 5,37 (m, 4H, 2CH=CH), 2,95 (dd, 1H, J = 5,3, 12,6 Hz, H-3Äq.), 1,97 (s, 3H, NAc), 1,74 (t, 1H, J = 12,8 Hz, H-3ax.), 1,28 (m, 40H, 20 CH_2), 0,94 (s, 3H, CCH_3), 0,89 (t, 6H, J = 6,8 Hz, 2 CH_2CH_3)

Beispiel 48

Methyl-[2,2-bis(docosyloxymethyl)butyl-5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-didesoxy-D-glycero- α -D-galact o-2-nonulopyranosid]onat

A 2,2-Bis(docosyloxymethyl)butanol

[0114] 1,1,1-Tris(hydroxymethyl)propan (1,0 g) und 1-Bromdocosan (7,3 g) wurden mittels der allgemeinen Prozedur gemäß Beispiel 15-A umgesetzt, wodurch man die Titelverbindung (3,12 g, 56%) als weißen Feststoff erhielt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,59 (d, 2H, J = 5,9 Hz, CH_2OH), 1,25 (m, 76H, 38 CH_2), 0,88 (t, 6H, J = 6,7 Hz, 2 CH_2CH_3),

0,84 (t, 3H, J = 7,5 Hz, CCH₂CH₃)

B

Methyl-[2,2-bis(docosyloxymethyl)butyl-5-acetamido-4,7,6,9-tetra-O-acetyl-3,5-didesoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosid]onat

[0115]

2,2-Bis(docosyloxymethyl)butanol-5-acetamido-4,7,6,9-tetra-O-acetyl-2-chlor-2,3,5-tridesoxy-D-glycero- β -D-galacto-2-nonulopyranosonat [Chem. Ber., 99, 611 (1966)] (1,02 g) wurde mittels der allgemeinen Prozedur gemäß Beispiel 15-c umgesetzt, wodurch man die Titelverbindung (539 mg, 22%) als weißen Feststoff erhielt. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3,78 (s, 3H, COOCH₃), 2,58 (dd, 1H, J = 4,8, 12,8 Hz, H-3aq.), 2,13, 2,12, 2,04, 2,02, 1,68 (5s, 15H, 5Ac), 1,95 (t, 1H, J = 12,5 Hz, H-3ax.), 1,25 (m, 76H, 38CH₂), 0,88 (t, 6H, J = 7,0 Hz, 2CH₂CH₃), 0,84 (t, 3H, J = 7,5 Hz, CCH₂CH₃)

Beispiel 49

2,2-Bis(docosyloxymethyl)butyl-5-acetamido-3,5-didesoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosidonsäure

[0116]

Methyl-[2,2-bis(docosyloxymethyl)butyl-5-acetamido-4,7,6,9-tetra-O-acetyl-3,5-didesoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosid]onat (520 mg) wurde mittels der allgemeinen Prozedur gemäß Beispiel 16 umgesetzt, wodurch man die Titelverbindung (393 mg, 90%) als weißen Feststoff erhielt. ¹H-NMR (CDCl₃-CD₃OD, 1 : 1, 60°C) δ : 2,72 (dd, 1H, J = 5,1, 12,1 Hz, H-3äq.), 2,02 (s, 3H, NAc), 1,80 (t, 1H, J = 11,9 Hz, H-3ax.), 1,26 (m, 76H, 38CH₂), 0,89 (t, 6H, J = 7,0 Hz, 2CH₂CH₃), 0,86 (t, 3H, J = 7,7 Hz, CCH₂CH₃)

Beispiel 50

Natrium-[2,2-bis(docosyloxymethyl)butyl-5-acetamido-3,5-didesoxy-4,7,8,9-tetra-O-(natriumoxysulfonyl)-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosid]onat

[0117] 2,2-Bis(docosyloxymethyl)butyl-5-acetamido-3,5-didesoxy-D-glycero- β -D-galacto-2-nonulopyranosidonsäure (388 mg) wurde mittels der allgemeinen Prozedur gemäß Beispiel 1 umgesetzt, wodurch man die Titelverbindung (332 mg, 61%) als weißen Feststoff erhielt.

¹H-NMR (CD₃OD-D₂O, 1 : 1, 60°C) δ : 2,95 (br. dd, 1H, H-3Äq.), 1,96 (s, 3H, NAc), 1,78 (br. t, 1H, H-3ax.), 1,27 (m, 76H, 38CH₂), 0,87 (t, 9H, J = 7,0 Hz, 3CH₂CH₃)

Beispiel 51

3-O-[Methyl-{5-N-(O-acetyl)glykoly}-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-didesoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosyl]onat]-1,2-di-O-docosyl-Sn-glycerin

[0118] [1,2-Di-O-docosyl-Sn-glycerin (400 mg) und Methyl-S-N-(O-acetyl)glykoly]-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-2-chlor-2,3,5-tridesoxy-D-glycero- β -D-galacto-2-nonulopyranosonat [Carbohydr. Res., 174, 73 (1988)] (300 mg) wurden mittels der allgemeinen Prozedur gemäß Beispiel 15-C umgesetzt, wodurch man die Titelverbindung (66 mg, 10%) als weißen Feststoff erhielt.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 4,60, 4,29 (2d, 2H, J = 5,0 Hz, NHCOCH₂), 3,81 (s, 3H, OCH₃), 2,62 (dd, 1H, J = 4,8, 12,8 Hz, H-3Äq.), 2,20, 2,15, 2,13, 2,04, 2,01 (5s, 15H, 5OAc), 1,25 (m, 76H, 38CH₂), 0,88 (t, 6H, J = 7,0 Hz, 2CH₃CH₃)

Beispiel 52

3-O-[(5-N-Glykoly]-3,5-didesoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosonsäure)-2-yl]-1,2-di-O-docosyl-Sn-glycerin

[0119]

3-O-[Methyl-{5-N-(O-acetyl)glykoly}-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-didesoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosyl]onat]-1,2-di-O-docosyl-Sn-glycerin (60 mg) wurde mittels der allgemeinen Prozedur gemäß Beispiel 16 umgesetzt, wodurch man die Titelverbindung (43 mg, 88%) als weißen Feststoff erhielt.

¹H-NMR (CDCl₃-CD₃OD, 1 : 1, 60°C) δ : 2,78 (dd, 1H, J = 4,0, 12,0 Hz, H-3Äq.), 1,79 (t, 1H, J = 12,0 Hz, H-3ax.), 1,28 (m, 76H, 38CH₂), 0,89 (t, 6H, J = 7,0 Hz, 2CH₂-CH₃)

Beispiel 53

3-O-[Narium-{5-N-(O-natriumoxysulfonylglykoly)-3,5-didesoxy-4,7,8,9-tetra-O-(natriumoxysulfonyl)-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosyl}onat]-1,2-di-O-docosyl-Sn-glycerin

[0120] 3-O-[[5-N-Glykoly-3,4-didesoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosonsäure]-2-yl]-1,2-di-O-docosyl-Sn-glycerin (41 mg) wurde mittels der allgemeinen Prozedur gemäß Beispiel 1 umgesetzt, wodurch man die Titelverbindung (16 mg, 26%) als weißen Feststoff erhielt.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CD}_3\text{OD-D}_2\text{O}$, 1 : 1, 60°C) δ : 2,99 (br. dd, 1H, H-3Äq.), 1,92 (br. t, 1H, H-3ax.), 1,30 (m, 76H, 38CH₂), 0,90 (t, 6H, J = 7,0 Hz, 2CH₂CH₃)

Beispiel 54

3-S-[Methyl-(5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-didesoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosyl)onat]-1,2-di-O-docosyl-Sn-thioglycerin

A 3-Brom-3-deoxy-1,2-di-O-docosyl-Sn-glycerin

[0121] 1,2-Di-O-docosyl-Sn-glycerin (200 mg, 0,28 mMol), N-Bromsuccinimid (90 mg, 0,51 mMol) und Triphenylphosphin (170 mg, 0,65 mMol) wurden in Toluol (12 ml) bei Raumtemperatur 3 Tage lang gerührt. Die Reaktionslösung wurde im Vakuum kondensiert, und der Rückstand wurde mittels Silikagel-Säulenchromatographie (mit 20 g Gel, Hexan/Toluol, 3 : 2) gereinigt, wodurch man die Titelverbindung (168 mg, 77%) als weißes Pulver erhielt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,25 (m, 76H, 38CH₂), 0,88 (t, 6H, J = 7,0 Hz, 2CH₂CH₃)

B

3-S-[Methyl-(5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-didesoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosyl)onat]-1,2-di-O-docosyl-Sn-thioglycerin

[0122] Methyl-5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-2-S-acetyl-3,5-didesoxy-2-thio-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosonat [J. Carbohydr. Chem. 5, 11 (1986)] (114 mg, 0,21 mMol) und Natriummethoxid (11 mg, 0,20 mMol) wurden in wasserfreiem Methanol (0,5 ml) bei -10°C 1 h lang gerührt, und die Reaktionslösung wurde bis zur Trockne im Vakuum abgedampft. Zu dem Rückstand wurde eine Lösung von 3-Brom-3-deoxy-1,2-di-O-docosyl-Sn-glycerin (160 mg, 0,21 mMol) in entwässertes Dimethylformamid (1,0 ml) und Toluol (1,0 ml) gegeben, und die Mischung bei Raumtemperatur 2 Tage lang gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit Chloroform verdünnt, mit einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Nachdem das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert worden war, wurde der Rückstand mittels Silikagel-Säulenchromatographie (27 g des Gels, Toluol-Aceton, 5 : 1) gereinigt, wodurch man die Titelverbindung (85 mg, 34%) als weißes Pulver erhielt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,79 (s, 3H, COOCH₃), 2,91 (dd, 1H, J = 4,8, 13,0 Hz, H-3Äq.), 2,72 (m, 2H, SCH₂), 2,15, 2,13, 2,04, 2,03, 1,88 (5s, 15H, 5Ac), 2,00 (t, 1H, J = 12,8 Hz, H-3ax.), 1,25 (m, 76H, 38CH₂), 0,88 (t, 6H, J = 7,1 Hz, 2CH₂CH₃)

Beispiel 55

3-5-[(5-Acetamido-3,5-didesoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosonsäure)-2-yl]-1,2-di-O-docosyl-Sn-thioglycerin

[0123]

3-5-[Methyl-(5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-didesoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosyl)onat]-1,2-di-O-docosyl-Sn-thioglycerin (154 mg) wurde mittels der allgemeinen Prozedur gemäß Beispiel 16 umgesetzt, wodurch man die Titelverbindung (115 mg, 86%) als weißen Feststoff erhielt.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3\text{CD}_3\text{OD}$, 1 : 1, 60°C) δ : 2,94 (dd, 1H, J = 4,6, 12,8 Hz, H-3Äq.), 2,84 (m, 2H, SCH₂), 2,02 (s, 3H, NAc), 1,84 (t, 1H, J = 11,6 Hz, H-3ax.), 1,29 (m, 76H, 38CH₂), 0,89 (t, J = 6,9 Hz, 2CH₂CH₃)

Beispiel 56

3-5-[Natrium-{5-acetamido-3,5-didesoxy-4,7,8,9-tetra-O-(natriumoxysulfonyl)-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosyl}onat]-1,2-di-O-docosyl-Sn-thioglycerin

[0124] 3-S-[(5-Acetamido-3,5-didesoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosonsäure)-2-yl]-1,2-di-O-docosyl-Sn-thioglycerin (422 mg) wurde mittels der allgemeinen Prozedur gemäß Beispiel 1 umgesetzt, wodurch man die Titelverbindung (29 mg, 45%) als weißen Feststoff erhielt.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDOD-D}_2\text{O}$, 1 : 1, 50°C) δ : 3,06 (br.dd, 1H, H-3äq.), 2,90 (m, 2H, SCH_2), 1,90 (s, 3H, NAc), 1,30 (m, 76H, 38 CH_2), 0,88 (t, 6H, $\text{J} = 7,0$ Hz, 2 $\text{CH}_2\text{-CH}_3$)

Beispiel 57

1-[N-(5-Acetamido-4,7,6,9-tetra-O-acetyl-3,5-didesoxy-2-O-methyl-D-glycero- β -D-galacto-2-nonulopyranosyl)amino]-2,2-bis(docosyloxymethyl)propan

A 2,2-Bis(docosyloxymethyl)propylmethansulfonat

[0125] Nachdem eine Mischung aus 2,2-Bis(docosyloxymethyl)propanol (7,37 g, 10 mMol), Methansulfonylchlorid (1,3 ml, 16,8 mMol) und Pyridin (150 ml) bei 70°C 1 h lang gerührt worden war, wurde die Reaktionsmischung in Wasser gegossen. Auf diese Weise erhaltene Präzipitate wurden mittels Saugung gesammelt, der Reihe nach mit Wasser und Aceton gewaschen und getrocknet, wodurch man die Titelverbindung (6,66 g, 82%) erhielt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4,13 (s, 2H, CH_2OMs), 2,98 (s, 3H, CH_3SO_2), 1,26 (m, 76H, 38 CH_2), 1,00 (s, 3H, CCH_3), 0,88 (t, 6H, $\text{J} = 7,0$ Hz, 2 CH_2CH_3)

B 1-Azido-2,2-Bis(docosyloxymethyl)propan

[0126] Nachdem eine Mischung aus 2,2-Bis(docosyloxymethyl)propylmethansulfonat (22,7 g, 27,8 mMol), Natriumazid (0,27 g, 83,5 mMol) und Dimethylformamid (150 ml) bei 110°C 20 h lang gerührt worden war, wurde die Reaktionsmischung in Wasser gegossen. Auf diese Weise erhaltene Präzipitate wurden mittels Saugung gesammelt, der Reihe nach mit Wasser und Aceton gewaschen und getrocknet, wodurch man die Titelverbindung (20,8 g, 98%) erhielt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,25 (m, 76H, 38 CH_2), 0,89 (s, 3H, CCH_3), 0,88 (t, 6H, $\text{J} = 7,0$ Hz, 2 CH_2CH_3)

C 1-Amino-2,2-bis(docosyloxymethyl)propan

[0127] 1-Azido-2,2-bis(docosyloxymethyl)propan (12,8 g, 16,8 mMol) und Palladiumhydroxid auf Kohlenstoff (6,0 g) in Tetrahydrofuran (100 ml) wurde unter Wasserstoff-Atmosphäre bei 50°C 3 h lang gerührt. Die Reaktionslösung wurde durch Celite filtriert, und das Filtrat wurde bis zur Trockne im Vakuum abgedampft. Der Rückstand wurde mittels Silikagel-Säulenchromatographie (60 g Gel, Chloroform/Methanol, 10 : 1) gereinigt, wodurch man die Titelverbindung (8 g, 65%) als weißes Pulver erhielt.

D Methyl-5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-didesoxy-D-glycero- β -D-galacto-2-nonulopyranosonsäure

[0128] Nachdem eine Mischung aus Methyl-5-acetamido-D-glycero- β -D-galacto-2-nonulopyranosidonsäure [Chem. Ber., 99, 611 (1966)] (150 mg, 0,464 mMol), Essigsäureanhydrid (2,3 ml) und Pyridin (2,3 ml) bei Raumtemperatur 7 h lang gerührt worden war, wurde die Reaktionslösung bis zur Trockne im Vakuum abgedampft. Der Rückstand wurde in Chloroform gelöst und mit Amberist-15 (H-Typ) behandelt, wodurch man die Titelverbindung (218 mg, 96%) als weißes Pulver erhielt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,33 (s, 3H, OCH_3), 2,56 (dd, 1H, $\text{J} = 4,6, 13,2$ Hz, H-3Äq.), 2,16, 2,11, 2,06, 2,04, 1,91 (5s, 15H, 5Ac)

E

1-[N-(5-Acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-didesoxy-2-O-methyl-D-glycero- β -D-galacto-2-nonulopyranosyl)amino]-2,2-bis(docosyloxymethyl)propan

[0129] Nachdem eine Mischung aus Methyl-5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-didesoxy-D-glycero- β -D-galacto-2-nonulopyranosidonsäure (260 mg, 0,53 mMol), 1-Amino-2,2-bis(docosyloxymethyl)propan (390 mg, 0,53 mMol), Dicyclohexylcarbodiimid (165 mg, 0,80 mMol), 1-Hydroxybenzotriazol (95 mg, 0,70 mMol)

und Chloroform (11 ml) wurde bei Raumtemperatur 17 h lang gerührt worden war, wurde die Reaktionslösung durch Celite filtriert, dann wurde das Lösungsmittel im Vakuum destilliert. Der Rückstand wurde mittels Silikagel-Säulenchromatographie (mit 60 g Gel, Chloroform-Aceton, 17 : 3) gereinigt, wodurch man die Titelverbindung (620 mg, 97%) als weißes Pulver erhalten wurde.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,16 (s, 3H, OCH_3), 2,51 (dd, 1H; $J = 4,8, 13,2$ Hz, H-3Äq.), 2,14, 2,08, 2,03, 2,01, 1,90 (5s, 15H, 5Ac), 1,77 (t, 1H, $J = 11,7$ Hz, H-3ax), 1,25 (m, 76H, 38CH_3), 0,91 (s, 3H, CCH_3), 0,88 (t, 6H, $J = 6,6$ Hz, $2\text{CH}_2\text{CH}_3$)

Beispiel 58

1-[N-(5-Acetamido-didesoxy-2-O-methyl-D-glycero- β -D-galacto-2-nonulopyranosonyl)amino]-2,2-bis(docosyloxymethyl)propan

[0130] Nachdem eine Mischung aus 1-[N-(5-Acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-didesoxy-2-O-methyl-D-glycero- β -D-galacto-2-nonulopyranosonyl)amino]-2,2-bis(docosyloxymethyl)propan (620 mg, 0,51 mMol), Natriummethoxid (28 mg, 0,52 mMol), Methanol (5 ml) und Tetrahydrofuran (5 ml) bei Raumtemperatur 7 h lang gerührt worden war, wurde die Reaktionslösung mit Amberlist-15 (H-Typ) neutralisiert und bis zur Trockne verdampft. Der Rückstand wurde durch Silikagel-Säulenchromatographie (50 g Gel, Chloroform/Methanol, 10 : 1) gereinigt, wodurch man die Titelverbindung (480 g, 90%) als weißes Pulver erhielt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 - CD_3OD , 1 : 1) δ : 3,24 (s, 3H, OCH_3), 2,40 (dd, 1H, $J = 4,9, 13,0$ Hz, H-3Äq.), 2,05 (s, 3H, NAc), 1,27 (m, 76H, 38CH_2), 0,91 (s, 3H, CCH_3), 0,89 (t, 6H, $J = 7,0$ Hz, $2\text{CH}_2\text{CH}_3$)

Beispiel 59

1-[N-{5-Acetamido-3,5-didesoxy-2-O-methyl-4,7,8,9-tetra-O-(natriumoxysulfonyl)-D-glycero- β -D-galacto-2-nonulopyranosonyl}amino]-2,2-bis(docosyloxymethyl)propan

[0131] 1-[N-(5-Acetamido-3,5-didesoxy-2-O-methyl-D-glycero- β -D-galacto-2-nonulopyranosonyl)amino]-2,2-bis(docosyloxymethyl)propan (831 mg) wurde mittels der allgemeinen Prozedur gemäß Beispiel 1 umgesetzt, wodurch man die Titelverbindung (810 mg, 70%) als weißen Feststoff erhielt.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD - D_2O , 1 : 1, 40°C) δ : 2,66 (br. dd, 1H, $J = 4,4, 12,5$ Hz, H-3Äq.), 2,03 (s, 3H, NAc), 1,79 (br. t, 1H, H-3ax.), 1,31 (m, 76H, 38CH_2), 0,91 (s, 3H, CCH_3), 0,91 (t, 6H, $J = 6,8$ Hz, $2\text{CH}_2\text{CH}_3$)

Beispiel 60

1-[N-(5-Acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-didesoxy-2-O-methyl-D-glycero- β -D-galacto-2-nonulopyranosonyl)amino]-2,2-bis(eicosyloxymethyl)propan

A 2,2-Bis(eicosyloxymethyl)propylmethansulfonat

[0132] 2,2-Bis(eicosyloxymethyl)propanol (1,19 g) wurde mittels der allgemeinen Prozedur gemäß Beispiel 57-A umgesetzt, wodurch man die Titelverbindung (1,08 g, 82%) als weißen Feststoff erhielt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4,13 (s, 2H, CH_2OMs), 2,98 (s, 3H, CH_3SO_2), 1,25 (m, 68H, 34CH_2), 1,00 (s, 3H, CCH_3), 0,88 (t, 6H, $J = 7,0$ Hz, $2\text{CH}_2\text{CH}_3$)

B 1-Azido-2,2-bis(eicosyloxymethyl)propan

[0133] 2,2-Bis(eicosyloxymethyl)propylmethansulfonat (1,05 g) wurde mittels der allgemeinen Prozedur gemäß Beispiel 57-B umgesetzt, wodurch man die Titelverbindung (0,94 g, 96%) als weißen Feststoff erhielt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,25 (m, 68H, 34CH_2), 0,94 (s, 3H, CCH_3), 0,88 (t, 6H, $J = 7,0$ Hz, $2\text{CH}_2\text{CH}_3$)

C 1-Amino-2,2-bis(eicosyloxymethyl)propan

[0134] 1-Azido-2,2-bis(eicosyloxymethyl)propan (360 mg) wurde mittels der allgemeinen Prozedur gemäß Beispiel 57-C umgesetzt, wodurch man die Titelverbindung (206 mg, 59%) als weißen Feststoff erhielt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,74 (s, 2H, CH_2), 1,25 (m, 68H, 34CH_2), 0,90 (s, 3H, CCH_3), 0,88 (t, 6H, $J = 7,0$ Hz, $2\text{CH}_2\text{CH}_3$)

D

1-[N-(5-Acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-didesoxy-2-O-methyl-D-glycero-β-D-galacto-2-nonulopyranosonyl)amino]-2,2-bis(eicosyloxymethyl)propan

[0135] Methyl-5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-didesoxy-D-glycero-β-D-galacto-2-nonulopyranosidonsäure (179 mg) und 1-Amino-2,2-bis(eicosyloxymethyl)propan (206 mg) wurden mittels der allgemeinen Prozedur gemäß Beispiel 57-E umgesetzt, wodurch man die Titelverbindung (327 mg, 94%) als weißen Feststoff erhielt.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3,18 (s, 3H, OCH₃), 2,51 (dd, 1H, J = 5,0, 13,0 Hz, H-3Äq.), 2,14, 2,09, 2,04, 2,01, 1,91 (5s, 15H, 5Ac), 1,77 (dd, 1H, J = 11,7, 12,8 Hz, H-3ax.), 1,25 (m, 68H, 34CH₂), 0,91 (s, 3H, CCH₃), 0,88 (t, 6H, J = 7,0 Hz, 2CH₂CH₃)

Beispiel 61

1-[N-(5-Acetamido-3,5-didesoxy-2-O-methyl-D-glycero-β-D-galacto-2-nonulopyranosonyl)amino]-2,2-bis(eicosyloxymethyl)propan

[0136]

1-[N-(5-Acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-didesoxy-2-O-methyl-D-glycero-β-D-galacto-2-nonulopyranosonyl)amino]-2,2-bis(eicosyloxymethyl)propan (216 mg) wurde mittels der allgemeinen Prozedur gemäß Beispiel 56 umgesetzt, wodurch man die Titelverbindung (202 mg, 74%) als weißen Feststoff erhielt.

¹H-NMR (CDCl₃-CD₃OD, 10 : 1) δ: 3,22 (s, 3H, OCH₃), 2,36 (dd, 1H, J = 4,6, 13,2 Hz, H-3Äq.), 2,04 (s, 3H, NAc), 1,26 (m, 66H, 34CH₂), 0,90 (s, 3H, CCH₃), 0,88 (t, 6H, J = 7,1 Hz, 2CH₂CH₃)

Beispiel 62

1-[N-{5-Acetamido-3,5-didesoxy-2-O-methyl-4,7,6,9-tetra-O-(natriumoxysulfonyl)-D-glycero-β-D-galacto-2-nonulopyranosonyl}amino]-2,2-bis(eicosyloxymethyl)propan

[0137] 1-[N-(5-Acetamido-3,5-didesoxy-2-O-methyl-D-glycero-β-D-galacto-2-nonulopyranosonyl)amino]-2,2-bis(eicosyloxymethyl)propan (422 mg) wurde mittels der allgemeinen Prozedur gemäß Beispiel 1 umgesetzt, wodurch man die Titelverbindung (49 mg, 36%) als weißen Feststoff erhielt.

¹H-NMR (CD₃OD-D₂O, 1 : 1, 40°C) δ: 2,66 (br. dd, 1H, H-3Äq.), 2,02 (s, 3H, NAc), 1,78 (br. t, 1H, J 12,3 Hz, H-3ax.), 1,30 (m, 66H, 34CH₂), 0,90 (s, 3H, CCH₃), 0,90 (t, 6H, J = 7,0 Hz, 2CH₂CH₃)

Beispiel 63

1-[N-(5-Acetamido-4,7,6,9-tetra-O-acetyl-3,5-didesoxy-2-O-ethyl-D-glycero-β-D-galacto-2-nonulopyranosonyl)amino]-2,2-bis(eicosyloxymethyl)propan

A Methyl(ethyl-5-Acetamido-3,5-D-glycero-β-D-galacto-2-nonulopyranosid)onat

[0138] Eine Mischung aus N-Acetylneuraminsäure (1,00 g, 3,23 mMol), Dowex-50 (H-Form) (15 g) und entwässertem Ethanol (100 ml) wurde am Rückfluss 16 h lang erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde in eine Säule gepackt und mit 2 N-HCl-Methanol (100 ml) eluiert. Danach wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Der auf diese Weise erhaltene Rückstand wurde mit Essigsäureanhydrid (20 ml) und Pyridin (20 ml) bei Raumtemperatur 17 h lang gerührt, und dann wurde die Reaktionslösung bis zur Trockne im Vakuum abgedampft. Der Rückstand wurde in Chloroform gelöst, der Reihe nach mit 0,1 N HCl, Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, und dann wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Nachdem der auf diese Weise erhaltene Rückstand mit Natriummethoxid (31 mg, 0,575 mMol) in Methanol (23 ml) bei Raumtemperatur 17 h lang gerührt worden war, wurde die Reaktionsmischung mit Dowex-50 (H-Form) neutralisiert, und dann wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wurde mittels Silikagel-Säulenchromatographie (40 g Gel, Chloroform/Methanol, 4 : 1) gereinigt, wodurch man die Titelverbindung (142 mg, 12%) als weißes Pulver erhielt.

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 3,78 (s, 3H, OCH₃), 2,36 (dd, 1H, J = 4,9, 13,0 Hz, H-3Äq.), 2,00 (s, 3H, NAc), 1,62 (dd, 1H; J = 11,4 12,8 Hz, H-3ax.), 1,16 (t, 3H, J = 7,0 Hz, CH₂CH₃)

B Methyl(ethyl-5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-didesoxy-D-glycero-β-D-galacto-2-nonulopyranosid)onat

[0139] Methyl(ethyl-5-acetamido-3,5-didesoxy-D-glycero-β-D-galacto-2-nonulopyranosid)onat (142 mg) wurde mittels der allgemeinen Prozedur gemäß Beispiel 57-D umgesetzt, wodurch man die Titelverbindung (209 mg, 99%) als weißen Feststoff erhielt.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3,80 (s, 3H, COOCH₃), 2,45 (dd, 1H; J = 5,1, 12,8 Hz, H-3Äq.), 2,15, 2,08, 2,03, 2,02, 1,89 (5s, 15H, 5Ac), 1,87 (dd, 1H; J = 11,4, 12,8 Hz, H-3ax.), 1,22 (t, 3H, J = 7,1 Hz, CH₂CH₃)

C Ethyl-5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-didesoxy-D-glycero-β-D-galacto-2-nonulopyranosidonsäure

[0140] Eine Mischung aus Methyl(ethyl-5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-didesoxy-D-glycero-β-D-galacto-2-nonulopyranosid)onat (203 mg, 0,39 mMol), wasserfreiem Lithiumiodid (523 mg, 3,9 mMol) und Pyridin (8,0 ml) bei 90°C 14 h lang gerührt. Die Reaktionslösung wurde einer Gel-Filtration (LH-20, 150 ml, Methanol) unterzogen und dann mittels Silikagel-Säulenchromatographie (20 g Gel, Chloroform/Methanol, 7 : 3) gereinigt, wodurch man die Titelverbindung (92 mg, 47%) als weißen Feststoff erhielt.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3,52 (m, 2H, CH₂CH₃), 2,56 (dd, 1H, J = 4,5, 12,2 Hz, H-3Äq.), 2,15, 2,11, 2,06, 2,04, 1,91 (5s, 15H, 5Ac), 1,92 (t, 1H; J = 11,8 Hz, H-3ax.), 1,24 (t, 3H, J = 7,0 Hz, CH₂CH₃)

D

1-[N-(5-Acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-didesoxy-2-O-ethyl-D-glycero-β-D-galacto-2-nonulopyranosonyl)amino]-2,2-bis(eicosyloxymethyl)propan

[0141] Ethyl-5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-didesoxy-D-glycero-β-D-galacto-2-nonulopyranosidonsäure (92 mg) und 1-Amino-2,2-bis(docosyloxymethyl)propan (268 mg) wurden mittels der allgemeinen Prozedur gemäß Beispiel 57-E umgesetzt, wodurch man die Titelverbindung (191 mg, 66%) als weißen Feststoff erhielt.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2,52 (dd, 1H, J = 4,8, 13,2 Hz, H-3Äq.), 2,14, 2,08, 2,03, 2,01, 1,91 (5s, 15H, 5Ac), 1,76 (t, 1H, J = 12,4 Hz, H-3ax.), 1,25 (m, 76H, 38CH₂), 1,19 (t, 3H, J = 7,0 Hz, OCH₂CH₃), 0,90 (s, 3H, CCH₃), 0,88 (t, 6H, J = 7,0 Hz, 2CH₂CH₃)

Beispiel 64

1-[N-(5-Acetamido-3,5-didesoxy-2-O-ethyl-D-glycero-β-D-galacto-2-nonulopyranosonyl)amino]-2,2-bis(docosyloxymethyl)propan

[0142]

1-[N-(5-Acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-didesoxy-2-O-ethyl-D-glycero-β-D-galacto-2-nonulopyranosonyl)amino]-2,2-bis(docosyloxymethyl)propan (185 mg) wurde mittels der allgemeinen Prozedur gemäß Beispiel 58 umgesetzt, wodurch man die Titelverbindung (114 mg, 71%) als weißen Feststoff erhielt.

¹H-NMR (CDCl₃-CD₃OD, 10 : 1) δ: 2,38 (dd, 1H, J = 4,8, 13,2 Hz, H-3Äq.), 2,04 (s, 3H, NAc), 1,26 (m, 76H, 38CH₂), 1,17 (t, 3H, J = 7,0 Hz, OCH₂CH₃), 0,89 (s, 3H, CCH₃), 0,88 (t, 6H, J = 7,3 Hz, 2CH₂CH₃)

Beispiel 65

1-[N-{5-Acetamido-3,5-didesoxy-2-O-ethyl-4,7,8,9-tetra-O-(natriumoxysulfonyl)-D-glycero-β-D-galacto-2-nonulopyranosonyl}amino]-2,2-bis(docosyloxymethyl)propan

[0143] 1-[N-(5-Acetamido-3,5-didesoxy-2-O-ethyl-D-glycero-β-D-galacto-2-nonulopyranosonyl)amino]-2,2-bis(docosyloxymethyl)propan (422 mg) wurde mittels der allgemeinen Prozedur gemäß Beispiel 1 umgesetzt, wodurch man die Titelverbindung (140 mg, 93%) als weißen Feststoff erhielt.

¹H-NMR (CD₃OD-D₂O, 1 : 1, 40°C) δ: 2,67 (br. dd, 1H, H-3Äq.), 2,02 (s, 3H, NAc), 1,77 (br. t, 1H, H-3ax.), 1,30 (m, 76H, 38CH₂), 1,25 (t, 3H; J = 7,0 Hz, OCH₂CH₃), 0,91 (t, 6H, J = 6,8 Hz, 2CH₂CH₃), 0,90 (s, 3H, CCH₃)

Beispiel 66

1-[N-(5-Acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-didesoxy-2-O-methyl-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosonyl)amino]-2,2-bis(docosyloxymethyl)propan

A Methyl-5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-didesoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosidonsäure

[0144] Methyl-5-acetamido-3,5-didesoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosidonsäure [Chem. Ber., 99, 611 (1966)] (150 mg) wurde mittels der allgemeinen Prozedur gemäß Beispiel 57-D umgesetzt, wodurch man die Titelverbindung (220 mg, 96%) als weißen Feststoff erhielt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 - CD_3OD , 1 : 1) δ : 3,20 (s, 3H, OCH_3), 2,42 (dd, 1H, $J = 4,4$ 12,5 Hz, H-3 $\ddot{\text{A}}$ q.), 1,96, 1,95, 1,87, 1,83, 1,70 (5s, 15H, 5Ac), 1,56 (t, 1H, $J = 12,5$ Hz, H3ax.)

B

1-[N-(5-Acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-didesoxy-2-O-methyl-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosonyl)amino]-2,2-bis(docosyloxymethyl)propan

[0145] Methyl-5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-didesoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosidonsäure (191 mg) und 1-Amino-2,2-bis(docosyloxymethyl)propan (396 mg) wurden mittels der allgemeinen Prozedur gemäß Beispiel 57-E umgesetzt, wodurch man die Titelverbindung (345 mg, 73%) als weißen Feststoff erhielt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,36 (s, 3H, OCH_3), 2,13, 2,08, 2,03, 2,01, 1,89 (5s, 15H, 5Ac), 1,98 (t, 1H, $J = 11,7$ Hz, H3ax.), 1,25 (m, 76H, 38 CH_2), 0,90 (s, 3H, CCH_3), 0,88 (t, 6H, $J = 7,0$ Hz, 2 CH_2CH_3)

Beispiel 67

1-[N-(5-Acetamido-3,5-didesoxy-2-O-methyl-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosonyl)amino]-2,2-bis(docosyloxymethyl)propan

[0146]

1-[N-(5-Acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-didesoxy-2-O-methyl-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosonyl)amino]-2,2-bis(docosyloxymethyl)propan (340 mg) wurden durch das allgemeine Vorgehen gemäß Beispiel 58 umgesetzt unter Erhalt der Titelverbindung (216 mg, 74%) als weißen Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 - CD_3OD , 10 : 1) δ : 3,36 (s, 3H, OCH_3), 2,55 (dd, 1H, $J = 4,8$, 13,2 Hz, H-3eq), 2,03 (s, 3H, NAc), 1,82 (dd, 1H, $J = 11,2$, 13,0 Hz, H3ax.), 1,26 (m, 76H, 38 CH_2), 0,91 (s, 3H, CCH_3), 0,88 (t, 6H, $J = 7,0$ Hz, 2 CH_2CH_3).

Beispiel 68

1-[N-{5-Acetamido-3,5-didesoxy-2-O-methyl-4,7,8,9-tetra-O-(natriumoxysulfonyl)-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosonyl}amino]-2,2-bis(docosyloxymethyl)propan

[0147] 1-[N-(5-Acetamido-3,5-didesoxy-2-O-methyl-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosonyl)amino]-2,2-bis(docosyloxymethyl)propan (117 mg) wurden durch das allgemeine Vorgehen gemäß Beispiel 1 unter Erhalt der Titelverbindung (98 mg, 60%) als weißen Feststoff umgesetzt.

$^1\text{H-MR}$ (CD_3OD - D_2O , 1 : 1, 40°C) δ : 2,55 (br. dd, 1 H, $J = 5,1$, 13,6 Hz, H-3eq), 1,99 (s, 3H, NAc), 1,30 (m, 76H, 38 CH_2), 0,90 (br. t, 9H, $J = 6,6$ Hz, CCH_3 und 2 CH_2CH_3).

Untersuchung des wachstumsinhibierenden Effekts auf HIV-1 und der Cytotoxizität

[0148] Proben mit verschiedenen Konzentrationen (25 μl) werden in eine 24-Vertiefungs-Mikroplatte ausgeteilt, unverzüglich mit menschlichen T-Zellen (H9-Zelllinie, $1,2 \times 10^5/\text{ml}$) (1 ml) versetzt, abgedeckt und eine Stunde lang bei 37°C inkubiert. Dann wird AIDS-Virus (HIV-1, IIb, 100 TCID₅₀) (25 μl) in jede Vertiefung zugesetzt und gründlich vermischt, erneut abgedeckt und 3 Tage lang unter der CO_2 -Atmosphäre bei 37°C inkubiert. Am vierten Tag werden Aliquots (200 μl) des Kulturmediums aus jeder Vertiefung in eine frische Mikroplatte überführt. Das Wachstumsmedium (500 μl) wird in jede Vertiefung zugesetzt und 2 Tage lang weiter inkubiert.

[0149] Am sechsten Tag werden Aliquots (90 μl) des Kulturüberstands abgezogen, und die Menge von p24, einem Bestandteil von HIV-1, wird durch ein ELISA-Verfahren unter Verwendung des Anti-p24-Antikörpers ge-

assayt, um das Wachstum des Virus zu untersuchen. Des Weiteren werden, unter Verwendung der verbleibenden Zellkultursuspension (100 µl), die lebensfähigen Zellen durch das MTT-Verfahren gezählt. Die experimentellen Werte werden als die Verhältnisse (%) des Negativkontroll-Werts (gemessen unter Verwendung des Lösungsmittels zum Lösen von Testverbindungen als Probe) ausgedrückt, um die Anti-HIV-Aktivität und Cytotoxizität zu repräsentieren. Danach werden, für die vereinheitlichte Repräsentation der Anti-HIV-Aktivität bzw. Cytotoxizität, die Konzentrationen der Testverbindungen bei ihren 50%-Werten aus den Aktivitäts-Konzentrations-Kurven bzw. der Cytotoxizitäts-Konzentration erhalten und als IC 50 bzw. CC 50 repräsentiert.

Ergebnisse des Anti-HIV-Aktivitäts-Assays

[0150] In der folgenden Tabelle sind die Verbindungen und ihre Strukturmerkmale gezeigt, welche IC 50 (µM)-Werte von weniger als 100 µM aufweisen. Die Kohlenstoffanzahl der funktionellen Gruppe (in Klammern) repräsentiert diejenige der Alkylgruppe der Lipidseitenkette jenseits der Etherbindung und, insbesondere im Fall, wo das Lipid Alkylglycerol ist, jene der Alkylgruppe des Alkylglycerols.

Tabelle 1

Beispiel Nr.	IC 50 (µM)	Funktionelle Gruppe (Kohlenstoffanzahl)
5	46,0	zwei Alkylketten (10)
6	50,0	zwei Alkylketten (10), β-Isomer von 5
7	16,0	zwei Alkylketten (14)
8	15,0	zwei Alkylketten (14), β-Isomer von 7
9	3,8	zwei Alkylketten (18)
10	30,0	eine Alkylkette (18), mit einer Sulfatgruppe als Seitenkette
11	13,0	eine Alkylkette (18), β-Isomer von 10
12	0,8	zwei Alkylketten (22)
13	1,6	zwei Alkylketten (22), β-Isomer von 12
14	15,0	zwei Alkylketten (14), Thioglycosid
17	2,5	zwei Alkylketten (20)
20	1,2	zwei Alkylketten (24)
24	34,0	Cholesterol
25	100,0	eine Alkylkette (18), ungesättigt
26	100,0	eine Alkylkette (18)
29	1,6	zwei Alkylketten (22), verzweigt
32	2,5	zwei Alkylketten (20), verzweigt
35	90,0	Aromatisch
38	2,5	zwei Alkylketten (22), Glycero-Ester
41	4,0	zwei Alkylketten (22), KDN
50	1,1	zwei Alkylketten (22), mit einer Ethylgruppe am Verzweigungspunkt
59	1,4	zwei Alkylketten (22), Amidbindung

[0151] Diese Ergebnisse zeigen, dass als das Lipid, welches an Nonulonsäure (Sialinsäure und KDN) über eine glycosidische Bindung gebunden ist, Alkyl-, Carbonyloxy- oder Oxycarbonylgruppen bevorzugt werden. Darüber hinaus zeigt die Tatsache, dass kein signifikanter Unterschied in der Aktivität von Beispiel 7 (O-Glycosid) im Vergleich zu derjenigen von Beispiel 14 (S-Glycosid) beobachtet wurde, dass die Bindung zwischen Kohlenhydrat- und Lipideinheiten entweder O-glycosidisch oder S-glycosidisch sein kann. Des Weiteren führt die Tatsache, dass kein Unterschied in der Aktivität zwischen Beispiel 29 und Beispiel 59 beobachtet wurde, wobei diese sich lediglich darin unterscheiden, dass das Erstgenannte die O-glycosidische Bindung und das Letztgenannte die Amidbindung aufweist, zur Schlussfolgerung, dass die Bindung zwischen dem Kohlenhydrat

und dem Lipid von jedweder Form sein kann.

[0152] Insoweit Schwefelsäurederivate von Sialoglycerolipiden betroffen sind, wie augenfällig ersichtlich beim Vergleich von Beispiel 9 (zwei Alkylketten, jeweils mit 18 Kohlenstoffatomen, IC 50: 3,8) und Beispiel 11 (eine Alkylkette mit 18 Kohlenstoffatomen, IC 50: 13,0), besitzen beide Derivate, eines mit einzelner Kette und das andere mit zwei Ketten, genügend Aktivität für die praktische Verwendung, aber das Letztgenannte ist im Allgemeinen aktiver. Deshalb können Derivate mit zwei Alkylketten stärker bevorzugt sein als jene mit einer Alkylkette.

[0153] Wie beim Vergleich von Beispiel 38 (zwei Alkylketten, jeweils mit 22 Kohlenstoffatomen, Glyceroester IC 50: 2,5) und dem Beispiel 12 (zwei Alkylketten, jeweils mit 22 Kohlenstoffatomen, IC 50: 0,8) augenfällig ersichtlich ist, besitzen diese Verbindungen des Weiteren eine hohe Aktivität ungeachtet dessen, ob ihre Glycero-Lipid-Einheiten entweder Alkylglycerol oder Acylglycerol sind. Deswegen wird die biologische Aktivität nicht so sehr von der Bindungsform zwischen dem Glycerolskelett und der langen Alkylkettengruppe beeinflusst, sondern ist eher hauptsächlich von der Länge der langen Alkylkettengruppe abhängig.

[0154] Insofern Verbindungen, worin Glycerol mit zwei Alkylketten an Zucker über eine glycosidische Bindung verknüpft ist, betroffen sind, wie gezeigt in der Tabelle 1, sind Minimum-IC 50-Werte hauptsächlich mit denjenigen mit 18 (Beispiel 9), 20 (Beispiel 17), 22 (Beispiel 12) und 24 (Beispiel 20) Kohlenstoffatomen assoziiert. In dem Fall, bei welchem die Sulfatderivate von Sialoglycerolipiden, welche mit dieser Erfindung zusammenhängen, entweder Alkylglycerol oder Acylglycerol sind, nimmt man deshalb an, dass die Anzahl von Kohlenstoffatomen von Alkylgruppen, welche an die Glyceroleinheit gebunden sind, vorzugsweise 18~24 beträgt. Da die biologische Aktivität hauptsächlich von der Länge der an das Glycerolskelett gebundenen langkettigen Alkylgruppe abhängt, kann die langkettige Alkylgruppe gesättigt oder ungesättigt, auch verzweigt, sein. Im Falle von Alkylglycerol mit 24 Kohlenstoffatomen, wie in Beispiel 20, beläuft sich die "Zahl von skelettbildenden Atomen" pro einer Seitenkette auf 25. Dies beruht darauf, dass die "Zahl von skelettbildenden Atomen" das Sauerstoffatom, welches mit der Etherbindung zusammenhängt, zusätzlich zu den Kohlenstoffatomen der Alkylgruppe einschließt. Fernerhin wird, im Falle von Pseudo-Glycerol, wie in Beispiel 29 und Beispiel 32, weil das Kohlenstoffatom der Methylengruppe zwischen dem Kohlenstoffatom an der β -Position der Hauptkette der Glyceroleinheit und dem Sauerstoffatom der Etherbindung ebenfalls in der "Zahl von skelettbildenden Atomen" eingeschlossen ist, diese Zahl im Falle von Beispiel 29 zu 24 und im Falle von Beispiel 32 zu 22.

[0155] Des Weiteren kann die Glyceroleinheit eine Methylverzweigung und eine Methylengruppe zwischen der Hauptkette der Glyceroleinheit und der Etherbindung oder Esterbindung (Beispiel 29 und Beispiel 32) aufweisen. Deshalb kann die Glyceroleinheit eine kurze Alkylkette, wie Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Butyl-Gruppen etc., am α -Kohlenstoffatom ihrer Hauptkette aufweisen (in diesem Falle können diese Gruppen jedoch, wegen der ungenügenden Länge der Alkylgruppen, nicht als Seitenkette oder verzweigte Kette bezeichnet werden), und ein bis drei Kohlenstoffatome können zwischen der Hauptkette der Glyceroleinheit und der Ether- oder Esterbindung vorhanden sein.

[0156] Vergleicht man Beispiel 29 mit Beispiel 12, besitzen zwei Ketten, welche sich von dem β -Kohlenstoffatom der Hauptkette der Glyceroleinheit erstrecken, die gleiche Länge wie in Beispiel 29, während sie von verschiedener Länge zu Beispiel 12 sind. Das heißt, dass in Beispiel 29 die Anzahl von "skelettbildenden Atomen" pro einer Kette der zwei Ketten, welche sich von dem β -Kohlenstoffatom der Hauptkette der Glyceroleinheit erstrecken, gleichfalls 24 ist, aber in Beispiel 12, mit 23 und 24, verschieden ist. Deshalb kann gefolgert werden, dass im Falle von zwei Ketten die Anzahl von "skelettbildenden Atomen" je einer Kette, und darüber hinaus die Anzahl von Alkylketten-bildenden Kohlenstoffatomen, unterschiedlich sein kann. Fernerhin, in Hinsicht auf Beispiel 29, ist es für eine leichte Herstellung vorteilhaft, dass die zwei Ketten vollständig gleich sind, wobei sie dieselben Komponenten-Atome und dieselbe Konfiguration besitzen.

[0157] In der nachstehenden Tabelle sind CC50's gezeigt.

Tabelle 2

Tabelle 2

Beispiel Nr.	CC 50 (μ M)	Beispiel Nr.	CC 50 (μ M)
5	> 200	20	> 20
6	> 200	24	> 200
7	> 200	25	> 200
8	> 200	26	> 200
9	> 200	29	> 20
10	> 200	32	> 200
11	200	35	> 20
12	> 200	38	> 200
13	> 200	41	> 200
14	> 200	50	> 200
17	> 20	59	> 200

[0158] Die Ergebnisse zeigen, dass von der vorliegenden Erfindung betroffene Verbindungen im Allgemeinen eine geringe Cytotoxizität aufweisen.

Assay auf antivirale Aktivität gegen von HIV verschiedene Viren

[0159] Die antivirale Aktivität gegen humanes Parainfluenza-Virus, respiratorisches syncytiales Virus (RSV) und Herpes simplex II-Virus (HSV II) wurde durch den Plaque-Reduktions-Assay bestimmt, während diejenige gegen Katzen- bzw. Felines-Immunschwäche-Virus (FIV) und Felines-Leukämie-Virus (FeLV) durch den Reverse-Transkriptase-Assay bzw. ELISA bestimmt wurde.

1) Plaque-Reduktions-Assay

a) Herstellung von Viren, Wirtszell- und Virus-Stammlösung

[0160] Jedes Virus wurde von der ATCC erhalten. Als Wirtszellen wurden VERO-Zellen für Parainfluenza-Virus und HEP2-Zellen für andere Viren verwendet.

[0161] Zu in einer T 150-Flasche wachsenden Fibroblasten wurden virusinfizierte Zellen zugesetzt, und die Zellen wurden inkubiert, bis sie 60–80% Infektion erreichten. Die Zellen wurden trypsinisiert, zurückgewonnen und als Virus-Stammlösung verwendet. Als das Zellkulturmedium wurde E-MEM, enthaltend 2–5 FBS, 100 U/ml Penicillin, 2,5 μ g/ml Amphotericin und 10 μ g/ml Gentamycin, verwendet.

b) Probenherstellung

[0162] Die Verbindung von Beispiel 29 wurde in geeigneter Weise auf die Konzentrationen von 500, 100, 50, 10 und 5 μ g/ml mit dem Kulturmedium oder Methylzellulose verdünnt. Als Referenz-Arzneimittel für HSV II wurde Acyclovir verwendet.

c) Assay-Vorgehensweise

Antivirale Aktivität

[0163] Nachdem Zellen in Monoschicht in 24-Vertiefungs-Mikroplatten kultiviert wurden, wurde der Überstand verworfen, mit einer verdünnten Proben(Verbindungs)-Lösung (0,5 ml) ersetzt, und die Mischung wurde 1 Stunde lang bei 36–36°C unter der 5–7%-CO₂-Atmosphäre inkubiert. Zur gleichen Zeit wurde in die Zellkontrollvertiefung und Viruskontrollvertiefungen dieselbe Menge an Medium zugesetzt.

[0164] Nachdem der Überstand verworfen wurde, wurden das Medium (0,5 ml) bzw. die Virus-Stammlösung

(0,2 ml) in die Probenvertiefung bzw. Virusvertiefung zugesetzt. Nach erneutem Inkubieren während einer Stunde wurde die Probenlösung (1 ml), verdünnt mit Methylzellulose, enthaltend FBS, darüber geschichtet. In die Kontrollvertiefung wurde lediglich dieselbe Menge an Vehikel zugegeben.

[0165] Die Zellen wurden bei 36–38°C unter der 5–7%-CO₂-Atmosphäre kultiviert und unter einem Mikroskop hinsichtlich des Auftretens von Plaques untersucht. Die Monoschicht von Zellen wurde mit 10% Formalin fixiert, mit Wasser gewaschen, mit 0,8% Kristallviolett gefärbt und getrocknet. Die Anzahl von in der Probe gezählten Plaques wurde mit derjenigen in der Viruskontroll-Vertiefung verglichen, und die Verringerung in der Anzahl von Plaques wurde herangezogen, um die antivirale Aktivität auszudrücken.

Cytotoxizitäts-Assay

[0166] Aus den obenstehend erwähnten antiviralen Aktivitäts-Assay-Vorgehensweisen wurde der Virusinfektions-Schritt aus den Probenvertiefungen weggelassen, und die Zellen wurden in Gegenwart von Proben bei verschiedenen Konzentrationen kultiviert, und die Anzahl lebensfähiger Zellen wurde mit jener in der Zellkontroll-Vertiefung verglichen. Die Anzahl überlebender Zellen wurde mittels des Tetrazolium-Verfahrens für den Mikroplatten-Assay gezählt.

2) Reverse-Transkriptase-Assay

a) Herstellung von Wirtszellen und Virus

[0167] Jedes Virus wurde von der ATCC erhalten. FIV wurde mit CRFK-Zellen in "Eagles Balanced"-Salzmedium, enthaltend 10% FBS kultiviert, und der Überstand wurde als die Virus-Stammlösung verwendet. Als FeLV wurde ATCC VR-717 verwendet.

b) Herstellung der Probe

[0168] Die Verbindung gemäß Beispiel 29 wurde mit dem Medium zu ähnlichen Konzentrationen, wie oben stehend beschrieben, verdünnt.

c) Assay-Vorgehen

[0169] Für jeden einzelnen Virusstamm wurde der Assay in den folgenden Kombinationen von Bedingungen durchgeführt.

Medium-Kontrollvertiefung	Kulturmedium
Zellkontroll-Vertiefung	Kulturmedium + Zellen
Cytotoxizitäts-Vertiefung	Kulturmedium + Zelle + Probe
Viruskontroll-Vertiefung	Kulturmedium + Zelle + Virus
Test-Vertiefung	Kulturmedium + Zelle + Virus + Probe
Farbkontroll-Vertiefung	Kulturmedium + Probe

[0170] Nachdem CRFL-Zellen in Monoschicht in 96-Vertiefungs-Mikroplatten kultiviert worden waren, wurde der Überstand verworfen. Dann wurde zu der Mediumkontrollvertiefung, der Zellkontrollvertiefung und der Viruskontrollvertiefung das Medium (0,2 ml) zugesetzt, und zu der Cytotoxizitäts-Vertiefung, der Testvertiefung und der Farbkontroll-Vertiefung wurde die verdünnte Probenlösung zu 0,2, 0,1 bzw. 0,2 ml zugesetzt und 1 Stunde lang unter der 5–7%-CO₂-Atmosphäre bei 36–38°C inkubiert. Dann wurden die Überstände der Viruskontrollvertiefung und der Testvertiefung verworfen, und die Virus-Stammlösung (0,1 ml) wurde zugesetzt und eine weitere Stunde lang inkubiert. Danach wurden die Überstände entfernt und zu der Viruskontrollvertiefung wurde das Medium (0,2 ml) zugesetzt, und zur Testvertiefung dasselbe Volumen der verdünnten Probe, wonach die Inkubation weiter fortgesetzt wurde.

Reverse-Transkriptase-Assay mittels ELISA

[0171] Unter Verwendung der Überstände als der Probe aus der Zellkontrollvertiefung, der Viruskontrollvertiefung und der Testvertiefung wurden die Reverse Transkriptase von FIV oder das FeLV-Antigen, welche darin enthalten waren, unter Anwendung von Assay-Kits von Amersham LIFESCIENCE bzw. Synbiotics quantifiziert. Die antivirale Aktivität wurde als dasjenige Verhältnis (%) des Werts der Testvertiefung zu demjenigen der Viruskontrollvertiefung ausgedrückt, nachdem von jeweils beiden Werten der Wert der Zellkontrollvertiefung

fung subtrahiert worden war.

Cytotoxizitäts-Assay

[0172] Die Anzahl lebensfähiger Zellen in der Cytotoxizitätsvertiefung und der Zellkontrollvertiefung wurden mittels des Tetrazolium-Verfahrens für den Mikroplatten-Assay in ähnlicher Weise wie obenstehend beschrieben gezählt, und die Cytotoxizität wurde als das Verhältnis (%) der Zellzahl der erstgenannten zu jener der letztgenannten ausgedrückt.

Von HIV verschiedene antivirale Aktivität, und Cytotoxizität

[0173] Die Ergebnisse des antiviralen Aktivitäts-Assays sind in der nachstehenden Tabelle gezeigt.

Tabelle 3
Antivirale Aktivität der Verbindung gemäß Beispiel 29

Virus	IC 50 (μ M)	
	Beispiel 29	Acyclovir
Herpes simplex II Virus	45,2	21,6
Respiratorisches syncytiales Virus	5,1	-
Parainfluenza-Virus	37,6	-
Felines Immunschwäche-Virus	4,5	-
Felines Leukämie-Virus	58,3	-

[0174] Diese Ergebnisse zeigen, dass die Verbindung gemäß dieser Erfindung nicht nur Anti-HIV-Aktivität sondern auch antivirale Aktivität gegen andere Viren aufweist.

[0175] Als die CC 50's für jedes Virus durch ein ähnliches Verfahren, wie oben stehend beschrieben, berechnet wurden, überstiegen diese weiterhin sämtlich den Wert 500 μ M. Die Verbindungen gemäß dieser Erfindung besitzen eine antivirale Aktivität gegen andere Viren und niedrige Cytotoxizität, was zeigt, dass sie nicht nur wirksam zur Behandlung verschiedener Krankheiten sind, sondern auch in hohem Maße sicher im lebenden Körper und als Therapeutika wirkungsvoll sind.

Gerinnungshemmende Aktivität

[0176] Zu menschlichem Plasma (400 μ l) wurden Verbindung, verdünnt mit physiologischer Kochsalzlösung (500 μ l), gefolgt von 2%iger Calciumchloridlösung (100 μ l), zugegeben, und die Mischung wurde 30 Minuten lang bei 37°C inkubiert, um die Minimum-Konzentration (μ M) der Verbindung zu bestimmen, damit die gerinnungshemmende Aktivität aufgewiesen wird. Die Plasma-Gerinnung wurde mit dem bloßen Auge beurteilt.

Untersuchung der Toxizität

[0177] Die Verbindungen wurden intravenös an Mäuse verabreicht, und die LD50's (mg/kg) wurden bestimmt.

[0178] Ergebnisse des Assays hinsichtlich gerinnungshemmender Aktivität und der Toxizitätsuntersuchung

Tabelle 4

Minimumkonzentration, die eine gerinnungshemmende Wirkung zeigt (μ M)	LD50 (mg/kg)	
Dextransulfat	0,5	-
Beispiel 12	900	2000
Beispiel 13	1200	2000
Beispiel 29	900	2000

[0179] Diese Ergebnisse zeigen, dass die Verbindungen gemäß dieser Erfindung im allgemeinen nicht nur

geringe Cytotoxizität sondern auch gerinnungshemmende Wirkung besitzen, speziell bei den Verbindungen gemäß der Beispiele 12, 13 und 29, und dass sie weiterhin eine geringe Toxizität gegenüber dem lebenden Körper aufweisen. Deshalb ist es offensichtlich, dass Pharmazeutika, welche Verbindungen gemäß dieser Erfindung bei wirksamen Dosierungen enthalten, als Arzneimittel zu bevorzugen sind.

[0180] Die effektive Dosis an Verbindungen gemäß dieser Erfindung oder deren Salzen kann durch das allgemeine Verfahren, welches dem Fachmann auf dem Gebiet gut bekannt ist, bestimmt werden, einschließlich des Verfahrens der Aufstellung einer Dosis-Antwort-Kurve in einem geeigneten Tiermodell oder einem nicht-menschlichen Primaten und der Extrapolierung ihrer Daten auf Menschen, oder desjenigen der Bestimmung der Dosis im klinischen Test.

[0181] Bevorzugte Dosierungen von Arzneimitteln, antiviralen Mitteln und Anti-HIV-Mitteln gemäß dieser Erfindung werden durch verschiedene Faktoren variiert, wie der Schwere der Krankheit, dem Körpergewicht und dem Alter von Personen, der Halbwertszeit des Arzneimittels im Blutkreislauf etc., und sie können vom Fachmann auf dem Gebiet einfach bestimmt werden.

[0182] Ein Medikament gemäß dieser Erfindung kann auf verschiedenen Wegen, wie intravenöser Infektion, oraler Verabreichung, Inhalation etc., verabreicht werden. Pharmazeutische Träger, Verdünnungsmittel und Exzipienten können vom Fachmann auf dem Gebiet gemäß der klinischen Verwendung des Arzneimittels leicht ausgewählt werden, und nach Bedarf werden Ergänzungen, wie Aufschlußmittel, Bindemittel (einschließlich Liposomen), Tensid, Emulgator, Puffer, Solubilisierungsmittel oder Konservierungsstoff, zugegeben, um eine flüssige Präparation, Emulsion oder Suspension herzustellen.

[0183] Wie obenstehend beschrieben, besitzen die neuen Verbindungen gemäß dieser Erfindung eine signifikante Wirksamkeit, wie nicht nur die hohe antivirale Aktivität sondern ebenfalls eine geringe Cytotoxizität. Deshalb sind die neuen Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung optimal als antivirales Mittel.

[0184] Des weiteren werden, da neue Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung nicht nur eine geringe gerinnungshemmende Wirkung, sondern auch eine geringe Toxizität gegenüber dem lebenden Körper aufweisen, pharmazeutische Präparationen, welche selbige in wirksamen Dosen enthalten, als Medikament bevorzugt. In Hinsicht auf die insbesondere bei HIV-Patienten beobachtete Neigung zum Bluten ist es offensichtlich, dass diese neuen Verbindungen als Anti-HIV-Medikament äußerst nützlich sind.

Patentansprüche

1. Verbindung oder das Salz hiervon, umfassend ein Monosaccharid-Lipid, wobei die Lipideinheit an den anomeren Kohlenstoff einer Nonulonsäureeinheit durch eine glycosidische Bindung oder an den Kohlenstoff an Position 1 einer Nonulonsäureeinheit durch eine Amid- oder Esterbindung gebunden ist, und wobei sämtliche der Hydroxylgruppen der Nonulonsäureeinheit sulfatiert sind.

2. Verbindung oder das Salz hiervon nach Anspruch 1, wobei die Nonulonsäureeinheit Sialinsäure oder KDN (2-Keto-3-deoxy-D-glycero-2-nonulonsäure) umfasst.

3. Verbindung oder das Salz hiervon nach Anspruch 2, wobei die Bindung zwischen der Sialinsäureeinheit oder KDN-Einheit und der Lipideinheit eine O-glycosidische Bindung oder S-glycosidische Bindung an Position 2 der Einheit oder eine Amidbindung an Position 1 der Einheit ist.

4. Verbindung oder das Salz hiervon nach Anspruch 3, wobei die Lipideinheit linear ist und dieses lineare Lipid eine verzweigte Kettenstruktur aufweist.

5. Verbindung oder das Salz hiervon nach Anspruch 4, wobei die Verzweigung an Position 2 der Hauptkette der Lipideinheit positioniert ist.

6. Verbindung oder das Salz hiervon nach Anspruch 5, wobei die Lipideinheit aufgrund der Verzweigung zwei Ketten aufweist.

7. Verbindung oder das Salz hiervon nach Anspruch 6, wobei die Lipideinheit eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 gerüstbildenden Atomen an der Verzweigungsstelle aufweist.

8. Verbindung oder das Salz hiervon nach Anspruch 7, wobei die Gesamtanzahl an gerüstbildenden Atomen

men der Lipideinheit 22 bis 60 beträgt.

9. Verbindung oder das Salz hiervon nach Anspruch 8, wobei die verzweigte Kette eine ungesättigte Bindung zwischen Kohlenstoffatomen enthält.

10. Verbindung oder das Salz hiervon nach Anspruch 8, wobei die verzweigte Kette linear ist.

11. Verbindung oder das Salz hiervon nach Anspruch 8, wobei die verzweigten Ketten Esterbindung oder Etherbindung umfassen.

12. Verbindung oder das Salz hiervon nach Anspruch 11, wobei die Esterbindung oder Etherbindung an Position 1 oder 2 der verzweigten Kette positioniert ist.

13. Verbindung oder das Salz hiervon nach Anspruch 8, wobei die Anzahl gerüstbildender Atome pro verzweigter Kette 10 bis 28 beträgt.

14. Verbindung oder das Salz hiervon nach Anspruch 13, wobei die Anzahl gerüstbildender Atome pro verzweigter Kette 18 bis 26 beträgt.

15. Verbindung oder das Salz hiervon nach Anspruch 14, wobei die Anzahl gerüstbildender Atome pro verzweigter Kette 24 beträgt.

16. Verbindung oder das Salz hiervon nach Anspruch 15, wobei die verzweigten Ketten jeweils die gleiche Länge aufweisen.

17. Verbindung oder das Salz hiervon nach Anspruch 16, wobei die verzweigten Ketten jeweils die gleiche Struktur besitzen.

18. Verbindung oder das Salz hiervon nach Anspruch 17, wobei die verzweigten Ketten Esterbindung oder Etherbindung an Position 1 oder 2 der verzweigten Ketten aufweisen.

19. Verbindung oder das Salz hiervon nach Anspruch 18, wobei die verzweigten Ketten linear sind.

20. Verbindung oder das Salz hiervon nach Anspruch 1, wobei die Verbindung Natrium-(2,2-bis(docosyloxymethyl)propyl-5-acetamido-3,5-dideoxy-4,7,8,9-tetra-O-(natrium-oxysulfonyl)-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulo-pyranosid]onat oder eine Säureform hiervon ist.

21. Verbindung nach Anspruch 20, wobei ein oder mehrere Natriumatome durch ein verschiedenes Kation ersetzt sind.

22. Verbindung nach Anspruch 21, wobei das verschiedene Kation Kalium ist.

23. Verbindung oder das Salz hiervon nach mindestens einem der Ansprüche 1–22 zur Verwendung als ein Arzneimittel.

24. Verwendung der Verbindung oder des Salzes hiervon nach mindestens einem der Ansprüche 1–22 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung einer Viruskrankheit.

25. Verwendung nach Anspruch 24, wobei die Viruskrankheit vermittelt wird durch einen Human-Immundefizienzvirus (HIV), einen Feline-Immundefizienzvirus (FIV), einen Feline-Leukämievirus (FeLV), einen Herpes Simplex II Virus (HSV II), einen Parainfluenzavirus oder einen respiratorischen Synzytialvirus (RSV).

26. Arzneimittel, umfassend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 22 in einer pharmakologisch wirksamen Dosis.

27. Antivirales Mittel, umfassend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 22 in einer pharmakologisch wirksamen Dosis.

28. Anti-HIV-Mittel, umfassend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 22 in einer

pharmakologisch wirksamen Dosis.

Es folgen 16 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

Fig. 1

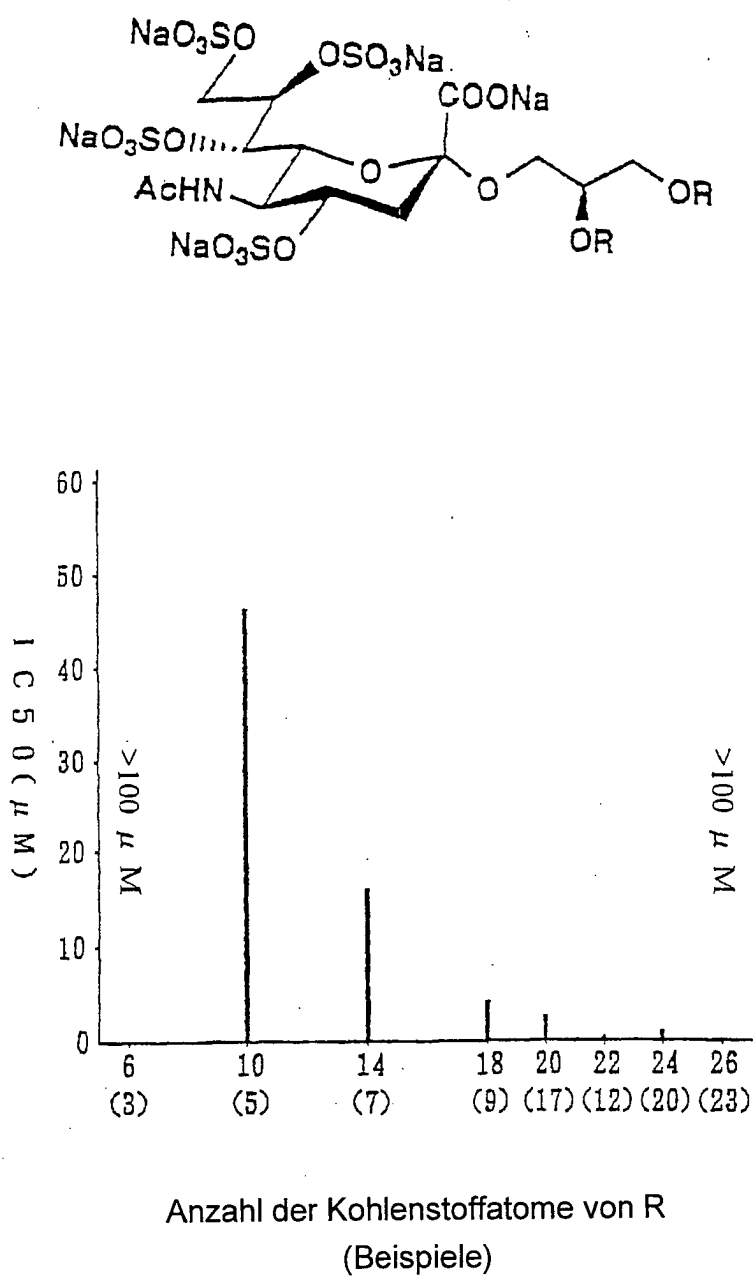


Fig. 2

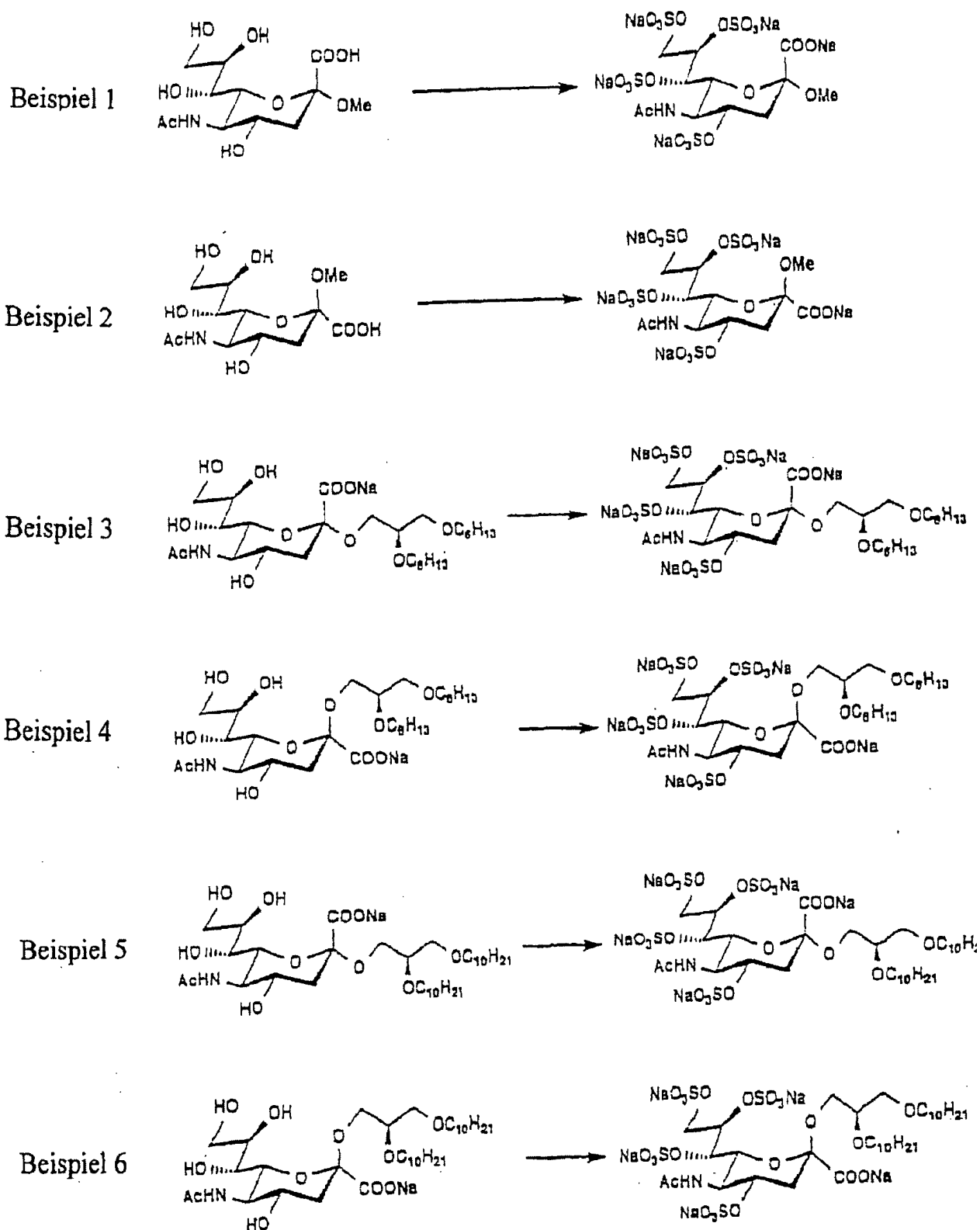


Fig. 3

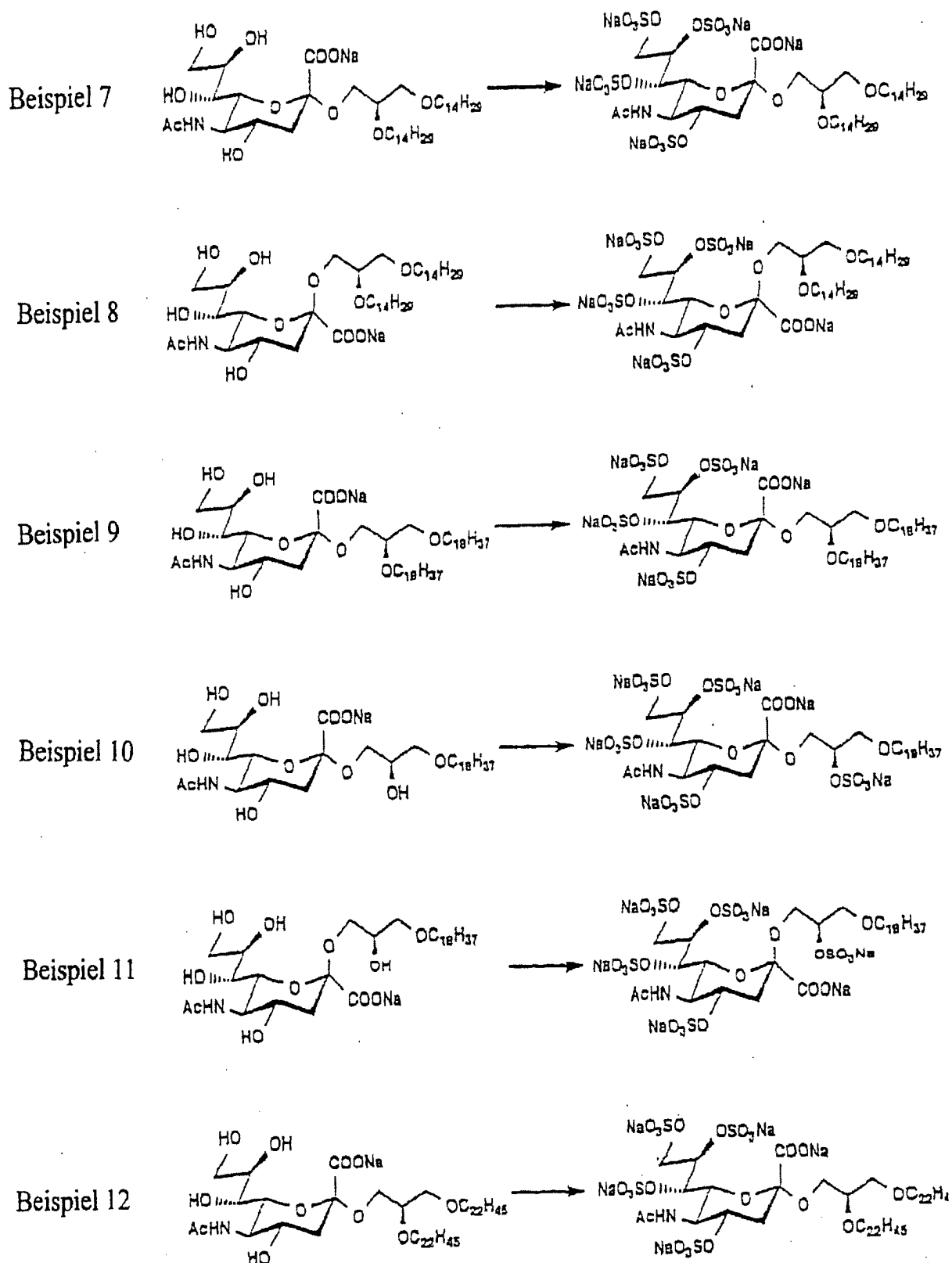
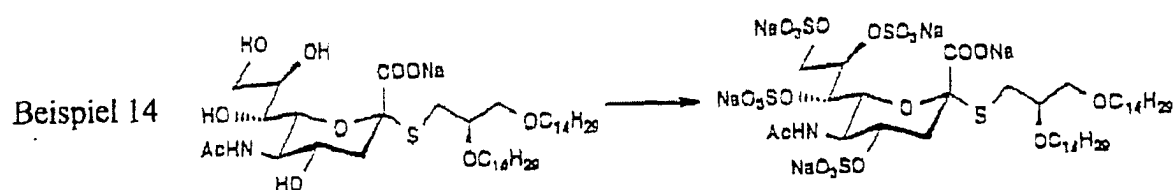
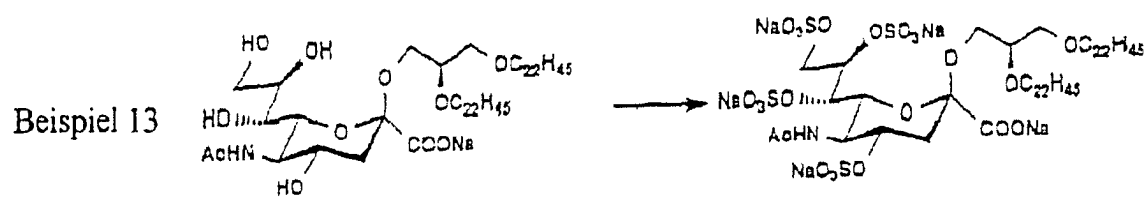


Fig. 4



Beispiel 15

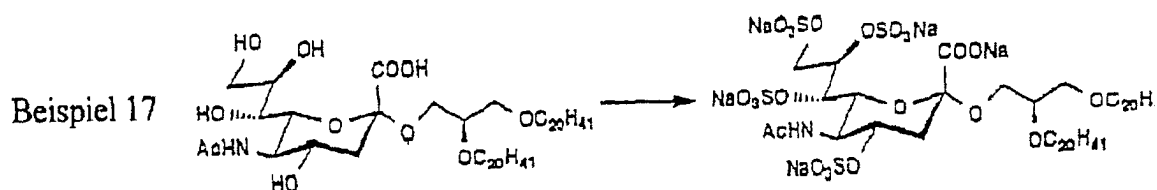
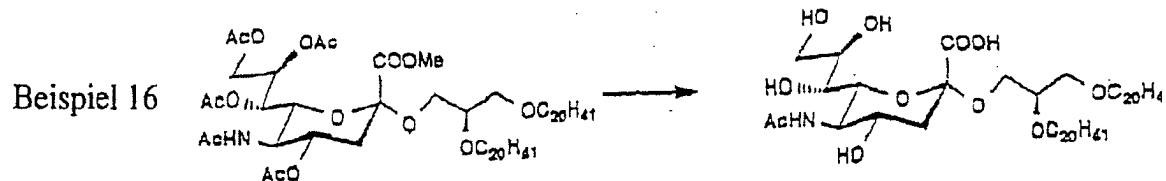
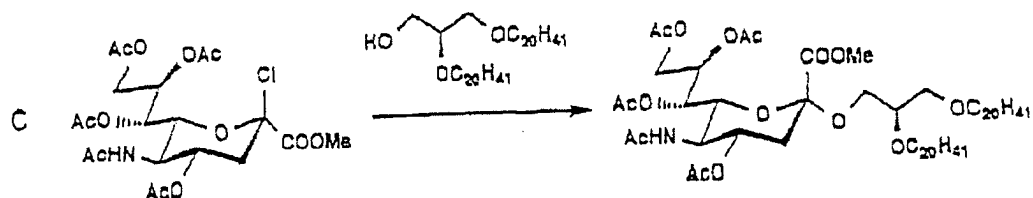
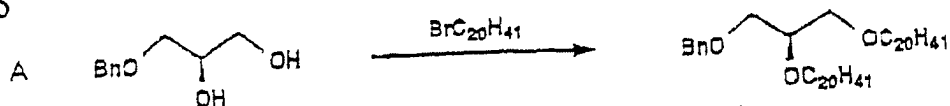
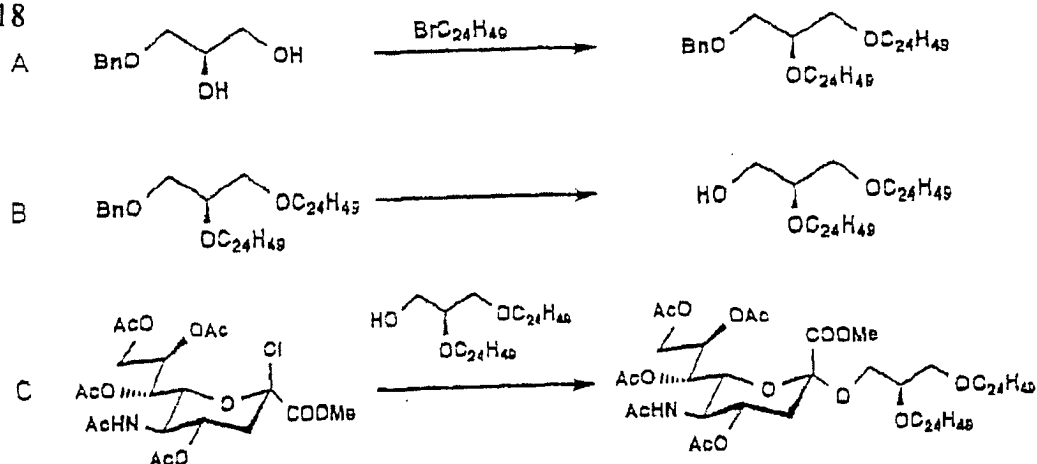
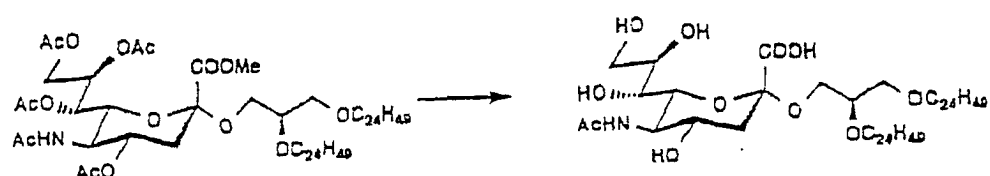


Fig. 5

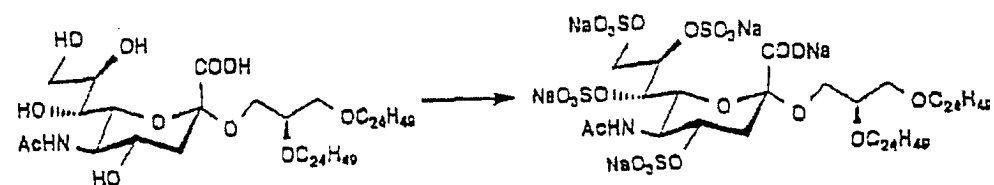
Beispiel 18



Beispiel 19



Beispiel 20



Beispiel 21

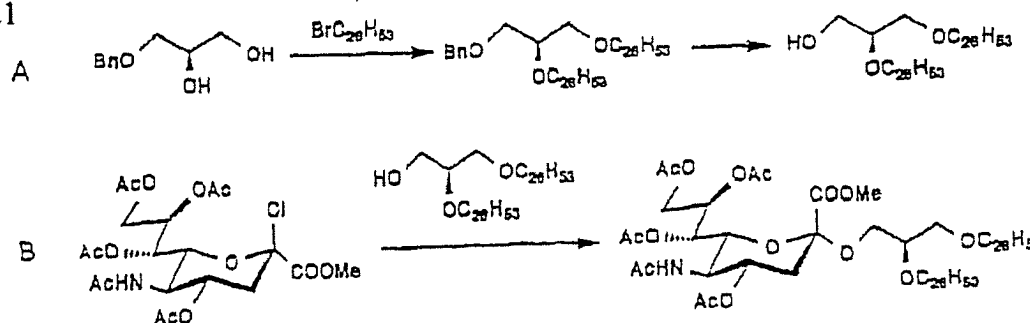


Fig. 6

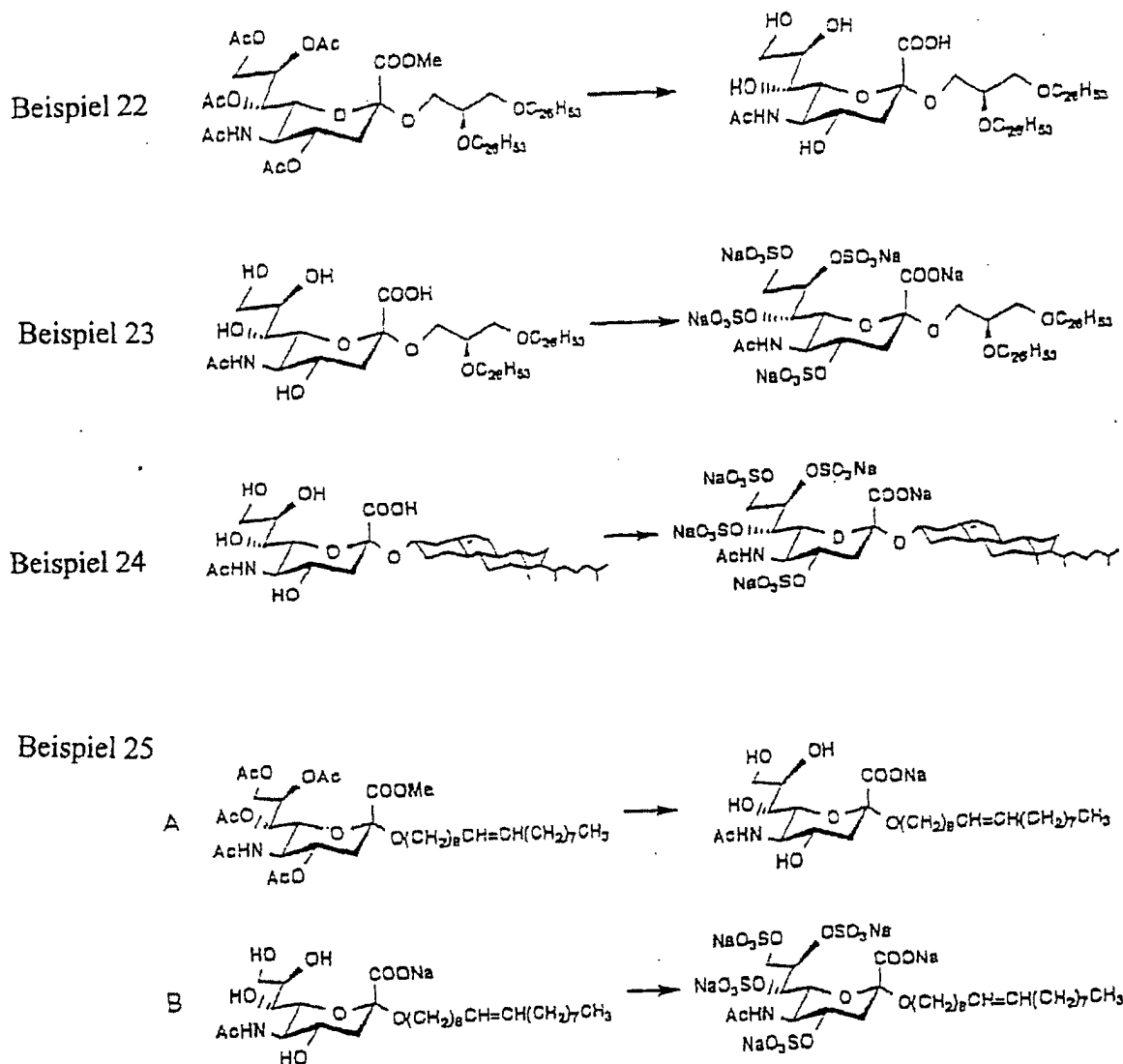
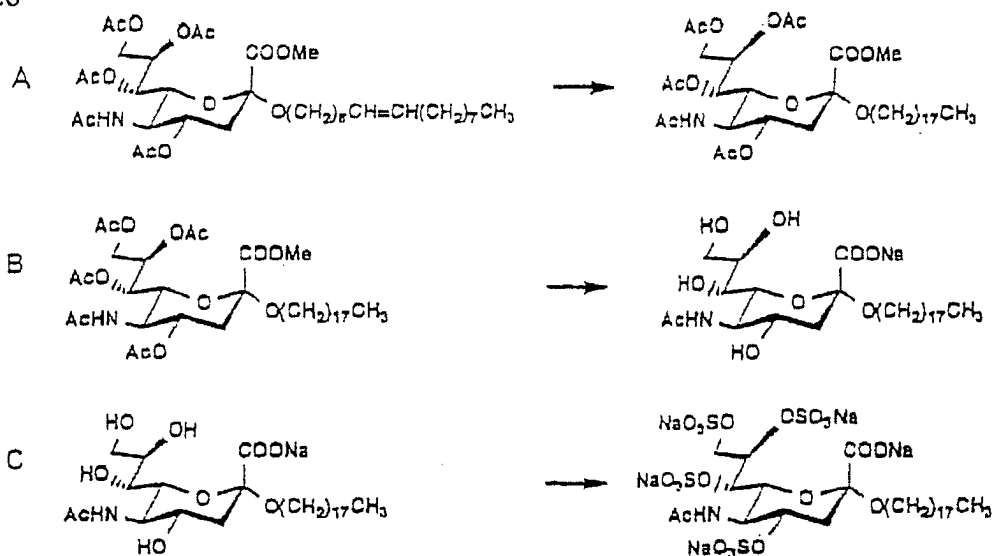
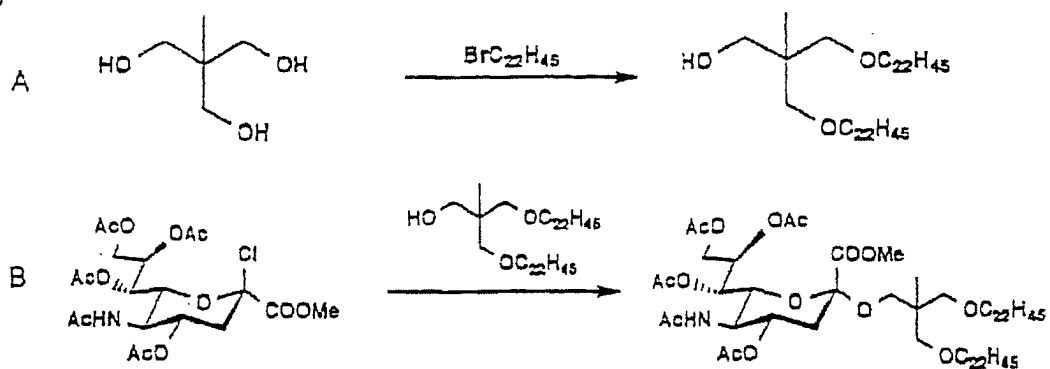


Fig. 7

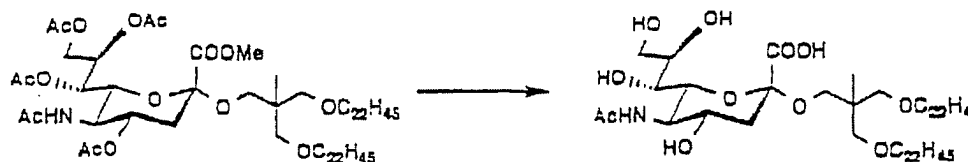
Beispiel 26



Beispiel 27



Beispiel 28



Beispiel 29

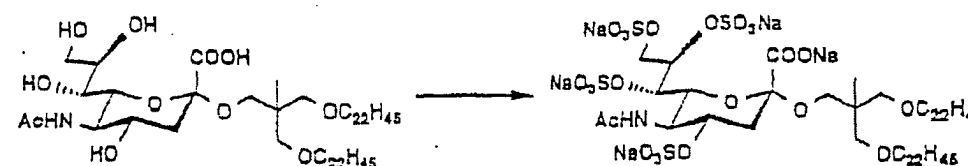
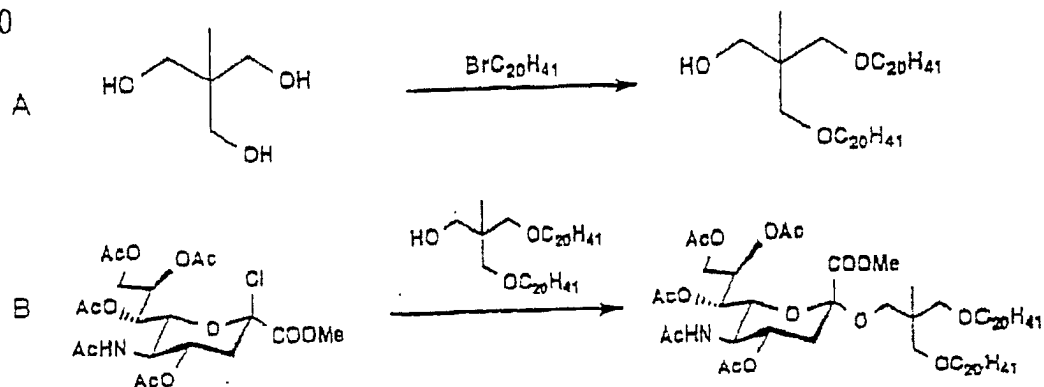
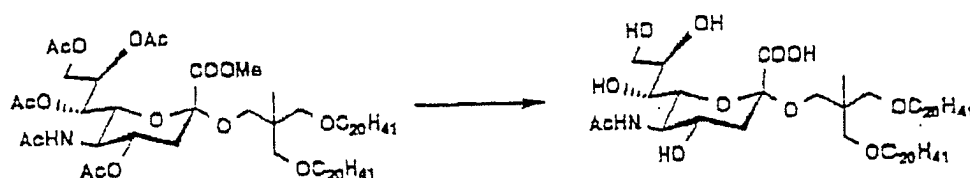


Fig. 8

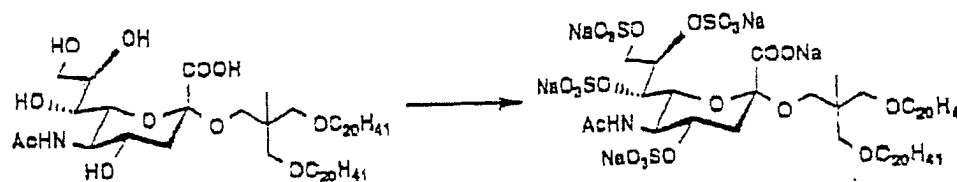
Beispiel 30



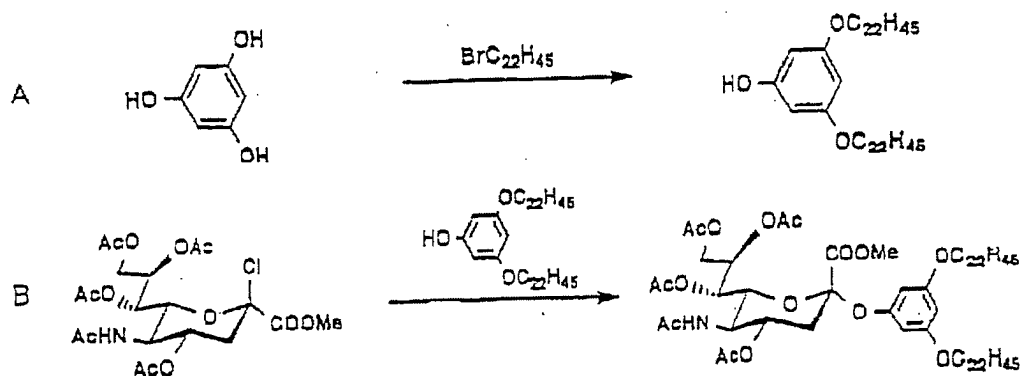
Beispiel 31



Beispiel 32



Beispiel 33

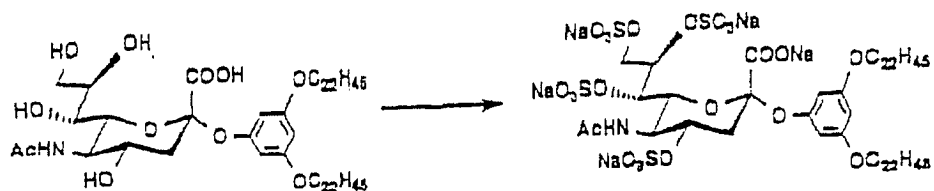


Beispiel 34



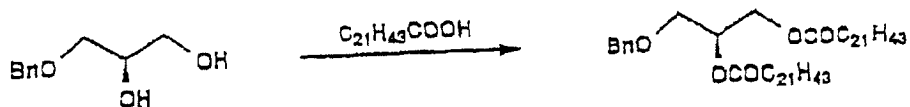
Fig. 9

Beispiel 35

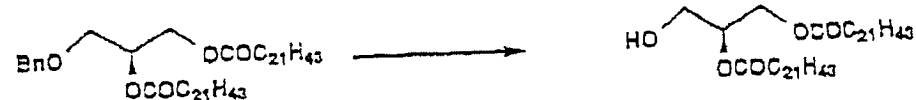


Beispiel 36

A



B



C

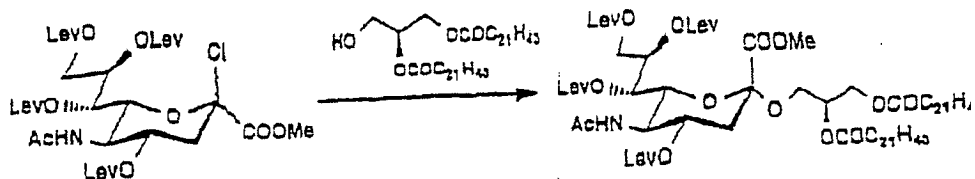
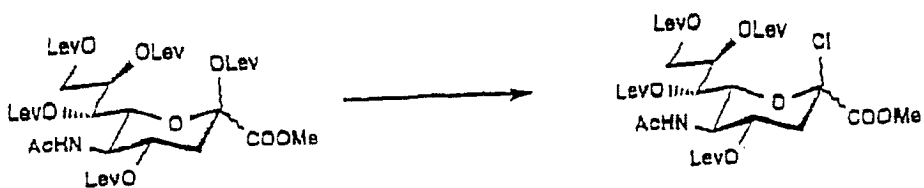
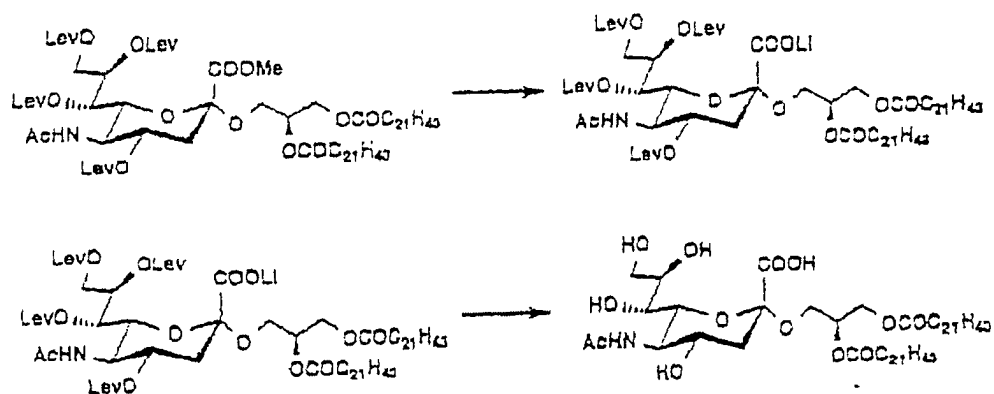
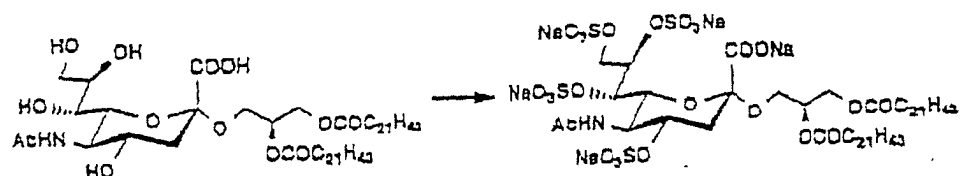


Fig. 10

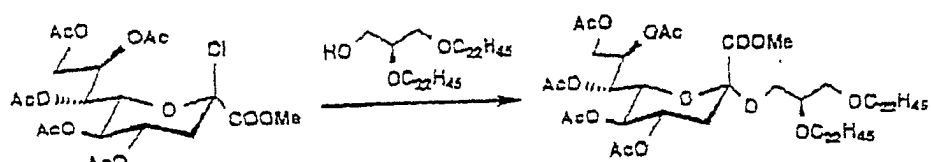
Beispiel 37



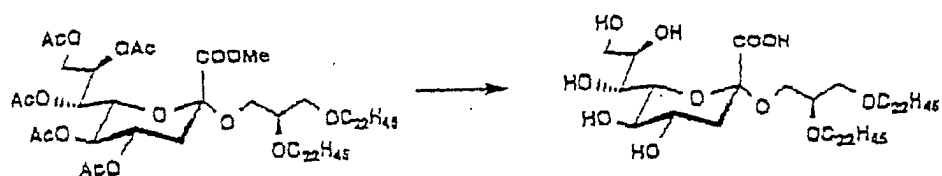
Beispiel 38



Beispiel 39



Beispiel 40



Beispiel 41

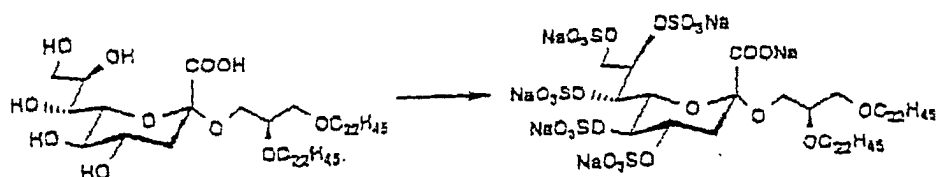
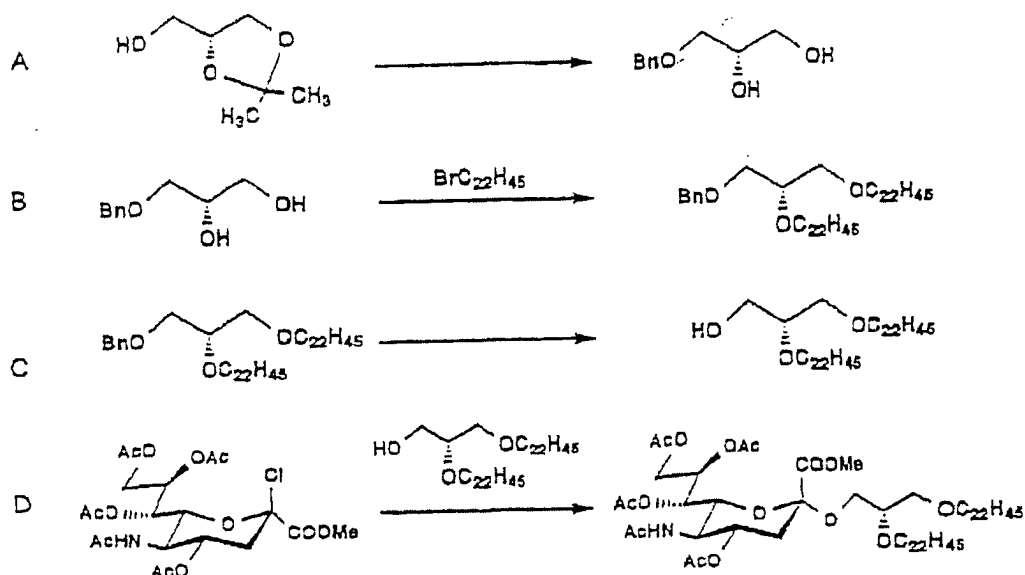
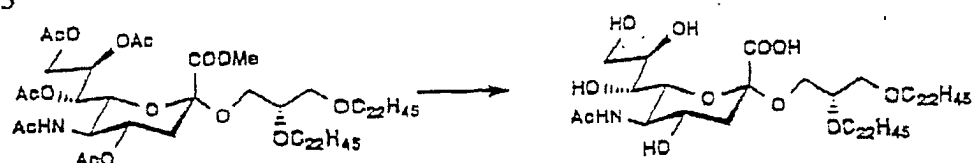


Fig. 11

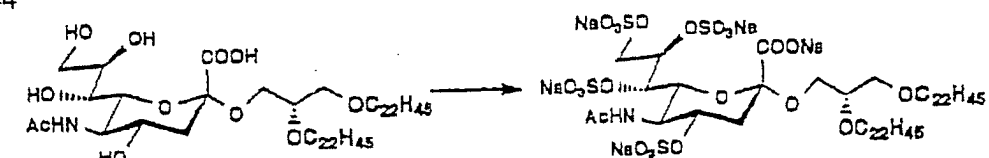
Beispiel 42



Beispiel 43



Beispiel 44



Beispiel 45

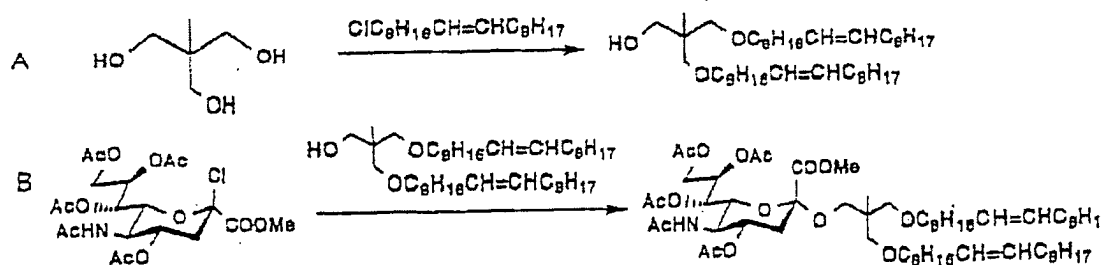
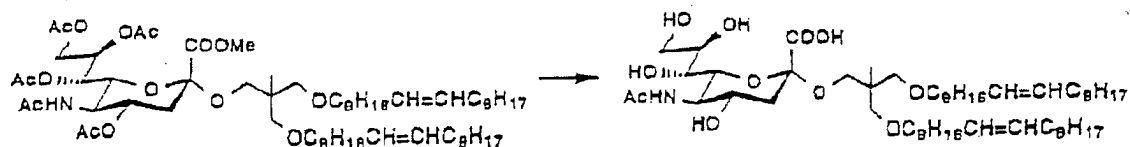
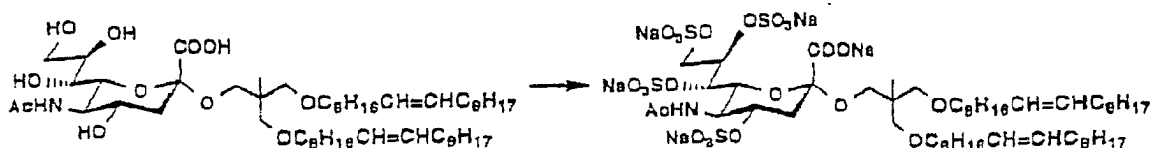


Fig. 12

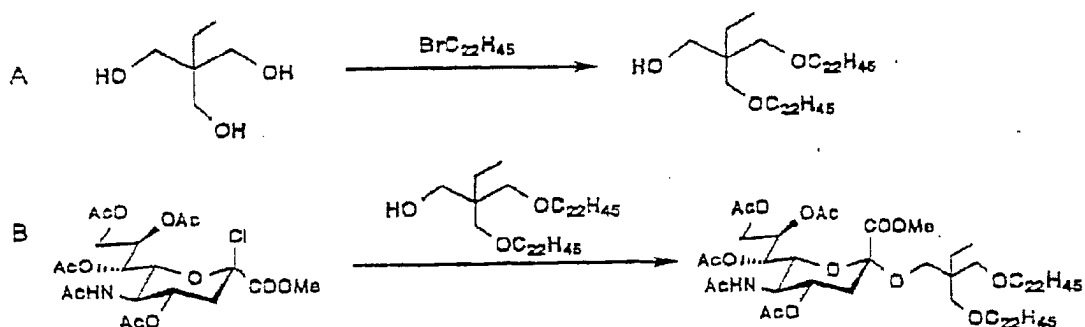
Beispiel 46



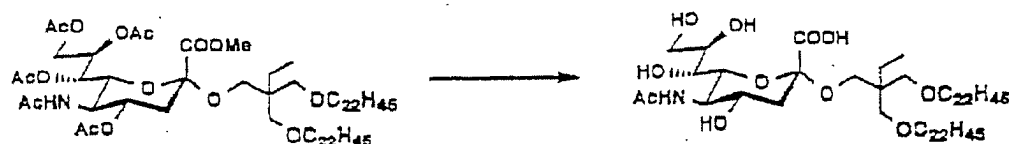
Beispiel 47



Beispiel 48



Beispiel 49



Beispiel 50



Beispiel 51

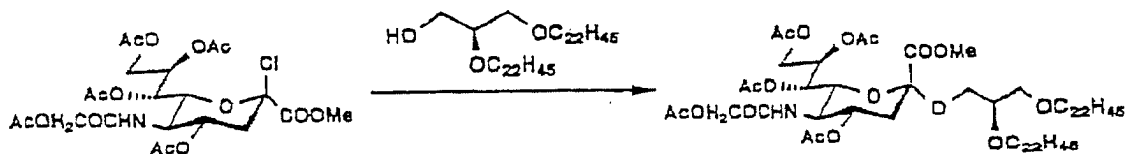
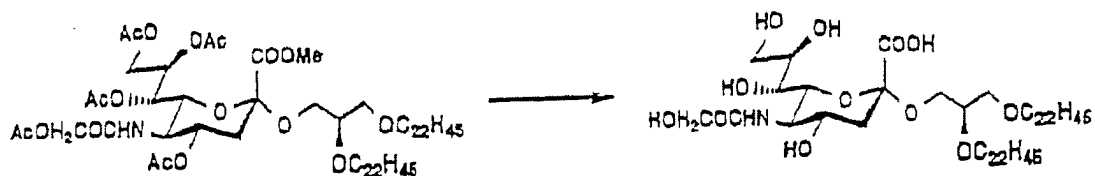
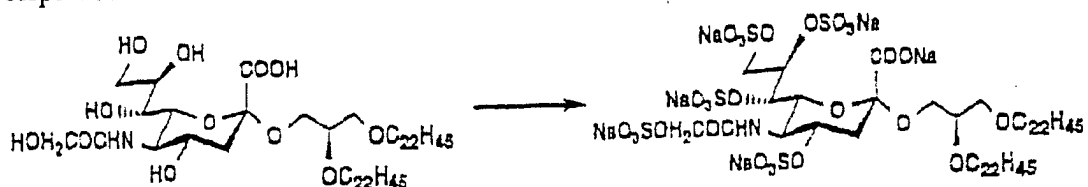


Fig. 13

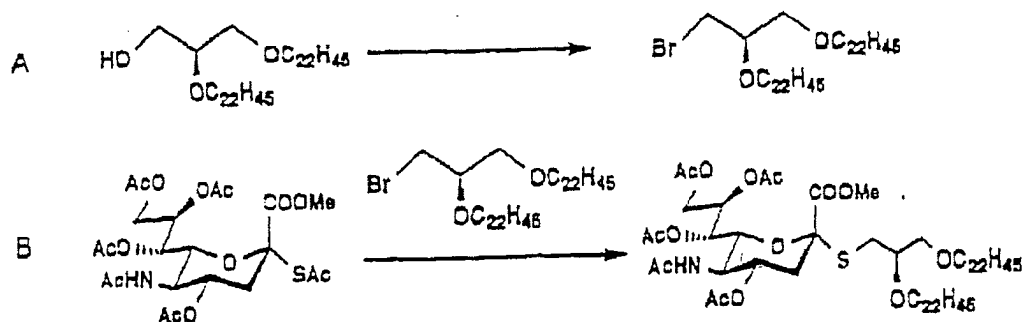
Beispiel 52



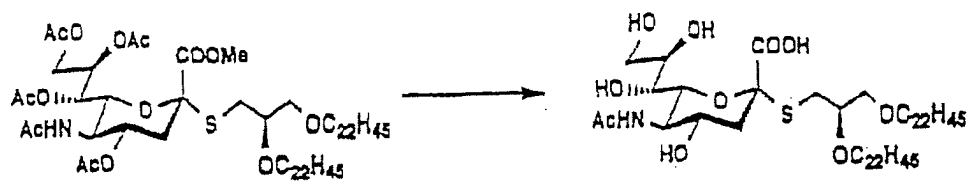
Beispiel 53



Beispiel 54



Beispiel 55



Beispiel 56

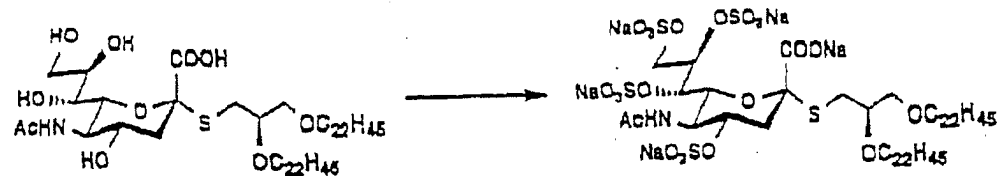
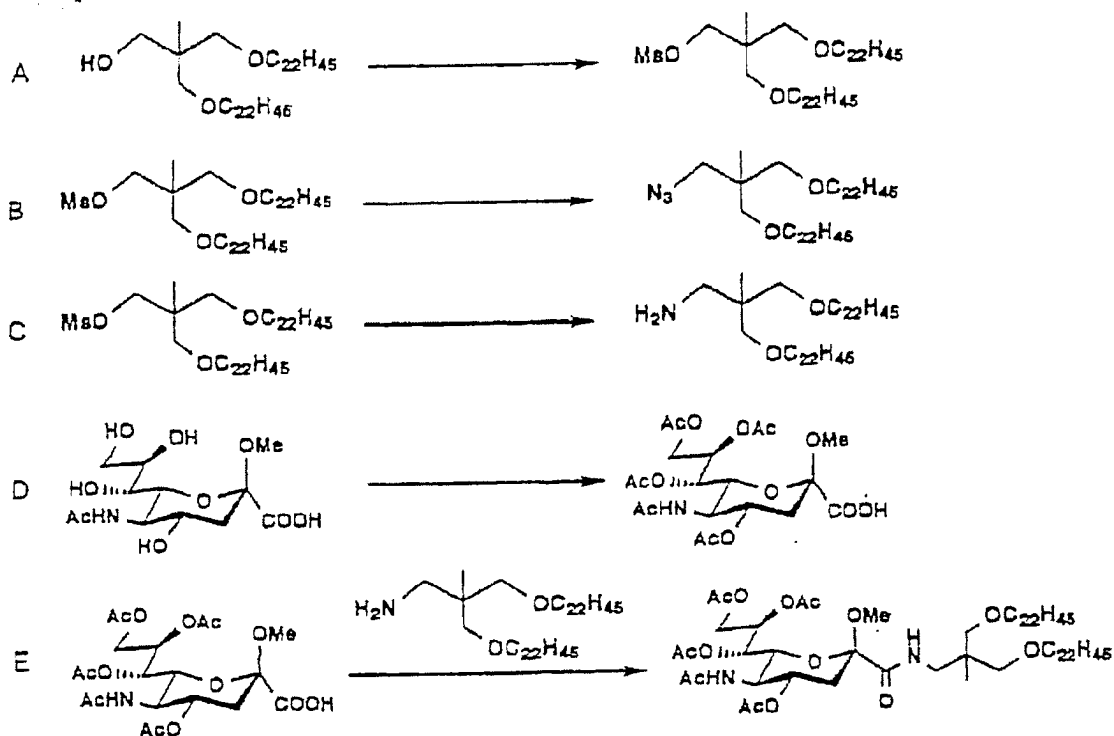


Fig. 14

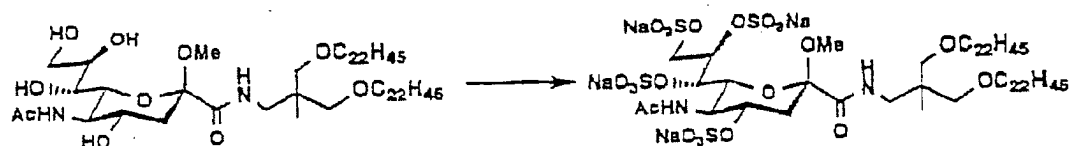
Beispiel 57



Beispiel 58



Beispiel 59



Beispiel 60

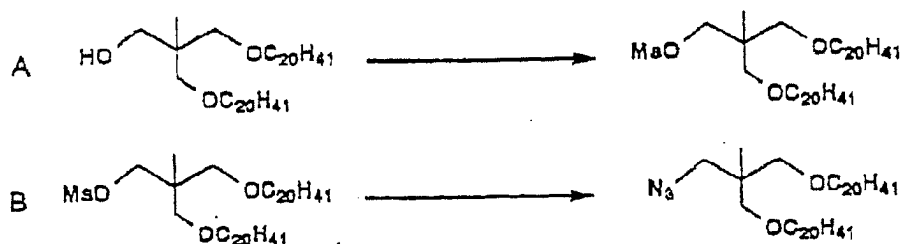
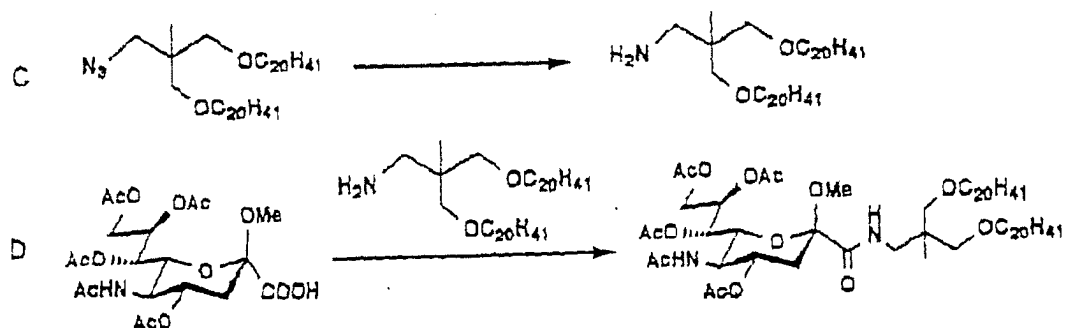
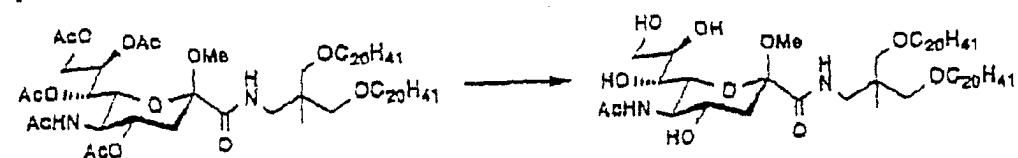


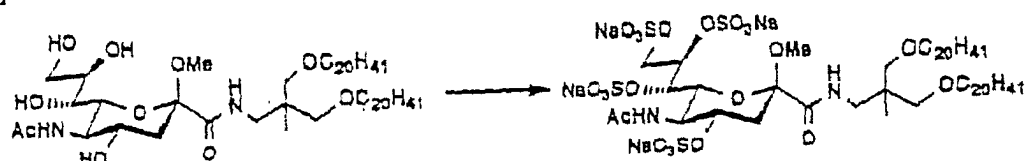
Fig. 15



Beispiel 61



Beispiel 62



Beispiel 63

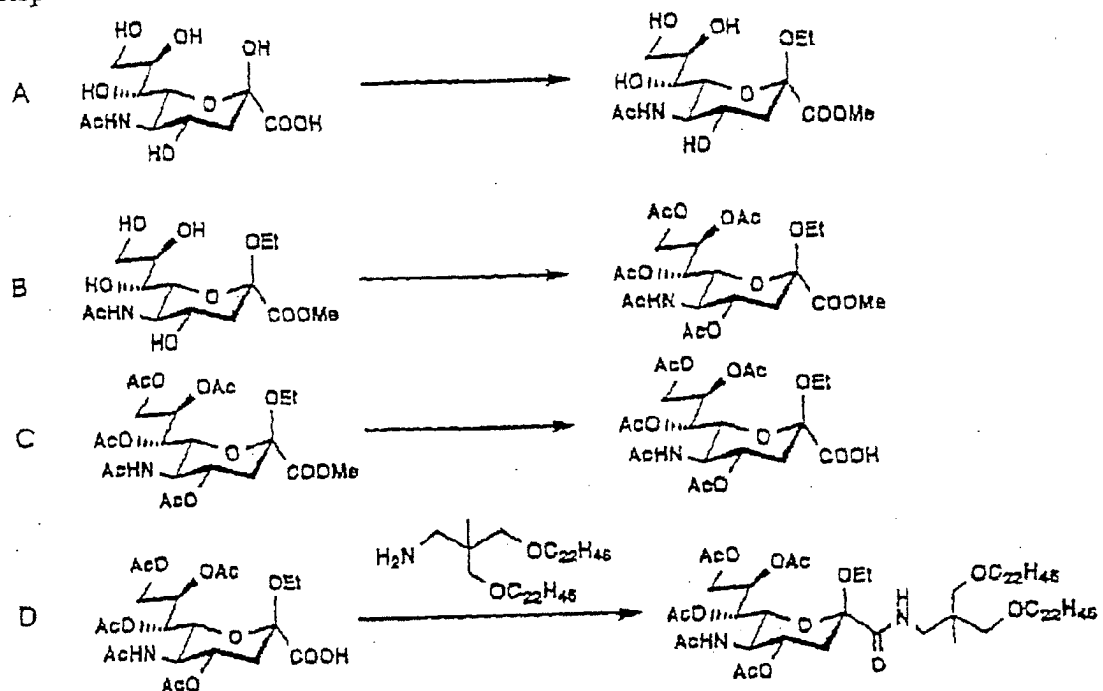
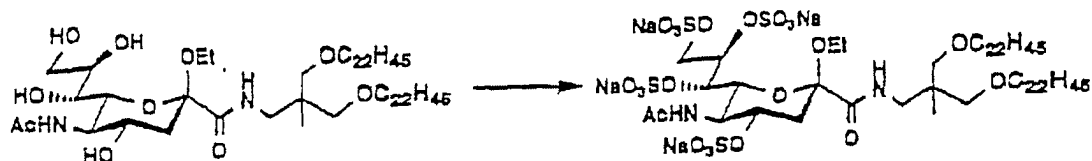


Fig. 16

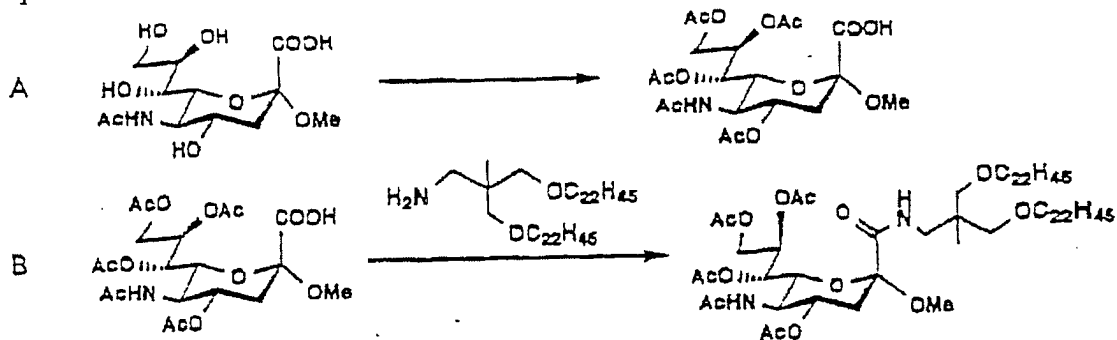
Beispiel 64



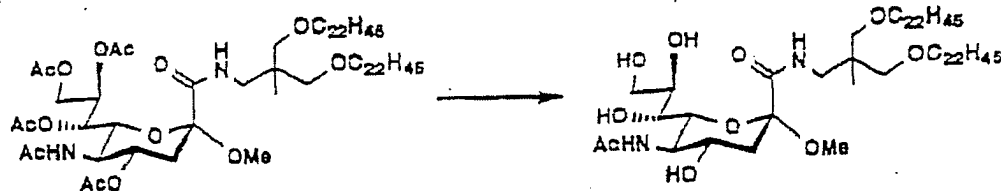
Beispiel 65



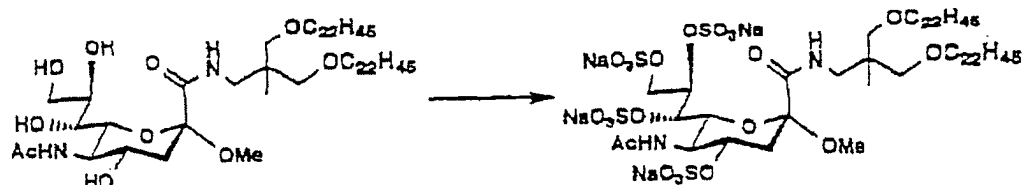
Beispiel 66



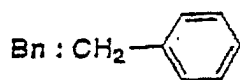
Beispiel 67



Beispiel 68



Abkürzungen



Ac : CH_3CO

Ms : CH_3SO_2

Lev : $\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$