



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 698 25 271 T2 2005.07.28

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 0 983 286 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 698 25 271.3

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/US98/09385

(96) Europäisches Aktenzeichen: 98 922 138.7

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 98/050399

(86) PCT-Anmeldetag: 07.05.1998

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 12.11.1998

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 08.03.2000

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 28.07.2004

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 28.07.2005

(51) Int Cl.⁷: C07H 15/04
A61K 31/70

(30) Unionspriorität:

853826 08.05.1997 US

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(73) Patentinhaber:

Corixa Corp., Seattle, Wash., US

(72) Erfinder:

JOHNSON, A., David, Hamilton, US; SOWELL,
Gregory, C., Hamilton, US

(74) Vertreter:

Koepke & Partner Patentanwälte, 80538 München

(54) Bezeichnung: AMINOALKYL-GLUCOSAMIN-PHOSPHAT-VERBINDUNGEN UND IHRER VERWENDUNG ALS
ADJUVANTEN UND IMMUNOEFFEKTOREN

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 eingelebt, 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

[0001] Die humorale Immunität und die zellvermittelte Immunität sind die beiden Hauptzweige der Immunantwort von Säugern. Die humorale Immunität schließt die Bildung von Antikörpern auf fremde Antigene ein. Antikörper werden von B-Lymphozyten gebildet. Die zellvermittelte Immunität schließt die Aktivierung von T-Lymphozyten ein, die entweder auf infizierte Zellen wirken, die fremde Antigene tragen, oder andere Zellen stimulieren, die auf infizierte Zellen wirken. Beide Zweige des Säugetierimmunsystems sind bei der Bekämpfung von Krankheiten wichtig. Die humorale Immunität ist die Hauptvariante zur Bekämpfung bakterieller Pathogene. Im Fall einer viralen Erkrankung scheint die Induktion cytotoxischer T-Lymphozyten (CTLs) entscheidend für die schützende Immunität. Ein effektives Vakzin stimuliert beide Zweige des Immunsystems, um gegen Krankheiten zu schützen.

[0002] Vakzine präsentieren einem Wirt fremde Antigene von Krankheiten verursachenden Agentien, so dass der Wirt eine schützende Immunantwort bereitstellen kann. Vakzin-Antigene werden oftmals getötet oder abgeschwächte Formen der Mikroben verursachen die Krankheit. Die Anwesenheit von nicht essentiellen Komponenten und Antigenen in diesen getöteten oder abgeschwächten Vakzinen hat zu beträchtlichen Anstrengungen geführt, um Vakzinkomponenten zu verbessern einschließlich der Entwicklung von gut definierten synthetischen Antigenen unter Verwendung chemischer und rekombinanter Techniken. Die Weiterentwicklung und Vereinfachung mikrobieller Vakzine hat jedoch zum gleichzeitigen Verlust der Wirksamkeit geführt. Synthetische Antigene mit niedrigem Molekulargewicht sind selbst nicht besonders immunogen, obgleich mit ihnen potentiell schädliche Verunreinigungen vermieden werden. Diese Beobachtungen haben die Forscher dazu veranlasst, Adjuvantien zu Vakzinzubereitungen hinzuzufügen, um die Aktivität von weiterentwickelten Vakzinkomponenten zu verstärken.

[0003] Gegenwärtig ist das einzige in den Vereinigten Staaten lizenzierte Adjuvans Alum, eine Gruppe von Aluminiumsalzen (z.B. Aluminiumhydroxid, Aluminiumphosphat), in dem Vakzinantigene formuliert sind. Teilchenartige Träger wie Alum dienen dazu, die Aufnahme, Verarbeitung und Präsentation von löslichen Antigenen durch Makrophagen zu fördern. Alum ist jedoch nicht ohne Nebenwirkungen und erhöht lediglich die humorale (Antikörper-) Immunität.

[0004] Ein effektives Adjuvans verstärkt sowohl die humorale Immunantwort als auch die celluläre Immunantwort in vakzinierter Tieren. Des Weiteren muss ein Adjuvans die natürliche Immunantwort eines Wirts verstärken und darf die Situation des Wirtsvermögens nicht verschlimmern. Ein gut definiertes synthetisches Adjuvans, das frei von Fremdmaterialien ist sowie stabil und einfach hergestellt werden kann, würde diese Eigenschaften bereitstellen. Verbindungen, die hergestellt worden sind und auf ihre Eignung als Adjuvans getestet wurden (Shimizu et al. 1985, Bulusu et al. 1992, Ikeda et al. 1993, Shimizu et al. 1994, Shimizu et al. 1995, Miyajima et al. 1996), haben jedoch oft toxische Eigenschaften, sind instabil und/oder haben keine substantiellen immunstimulierenden Effekte.

[0005] Eustache et al., Carbohydrate Research 251 (1994) 251–267 offenbart Glucosamine, die in der 2- und 3-Position mit Alkanoylresten (Alkansäureresten) und in der 1-Position mit einer Lipidkette substituiert sind.

[0006] Die Entdeckung und Entwicklung effektiver Adjuvantien ist für die Verbesserung der Wirksamkeit und Sicherheit existierender Vakzine essentiell. Adjuvantien verleihen synthetischen Peptiden und Kohlenhydrat-Antigenen ausreichende Immunogenizität, um den Erfolg synthetischer Vakzine sicherzustellen. Es besteht ein dringendes Bedürfnis nach neuen Verbindungen, die potente immunmodulierende Effekte aufweisen.

Zusammenfassung der Erfindung

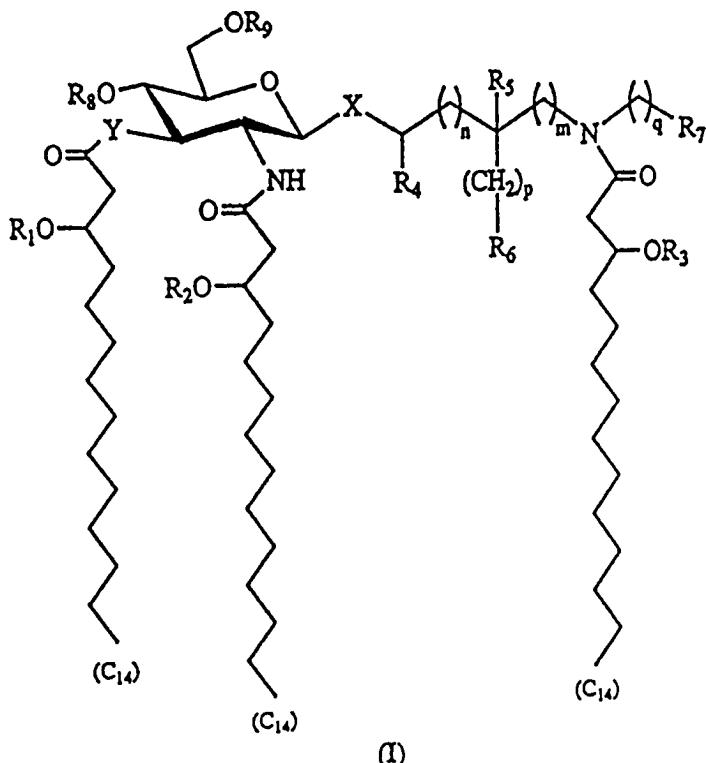
[0007] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind Aminoalkylglucosaminphosphat-Verbindungen (AGPs), die Adjuvantien und Immuneffektoren sind. Eine Aminoalkyl-(aglycon)-Gruppe ist glycosidisch an 2-Deoxy-2-amino- α -D-glucopyranose(glucosamin) gebunden und bildet die Basisstruktur der beanspruchten Moleküle. Die Verbindungen sind am Kohlenstoffatom 4 oder 6 des Glucosaminrings phosphoryliert. Ferner weisen die Verbindungen drei 3-Alkanoyloxyalkanoyl-Reste auf.

[0008] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind Immuneffektor-Moleküle, die zu einer vermehrten Antikörperproduktion in immunisierten Tieren führen, die die Cytokinproduktion stimulieren und Makrophagen aktivieren. Gemäß der vorliegenden Erfindung werden Verfahren zur Verwendung dieser Verbindungen als Ad-

juvantien und Immuneffektoren offenbart.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

[0009] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind Adjuvans- und Immuneffektor-Moleküle, die Amidoalkylglucosaminphosphate (AGPs) sind. Die Verbindungen umfassen 2-Deoxy-2-amino- α -D-glucopyranose (Glucosamin) in glycosidischer Verknüpfung mit einer Amidoalkyl-Gruppe (Aglycon-Gruppe). Die Verbindungen sind am Kohlenstoffatom 4 oder 6 des Glucosaminrings phosphoryliert und haben drei Alkanoyloxyalkanoyl-Reste. Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind im Allgemeinen durch Formel I beschrieben,



worin X ein Sauerstoff- oder ein Schwefelatom repräsentiert, Y ein Sauerstoffatom oder eine N H-Gruppe repräsentiert, „n“, „m“, „p“ und „q“ ganze Zahlen zwischen 0 und 6 sind, R₁, R₂ und R₃ Fettacyl-Reste mit 7 bis 16 Kohlenstoffatomen repräsentieren, R₄ und R₅ für Wasserstoff oder Methyl stehen, R₆ und R₇ für Wasserstoff, Hydroxy, Alkoxy, Phosphono, Phosphonooxy, Sulfo, Sulfooxy, Amino, Mercapto, Cyano, Nitro, Formyl oder Carboxy und Estern und Amiden davon stehen und R₈ und R₉ für Phosphono oder Wasserstoff stehen. Die Konfiguration des stereogenen Zentrums 3', an die die Fettacyl-Reste gebunden sind, ist R oder S, bevorzugt R. Die Stereochemie der Kohlenstoffatome, an die die Reste R₄ oder R₅ gebunden sind, kann R oder S sein. Alle Stereoisomere, beide Enantiomere und Diastereomere und Mischungen daraus werden als innerhalb des Schutzmangels der vorliegenden Erfindung angesehen.

[0010] Das Heteroatom X der Verbindungen der vorliegenden Erfindung kann Sauerstoff oder Schwefel sein. In einer bevorzugten Ausführungsform ist X Sauerstoff. Obgleich die Stabilität der Moleküle durch eine Substitution an X beeinflusst sein kann, wird nicht erwartet, dass sich die immunmodulierende Aktivität der Moleküle mit diesen Substitutionen ändert.

[0011] Die Anzahl der Kohlenstoffatome zwischen dem Heteroatom X und dem Aglycon-Stickstoffatom wird durch die Variablen „n“ und „m“ bestimmt. Die Variablen „n“ und „m“ können ganze Zahlen zwischen 0 und 6 sein. In einer bevorzugten Ausführungsform ist die Gesamtzahl der Kohlenstoffatome zwischen dem Heteroatom X und dem Aglycon-Stickstoffatom von etwa 2 bis etwa 6 und am meisten bevorzugt von etwa 2 bis etwa 4.

[0012] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind Amidoalkylglucosamin-Verbindungen, die phosphoryliert sind. Die Verbindungen können an der 4-Position oder an der 6-Position (R₆ oder R₉) des Glucosaminrings phosphoryliert sein und sind am effektivsten, wenn zumindest eine dieser Positionen phosphoryliert ist. In einer bevorzugten Ausführungsform steht R₈ für Phosphono und R₉ für Wasserstoff.

[0013] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind hexaacyliert, das heißt, sie enthalten eine Gesamt-

zahl von sechs Fettsäureresten. Der Aminoalkylglucosamin-Teil ist an der 2-Amino-Gruppe und der 3-Hydroxy-Gruppe der Glucosamineinheit und an der Amino-Gruppe der Aglyconeinheit mit 3-Hydroxyalkanoyl-Resten acyliert. In Formel I sind diese drei Positionen mit 3-Hydroxytetradecanoyl-Resten acyliert. Die 3-Hydroxytetradecanoyl-Reste sind wiederum mit Fettsäureresten (R_1 – R_3) substituiert, unter der Maßgabe, dass insgesamt drei 3-Alkanoyloxytetradecanoyl-Reste oder sechs Fettsäuregruppen vorliegen.

[0014] Hinsichtlich der Kettenlänge können die Fettsäurereste R_1 – R_3 von 7 bis 16 Kohlenstoffatomen aufweisen. Bevorzugt weisen die Reste R_1 – R_3 9 bis 14 Kohlenstoffatome auf. Die Kettenlänge dieser Fettsäuren kann gleich oder unterschiedlich sein. Obgleich nur normale Fettsäuren beschrieben sind, wird erwartet, dass ungesättigte Fettsäuren (d.h. Fettsäuren mit Doppelbindungen oder Dreifachbindungen), die die Verbindungen der vorliegenden Erfindung an R_1 – R_3 substituieren, biologisch aktive Moleküle hervorbringen. Ferner ist nicht zu erwarten, dass leichte Modifikationen in der Kettenmenge der 3-Hydroxyalkanoyl-Reste die biologische Aktivität in dramatischer Weise beeinflussen.

[0015] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind Adjuvantien und Immuneffektoren, die die Bildung von Antikörpern in immunisierten Tieren erhöhen, die Produktion von Cytokinen stimulieren und eine zellvermittelte Immunantwort einschließlich einer cytotoxischen T-Lymphozyten-Antwort stimulieren. In den Verfahren zur Auslösung der Immunantwort eines Individuums können die Verbindungen der vorliegenden Erfindung mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger zur Injektion oder zur Nahrungsaufnahme formuliert sein. In der vorliegenden Beschreibung und den Ansprüchen wird unter der Bezeichnung „pharmazeutisch annehmbarer Träger“ ein Medium verstanden, das die immunmodulatorische Aktivität des aktiven Inhaltsstoffs nicht beeinträchtigt und nicht toxisch für den Patienten ist, dem er verabreicht wird. Pharmazeutisch annehmbare Träger umfassen Öl-in-Wasser Emulsionen oder Wasser-in-Öl Emulsionen, wässrige Zubereitungen, Liposome, Mikrokugeln und Mikrosome. Formulierungen der Verbindungen der vorliegenden Erfindung, die parenteral, d.h. intraperitoneal, subkutan oder intramuskulär verabreicht werden können, schließen die folgenden bevorzugten Träger ein. Beispiele von bevorzugten Trägern zur subkutanen Verwendung umfassen eine phosphatgepufferte Salzlösung (PBS, phosphate buffered saline) und eine 0,01 bis 0,1 %-ige Lösung von Triethanolamin in Wasser gemäß dem Amerikanischen Arzneibuch (United States Pharmacopeia, sogenanntes USP-Wasser) zur Injektion. Geeignete Träger zur intramuskulären Injektion umfassen 10 %-iges USP-Ethanol, 40 %-iges Propylenglycol und als Rest eine annehmbare isotonische Lösung wie beispielsweise 5 %-ige Dextrose. Beispiele bevorzugter Träger zur intravenösen Verwendung umfassen 10 %-iges USP-Ethanol, 40 %-iges USP-Propylenglycol und als Rest USP-Wasser zur Injektion. Ein weiterer annehmbarer Träger umfasst 10 %-iges USP-Ethanol und USP-Wasser zur Injektion; noch ein weiterer annehmbarer Träger ist 0,01 bis 0,1 %-iges Triethanolamin in USP-Wasser zur Injektion. Pharmazeutisch annehmbare parenterale Lösungsmittel sind der gestalt, dass sie eine Lösung oder Dispersion bereitstellen, und können durch einen 5 Mikron-Filter gefiltert werden, ohne die aktiven Inhaltsstoffe zu entfernen.

[0016] Beispiele von Trägern zur Verabreichung über mucosale Oberflächen hängen von dem speziellen Weg ab. Wenn oral verabreicht wird, sind Beispiele für Träger Mannitol, Stärke, Lactose, Magnesiumstearat, Natriumsaccharid, Cellulose, Magnesiumcarbonat in pharmazeutischer Qualität und ähnliche Verbindungen, wobei Mannitol bevorzugt ist. Zur intranasalen Verabreichung können Polyethylenglycol oder Glycole, Sucrose und/oder Methylcellulose und Konservierungsmittel wie beispielsweise Benzalkoniumchlorid und EDTA verwendet werden, wobei Polyethylenglycole bevorzugt sind und zur Verabreichung durch Inhalation sind geeignete Träger Polyethylenglycol oder Glycole, Methylcellulose, Dispersionsmittel und Konservierungsmittel, wobei Polyethylenglycole bevorzugt sind.

[0017] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung werden einem Individuum in „einer wirksamen Menge“ verabreicht, um die individuelle Immunantwort auszulösen oder zu erhöhen. In der vorliegenden Beschreibung und den Ansprüchen ist „eine wirksame Menge“ die Menge, die eine Antwort über und oberhalb des Vehikels, das heißt des wirkungslosen Stoffs, oder der negativen Kontrolle zeigt. Die genaue Dosis der Verbindungen der vorliegenden Erfindung, die dem Patienten zu verabreichen ist, wird von den im Einzelfall verwendeten AGP, dem Verabreichungsweg, der pharmazeutischen Zubereitung und dem Patienten abhängen. Basierend auf einer Verabreichung bei einem typischen 70 kg schweren erwachsenen Patienten ist beispielsweise bei subkutaner Verabreichung zur Erhöhung der Immunantwort die Menge an verwendetem AGP zwischen 1 bis etwa 250 Mikrogramm, bevorzugt etwa 25 bis etwa 50 Mikrogramm.

[0018] In Vakzinzubereitungen werden AGPs der vorliegenden Erfindung einem warmblütigen Tier, einschließlich Menschen, mit einem Antigen verabreicht. Die Menge des Antigens, das verabreicht wird, um eine erwünschte Antwort auszulösen, kann vom Fachmann einfach bestimmt werden und variiert mit der Art des verabreichten Antigens, dem Verabreichungsweg und dem Immunisierungszeitplan. Beispielsweise lösten 0,2

µg Tetanustoxoid, die zusammen mit den beanspruchten Verbindungen einer Maus subkutan in zwei um 21 Tage voneinander beabstandeten Immunisierungen verabreicht wurden, eine humorale Immunantwort auf das Antigen aus.

[0019] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung werden durch Kupplung eines N-acyloxyacylierten oder N-geschützten Aminoalkanols oder Aminoalkanthiols (Aglyconeinheit) mit einer geeignet geschützten und/oder 3-O-acyloxyacylierten Glucosamin-Einheit synthetisiert. In einem bevorzugten Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der vorliegenden Erfindung (Schema 1) wird ein N-(2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl(Troc))-geschütztes Glycosylhalogenid 1 ($Z = F, Cl, Br$) mit einem N-[(R)-3-n-Alkanoyloxytetradecanoyl]aminoalkanol oder Thiol 2, das R_6 und R_7 in geeignet geschützter Form aufweist, über eine Reaktion vom Koenigs-Knorr-Typ in Gegenwart von Quecksilber- oder Silbersalzen gekuppelt und das Glycosid-Intermediat 3 erhalten. Bevorzugt verfügt die Glucosamin-Einheit 1 über ein anomeres Chloridatom ($Z = Cl$) und der Kupplungskatalysator ist Silbertrifluormethansulfonat. Das Intermediat 3 kann ebenso durch Kupplung der Aglycon-Einheit 2 mit einem N-Troc-geschützten Glycosylacetat ($Z = OAc$) oder einem in verwandter Weise aktivierte Derivat in der Gegenwart einer Lewis-Säure wie beispielsweise Bortrifluorid-Etherat hergestellt werden. Der Ausdruck „aktiviert“ bedeutet, dass die Verbindung eine in geeigneter Weise ersetzbare Austrittsgruppe „Z“ am anomeren Zentrum der Glucosamin-Einheit aufweist. Die Glucosamin-Einheit 1 trägt einen (R)-3-n-Alkanoyloxytetradecanoyl-Rest in der 3-Position und geeignete Schutzgruppen an den 6-Hydroxyl- und den 4-Phosphat-Gruppen. Typische Schutzgruppen für die Phosphat-Gruppe umfassen, sind aber nicht beschränkt auf, Phenyl, Benzyl und o-Xylyl. Die Phosphat-Gruppe ist bevorzugt mit zwei Phenyl-Gruppen geschützt. Die 6-Position kann temporär durch blockierende Gruppen, wie sie üblicherweise in der Zuckerchemie verwendet werden, geschützt werden, wie beispielsweise Silyl, Benzyl oder Benzyloxymethylether oder alternativ durch ein Alkylcarbonat. Die 6-Hydroxyl-Gruppe ist bevorzugt als 1,1-Dimethyl-2,2,2-trichlorethylcarbonat (TCBOC) geschützt.

[0020] Die Trichlorethyl-basierende(n) Schutzgruppe(n) wird (werden) in dem Koenigs-Knorr-Kupplungsprodukt 3 mit Zink entfernt und der Glucosamin-Stickstoff wird mit (R)-3-n-Alkanoyloxytetradecansäure 4 in der Gegenwart eines geeigneten Kupplungsreagens selektiv acyliert und so das hexaacylierte Derivat 5 erhalten. Die in 5 verbleibenden Schutzgruppen werden anschließend durch katalytische Hydrierung in Gegenwart eines Palladiumkatalysators oder eines Platinkatalysators oder durch andere geeignete Mittel abgespalten und die Verbindungen der Formel (I) erhalten.

[0021] Ein geeignetes Startmaterial für die Synthese des Glycosyl-Donors 1 ist 2-(Trimethylsilyl)ethyl-2-amino-2-deoxy-4,6-O-isopropyliden-β-D-glucopyranosid, das unter Verwendung veröffentlichter Methoden aus kommerziell erhältlichem D-Glucosamin-hydrochlorid hergestellt werden kann. Die Umwandlung des Startmaterials 2-(Trimethylsilyl)ethylglycosids kann mit den aus dem Stand der Technik bekannten Verfahren oder Modifikationen davon, die in der vorliegenden Beschreibung und den Ansprüchen beschrieben sind, erreicht werden. Die Aglycon-Einheit 2 kann hergestellt werden durch N-Acyloxyacylierung von kommerziell erhältlichen Startmaterialien mit einer geeigneten (R)-3-n-Alkanoyloxytetradecansäure 4 oder durch N-Acyloxyacylierung von Startmaterialien, die mit Hilfe von in der chemischen Literatur bekannten Verfahren erhalten werden können. Alternativ kann der N-Acyloxyacyl-Rest in Verbindung 2 mit einer geeigneten Aminschutzgruppe substituiert werden, die im Anschluss an die Kupplungsreaktion entfernt wird, wie es beispielsweise unten in der zweiten bevorzugten Ausführungsform beschrieben ist.

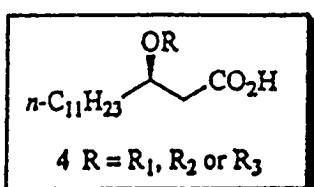
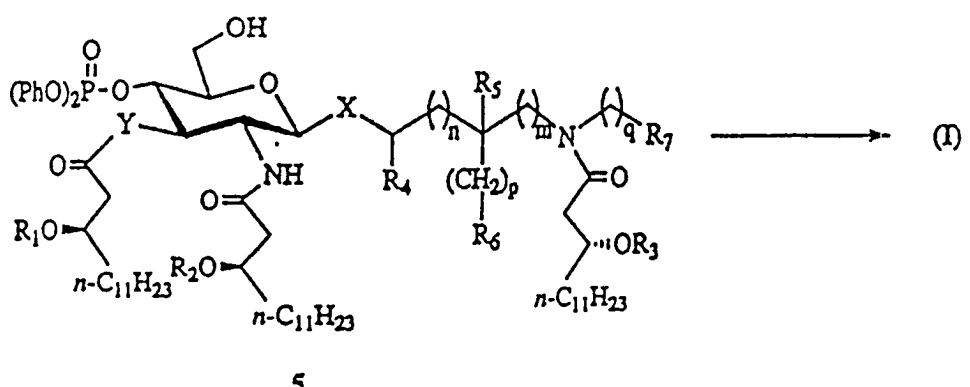
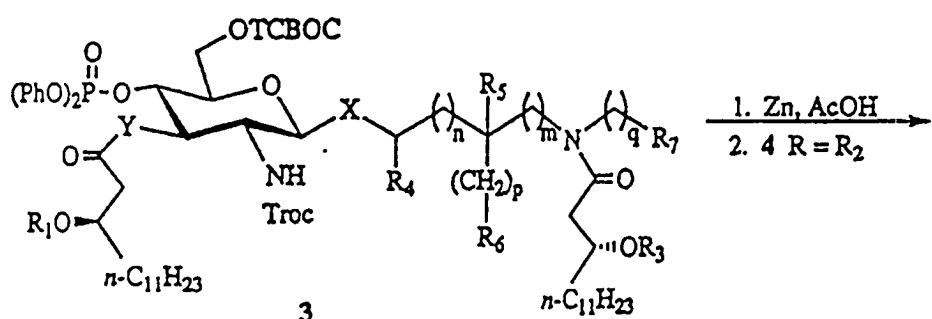
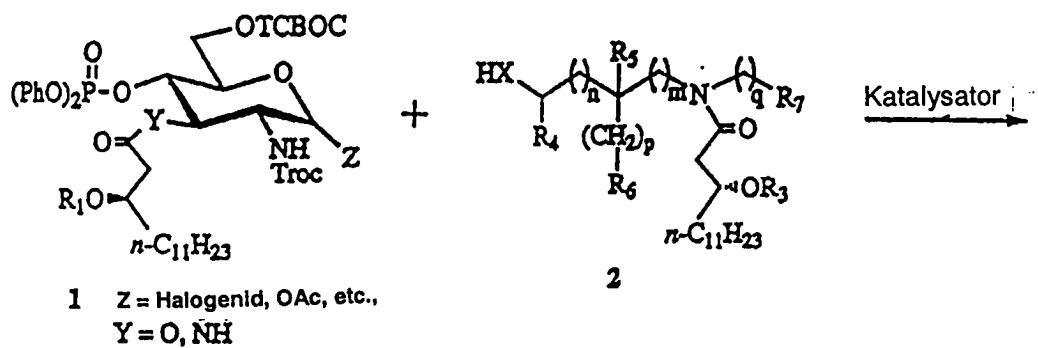
[0022] In einem zweiten bevorzugten Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der vorliegenden Erfindung (Schema 2) wird die Einführung der (R)-3-n-Alkanoyloxytetradecanoyl- und Phosphat-Gruppen in die Glucosamin- und Aglycon-Einheiten im Anschluss an die Glycosylierungs-Reaktion (Kupplungs-Reaktion) unter Verwendung von zur chemischen Differenzierung der vorliegenden Amino- und Hydroxyl-Gruppen geeigneten N- und O-Schutzgruppen durchgeführt. Bevorzugt wird der N-Trocgeschützte Glycosyl-Donor 6 mit einem N-Allyloxycarbonyl(AOC)-geschützten Aminoalkanol oder Thiol 7 in Gegenwart eines geeigneten Katalysators gekuppelt, um das Aminoalkyl-β-glycosid 8 zu erhalten. Am meisten bevorzugt ist es, dass der Glycosyl-Donor 6 über eine anomere Acetoxy-Gruppe ($Z = OAc$) verfügt und der Kupplungskatalysator Bortrifluorid-Etherat ist. Andere N-Schutzgruppen für die Aglycon-Anuno-Gruppe umfassen, sind aber nicht beschränkt auf, für den Fachmann offensichtliche, üblicherweise verwendete Carbamate, wie zum Beispiel t-Butyl (t-BOC), Benzyl (Cbz), 2,2,2-Trichlorethyl (Troc) und 9-Fluorenylmethyl (Fmoc).

[0023] Die baseninduzierte Spaltung der Acetat-Gruppen im Kupplungsprodukt 8 und die Bildung eines 4,6-Acetonits unter im Stand der Technik bekannten Standardbedingungen liefert das Intermediat 9. Die 3-O-Acylierung von 9 mit (R)-3-n-Alkanoyloxytetradecansäure 4, gefolgt von einer Palladium(0)-vermittelten Entfernung der Aglycon-N-AOC-Gruppe und der N-Acylierung mit (R)-3-n-Alkanoyloxytetradecansäure 4 lie-

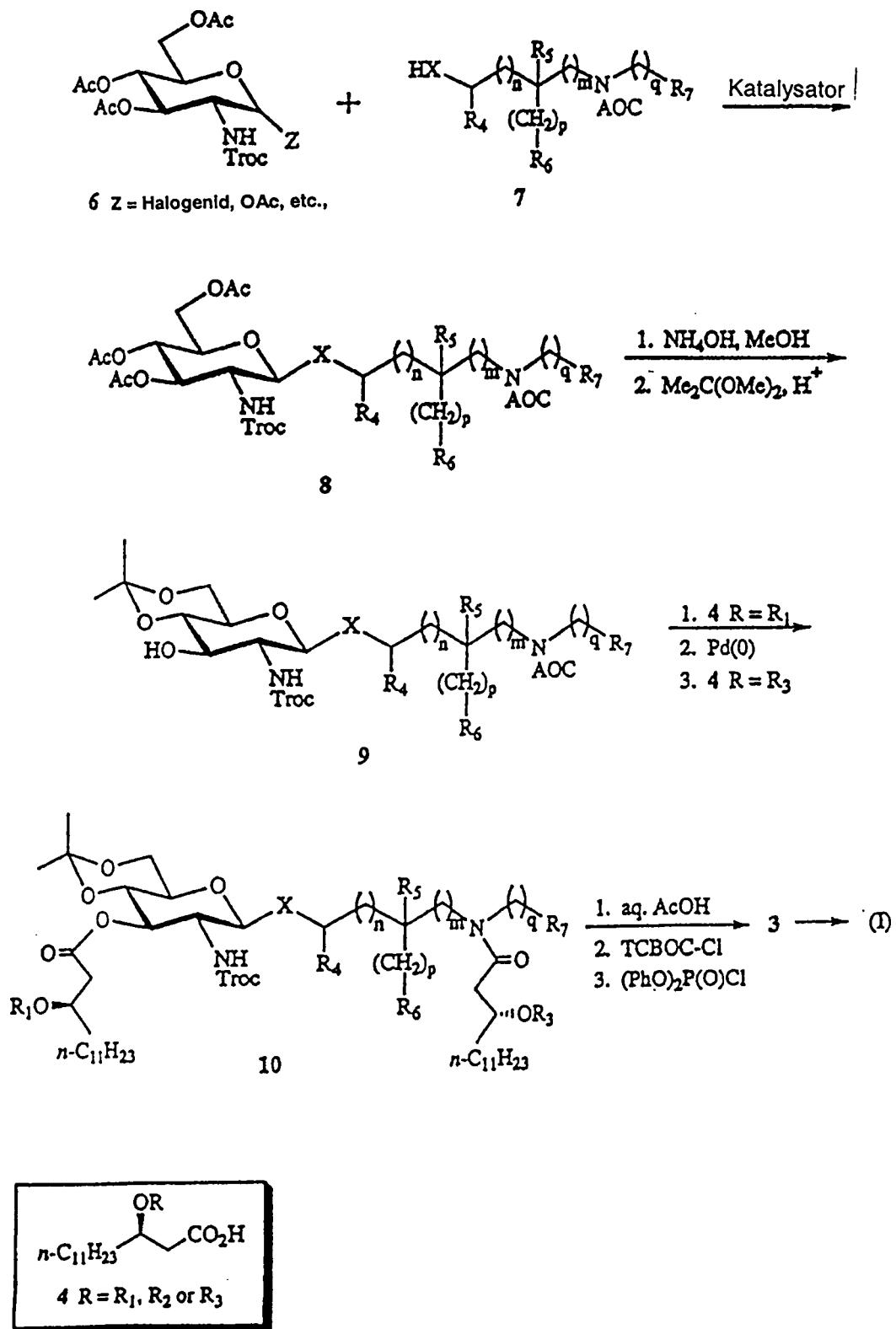
fert das Intermediat 10. Die Acetonit-Hydrolyse und Funktionalisierung der 4- und 6-Position, wie in der vorliegenden Beschreibung beschrieben, zur Herstellung des Glycosyl-Donors 1 liefert das Intermediat 3 (Y = O), das anschließend wie in Schema 1 gezeigt weiterverarbeitet wird und die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) liefert.

[0024] Die vorliegende Erfindung wird anhand der folgenden nicht-limitierenden Beispiele und Test-Beispiele weiter beschrieben, die lediglich zum Zwecke der Veranschaulichung angegeben sind. Es ist wichtig zu erwähnen, dass die Einführung der (R)-3-n-Alkanoyloxytetradecanoyl-Gruppen und der Phosphat-Gruppe(n) in die Glucosamin-Einheiten und Aglycon-Einheiten nicht notwendigerweise in der in den Schemata 1 und 2 angegebenen oder in den unten aufgeführten Beispielen beschriebenen Reihenfolge durchgeführt werden muss.

Schema 1



Schema 2



[0025] Die Beispiele 1 bis 29 beschreiben Verfahren zur Herstellung der AGP-Verbindungen der vorliegenden Erfindung. Die Test-Beispiele 1 bis 7 beschreiben Assays, die durchgeführt wurden, um die Immungenitität dieser Verbindungen zu bestimmen. In Tabelle 1 sind die chemischen Zusammensetzungen und die experimentellen Referenznummern für jede Verbindung dieser Beispiele aufgelistet.

Tabelle 1

Beispiel	Ref.-Nr.	R ₁ , R ₃	N	P	R ₆	q	R ₇
1	-	-	-	-	-	-	-
2	B1*	<i>n</i> -C ₁₃ H ₂₇ CO	0	1	OH	0	H
3	B2**	<i>n</i> -C ₁₃ H ₂₇ CO	0	1	OH	0	H
4	B3	<i>n</i> -C ₁₁ H ₂₃ CO	0	1	OH	0	H
5	B4	<i>n</i> -C ₁₀ H ₂₁ CO	0	1	OH	0	H
6	B5	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ CO	0	1	OH	0	H
7	B6***	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ CO	0	1	OH	0	H
8	B7	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ CO	0	1	OH	0	H
9	B8	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ CO	0	1	OH	0	H
10	B9	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ CO	1	1	OH	0	H
11	B10	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ CO	0	2	OH	0	H
12	B11	<i>n</i> -C ₁₃ H ₂₇ CO	0	0	CO ₂ H	0	H
13	B12	<i>n</i> -C ₁₁ H ₂₃ CO	0	0	CO ₂ H	0	H
14	B13	<i>n</i> -C ₁₀ H ₂₁ CO	0	0	CO ₂ H	0	H
15	B14**	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ CO	0	0	CO ₂ H	0	H
16	B15*	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ CO	0	0	CO ₂ H	0	H

Fortsetzung Tabelle 1

Beispiel	Ref.-Nr.	R ₁ -R ₃	R ₄ -R ₅	N	P	R ₆	q	R ₇
17	B16	n-C ₈ H ₁₇ CO	0	0	CO ₂ H	0		H
18	B17	n-C ₇ H ₁₅ CO	0	0	CO ₂ H	0		H
19	B18	n-C ₆ H ₁₃ CO	0	0	CO ₂ H	0		H
20	B19	n-C ₁₃ H ₂₇ CO	0	0	H	0		H
21	B20	n-C ₉ H ₁₉ CO	0	0	H	0		H
22	B21	n-C ₁₃ H ₂₇ CO	1	0	H	0		H
23	B22	n-C ₁₃ H ₂₇ CO	2	0	H	0		H
24	B23	n-C ₁₃ H ₂₇ CO	4	0	H	0		H
25	B24	n-C ₁₃ H ₂₇ CO	0	0	CONH ₂	0		H
26	B25	n-C ₉ H ₁₉ CO	0	0	CONH ₂	0		H
27	B26	n-C ₁₃ H ₂₇ CO	0	0	CO ₂ Me	0		H
28	B27	n-C ₁₃ H ₂₇ CO	0	0	H	1		CO ₂ H
29	B28	n-C ₉ H ₁₉ CO	1	0	H	1		CO ₂ H

In allen gezeigten Beispielen: X = Y = O; R₄ = R₅ = H; m = 0; R₈ = Phosphono; R₉ = H.

* Die Stereochemie des Kohlenstoffatoms, an das R₅ gebunden ist, ist S.

** Die Stereochemie des Kohlenstoffatoms, an das R₅ gebunden ist, ist R.

*** R₈ steht für H und R₉ steht für Phosphono.

BEISPIEL 1

Herstellung der (R)-3-n-Alkanoyloxytetradecansäuren (4).

- (1) Eine Lösung von 3-Oxotetradecansäuremethylester (Methyl-3-oxotetradecanoat) (19 g, 0,074 mol) in

McOH (100 mL) wurde durch Spülen mit Argon für 15 min entgast. Der Katalysator $[(R)\text{-Ru}(\text{Binap})\text{Cl}]_2\text{-NEt}_3$ (0,187 g, 0,111 mmol) und 2 N wässriger HCl (0,5 mL) wurden hinzugefügt und die resultierende Mischung wurde bei 60 psig und 40 bis 50°C für 18 h hydriert. Die Reaktionsmischung wurde mit Hexanen (250 mL) verdünnt, durch eine kurze Kieselgelsäule gefiltert und eingeengt. Das Rohprodukt wurde in Tetrahydrofuran gelöst (THF; 200 mL), mit 2,4 N wässrigem LiOH (83 mL, 0,2 mol) behandelt und bei Raumtemperatur für 4 h kräftig gerührt. Die resultierende Aufschämmung wurde zwischen Ether (200 mL) und 1 N wässriger HCl (200 mL) aufgeteilt und die Phasen voneinander getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Ether (100 mL) extrahiert und die kombinierten Etherextrakte über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Die rohe Hydroxysäure wurde in heißem Acetonitril gelöst (250 mL), mit Dicyclohexylamin (DCHA; 17 mL, 0,085 mol) behandelt und bei 60°C für 1 h gerührt. Das unter Kühlung kristallisierte Produkt wurde gesammelt und aus Acetonitril (650 mL) rekristallisiert und so 28,6 g (91 %) Dicyclohexylammonium-(R)-3-hydroxytetradecanoat als farbloser Feststoff erhalten: Smp 94–95°C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 0,88 ($\sim\text{t}$, 3 H, $J \sim 6,5$ Hz), 1,05–1,58 (m, 24 H), 1,65 (m, 2 H), 1,80 (m, 4 H), 2,01 (br d, 4 H), 2,18 (dd, 1 H, $J = 15,7, 9,4$ Hz), 2,36 (dd, 1 H, $J = 15,7, 2,6$ Hz), 2,94 (m, 2 H), 3,84 (m, 1 H).

(2) Zu einer Mischung der oben unter Punkt (1) hergestellten Verbindung (50 g, 0,117 mol) und 2,4'-Dibromacetophenon (39 g, 0,14 mol) in EtOAc (2,3 L) wurde Triethylamin (19,6 mL, 0,14 mol) hinzugefügt und die resultierende Lösung wurde bei Raumtemperatur für 18 h gerührt. Das gebildete voluminöse Präzipitat wurde gesammelt und warmem EtOAc (3×400 mL) aufgenommen. Die kombinierten aufgenommenen Phasen und das Filtrat wurden mit 1 M wässriger HCl und gesättigter wässriger NaCl gewaschen und getrocknet (Na_2SO_4). Die flüchtigen Komponenten wurden unter verminderter Druck entfernt, das erhaltene Rohprodukt aus EtOAc-Hexanen kristallisiert und 47,2 g (91 %) (R)-3-Hydroxytetradecansäure-p-bromphenylester als farbloser Feststoff erhalten: Smp 109–109,5°C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 0,88 ($\sim\text{t}$, 3 H, $J \sim 6,5$ Hz), 1,15–1,70 (m, 20 H), 2,56 (dd, 1 H, $J = 15,1, 9,1$ Hz), 2,69 (dd, 1 H, $J = 15,1, 2,9$ Hz), 3,27 (br s, 1 H), 4,12 (m, 1 H), 5,31 (d, 1 H, $J = 16,5$ Hz), 5,42 (d, 1 H, $J = 16,5$ Hz), 7,65 (d, 2 H, $J = 8,5$ Hz), 7,78 (d, 2 H, $J = 8,5$ Hz).

(3) Eine Lösung der oben unter Punkt (2) hergestellten Verbindung (4,6 g, 10,4 mmol) in CH_2Cl_2 (50 mL), die 4-Dimethylaminopyridin (0,12 g, 1,0 mmol) und Pyridin (5 mL, 62 mmol) enthielt, wurde bei Raumtemperatur mit Myristinsäurechlorid (3,1 mL; 11,4 mmol) behandelt. Nach Rühren für 5 h bei Raumtemperatur wurde McOH (0,5 mL) hinzugefügt und die Reaktionsmischung wurde eingeengt. Der Rückstand wurde zwischen Et_2O (150 mL) und kalter 10-%-iger wässriger HCl (50 mL) aufgeteilt und die Phasen wurden getrennt. Die Etherphase wurde über Natriumsulfat getrocknet, eingeengt und der erhaltene Rückstand wurde über eine kurze Kieselgelsäule mit 5 % EtOAc in Hexanen gereinigt. Der Diester wurde in AcOH (42 mL) aufgelöst und mit 3 gleichen Portionen Zinkstaub (~ 6 g, 90 mmol) bei 60°C über einen Zeitraum von 1 h behandelt. Nach einer weiteren Stunde bei 60°C wurde die abgekühlte Reaktionsmischung mit Ultraschall behandelt (5 min), durch Celite® filtriert und eingeengt. Der Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie an Kieselgel mit 10 % EtOAc-Hexanen gereinigt und 4,17 g (82 %) (R)-3-Tetradecanoxyloxytetradecansäure als farbloser Feststoff erhalten: Smp 28–29°C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 0,88 ($\sim\text{t}$, 6 H), 1,15–1,40 (m, 38 H), 1,50–1,70 (m, 4 H), 2,28 (t, 2 H, $J = 7,4$ Hz), 2,56 (dd, 1 H, $J = 15,9, 5,8$ Hz), 2,63 (dd, 1 H, $J = 15,9, 7,1$ Hz), 5,21 (m, 1 H).

(4) In der gleichen Weise wie in Beispiel 1-(3) beschrieben wurde die in Beispiel 1-(2) hergestellte Verbindung (2,5 g, 5,68 mmol) mit Laurinsäurechlorid (1,45 mL, 6,25 mmol) in Gegenwart von Pyridin (0,57 mL, 7,0 mmol) in CH_2Cl_2 (60 mL) acyliert und anschließend mit Zink (9,3 g, 142 mmol) in AcOH (40 mL) entschützt und (R)-3-Dodecanoyloxytetradecansäure als ein farbloses Öl erhalten: ^1H NMR (CDCl_3) δ 0,90 (t, 6 H, $J = 6,5$ Hz), 1,0–1,75 (m, 46 H), 2,30 (m, 2 H), 2,62 (m, 2 H), 5,22 (m, 1 H).

(5) Eine Lösung der in Beispiel 1-(2) hergestellten Verbindung (2,5 g, 5,68 mmol) wurde mit Undecansäure (1,16 g, 6,25 mmol) und EDC·MeI (2,08 g, 7,0 mmol) in CH_2Cl_2 (60 mL) behandelt und anschließend wie in Beispiel 1-(3) mit Zink (9,3 g, 142 mmol) in AcOH (40 mL) entschützt und so (R)-3-Undecanoyloxytetradecansäure als farbloses Öl erhalten: ^1H NMR (CDCl_3) δ 0,89 (t, 6 H, $J = 6,7$ Hz), 1,0–1,75 (m, 44 H), 2,29 (m, 2 H), 2,61 (m, 2 H), 5,22 (m, 1 H).

(6) In der gleichen Weise wie in Beispiel 1-(3) beschrieben, wurde die in Beispiel 1-(2) hergestellte Verbindung (4,4 g, 10 mmol) mit Decansäurechlorid (2,3 mL, 11 mmol) in der Gegenwart von Pyridin (1,2 mL, 15,0 mmol) in CH_2Cl_2 (100 mL) acyliert, anschließend mit Zink (16,4 g, 250 mmol) in AcOH (60 mL) entschützt und (R)-3-Decanoyloxytetradecansäure als farbloses Öl erhalten: ^1H NMR (CDCl_3) δ 0,89 (t, 6 H, $J = 6,8$ Hz), 1,0–1,75 (m, 34 H), 2,29 (t, 2 H, $J = 7,4$ Hz), 2,61 (t, 2 H, $J = 4,2$ Hz), 5,22 (m, 1 H).

(7) In der gleichen Weise wie in Beispiel 1-(3) beschrieben, wurde die in Beispiel 1-(2) hergestellte Verbindung (2,5 g, 5,68 mmol) mit Nonansäurechlorid (1,13 mL, 6,25 mmol) in Gegenwart von Pyridin (0,57 mL, 7,0 mmol) in CH_2Cl_2 (60 mL) acyliert, anschließend mit Zink (9,3 g, 142 mmol) in AcOH (40 mL) entschützt und (R)-3-Nonanoyloxytetradecansäure als farbloses Öl erhalten: ^1H NMR (CDCl_3) δ 0,89 (t, 6 H, $J = 6,9$ Hz), 1,0–1,75 (m, 32 H), 2,29 (t, 2 H, $J = 7,5$ Hz), 2,61 (m, 2 H), 5,22 (m, 1 H).

(8) In der gleichen Weise wie in Beispiel 1-(3) beschrieben, wurde die in Beispiel 1-(2) hergestellte Verbindung (2,5 g, 5,68 mmol) mit Octansäurechlorid (1,07 mL, 6,25 mmol) in Gegenwart von Pyridin (0,57 mL, 7,0 mmol) in CH_2Cl_2 (60 mL) acyliert, mit Zink (9,3 g, 142 mmol) in AcOH (40 mL) entschützt und (R)-3-Octanoyloxytet-

radecansäure als ein farbloses Öl erhalten: ^1H NMR (CDCl_3) δ 0,92 (t, 6 H, J = 6,9 Hz), 1,0–1,75 (m, 30 H), 2,32 (t, 2 H, J = 7,4 Hz), 2,63 (t, 2 H, J = 4,4 Hz), 5,23 (m, 1 H).

(9) In der gleichen Weise wie in Beispiel 1-(3) beschrieben, wurde die in Beispiel 1-(2) hergestellte Verbindung (2,5 g, 5,68 mmol) mit Heptansäureylchlorid (0,97 mL, 6,25 mmol) in Gegenwart von Pyridin (0,57 mL, 7,0 mmol) in CH_2Cl_2 (60 mL) acyliert, mit Zink (9,3 g, 142 mmol) in AcOH (40 mL) entschützt und (R)-3-Heptanoyloxytetradecansäure als ein farbloses Öl erhalten: ^1H NMR (CDCl_3) δ 0,89 (t, 6 H, J = 6,8 Hz), 1,0–1,75 (m, 28 H), 2,29 (t, 2 H, J = 7,4 Hz), 2,61 (d, 2 H, J = 5,8 Hz), 5,22 (m, 1 H).

BEISPIEL 2 (B1)

Herstellung von 3-Hydroxy-(S)-2-[(R)-3-tetradecanoyloxytetradecanoylamino]-propyl, 2-Deoxy-4-O-phosphono-2-[(R)-3-tetradecanoyloxytetradecanoylanvno]-3-O-[(R)-3-tetradecanoyloxytetradecanoyl]- β -D-glucopyranosid-Triethylammoniumsalz (Verbindung (I), $R_1 = R_2 = R_3 = n\text{-C}_{13}\text{H}_{27}\text{CO}$, $X = Y = O$, $n = m = q = 0$, $R_4 = R_5 = R_7 = R_9 = H$, $R_6 = OH$, $p = 1$, $R_8 = \text{PO}_3\text{H}_2$).

(1) Zu einer Lösung von 2-(Trimethylsilyl)ethyl, 2-Amino-2-deoxy-4,6-O-iso-propyliden- β -D-glucopyranosid (6,46 g, 20,2 mmol) in CHCl_3 (300 mL) wurde 1 N wässrige NaHCO_3 -Lösung (300 mL) und 2,2,2-Trichlorethylchlorformiat (8,5 g, 40 mmol) hinzugefügt. Die resultierende Mischung wurde bei Raumtemperatur für 3 h kräftig gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet, eingeengt und lieferte einen farblosen Sirup. Eine Flash-Chromatographie an Kieselgel (Gradientenelution, 30 bis 40 % EtOAc in Hexanen) lieferte 9,6 g (96 %) 2-(Trimethylsilyl)ethyl, 2-Deoxy-4,6-O-isopropylidin-2-(2,2,2-trichlorethoxycarbonylamino)- β -D-glucopyranosid als einen farblosen Feststoff: Smp 69–70°C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 0,0 (s, 9 H), 0,94 (m, 2 H), 1,44 und 1,52 (2s, 6 H), 2,94 (br s, 1 H), 3,23–3,37 (m, 2 H), 3,48–3,62 (m, 2 H), 3,79 (t, 1 H, J = ~10,5 Hz), 3,88–4,08 (m, 3 H), 4,65 (d, 1 H, J = 8,3 Hz), 4,74 (m, 2 H), 5,39 (d, 1 H, J = 7,4 Hz).

(2) Eine Lösung der oben unter Punkt (1) hergestellten Verbindung (7,5 g, 15,2 mmol), (R)-3-Tetradecanoyloxytetradecansäure (7,58 g, 16,7 mmol) und 4-Pyrrolidinopyridin (0,25 g, 1,7 mmol) in CH_2Cl_2 (95 mL) wurde mit 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodümid-Methiodid (EDC·MeI; 4,94 g, 16,7 mmol) behandelt und bei Raumtemperatur für 16 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde durch eine kurze Säule von Celite® gefiltert, eingeengt und der erhaltene Rückstand wurde auf 60°C in 90 %-iger wässriger AcOH (100 mL) für 1 h erhitzt. Die Mischung wurde eingeengt und die Rückstände an AcOH und Wasser wurden durch eine Azeotropdestillation mit Toluol (2 × 150 mL) entfernt. Das rohe Diol wurde durch eine Flash-Chromatographie an Kieselgel (Gradientenelution, 30 bis 40 % EtOAc in Hexanen) gereinigt und 11,8 g (83 %) 2-(Trimethylsilyl)ethyl, 2-Deoxy-3-O-[(R)-3-tetradecanoyloxytetradecanoyl]-2-(2,2,2-trichlorethoxycarbonylamino)- β -D-glucopyranosid als amorpher Feststoff erhalten: ^1H NMR (CDCl_3) δ 0,0 (s, 9 H), 0,9 (m, 8 H), 1,1–1,7 (m, 42 H), 2,30 (t, 2 H, J = 7,4 Hz), 2,52 (m, 2 H), 3,36–3,72 (m, 4 H), 3,78–4,03 (m, 3 H), 4,57 (d, 1 H, J = 8,3 Hz), 4,65 (d, 1 H, J = 11 Hz), 4,77 (d, 1 H, J = 11 Hz), 5,0–5,15 (m, 2 H), 5,20 (d, 1 H, J = 7,4 Hz).

(3) Eine Lösung der oben unter Punkt (2) hergestellten Verbindung (10,9 g, 12 mmol) und Pyridin (2 mL, 25 mmol) in CH_2Cl_2 (125 mL) wurde bei 0°C über 15 min tropfenweise mit einer Lösung von 2,2,2-Trichlor-1,1-dimethylethylchlorformiat (3,17 g, 13,2 mmol) in CH_2Cl_2 (25 mL) versetzt. Man ließ die Reaktionsmischung langsam über einen Zeitraum von 3,5 h auf Raumtemperatur kommen. Nacheinander wurden 4-Pyrrolidinopyridin (0,89 g, 6,0 mmol), N,N-Diisopropylethylamin (10,5 mL, 60 mmol) und Diphenylchlorphosphat (3,7 mL, 18 mmol) hinzugefügt und die erhaltene Mischung wurde bei Raumtemperatur für 5 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit CH_2Cl_2 (500 mL) verdünnt, gewaschen mit kalter 7,5 %-iger wässriger HCl (2 × 250 mL), Wasser (250 mL) und gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung (250 mL), über Natriumsulfat getrocknet und anschließend eingeengt. Der erhaltene Rückstand wurde durch eine Flash-Chromatographie an Kieselgel unter Eluierung mit 12,5 % EtOAc in Hexanen gereinigt und 15,1 g (95 %) 2-(Trimethylsilyl)ethyl 2-Deoxy-4-O-diphenylphosphono-3-O-[(R)-3-tetradecanoyloxytetradecanoyl]-6-O-(2,2,2-trichlor-1,1-dimethyl ethoxycarbonyl)-2-(2,2,2-trichlorethoxycarbonylamino)- β -D-glucopyranosid als viskoses Öl erhalten: ^1H NMR (CDCl_3) δ 0,0 (s, 9 H), 0,8–1,0 (m, 8 H), 1,1–1,65 (m, 42 H), 1,83 und 1,90 (2s, 6 H), 2,15–2,45 (m, 4 H), 3,34 (q, 1 H, J = ~8 Hz), 3,37 (m, 1 H), 3,81 (m, 1 H), 3,95 (m, 1 H), 4,27 (dd, 1 H, J = 12,5 Hz), 4,34 (d, 1 H, J = 12 Hz), 4,58 (d, 1 H, J = 12 Hz), 4,66 (q, 1 H, J = ~9 Hz), 4,86 (d, 1 H, J = 12 Hz), 5,03 (d, 1 H, J = 7,9 Hz), 5,21 (m, 1 H), 5,54–5,70 (m, 2 H), 7,2–7,8 (m, 10 H).

(4) Eine Lösung der oben unter Punkt (3) hergestellten Verbindung (1,87 g, 1,41 mmol) in CH_2Cl_2 (3 mL) wurde bei 0°C tropfenweise über einen Zeitraum von 10 min mit Trifluoressigsäure (TFA; 6 mL) versetzt und anschließend bei 0°C für 4 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde eingeengt und der Rückstand an TFA wurde durch eine Azeotropdestillation mit Toluol (2 × 5 mL) entfernt. Eine Lösung des Lactols und Dimethylformamid (2,2 mL, 28,2 mmol) in CH_2Cl_2 (14 mL) wurde bei 0°C mit Oxalylbromid (2,0 M in CH_2Cl_2 ; 2,1 mL, 4,2 mmol) tropfenweise über einen Zeitraum von 15 min versetzt und die erhaltene Suspension für 24 h bei 0°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde zwischen kalter gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung (25 mL) und Ether (50 mL) aufgeteilt und die Phasen getrennt. Die Etherphase wurde mit gesättigter wässriger NaCl gewaschen, über Na-

triumsulfat getrocknet, eingeengt und 1,85 g (~100 %) 2-Deoxy-4-O-diphenylphosphono-3-O-[(R)-3-tetradecanoyloxytetradecanoyl]-6-O-(2,2,2-trichlor-1,1-dimethyl ethoxycarbonyl-2-(2,2,2-trichlorethoxycarbonylamino)- α -D-glucopyranosylbromid als farbloses Glas erhalten.

(5) Eine Lösung von (R)-2-Amino-3-benzyloxy-1-propanol (0,46 g, 2,33 mmol) und (R)-3-Tetradecanoyloxytetradecansäure (1,29 g, 2,83 mmol) in CH_2Cl_2 (20 mL) wurde mit EDC·MeI (0,78 g, 2,79 mmol) behandelt und bei Raumtemperatur für 16 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde durch eine kurze Celite®-Säule gefiltert und eingeengt. Eine Flash-Chromatographie an Kieselgel mit 45 % EtOAc in Hexanen lieferte 1,1 g (69 %) 3-Benzylxy-(R)-2-[(R)-3-tetradecanoyloxytetradecanoylamino]propanol als farblosen Feststoff erhalten: Smp 42–44,5°C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 0,88 (t, 6 H, $J = \sim 6,5$ Hz), 1,0–1,7 (m, 42 H), 2,50 (t, 2 H, $J = 7,5$ Hz), 2,46 (m, 2 H), 3,56 (br s, 1 H), 3,5–3,75 (m, 3 H), 3,78 (dd, 1 H, $J = 11,4$ Hz), 4,08 (m, 1 H), 4,51 (s, 2 H), 5,17 (m, 1 H), 6,36 (d, 1 H, $J = 7,8$ Hz), 7,2–7,4 (m, 5 H).

(6) Zu einer Lösung der oben unter Punkt (4) hergestellten Verbindung (1,00 g, 0,776 mmol) und der oben unter Punkt (5) hergestellten Verbindung (0,35 g, 0,57 mmol) in Dichlorehthan (4,5 mL) wurde gepulvertes 4 Å Molekularsieb (1,25 g) und Calciumsulfat (2,7 g, 20 mmol) hinzugefügt. Nachdem die Mischung bei Raumtemperatur für 10 min gerührt wurde, wurde die Mischung mit Quecksilbercyanid (1,0 g, 4,0 mmol) behandelt und anschließend unter Ausschluss von Licht für 12 h unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde mit CH_2Cl_2 (25 mL) verdünnt und durch eine kurze Celite®-Säule gefiltert. Das Filtrat wurde mit 1 N wässrigem KI (25 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wurde an Kieselgel mit EtOAc-Hexanen-MeOH (80 : 20 : 0–70 : 30 : 1, Gradientenelution) chromatographiert und 0,66 g (63 %) 3-Benzylxy-(S)-2-[(R)-3-tetradecanoyloxytetradecanoylamino]propyl, 2-Deoxy-4-O-phosphono-3-O-[(R)-tetradecanoyloxytetradecanoyl]-6-O-(2,2,2-trichlor-1,1-dimethylethoxycarbonyl)-2-(2,2,2-trichlorethoxycarbonylamino)- β -D-glucopyranosid als amorpher Feststoff erhalten: ^1H NMR (CDCl_3) δ 0,88 (t, 12 H, $J = \sim 6,5$ Hz), 1,0–1,65 (m, 84 H), 1,79 und 1,86 (2s, 6 H), 2,1–2,5 (m, 8 H), 3,35–3,55 (m, 3 H), 3,65–3,8 (m, 3 H), 4,1–4,75 (m, 9 H), 5,05–5,3 (m, 2 H), 5,3–5,5 (m, 2 H), 6,04 (d, 1 H, $J = 8,4$ Hz), 7,05–7,45 (m, 15 H).

(7) Eine gerührte Lösung der oben unter Punkt (6) hergestellten Verbindung (0,60 g, 0,328 mmol) in AcOH (9 mL) wurde bei 55°C in drei gleichen Portionen über einen Zeitraum von 1 h mit Zinkstaub (1,1 g, 16 mmol) behandelt. Die gekühlte Reaktionsmischung wurde mit Ultraschall behandelt, durch Celite® gefiltert und eingeengt. Der erhaltene Rückstand wurde zwischen CH_2Cl_2 (60 mL) und kalter 1 N wässriger HCl (35 mL) aufgeteilt und die Phasen wurden getrennt. Die organische Phase wurde mit 5%-iger wässriger NaHCO_3 -Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Eine Mischung des erhaltenen Rückstands und (R)-3-Tetradecanoyloxytetradecansäure (0,18 g, 0,39 mmol) in CH_2Cl_2 (3,5 mL) wurde mit gepulvertem 4 Å Molekularsieb (0,1 g) für 30 min bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin (EEDQ; 0,12 g, 0,49 mmol) behandelt. Die erhaltene Mischung wurde für 6 h bei Raumtemperatur gerührt, durch Celite® gefiltert und anschließend eingeengt. Eine Chromatographie an Kieselgel (Gradientenelution, 0,5 bis 1 % $\text{MeOH}-\text{CHCl}_3$) lieferte 0,31 g (50 %) 3-Benzylxy-(S)-2-[(R)-3-tetradecanoyloxytetradecanoylamino]propyl, 2-Deoxy-4-O-diphenylphosphono-2-[(R)-3-tetradecanoyloxytetradecanoylamino]-3-O-[(R)-3-tetradecanoyloxytetradecanoyl]- β -D-glucopyranosid als ein amorpher Feststoff erhalten: ^1H NMR (CDCl_3) δ 0,88 (t, 18 H, $J = \sim 6,5$ Hz), 1,0–1,8 (m, 126 H), 2,1–2,5 (m, 12 H), 3,35–3,75 (m, 6 H), 3,80 (m, 2 H), 4,23 (m, 1 H), 4,46 (d, 1 H, $J = 12$ Hz), 4,51 (d, 1 H, $J = 12$ Hz), 4,65 (q, 1 H, $J = \sim 9,5$ Hz), 4,82 (d, 1 H, $J = 8,1$ Hz), 5,05–5,25 (m, 3 H), 5,47 (t, 1 H, $J = \sim 9,5$ Hz), 6,16 (d, 1 H, $J = 8,1$ Hz), 6,31 (d, 1 H, $J = 8,4$ Hz), 7,1–7,4 (m, 15 H).

(8) Eine Lösung der oben unter Punkt (7) hergestellten Verbindung (0,26 g, 0,138 mmol) in THF (25 mL) wurde in Gegenwart von 5 % Palladium auf Kohle (50 mg) bei Raumtemperatur und Normaldruck für 16 h hydriert. Nach Entfernen des Katalysators durch Filtrieren wurden AcOH (3 mL) und Platinoxid (0,14 g) hinzugefügt und die Hydrierung wurde bei Raumtemperatur und 75 psig für 24 h fortgeführt. Die resultierende opaleszierende Reaktionsmischung wurde mit 2 : 1 CHCl_3 -MeOH (20 mL) verdünnt und kurz mit Ultraschall behandelt, um eine klare Lösung zu erhalten. Der Katalysator wurde gesammelt, mit 2 : 1 CHCl_3 -MeOH (2 × 5 mL) gewaschen, die Filtrate und Waschlösungen vereinigt und eingeengt. Der Rückstand wurde in 1 %-igem wässrigem Triethylamin (10 mL) unter Ultraschallbehandlung für 5 min bei 35°C gelöst und die erhaltene Lösung wurde lyophilisiert. Eine Flash-Chromatographie an Kieselgel mit Chloroform-Methanol-Wasser-Triethylamin (94 : 6 : 0,5 : 0,5–88 : 12 : 1 : 1,0, Gradientenelution) lieferte 0,20 g (84 %) eines Produktes in Form eines farblosen Pulvers. Ein Teil des nach der Chromatographie erhaltenen Produktes (0,166 g) wurde in kaltem 2 : 1 CHCl_3 -MeOH (33 mL) gelöst und mit kalter 0,1 N wässriger HCl (14 mL) gewaschen. Die untere organische Phase wurde filtriert und eingeengt und die erhaltene freie Säure wurde aus 1 %-igem wässrigem Triethylamin (frei von Pyrogen, 15 mL) lyophilisiert und 0,160 g 3-Hydroxy-(S)-2-[(R)-tetradecanoyloxytetradecanoylamino]propyl, 2-Deoxy-4-O-phosphono-2-[(R)-3-tetradecanoyloxytetradecanoylamino]-3-O-[(R)-3-tetradecanoyloxytetradecanoyl]- β -D-glucopyranosid-Triethylammoniumsalz als farbloser Feststoff erhalten: Smp 178–180°C (Zersetzung); IR (Film) 3293, 3103, 2959, 2924, 2855, 1732, 1654, 1640, 1553, 1467, 1377, 1259, 1175, 1106, 1086, 1050, 803, 720 cm^{-1} HMR ($\text{CDCl}_3-\text{CD}_3\text{OD}$) δ 0,88 (t, 18 H, $J = \sim 7$ Hz), 1,0–1,7 (m, 135 H), 2,15–2,75 (m, 12

H); 3,02 (q, 6 H, J = 7 Hz), 3,35–4,1 (m, 7 H), 4,22 (q, 1 H, J = ~9,5 Hz), 4,77 (d, 1 H, J = 8 Hz), 5,05–5,32 (m, 4 H), 6,58 (d, 1 H, J = 6 Hz), 6,73 (d, 1 H, J = 7,5 Hz, NH); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 173,5, 173,2, 170,7, 170,5, 170,0, 100,7, 75,9, 72,7, 71,2, 71,0, 70,8, 70,6, 67,9, 61,7, 60,5, 55,0, 50,4, 45,6, 41,4, 39,5, 34,5, 34,4, 32,0, 31,8, 30,3, 29,8, 29,4, 29,3, 25,3, 25,1, 22,7, 14,2, 8,6.

Elementaranalyse ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{192}\text{N}_3\text{O}_{18}\text{P}\cdot 5\text{H}_2\text{O}$: C, 64,84; H, 11,10; N, 2,29; P, 1,69.

Gefunden: C, 64,69; H, 11,24; N, 1,93; P, 1,44.

BEISPIEL 3 (B2)

Herstellung von 3-Hydroxy-(R)-2-[(R)-3-tetradecanoyloxytetradecanoylamino]-propyl, 2-Deoxy-4-O-phosphono-2-[(R)-3-tetradecanoyloxytetradecanoylamino]-3-O-[(R)-3-tetradecanoyloxytetradecanoyl]- β -D-glucopyranosid-Triethylammoniumsalz (Verbindung (I), $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{n-C}_{13}\text{H}_{27}\text{CO}$, $\text{X} = \text{Y} = \text{O}$, $\text{n} = \text{m} = \text{q} = 0$, $\text{R}_4 = \text{R}_5 = \text{R}_7 = \text{R}_9 = \text{H}$, $\text{R}_6 = \text{OH}$, $\text{p} = 1$, $\text{R}_8 = \text{PO}_3\text{H}_2$).

(1) Eine Lösung der in Beispiel 2-(5) hergestellten Verbindung (0,63 g, 1,02 mmol) in CH_2Cl_2 (7 mL) wurde nacheinander behandelt mit Pyridin (0,4 mL, 5 mmol), 4-Dimethylaminopyridin (katalytisch) und 2,2,2-Trichlor-1,1-dimethylethylchlorfonniat (0,307 g, 1,23 mmol) und bei Raumtemperatur für 16 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit CH_2Cl_2 (25 mL) verdünnt, mit gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung (25 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Die Entfernung der flüchtigen Bestandteile im Vakuum lieferte einen Rückstand, der in THF-AcOH (10 mL, 9 : 1) aufgelöst wurde und in Gegenwart von 5 % Palladium auf Kohle (150 mg) bei Raumtemperatur und Normaldruck für 24 h hydriert wurde. Nach Entfernen des Katalysators durch Filtration und Einengen des Filtrats wurde ein Rückstand erhalten, der mit Hilfe einer Flash-Chromatographie an Kieselgel mit 35 % EtOAc in Hexanen gereinigt wurde und 0,536 g (72 %) 3-(2,2,2-Trichlor-1,1-dimethylethoxycarbonyloxy)-(S)-2-[(R)-3-tetradecanoyloxytetradecanoylamino]propanol als amorpher Feststoff erhalten: ^1H NMR (CDCl_3) δ 0,88 (t, 6 H, J = ~6,5 Hz), 1,1–1,7 (m, 42 H), 1,94 (s, 6 H), 2,30 (t, 2 H, J = 7,5 Hz), 2,47 (d, 2 H, J = 6 Hz), 3,50 (br s, 1 H), 3,72 (m, 2 H), 4,15–4,35 (m, 3 H), 5,15 (m, 1 H), 6,18 (d, 1 H, J = 7,2 Hz).

(2) In der gleichen Weise wie in Beispiel 2-(6) beschrieben, wurden die oben unter Punkt (1) hergestellte Verbindung (0,310 g, 0,426 mmol) und die in Beispiel 2-(4) hergestellte Verbindung (0,961 g, 0,745 mmol) in der Gegenwart von Quecksilbercyanid (0,43 g, 1,7 mmol) gekuppelt und 0,644 g (78 %) 3-(2,2,2-Trichlor-1,1-dimethylethoxycarbonyloxy)-(S)-2-[(R)-3-tetradecanoyloxytetradecanoylamino]-propyl, 2-Deoxy-4-O-phosphono-3-O-[(R)-tetradecanoyloxytetradecanoyl]-6-O-(2,2,2-trichlor-1,1-dimethylethoxycarbonyl)-2-(2,2,2-trichlorethoxycarbonylamino)- β -D-glucopyranosid als amorpher Feststoff erhalten: ^1H NMR (CDCl_3) δ 0,88 (t, 12 H, J = 6,5 Hz), 1,0–1,7 (m, 84 H), 1,81 und 1,89 (2s, 6 H), 1,93 (s, 6 H), 2,15–2,55 (m, 8 H), 3,45–3,7 (m, 2 H), 3,80 (br d, 1 H, J = 9 Hz), 3,9–4,45 (m, 6 H), 4,6–4,8 (m, 3 H), 4,87 (d, 1 H, J = 8,1 Hz), 5,0–5,25 (m, 2 H), 5,48 (t, 1 H, J = ~9,5 Hz), 6,1–6,3 (m, 2 H).

(3) In der gleichen Weise wie in Beispiel 2-(7) beschrieben, wurde die oben unter Punkt (2) hergestellte Verbindung (0,602 g, 0,310 mmol) mit Zink (1,5 g, 23 mmol) entschützt und mit (R)-3-Tetradecanoyloxytetradecansäure (0,17 g, 0,37 mmol) in Gegenwart von EEDQ (0,115 g, 0,467 mmol) acyliert und 0,365 g (66 %) 3-Hydroxy-(R)-2-[(R)-3-tetradecanoyloxytetradecanoylamino]propyl, 2-Deoxy-4-O-diphenylphosphono-2-[(R)-3-tetradecanoyloxytetradecanoylamino]-3-O-[(R)-3-tetradecanoyloxytetradecanoyl]- β -D-glucopyranosid als amorpher Feststoff erhalten: ^1H NMR (CDCl_3) δ 0,88 (t, 18 H, J = ~6,5 Hz), 1,0–1,7 (m, 2 H), 4,69 (q, 1 H, J = ~9,5 Hz), 5,05–5,25 (m, 3 H), 5,42 (t, 1 H, J = ~9,5 Hz), 6,42 (d, 1 H, J = 7,8 Hz), 6,59 (d, 1 H, J = 7,2 Hz), 7,1–7,4 (m, 10 H).

(4) In der gleichen Weise wie in Beispiel 2-(8) beschrieben, wurde die oben unter Punkt (3) hergestellte Verbindung (0,355 g, 0,196 mmol) in der Gegenwart von Platinoxid (175 mg) hydriert und 0,265 g (77 %) 3-Hydroxy-(R)-2-[(R)-3-tetradecanoyloxytetradecanoylamino]propyl,

2-Deoxy-4-O-phosphono-2-[(R)-3-tetradecanoyloxytetradecanoylamino]-3-O-[(R)-3-tetradecanoyloxytetradecanoyl]- β -D-glucopyranosid-Triethylammoniumsalz als farbloser Feststoff erhalten: Smp 159–160°C; IR (Film) 3291, 2956, 2922, 2853, 1738, 1732, 1716, 1650, 1643, 1556, 1468, 1171, 1109, 1083, 1051 cm^{-1} ; ^1H NMR ($\text{CDCl}_3\text{CD}_3\text{OD}$) δ 0,88 (t, 18 H, J = ~6,5 Hz), 1,0–1,7 (m, 135 H), 2,15–2,75 (m, 12 H), 3,06 (q, 6 H, J = 7 Hz), 3,25–3,45 (m, 2 H), 3,5–4,05 (m, 12 H), 4,19 (q, 1 H, J = ~9,5 Hz), 4,48 (d, 1 H, J = 8,4 Hz), 5,04–5,26 (m, 4 H), 7,18 (d, 1 H, J = 7,8 Hz), 7,27 (d, 1 H, J = 8,7 Hz), ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 173,5, 173,4, 170,7, 170,6, 170,1, 101,0, 76,0, 72,6, 71,4, 71,0, 70,8, 70,6, 68,7, 61,8, 60,5, 55,3, 50,5, 45,6, 41,5, 41,4, 39,5, 34,6, 34,4, 34,3, 32,0, 29,8, 29,4, 25,4, 25,1, 22,7, 14,1, 8,6.

Elementaranalyse ber. für $\text{C}_{99}\text{H}_{192}\text{N}_3\text{O}_{18}\text{P}\cdot\text{H}_2\text{O}$: C, 67,50; H, 11,10; N, 2,39; P, 1,76.

Gefunden: C, 67,40; H, 11,22; N, 2,34; P, 2,11.

BEISPIEL 4 (B3)

Herstellung von 3-Hydroxy-(S)-2-[(R)-3-dodecanoxytetradecanoylamino]propyl, 2-Deoxy-4-O-phosphono-2-[(R)-3-dodecanoxytetradecanoylamino]-3-O-[(R)-3-dodecanoxytetradecanoyl]- β -D-glucopyranosid-Triethylammoniumsalz (Verbindung (I), $R_1 = R_2 = R_3 = n\text{-C}_{11}\text{H}_{23}\text{CO}$, $X = Y = \text{O}$, $n = m = q = 0$, $R_4 = R_5 = R_7 = R_9 = \text{H}$, $R_6 = \text{OH}$, $p = 1$, $R_8 = \text{PO}_3\text{H}_2$).

(1) Eine Lösung von D-Gucosaminhydrochlorid (20 g, 92,8 mmol) in H_2O (250 mL) wurde mit einer gesättigten wässrigen NaHCO_3 -Lösung (250 mL) und 2,2,2-Trichlorethylchlorformiat (14,05 mL, 102 mmol) versetzt und für 18 h kräftig gerührt. Der weiße Feststoff, der sich gebildet hatte, wurde auf der Fritte eines Trichters gesammelt und unter Vakuum für 24 h getrocknet. Eine Lösung des Feststoffs in Pyridin (100 mL) wurde auf 0°C abgekühlt und mit Essigsäureanhydrid (100 mL) über einen Tropftrichter versetzt. Die Lösung wurde bei Raumtemperatur für 18 h gerührt, in 1 L H_2O gegossen und mit CHCl_3 (3 × 500 mL) extrahiert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und 45 g (quantitativ) N-(2,2,2-Trichlorethoxycarbonylamino)-1,3,4,6-tetra-O-acetyl-2-deoxy- α -D-glucopyranosid erhalten, das ohne weitere Reinigung verwendet wurde: ^1H NMR (CDCl_3) δ 2,06 (s, 6 H), 2,12 (s, 3 H), 2,22 (s, 3 H), 4,03 (m, 1 H), 4,07 (d, 1 H, $J = 12,4$ Hz), 4,22 (dt, 1 H, $J = 9,9, 3,6$ Hz), 4,30 (dd, 1 H, $J = 12,4, 4,0$ Hz), 4,64 (d, 1 H, $J = 9,6$ Hz), 5,28 (dt, 1 H, $J = 10,2, 9,9$ Hz), 6,25 (d, 1 H, $J = 3,6$ Hz).

(2) Eine Lösung von (R)-2-Amino-3-benzyloxy-1-propanol (5 g, 27,6 mmol) in CH_2Cl_2 (250 mL) wurde mit Allylchlorformiat (3,2 mL, 30 mmol) und gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung (250 mL) für 18 h behandelt. Die organische Phase wurde abgetrennt und im Vakuum eingeengt. Die chromatographische Reinigung mit 30 % EtOAc in Hexanen lieferte 6,9 g (94 %) (R)-2-(Allyloxycarbonylamino)-3-benzyloxy-1-propanol als amorphen Feststoff: ^1H NMR (CDCl_3) δ 2,56 (br s, 1 H), 3,69 (m, 3 H), 3,88 (m, 2 H), 4,54 (s, 2 H), 4,58 (d, 2 H, $J = 5,6$ Hz), 5,23 (dd, 1 H, $J = 10,4, 1,1$ Hz), 5,33 (dd, 1 H, $J = 17,1, 1,1$ Hz), 5,42 (m, 1 H), 5,93 (m, 1 H), 7,35 (m, 5 H).

(3) Eine Lösung der oben unter den Punkten (1) und (2) hergestellten Verbindungen (8,9 g, 17 mmol bzw. 3,6 g, 10 mmol) in CH_2Cl_2 wurde bei Raumtemperatur für 16 h mit Bortrifluoridetherat (4,3 mL, 34 mmol) behandelt. Die Reaktionsmischung wurde zum Quenchen mit gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung (100 mL) versetzt und mit EtOAc (3 × 100 mL) extrahiert. Die kombinierten EtOAc-Extrakte wurden getrocknet (Na_2SO_4) und eingeengt. Der erhaltene Rückstand wurde mit 20 % EtOAc in Hexanen chromatographiert und 6,03 g (83 %) 3-Benzylxy-(S)-2-(allyloxycarbonylamino)propyl, 2-Deoxy-3,4,6-tri-O-acetyl-2-(2,2,2-trichlorethoxycarbonylamino)- β -D-glucopyranosid als amorpher Feststoff erhalten: ^1H NMR (CDCl_3) δ 2,02 (s, 3 H), 2,08 (s, 3 H), 3,45 (m, 1 H), 3,54 (m, 1 H), 3,64 (m, 1 H), 3,76 (d, 1 H, $J = 7,2$ Hz), 3,91 (m, 2 H), 4,12 (d, 1 H, $J = 12,2$ Hz), 4,26 (dd, 1 H, $J = 12,4, 4,7$ Hz), 4,37 (d, 1 H, $J = 8,2$ Hz), 4,43 (d, 1 H, $J = 12,1$ Hz), 4,55 (m, 2 H), 4,68 (m, 2 H), 4,87 (d, 1 H, $J = 8,0$ Hz), 5,07 (m, 2 H), 5,21 (d, 1 H, $J = 9,7$ Hz), 5,29 (d, 1 H, $J = 17,3$ Hz), 5,91 (m, 1 H), 7,36 (m, 5 H).

(4) Eine Lösung der oben unter Punkt (3) hergestellten Verbindung (6,0 g, 8,3 mmol) in Methanol (83 mL) wurde bei Raumtemperatur für 2 h mit Ammoniumhydroxid (8,3 mL) behandelt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und durch 2,2-Dimethoxypropan (50 mL) ersetzt und Camphersulfonsäure (100 mg) hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde für 18 h gerührt, mit festem NaHCO_3 (1 g) neutralisiert, abfiltriert und im Vakuum eingeengt. Die chromatographische Reinigung mit 50 % EtOAc in Hexanen lieferte 4,58 g (86 %) 3-Benzylxy-(S)-2-(allyloxycarbonylamino)propyl, 2-Deoxy-4,6-O-isopropyliden-2-(2,2,2-trichlorethoxycarbonylamino)- β -D-glucopyranosid: ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,46 (s, 3 H), 1,53 (s, 3 H), 2,94 (m, 1 H), 3,25 (m, 1 H), 3,55 (m, 4 H), 3,83 (m, 3 H), 3,93 (m, 3 H), 4,52 (m, 5 H), 4,68 (d, 1 H, $J = 12,1$ Hz), 4,77 (d, 1 H, $J = 12,1$ Hz), 5,07 (m, 1 H), 5,26 (m, 2 H), 5,92 (m, 1 H), 7,37 (m, 5 H).

(5) Eine Lösung der oben unter Punkt (4) hergestellten Verbindung (1,0 g, 1,56 mmol) in CH_2Cl_2 (20 mL) wurde mit (R)-3-Dodecanoxytetradecansäure (730 mg, 1,71 mmol) in Gegenwart von EDC·MeI (560 mg, 1,87 mmol) und 4-Pyrrolidinopyridin (50 mg) behandelt. Die Reaktion wurde für 18 h bei Raumtemperatur gerührt, anschließend durch einen 6 × 8 cm großen Propf Kieselgel unter Verwendung von 20 % EtOAc in Hexanen als Eluierungsmittel filtriert und 1,33 g (82 %) 3-Benzylxy(S)-2-(allyloxycarbonylamino)propyl, 2-Deoxy-4,6-O-isopropylidin-3-O-[(R)-3-dodecanoxytetradecanoyl]-2-(2,2,2-trichlorethoxycarbonylamino)- β -D-glucopyranosid als ein amorpher Feststoff erhalten: ^1H NMR (CDCl_3) δ 0,88 (t, 6 H, $J = 6,8$ Hz), 1,1–1,6 (m, 38 H), 1,37 (s, 3 H), 1,46 (s, 3 H), 2,28 (t, 2 H, $J = 7,4$ Hz), 2,49 (dd, 1 H, $J = 15,1, 6,0$ Hz), 2,61 (dd, 1 H, $J = 15,1, 6,6$ Hz), 3,25–4,0 (m, 9 H), 4,38 (m, 2 H), 4,54 (m, 2 H), 4,65 (m, 2 H), 4,97 (m, 2 H), 5,25 (m, 5 H), 5,88 (m, 1 H), 7,34 (m, 5 H).

(6) Zu einer Lösung der oben unter Punkt (5) hergestellten Verbindung (1,31 g, 1,25 mmol) in THF (20 mL) wurde Dimethylmalonat (1,0 mL, 0,88 mmol) hinzugefügt und die Lösung wurde in einem Argonstrom für 30 min entgast. Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (0) (200 mg) wurden hinzugefügt und die Reaktion wurde für 2 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend im Vakuum eingeengt. Der erhaltene Rückstand wurde an Kieselgel unter Verwendung von 5 bis 10 % EtOAc/ CHCl_3 als Eluierungsmittel chromatographiert. Das erhaltene freie Amin wurde mit (R)-3-Dodecanoxytetradecansäure (560 mg, 1,38 mmol) in Gegenwart von

EEDQ (370 mg, 1,5 mmol) in CH_2Cl_2 (15 mL) acyliert. Nach Röhren bei Raumtemperatur für 18 h wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, das erhaltene Öl an Kieselgel unter Verwendung von 20 % EtOAc in Hexanen als Eluierungsmittel chromatographiert und 1,02 g (63 %) 3-Benzylxy-(S)-2-[(R)-3-dodecanoyloxytetradecanoylamino]propyl, 2-Deoxy-4,6-O-isopropyliden-3-O-[(R)-3-dodecanoyloxytetradecanoyl]-2-(2,2,2-trichlorethoxycarbonylamino)- β -D-glucopyranosid als farbloser amorpher Feststoff erhalten: ^1H NMR (CDCl_3) δ 0,88 (t, 12 H, J = 6,9 Hz), 1,1–1,7 (m, 78 H), 1,38 (s, 3 H), 1,46 (s, 3 H), 2,26 (m, 4 H), 2,49 (dd, 1 H, J = 15,1, 6,0 Hz), 2,61 (dd, 1 H, J = 15,1, 6,6 Hz), 3,25–4,0 (m, 9 H), 5,01 (m, 2 H), 6,02 (d, 1 H, J = 8,4 Hz), 7,34 (m, 5 H). (7) Die oben unter Punkt (6) hergestellte Verbindung (1,0 g, 0,78 mmol) wurde bei 60°C für 1 h mit 90 %-iger wässriger AcOH (20 mL) behandelt. Die Lösung wurde im Vakuum eingeengt und die Rückstände an AcOH und H_2O durch Azeotropdestillation mit Toluol (10 mL) entfernt. Der Rückstand wurde in CH_2Cl_2 gelöst, die Lösung auf 0°C abgekühlt und mit Pyridin (0,076 mL, 0,94 mmol) und einer Lösung von 2,2,2-Trichlor-1,1-dimethylchlorformiat (205 mg, 0,86 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL) behandelt. Die Reaktionsmischung ließ man auf Raumtemperatur erwärmen und es wurde für 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Die erhaltene hellgelbe Lösung wurde mit Diphenylchlorphosphat (0,24 mL, 1,17 mmol), Triethylamin (0,22 mL, 1,56 mmol) und katalytischen Mengen an 4-Pyrrolidinopyridin (50 mg) behandelt und anschließend wurde für weitere 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Et_2O (100 mL) verdünnt und mit 10 %-iger wässriger HCl (50 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Die Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von 10 % EtOAc in Hexanen lieferte 1,13 g (85 %) 3-Benzylxy-(S)-2-[(R)-3-dodecanoyloxytetradecanoylamino]propyl, 2-Deoxy-4-O-diphenylphosphono-3-O-[(R)-3-dodecanoyloxytetradecanoyl]-6-O-(2,2,2-trichlor-1,1-dimethylchlorformiat)-2-(2,2,2-trichlorethoxycarbonylamino)- β -D-glucopyranosid als ein farbloser amorpher Feststoff erhalten.

^1H NMR (CDCl_3) δ 0,87 (t, 12 H, J = 6,9 Hz), 1,1–1,6 (m, 78 H), 1,78 (s, 3 H), 1,86 (s, 3 H), 2,01 (m, 1 H), 2,18 (m, 3 H), 2,40 (m, 2 H), 2,61 (m, 1 H), 2,88 (d, 1 H, J = 6,6 Hz), 2,91 (d, 1 H, J = 6,9 Hz), 3,41 (m, 2 H), 3,72 (m, 1 H), 3,82 (m, 1 H), 4,24 (m, 1 H), 4,42 (d, 1 H, J = 11,8 Hz), 4,64 (m, 3 H), 5,16 (m, 1 H), 5,39 (m, 2 H), 5,75 (d, 1 H, J = 4,3 Hz), 6,05 (d, 1 H, J = 8,4 Hz), 7,23 (m, 15 H).

(8) In der gleichen Weise wie in Beispiel 2-(7) beschrieben, wurde die oben unter Punkt (7) hergestellte Verbindung (1,1 g, 0,65 mmol) mit Zink (2,1 g 32 mmol) entschützt und mit (R)-3-Dodecanoyloxytetradecansäure (330 mg, 0,78 mmol) in Gegenwart von EEDQ (230 mg, 0,94 mmol) acyliert und 399 mg (37 %) 3-Benzylxy-(S)-2-[(R)-3-dodecanoyloxytetradecanoylamino]propyl, 2-Deoxy-4-O-diphenylphosphono-2-[(R)-3-dodecanoyloxytetradecanoyl]-3-O-[(R)-3-dodecanoyltetradecanoyl]- β -D-glucopyranosid als farbloser amorpher Feststoff erhalten.

(9) In der gleichen Weise wie in Beispiel 2-(8) beschrieben, wurde die oben unter Punkt (8) hergestellte Verbindung (399 mg, 0,24 mmol) in Gegenwart von Palladiumhydroxid (150 mg) auf Kohle in EtOH (10 mL) und Platinoxid (300 mg) in EtOH/AcOH (10 : 1) hydriert und 65 mg (16 %) 3-Hydroxy-(S)-2-[(R)-3-dodecanoyloxytetradecanoylamino]propyl

2-Deoxy-4-O-phosphono-2-[(R)-3-dodecanoyloxytetradecanoylamino]-3-O-[(R)-3-dodecanoyloxytetradecanoyl]- β -D-glucopyranosid-Triethylammoniumsalz als weißes Pulver erhalten: Smp 181–184°C (Zersetzung): IR (Film) 3306, 2956, 2922, 2852, 1732, 1644, 1549, 1467, 1377, 1164, 1106, 1051, 721 cm^{-1} ; ^1H NMR ($\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$) δ 0,88 (t, 18 H, J = ~6,7 Hz), 1,1–1,7 (m, 123 H), 2,2–2,7 (m, 12 H), 3,06 (q, 6 H, J = 7,1 Hz), 3,3–4,0 (m, 13 H), 4,23 (m, 1 H), 4,44 (d, 1 H, J = 7,7 Hz), 5,0–5,3 (m, 4 H), ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 173,9, 173,5, 173,3, 170,8, 170,5, 170,1, 101,0, 75,5, 73,0, 71,1, 70,9, 70,6, 67,9, 61,6, 60,7, 54,4, 50,4, 45,8, 41,6, 41,4, 39,6, 34,6, 31,9, 29,7, 29,4, 29,3, 25,4, 25,1, 22,7, 14,2, 8,6.

Elementaranalyse ber. für $\text{C}_{93}\text{H}_{180}\text{N}_3\text{O}_{18}\text{P}\cdot\text{H}_2\text{O}$: C, 66,59; H, 10,94; N, 2,50; P, 1,85.

Gefunden: C, 66,79; H, 10,65; N, 2,36; P, 1,70.

BEISPIEL 5 (B4)

Herstellung von 3-Hydroxy-(S)-2-[(R)-3-undecanoyloxytetradecanoylamino]propyl, 2-Deoxy-4-O-phosphono-2-[(R)-3-undecanoyloxytetradecanoylamino]-3-O-[(R)-3-undecanoyloxytetradecanoyl]- β -D-glucopyranosid-Triethylammoniumsalz (Verbindung (I), $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{n-C}_{10}\text{H}_{21}\text{CO}$, $\text{X} = \text{Y} = \text{O}$, $\text{n} = \text{m} = \text{q} = 0$, $\text{R}_4 = \text{R}_5 = \text{R}_7 = \text{R}_9 = \text{H}$, $\text{R}_6 = \text{OH}$, $\text{p} = 1$, $\text{R}_8 = \text{PO}_3\text{H}_2$).

(1) In der gleichen Weise wie in Beispiel 4-(5) beschrieben, wurde die in Beispiel 4-(4) hergestellte Verbindung (1,0 g, 1,56 mmol) mit (R)-3-Undecanoyloxytetradecansäure (705 mg, 1,71 mmol) in Gegenwart von EDC·MeI (560 mg, 1,87 mmol) und 4-Pyrrolidinopyridin (50 mg) in CH_2Cl_2 (20 mL) acyliert und 1,23 g (77 %) 3-Benzylxy-(S)-2-(allyloxy carbonylamino)propyl, 2-Deoxy-4,6-O-isopropyliden-3-O-[(R)-3-undecanoyloxytetradecanoyl]-2-(2,2,2-trichlorethoxycarbonylamino)- β -D-glucopyranosid als amorpher Feststoff erhalten: ^1H NMR (CDCl_3) δ 0,88 (t, 6 H, J = 6,9 Hz), 1,1–1,6 (m, 36 H), 1,37 (s, 3 H), 1,46 (s, 3 H), 2,28 (m, 2 H), 2,52 (dd, 1 H, J = 15,1, 6,0 Hz), 2,61 (dd, 1 H, J = 15,5, 6,8 Hz), 3,25 (m, 1 H), 3,35–4,0 (m, 9 H), 4,31 (m, 2 H), 4,54 (m, 2

H), 4,64 (m, 2 H), 5,02 (m, 2 H), 5,18 (m, 2 H), 5,25 (m, 1 H), 5,86 (m, 1 H), 7,34 (m, 5 H).

(2) In der gleichen Weise wie in Beispiel 4-(6) beschrieben, wurde die oben unter Punkt (1) hergestellte Verbindung (1,21 g, 1,17 mmol) in THF (20 mL) in Gegenwart von Dimethylmalonat (1,0 mL, 0,88 mmol) und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (0) (200 mg) entschützt und anschließend mit (R)-3-Undecanoyloxytetradecansäure (540 mg, 1,30 mmol) in Gegenwart von EEDQ (370 mg, 1,5 mmol) acyliert und 921 mg (61 %) 3-Benzylxy-(S)-2-[(R)-3-undecanoyloxytetradecanoylamino]propyl, 2-Deoxy-4,6-O-isopropyliden-3-O-[(R)-3-undecanoyltetradecanoyl]-2-(2,2,2-trichlorethoxycarbonylamino)- β -D-glucopyranosid als farbloser amorpher Feststoff erhalten: ^1H NMR (CDCl₃) δ 0,88 (t, 12 H, J = 6,6 Hz), 1,1–1,7 (m, 72 H), 1,38 (s, 3 H), 1,46 (s, 3 H), 2,26 (m, 3 H), 2,38 (m, 5 H), 2,49 (dd, 1 H, J = 15,2, 6,0 Hz), 2,61 (dd, 1 H, J = 15,0, 6,5 Hz), 3,25–4,0 (m, 9 H), 4,30 (m, 2 H), 4,59 (m, 3 H), 6,03 (d, 1 H, J = 8,2 Hz), 7,34 (m, 5 H).

(3) In gleicher Weise wie in Beispiel 4-(7) beschrieben, wurde die oben unter Punkt (2) hergestellte Verbindung (910 mg, 0,71, mmol) in 90 %-iger wässriger AcOH (20 mL) entschützt, anschließend mit Pyridin (0,071 mL, 0,88 mmol) und 2,2,2-Trichlor-1,1-dimethylethylchlorformiat (195 mg, 0,80 mmol) in CH₂Cl₂ behandelt, gefolgt von einer Behandlung mit Diphenylchlorphosphat (0,23 mL, 1,10 mmol), Triethylamin (0,20 mL, 1,46 mmol) und katalytischen Mengen an 4-Pyrrolidinopyridin (50 mg) und so 1,10 g (89 %) 3-Benzylxy-(S)-2-[(R)-3-undecanoyloxytetradecanoylamino]propyl,

2-Deoxy-4-O-diphenylphosphono-3-O-[(R)-3-undecanoyloxytetradecanoyl]-6-O-(2,2,2-trichlor-1,1-dimethyl ethoxycarbonyl)-2-(2,2,2-trichlorethoxycarbonylamino)- β -D-glucopyranosid als farbloser amorpher Feststoff erhalten:

^1H NMR (CDCl₃) δ 0,87 (t, 12 H, J = 6,7 Hz), 1,1–1,6 (m, 72 H), 1,78 (s, 3 H), 1,86 (s, 3 H), 2,01 (m, 1 H), 2,18 (m, 3 H), 2,40 (m, 2 H), 2,67 (m, 1 H), 2,88 (d, 1 H, J = 6,7 Hz), 2,97 (d, 1 H, J = 6,9 Hz), 3,41 (m, 2 H), 3,72 (m, 1 H), 3,82 (m, 1 H), 4,24 (m, 1 H), 4,42 (d, 1 H, J = 11,8 Hz), 4,64 (m, 3 H), 5,16 (m, 1 H), 5,39 (m, 2 H), 5,75 (d, 1 H, J = 4,6 Hz), 6,05 (d, 1 H, J = 8,4 Hz), 7,22 (m, 15 H).

(4) In der gleichen Weise wie in Beispiel 2-(7) beschrieben, wurde die oben unter Punkt (3) hergestellte Verbindung (1,0 g, 0,59 mmol) mit Zink (2,0 g, 30 mmol) entschützt, anschließend mit (R)-3-Undecanoyloxytetradecansäure (292 mg, 0,71 mmol) in Gegenwart von EEDQ (210 mg, 0,85 mmol) acyliert und 388 mg (40 %) 3-Benzylxy(S)-2-[(R)-3-undecanoyloxytetradecanoylamino]propyl, 2-Deoxy-4-O-diphenylphosphono-2-[(R)-3-undecanoyloxytetradecanoylamino]-3-O-[(R)-3-undecanoyltetradecanoyl]- β -D-glucopyranosid als farbloser amorpher Feststoff erhalten.

(5) In der gleichen Weise wie in Beispiel 2-(8) beschrieben, wurde die oben unter Punkt (4) hergestellte Verbindung (388 mg, 0,24 mmol) in Gegenwart von Palladiumhydroxid (150 mg) auf Kohle in EtOH (10 mL) und Platinoxid (300 mg) in EtOH/AcOH (10 : 1) hydriert und 65 mg (17 %) 3-Hydroxy-(S)-2-[(R)-3-undecanoyloxytetradecanoylamino]propyl,

2-Deoxy-4-O-phosphono-2-[(R)-3-undecanoyloxytetradecanoylamino]-3-O-[(R)-3-undecanoyloxytetradecano yl]- β -D-glucopyranosid-Triethylammoniumsalz als weißes Pulver erhalten: Smp 183–184°C; IR (Film) 3306, 2956, 2922, 2852, 1732, 1644, 1550, 1461, 1377, 1164, 1106, 1052, 721 cm⁻¹; ^1H NMR (CDCl₃ - CD₃OD) δ 0,88 (t, 18 H, J = 6,8 Hz), 1,1–1,7 (m, 117 H), 2,2–2,7 (m, 12 H), 3,07 (q, 6 H, J = 7,1 Hz), 3,3–3,9 (m, 13 H), 4,23 (m, 1 H), 4,45 (d, 1 H, J = 8,2 Hz), 5,0–5,3 (m, 4 H); ^{13}C NMR (CDCl₃) δ 113,8, 173,5, 113,3, 170,8, 170,5, 170,1, 101,0, 75,5, 73,1, 71,5, 71,3, 70,9, 70,6, 67,8, 61,6, 60,7, 54,4, 50,5, 45,8, 41,5, 41,4, 39,5, 34,6, 34,4, 32,0, 31,2, 29,8, 29,7, 29,4, 28,6, 26,1, 25,4, 25,1, 22,7, 14,1, 8,6.

Elementaranalyse ber. für: C₉₀H₁₇₄N₃O₁₈P·H₂O: C, 66,10; H, 10,85; N, 2,57; P, 1,89.

Gefunden: C, 66,34; H, 10,69; N, 2,32; P, 1,99.

BEISPIEL 6 (B5)

Herstellung von 3-Hydroxy-(S)-2-[(R)-3-decanoyloxytetradecanoylamino]propyl, 2-Deoxy-4-O-phosphono-2-[(R)-3-decanoyloxytetradecanoylamino]-3-O-[(R)-3-decanoyloxytetradecanoyl]- β -D-glucopyranosid-Triethylammoniumsalz (Verbindung (I), R₁ = R₂ = R₃ = n-C₉H₁₉CO, X = Y = O, n = m = q = 0, R₄ = R₅ = R₇ = R₉ = H, R₆ = OH, p = 1, R₈ = PO₃H₂).

(1) In der gleichen Weise wie in Beispiel 4-(5) beschrieben, wurde die in Beispiel 4-(4) hergestellte Verbindung (2,0 g, 3,12 mmol) mit (R)-3-Decanoyloxytetradecansäure (1,36 g, 3,42 mmol) in Gegenwart von EDC·MeI (1,12 g, 3,74 mmol) und 4-Pyrrolidinopyridin (100 mg) in CH₂Cl₂ (40 mL) acyliert und 2,49 g (79 %) 3-Benzylxy-(S)-2-(allyloxy carbonylamino)propyl, 2-Deoxy-4,6-O-isopropyliden-3-O-[(R)-3-decanoyloxytetradecano yl]-2-(2,2,2-trichlorethoxycarbonylamino)- β -D-glucopyranosid als amorpher Feststoff erhalten: ^1H NMR (CDCl₃) δ 0,88 (t, 6 H, J = 6,7 Hz), 1,1–1,6 (m, 34 H), 1,36 (s, 3 H), 1,46 (s, 3 H), 2,27 (r, 2 H, J = 6,9 Hz), 2,48 (dd, 1 H, J = 15,1, 6,0 Hz), 2,60 (dd, 1 H, J = 15,1, 6,7 Hz), 3,25 (m, 1 H), 3,35–4,0 (m, 9 H), 4,23 (m, 1 H), 4,42 (m, 1 H), 4,52 (m, 4 H), 4,95 (m, 2 H), 5,17 (m, 3 H), 5,88 (m, 1 H), 7,36 (m, 5 H).

(2) In gleicher Weise wie in Beispiel 4-(6) beschrieben, wurde die oben unter Punkt (1) hergestellte Verbindung (2,47 g, 2,42 mmol) in THF (40 mL) in Gegenwart von Dimethylmalonat (2,0 mL, 1,75 mmol) und Tetrakis(tri-

phenylphosphin)palladium (0) (400 mg) entschützt, anschließend mit (R)-3-Decanoyloxytetradecansäure (1,06 g, 2,66 mmol) in der Gegenwart von EEDQ (740 mg, 3 mmol) acyliert und 1,86 g (60 %) 3-Benzylxy-(S)-2-[(R)-3-decanoyloxytetradecanoylamino]propyl, 2-Deoxy-4,6-O-isopropyliden-3-O-[(R)-3-tetradecanoyloxytetradecanoyl]-2-(2,2,2-trichlorethoxycarbonylamino)-β-D-glucopyranosid als farbloser amorpher Feststoff erhalten: ^1H NMR (CDCl_3) δ 0,87 (t, 12 H, J = 6,7 Hz), 1,1–1,7 (m, 68 H), 1,37 (s, 3 H), 1,46 (s, 3 H), 2,32 (m, 4 H), 2,50 (dd, 1 H, J = 15,1, 6,0 Hz), 2,62 (dd, 1 H, J = 15,1, 6,8 Hz), 3,29 (m, 2 H), 3,44 (m, 1 H), 3,55 (m, 1 H), 3,74 (m, 3 H), 3,93 (m, 1 H), 4,18 (m, 1 H), 4,34 (m, 1 H), 4,57 (d, 1 H, J = 11,8 Hz), 4,65 (m, 2 H), 5,01 (m, 2 H), 6,04 (d, 1 H, J = 8,3 Hz), 7,36 (m, 5 H).

(3) In der gleichen Weise wie in Beispiel 4-(7) beschrieben, wurde die oben unter Punkt (2) hergestellte Verbindung (900 mg, 0,72 mmol) in 90 %-iger wässriger AcOH (40 mL) entschützt, anschließend mit Pyridin (0,071 mL, 0,88 mmol) und 2,2,2-Trichlor-1,1-dimethylethylchlorformiat (195 mg, 0,80 mmol) in CH_2Cl_2 behandelt, gefolgt von der Behandlung mit Diphenylchlorphosphat (0,23 mL, 1,10 mmol), Triethylamin (0,20 mL, 1,46 mmol) und katalytischen Mengen an 4-Pyrrolidinopyridin (50 mg) und 1,05 g (86 %) 3-Benzylxy-(S)-2-[(R)-3-decanoyloxytetradecanoylamino]propyl,

2-Deoxy-4-O-diphenylphosphono-3-O-[(R)-3-decanoyloxytetradecanoyl]-6-O-(2,2,2-trichlor-1,1-dimethylethoxycarbonyl)-2-(2,2,2-trichlorethoxycarbonylamino)-β-D-glucopyranosid als ein farbloser amorpher Feststoff erhalten:

^1H NMR (CDCl_3) δ 0,87 (t, 12 H, J = 6,3 Hz), 1,1–1,6 (m, 68 H), 1,78 (s, 3 H), 1,86 (s, 3 H), 2,01 (m, 1 H), 2,18 (m, 3 H), 2,40 (m, 2 H), 2,67 (m, 1 H), 2,88 (d, 1 H, J = 6,5 Hz), 2,97 (d, 1 H, J = 6,9 Hz), 3,41 (m, 2 H), 3,72 (m, 1 H), 3,82 (m, 1 H), 4,24 (m, 1 H), 4,42 (d, 1 H, J = 11,8 Hz), 4,64 (m, 3 H), 5,16 (m, 1 H), 5,39 (m, 2 H), 5,75 (d, 1 H, J = 4,3 Hz), 6,05 (d, 1 H, J = 8,4 Hz), 7,22 (m, 15 H).

(4) In der gleichen Weise wie in Beispiel 2-(7) beschrieben, wurde die oben unter Punkt (3) hergestellte Verbindung (1,0 g, 0,60 mmol) mit Zink (2,0 g, 30 mmol) entschützt, mit (R)-3-Decanoyloxytetradecansäure (285 mg, 0,72 mmol) in Gegenwart von EEDQ (210 mg, 0,86 mmol) acyliert und 332 mg (34 %) 3-Benzylxy-(S)-2-[(R)-3-decanoyloxytetradecanoylamino]propyl, 2-Deoxy-4-O-diphenylphosphono-2-[(R)-3-decanoyloxytetradecanoylamino]-3-O-[(R)-3-decanoyltetradecanoyl]-β-D-glucopyranosid als farbloser amorpher Feststoff erhalten.

(5) In der gleichen Weise wie in Beispiel 2-(8) beschrieben, wurde die oben unter Punkt (4) hergestellte Verbindung (332 mg, 0,20 mmol) in Gegenwart von Palladiumhydroxid (150 mg) auf Kohle in EtOH (10 mL) und Platinoxid (300 mg) in EtOH/AcOH (10 : 1) hydriert und 173 mg (55 %) 3-Hydroxy-(S)-2-[(R)-3-decanoyloxytetradecanoylamino]propyl,

2-Deoxy-4-O-phosphono-2-[(R)-3-decanoyloxytetradecanoylamino]-3-O-[(R)-3-decanoyloxytetradecanoyl]-β-D-glucopyranosid-Triethylammoniumsalz als weißes Pulver erhalten: Smp 179–181°C; IR (Film) 3295, 2956, 2923, 2853, 1732, 1650, 1555, 1467, 1377, 1320, 1169, 1134, 1104, 1051, 979, 801, 721 cm^{-1} ; ^1H NMR ($\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$) δ 0,88 (t, 18 H, J = 6,9 Hz), 1,1–1,7 (m, 111 H), 2,2–2,7 (m, 12 H), 3,07 (q, 6 H, J = 6,5 Hz), 3,3–4,3 (m, 14 H), 4,45 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 5,0–5,3 (m, 4 H), 7,39 (m, 1 H), 7,53 (d, 1 H, J = 9,1 Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 173,7, 173,4, 173,2, 170,7, 170,5, 170,1, 101,0, 75,4, 73,1, 71,6, 71,1, 70,8, 70,5, 67,8, 61,4, 60,8, 54,3, 50,4, 45,8, 41,3, 39,5, 34,5, 31,9, 29,8, 29,7, 29,4, 25,4, 25,1, 22,7, 14,1, 8,6.

Elementaranalyse ber. für: $\text{C}_{87}\text{H}_{168}\text{N}_3\text{O}_{18}\text{P}\cdot\text{H}_2\text{O}$: C, 65,58; H, 10,75; N, 2,64; P, 1,94.

Gefunden: C, 65,49; H, 10,75; N, 2,64; P, 1,97.

BEISPIEL 7 (B6)

Herstellung von 3-Hydroxy-(S)-2-[(R)-3-decanoyloxytetradecanoylamino]propyl, 2-Deoxy-6-O-phosphono-2-[(R)-3-decanoyloxytetradecanoylamino]-3-O-[(R)-3-decanoyloxytetradecanoyl]-β-D-glucopyranosid-Triethylammoniumsalz (Verbindung mit $R_1 = R_2 = R_3 = n\text{-C}_9\text{H}_{19}\text{CO}$, $X = Y = O$, $n = m = q = 0$, $R_4 = R_5 = R_7 = R_B = H$, $R_6 = OH$, $p = 1$, $R_9 = \text{PO}_3\text{H}_2$).

(1) In der gleichen Weise wie in Beispiel 4-(7) beschrieben, wurde die in Beispiel 6-(2) hergestellte Verbindung (900 mg, 0,72 mmol) in 90 %-iger wässriger AcOH (20 mL) entschützt. Der Rückstand wurde in CH_2Cl_2 (20 mL) gelöst, auf 0°C abgekühlt und mit Triethylamin (0,14 mL, 1,0 mmol) und Diphenylchlorphosphat (0,17 mL, 0,8 mmol) behandelt. Die Mischung wurde für weitere 6 h gerührt und anschließend mit 50 mL 10 %-iger HCl zum Quenching versetzt. Das Produkt wurde mit EtOAc (3×50 mL) extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet. Die Chromatographie an Kieselgel mit 50 % EtOAc in Hexanen lieferte 636 mg (63 %) 3-Benzylxy-(S)-2-[(R)-3-decanoyloxytetradecanoylamino]propyl, 2-Deoxy-6-O-diphenylphosphono-3-O-[(R)-3-decanoyloxytetradecanoyl]-2-(2,2,2-trichlorethoxycarbonylamino)-β-D-glucopyranosid als ein farbloser amorpher Feststoff erhalten: ^1H NMR (CDCl_3) δ 0,87 (t, 12 H, J = 6,0 Hz), 1,1–1,6 (m, 68 H), 1,79 (s, 3 H), 1,86 (s, 3 H), 2,01 (m, 1 H), 2,18 (m, 3 H), 2,40 (m, 2 H), 2,67 (m, 1 H), 2,89 (d, 1 H, J = 6,5 Hz), 2,97 (d, 1 H, J = 6,9 Hz), 3,41 (m, 2 H), 3,75 (m, 1 H), 3,82 (m, 1 H), 4,24 (m, 1 H), 4,42 (d, 1 H, J = 11,8 Hz), 4,65 (m, 3 H), 5,16 (m, 1 H), 5,39 (m, 2 H), 5,75 (d, 1 H, J = 4,3 Hz), 6,05 (d, 1 H, J = 8,4 Hz), 7,22 (m, 15 H).

(2) In der gleichen Weise wie in Beispiel 2-(7) beschrieben, wurde die oben unter Punkt (1) hergestellte Verbindung (620 mg, 0,44 mmol) mit Zink (722 mg, 11 mmol) entschützt und mit (R)-3-Decanoyloxytetradecansäure (190 mg, 0,48 mmol) in Gegenwart von EEDQ (170 mg, 0,58 mmol) acyliert und so 254 mg (36 %) 3-Benzylxy-(S)-2-[(R)-3-decanoyloxytetradecanoylamino]propyl, 2-Deoxy-6-O-diphenylphosphono-2-[(R)-3-decanoyloxytetradecanoylamino]-3-O-[(R)-3-decanoyltetradecanoyl]- β -D-glucopyranosid als ein farbloser amorpher Feststoff erhalten.

(3) In der gleichen Weise wie in Beispiel 2-(8) beschrieben, wurde die oben unter Punkt (2) hergestellte Verbindung (254 mg, 0,16 mmol) in Gegenwart von Palladiumhydroxid (150 mg) auf Kohle in EtOH (10 mL) und Platinoxid (300 mg) in EtOH/AcOH (10 : 1) hydriert und 34 mg (13 %) 3-Hydroxy-(S)-2-[(R)-3-decanoyloxytetradecanoylamino]propyl,

2-Deoxy-6-O-phosphono-2-[(R)-3-decanoyloxytetradecanoylamino]-3-O-[(R)-3-decanoyloxytetradecanoyl]- β -D-glucopyranosid-Triethylammoniumsalz als weißes Pulver erhalten: Smp 169–171°C, IR (Film) 3306, 2922, 2853, 1732, 1644, 1548, 1467, 1377, 1316, 1165, 1106, 1053, 856, 722 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃-CD₃OD) δ 0.88 (t, 18 H, J = 6.7 Hz), 1.1–1.7 (m, 111 H), 2.2–2.7 (m, 12 H), 3.05 (m, 6 H), 3.3–3.95 (m, 12 H), 4.11 (m, 1 H), 4.34 (m, 1 H), 4.89 (m, 1 H), 5.0–5.3 (m, 4 H). ¹³C NMR (CDCl₃) δ 173.8, 173.4, 171.1, 170.5, 101.3, 75.3, 74.9, 71.2, 71.0, 70.6, 68.8, 67.3, 65.1, 61.4, 53.4, 50.7, 45.9, 41.5, 41.3, 39.6, 34.6, 32.0, 29.8, 29.6, 29.4, 25.3, 25.1, 22.7, 14.1, 8.7.

Elementaranalyse ber. für C₈₇H₁₆₈N₃O₁₈P·H₂O: C, 65,58, H, 10,75; N, 2,64; P, 1,94.

Gefunden: C, 65,60; H, 10,34; N, 2,36; P, 2,01.

BEISPIEL 8 (B7)

Herstellung von 3-Hydroxy-(S)-2-[(R)-3-nonenoyloxytetradecanoylamino]propyl, 2-Deoxy-4-O-phosphono-2-[(R)-3-nonenoyloxytetradecanoylamino]-3-O-[(R)-3-nonenoyloxytetradecanoyl]- β -D-glucopyranosid-Triethylammoniumsalz (Verbindung (I), R₁ = R₂ = R₃ = n-C₈H₁₇CO, X = Y = O, n = m = q = 0, R₄ = R₅ = R₇ = R₉ = H, R₆ = OH, p = 1, R₈ = PO₃H₂).

(1) In der gleichen Weise wie in Beispiel 4-(5) beschrieben, wurde die in Beispiel 4-(4) hergestellte Verbindung (1,0 g, 1,56 mmol) mit (R)-3-Nonenoyloxytetradecansäure (660 mg, 1,71 mmol) in Gegenwart von EDC·MeI (560 mg, 1,87 mmol) und 4-Pyrrolidinopyridin (50 mg) in CH₂Cl₂ (20 mL) acyliert und 1,31 g (83 %) 3-Benzylxy-(S)-2-(allyloxy carbonylamino)propyl, 2-Deoxy-4,6-O-isopropyliden-3-O-[(R)-3-nonenoyloxytetradecanoyl]-2-(2,2,2-trichlorethoxycarbonylamino)- β -D-glucopyranosid als amorpher Feststoff erhalten: ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.87 (t, 6 H, J = 6,8 Hz), 1,1–1,6 (m, 32 H), 1,37 (s, 3 H), 1,46 (s, 3 H), 2,27 (t, 2 H, J = 7,4 Hz), 2,50 (dd, 1 H, J = 15,1, 6,0 Hz), 2,63 (dd, 1 H, J = 15,1, 6,8 Hz), 3,26 (m, 1 H), 3,35–4,0 (m, 9 H), 4,32 (d, 1 H, J = 7,8 Hz), 4,41 (d, 1 H, J = 12,0 Hz), 4,51 (m, 4 H), 4,95 (m, 2 H), 5,18 (m, 2 H), 5,29 (d, 1 H, J = 17,2 Hz), 5,88 (m, 1 H), 7,36 (m, 5 H).

(2) In der gleichen Weise wie in Beispiel 4-(6) beschrieben, wurde die oben unter Punkt (1) hergestellte Verbindung (1,29 g, 1,28 mmol) in THF (20 mL) in Gegenwart von Dimethylmalonat (1,0 mL, 0,88 mmol) und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (0) (200 mg) entschützt, anschließend mit (R)-3-Nonenoyloxytetradecansäure (540 mg, 1,41 mmol) in Gegenwart von EEDQ (370 mg, 1,5 mmol) acyliert und 1,02 g (65 %) 3-Benzylxy-(S)-2-[(R)-3-nonenoyloxytetradecanoylamino]propyl, 2-Deoxy-4,6-O-isopropyliden-3-O-[(R)-3-nonenoyloxytetradecanoyl]-2-(2,2,2-trichlorethoxycarbonylamino)- β -D-glucopyranosid als farbloser amorpher Feststoff erhalten:

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.87 (t, 12 H, J = 6,1 Hz), 1,1–1,7 (m, 64 H), 1,37 (s, 3 H), 1,46 (s, 3 H), 2,28 (m, 4 H), 2,50 (dd, 1 H, J = 15,5, 6,0 Hz), 2,62 (dd, 1 H, J = 14,8, 6,3 Hz), 3,27 (m, 2 H), 3,44 (m, 1 H), 3,55 (m, 1 H), 3,74 (m, 3 H), 3,93 (m, 1 H), 4,18 (m, 1 H), 4,34 (m, 2 H), 4,57 (d, 1 H, J = 11,8 Hz), 4,65 (m, 2 H), 4,97 (t, 1 H, J = 9,6 Hz), 5,06 (d, 1 H, J = 8,6 Hz), 5,15 (m, 2 H), 6,05 (d, 1 H, J = 8,2 Hz), 7,35 (m, 5 H).

(3) In der gleichen Weise wie in Beispiel 4-(7) beschrieben, wurde die oben unter Punkt (2) hergestellte Verbindung (1,0 g, 0,81 mmol) in 90 %-iger wässriger AcOH (20 mL) entschützt, mit Pyridin (0,080 mL, 0,98 mmol) und 2,2,2-Trichlor-1,1-dimethylethylchlorformiat (215 mg, 0,89 mmol) in CH₂Cl₂ behandelt, gefolgt von einer Behandlung mit Diphenylchlorphosphat (0,25 mL, 1,22 mmol), Triethylamin (0,21 mL, 1,52 mmol) und katalytischen Mengen an 4-Pynolidinopyridin (50 mg) und 1,17 g (87 %) 3-Benzylxy-(S)-2-[(R)-3-nonenoyloxytetradecanoylamino]propyl,

2-Deoxy-4-O-diphenylphosphono-3-O-[(R)-3-nonenoyloxytetradecanoyl]-6-O-(2,2,2-trichlor-1,1-dimethylethoxycarbonyl)-2-(2,2,2-trichlorethoxycarbonylamino)- β -D-glucopyranosid als farbloser amorpher Feststoff erhalten: ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.87 (t, 12 H, J = 6,1 Hz), 1,1–1,6 (m, 64 H), 1,78 (s, 3 H), 1,86 (s, 3 H), 2,01 (m, 1 H), 2,18 (m, 3 H), 2,40 (m, 2 H), 2,67 (m, 1 H), 2,88 (d, 1 H, J = 6,5 Hz), 2,97 (d, 1 H, J = 6,9 Hz), 3,41 (m, 2 H), 3,72 (m, 1 H), 3,82 (m, 1 H), 4,24 (m, 1 H), 4,42 (d, 1 H, J = 11,8 Hz), 4,64 (m, 3 H), 5,16 (m, 1 H), 5,39 (m, 2 H), 5,75 (d, 1 H, J = 4,3 Hz), 6,05 (d, 1 H, J = 8,4 Hz), 7,22 (m, 15 H).

(4) In der gleichen Weise wie in Beispiel 2-(7) beschrieben, wurde die oben unter Punkt (3) hergestellte Ver-

bindung (1,1 g, 0,66 mmol) mit Zink (2,2 g, 33 mmol) entschützt und mit (R)-3-Nonanoyloxytetradecansäure (305 mg, 0,79 mmol) in Gegenwart von EEDQ (235 mg, 0,95 mmol) acyliert und so 373 mg (35 %) 3-Benzylxy-(S)-2-[(R)-3-nonanoyloxytetradecanoylamino]propyl 2-Deoxy-4-O-diphenylphosphono-2-[(R)-3-nonanoyloxytetradecanoylamino]-3-O-[(R)-3-nonanoyltetradecanoyl]- β -D-glucopyranosid als farbloser amorpher Feststoff erhalten.

(5) In der gleichen Weise wie in Beispiel 2-(8) beschrieben, wurde die oben unter Punkt (4) hergestellte Verbindung (373 mg, 0,23 mmol) in Gegenwart von Palladiumhydroxid (150 mg) auf Kohle in EtOH (10 mL) und Platinoxid (300 mg) in EtOH/AcOH (10:1) hydriert und 43 mg (12 %) 3-Hydroxy-(S)-2-[(R)-3-nonanoyloxytetradecanoylamino]propyl,

2-Deoxy-4-O-phosphono-2-[(R)-3-nonanoyloxytetradecanoylamino]-3-O-[(R)-3-nonanoyloxytetradecanoyl]- β -D-glucopyranosid-Triethylammoniumsalz als weißes Pulver erhalten: Smp 176–179°C; IR (Film) 3298, 2956, 2923, 2853, 1733, 1646, 1551, 1467, 1331, 1316, 1254, 1166, 1106, 1053, 3298, 2956, 2923, 2853, 1733, 1646, 1551, 1467, 1331, 1316, 1254, 1166, 1106, 1053, 722 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃-CD₃OD) δ 0.87 (t, 18 H, J = 6.7 Hz), 1.1–1.7 (m, 105 H), 2.2–2.7 (m, 12 H), 3.03 (q, 6 H, J = 7.0 Hz), 3.3–4.3 (m, 14 H), 4.43 (d, 1 H, J = 7.1 Hz), 5.0–5.3 (m, 4 H), 7.12 (d, 1 H, J = 7.7 Hz), 7.17 (d, 1 H, J = 8.2 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 173.9, 173.5, 173.3, 170.8, 170.5, 170.1, 100.9, 75.5, 73.1, 71.4, 71.1, 70.9, 70.6, 67.8, 61.6, 60.7, 54.3, 50.5, 45.8, 41.6, 41.4, 39.5, 34.6, 34.4, 32.0, 31.9, 29.8, 29.4, 29.3, 25.4, 25.1, 22.7, 14.1, 8.6.

Elementaranalyse ber. für C₈₈H₁₆₄N₃O₁₈P: C, 65,81, H, 10,65; N, 2,74; P, 2,02.

Gefunden: C, 66,14; H, 10,46; N, 2,58; P, 1,84.

BEISPIEL 9 (B8)

Herstellung von 3-Hydroxy-(S)-2-[(R)-3-heptanoyloxytetradecanoylamino]propyl, 2-Deoxy-4-O-phosphono-2-[(R)-3-heptanoyloxytetradecanoylamino]-3-O-[(R)-3-heptanoyloxytetradecanoyl]- β -D-glucopyranosid-Triethylammoniumsalz (Verbindung (I), R₁ = R₂ = R₃ = n-C₆H₁₃CO, X = Y = O, n = m = q = 0, R₄ = R₅ = R₆ = R₉ = H, R₆ = 0 H, p = 1, R₈ = PO₃H₂).

(1) In der gleichen Weise wie in Beispiel 4-(5) beschrieben, wurde die in Beispiel 4-(4) hergestellte Verbindung (1,0 g, 1,56 mmol) mit (R)-3-Heptanoyloxytetradecansäure (610 mg, 1,71 mmol) in Gegenwart von EDC·MeI (560 mg, 1,87 mmol) und 4-Pyrrolidinopyridin (50 mg) in CH₂Cl₂ (20 mL) acyliert und 1,24 g (82 %) 3-Benzylxy(S)-2-(allyloxy carbonylamino)propyl, 2-Deoxy-4,6-O-isopropyliden-3-O-[(R)-3-heptanoyloxytetradecanoyl]-2-(2,2,2-trichlorethoxycarbonylamino)- β -D-glucopyranosid als amorpher Feststoff erhalten: ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.88 (t, 6 H, J = 6,0 Hz), 1,1–1,6 (m, 28 H), 1,38 (s, 3 H), 1,47 (s, 3 H), 2,29 (t, 2 H, J = 7,4 Hz), 2,51 (dd, 1 H, J = 15,1, 6,0 Hz), 2,63 (dd, 1 H, J = 15,1, 6,8 Hz), 3,26 (m, 1 H), 3,35–4,0 (m, 9 H), 4,32 (d, 1 H, J = 7,3 Hz), 4,41 (d, 1 H, J = 12,0 Hz), 4,51 (m, 4 H), 4,95 (m, 2 H), 5,18 (m, 2 H), 5,29 (d, 1 H, J = 17,3 Hz), 5,88 (m, 1 H), 7,36 (m, 5 H).

(2) In der gleichen Weise wie in Beispiel 4-(6) beschrieben, wurde die oben unter Punkt (1) hergestellte Verbindung (1,22 g, 1,25 mmol) in THF (20 mL) in Gegenwart von Dimethylmalonat (1,0 mL, 0,88 mmol) und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (200 mg) entschützt, anschließend mit (R)-3-Heptanoyloxytetradecansäure (490 mg, 1,38 mmol) in Gegenwart von EEDQ (370 mg, 1,5 mmol) acyliert und 925 mg (62 %) 3-Benzylxy-(S)-2-[(R)-3-heptanoyloxytetradecanoylamino]propyl, 2-Deoxy-4,6-O-isopropyliden-3-O-[(R)-3-heptanoyloxytetradecanoyl]-2-(2,2,2-trichlorethoxycarbonylamino)- β -D-glucopyranosid als ein farbloser amorpher Feststoff erhalten: ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,87 (t, 12 H, J = 6,7 Hz), 1,1–1,7 (m, 56 H), 1,37 (s, 3 H), 1,46 (s, 3 H), 2,32 (m, 4 H), 2,50 (dd, 1 H, J = 15,1, 6,0 Hz), 2,62 (dd, 1 H, J = 15,1, 6,8 Hz), 3,29 (m, 2 H), 3,44 (m, 1 H), 3,55 (m, 1 H), 3,74 (m, 3 H), 3,93 (m, 1 H), 4,18 (m, 1 H), 4,34 (m, 1 H), 4,57 (d, 1 H, J = 11,8 Hz), 4,65 (m, 2 H), 5,01 (m, 2 H), 6,04 (d, 1 H, J = 8,3 Hz), 7,36 (m, 5 H).

(3) In der gleichen Weise wie in Beispiel 4-(7) beschrieben, wurde die oben unter Punkt (2) hergestellte Verbindung (920 mg, 0,76 mmol) in 90 %-iger wässriger AcOH (20 mL) entschützt, anschließend mit Pyridin (0,075 mL, 0,92 mmol) und 2,2,2-Trichlor-1,1-dimethylethylchlorformiat (200 mg, 0,84 mmol) in CH₂Cl₂ behandelt, gefolgt von einer Behandlung mit Diphenylchlorphosphat (0,24 mL, 1,14 mmol) Triethylamin (0,21 mL, 1,52 mmol) und einer katalytischen Menge an 4-Pyrrolidinopyridin (50 mg) und so 1,03 g (83 %) 3-Benzylxy-(S)-2-[(R)-3-heptanoyloxytetradecanoylamino]propyl,

2-Deoxy-4-O-diphenylphosphono-3-O-[(R)-3-heptanoyloxytetradecanoyl]-6-O-2-(2,2,2-trichlor-1,1-dimethyl-oxycarbonyl)-2-(2,2,2-trichlorethoxycarbonylamino)- β -D-glucopyranosid als ein farbloser amorpher Feststoff erhalten:

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.87 (t, 12 H, J = 6,3 Hz), 1,1–1,6 (m, 56 H), 1,78 (s, 3 H), 1,86 (s, 3 H), 2,01 (m, 1 H), 2,18 (m, 3 H), 2,40 (m, 2 H), 2,67 (m, 1 H), 2,88 (d, 1 H, J = 6,5 Hz), 2,97 (d, 1 H, J = 6,9 Hz), 3,41 (m, 2 H), 3,72 (m, 1 H), 3,82 (m, 1 H), 4,24 (m, 1 H), 4,42 (d, 1 H, J = 11,8 Hz), 4,64 (m, 3 H), 5,16 (m, 1 H), 5,39 (m, 2 H), 5,75 (d, 1 H, J = 4,3 Hz), 6,05 (d, 1 H, J = 8,4 Hz), 7,22 (m, 15 H).

(4) In der gleichen Weise wie in Beispiel 2-(7) beschrieben, wurde die oben unter Punkt (3) hergestellte Ver-

bindung (1,0 g, 0,61 mmol) mit Zink (2,0 g, 31 mmol) entschützt und mit (R)-3-Heptanoyloxytetradecansäure (260 mg, 0,73 mmol) in Gegenwart von EEDQ (220 mg, 0,88 mmol) acyliert und so 203 mg (21 %) 3-Benzylxy-(S)-2-[(R)-3-heptanoyloxytetradecanoylamino]propyl, 2-Deoxy-4-O-diphenylphosphono-2-[(R)-3-heptanoyloxytetradecanoylamino]-3-O-[(R)-3-heptanoyloxytetradecanoyl]- β -D-glucopyranosid als ein farbloser amorpher Feststoff erhalten.

(5) In der gleichen Weise wie in Beispiel 2-(8) beschrieben, wurde die oben unter Punkt (4) hergestellte Verbindung (203 mg, 0,13 mmol) in Gegenwart von Palladiumhydroxid (100 mg) auf Kohle in EtOH (10 mL) und Platinoxid (200 mg) in EtOH/AcOH (10 : 1) hydriert und 39 mg (21 %) 3-Hydroxy-(S)-2-[(R)-3-heptanoyloxytetradecanoylamino]propyl,

2-Deoxy-4-O-phosphono-2-[(R)-3-heptanoyloxytetradecanoylamino]-3-O-[(R)-3-heptanoyloxytetradecanoyl]- β -D-glucopyranosid-Triethylammoniumsalz als ein weißes Pulver erhalten: Smp 171–172°C; IR (Film) 3305, 2955, 2924, 2853, 1734, 1644, 1553, 1466, 1377, 1170, 1102, 1052, 722 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃-CD₃OD) δ 0,88 (m, 18 H), 1,1–1,7 (m, 93 H), 2,2–2,7 (m, 12 H), 3,06 (q, 6 H, J = 7,1 Hz), 3,3–4,0 (m, 13 H), 4,23 (q, 1 H, J = 9,3 Hz), 4,43 (d, 1 H, J = 8,2 Hz), 5,0–5,3 (m, 4 H), 7,30 (d, 1 H, J = 8,5 Hz), 7,43 (d, 1 H, J = 8,5 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 173,8, 173,5, 173,2, 170,8, 170,5, 170,2, 101,0, 77,2, 75,5, 73,1, 71,6, 71,1, 70,9, 70,6, 67,8, 61,6, 60,8, 54,4, 50,5, 45,8, 41,6, 41,4, 39,5, 34,6, 34,4, 32,0, 31,6, 29,8, 29,6, 29,4, 28,9, 25,4, 25,1, 22,7, 22,6, 14,1, 8,6.

Elementaranalyse ber. für C₇₈H₁₅₀N₃O₁₈P·H₂O: C, 63,86; H, 10,44; N, 2,86; P, 2,11.

Gefunden: C, 63,47; H, 10,20; N, 2,59; P, 2,02.

BEISPIEL 10 (B9)

Herstellung von 4-Hydroxy-(S)-3-[(R)-3-decanoyloxytetradecanoyl]butyl, 2-Deoxy-4-O-phosphono-2-[(R)-3-decanoyloxytetradecanoylamino]-3-O-[(R)-3-decanoyloxytetradecanoyl]- β -D-glucopyranosid-Triethylammoniumsalz (Verbindung (I), R₁ = R₂ = R₃ = n-C₉H₁₉CO, X = Y = O, n = p = 1, m = q = 0, R₄ = R₅ = R₇ = R₉ = H, R₆ = OH, R₈ = PO₃H₂).

(1) In der gleichen Weise wie in Beispiel 4-(3) beschrieben, wurden die in Beispiel 4-(1) hergestellte Verbindung (3,1 g, 5,9 mmol) und (R)-3-(Allyloxycarbonylamino)-4-benzyloxy-1-butanol (1,1 g, 3,94 mmol) in Gegenwart von Bortrifluoridetherat (3,0 mL, 23,6 mmol) gekuppelt und 1,96 g (67 %) 4-Benzyloxy-(S)-3-(allyloxycarbonylamino)butyl, 2-Deoxy-3,4,6-tri-O-acetyl-2-(2,2,2-trichlorethoxycarbonylamino)- β -D-glucopyranosid als amorpher Feststoff erhalten. In der gleichen Weise wie in Beispiel 4-(4) beschrieben, wurde die oben hergestellte Verbindung (1,8 g, 2,43 mmol) mit Ammoniumhydroxid (5 mL) in Methanol (25 mL) deacyliert und anschließend mit 2,2-Dimethoxypropan (25 mL) und Camphersulfonsäure (100 mg) behandelt und so 1,34 g (84 %) 4-Benzyloxy-(S)-3-(allyloxycarbonylamino)butyl, 2-Deoxy-4,6-O-isopropyliden-2-(2,2,2-trichlorethoxycarbonylamino)- β -D-glucopyranosid erhalten.

(2) In der gleichen Weise wie in Beispiel 4-(5) beschrieben, wurde die oben unter Punkt (1) hergestellte Verbindung (1,0 g, 1,53 mmol) mit (R)-3-Decanoyloxytetradecansäure (670 mg, 1,68 mmol) in Gegenwart von EDC·MeI (550 mg, 1,85 mmol) und 4-Pyrrolidinopyridin (50 mg) in CH₂Cl₂ (15 mL) acyliert und 1,03 g (65 %) 4-Benzyloxy-(S)-3-(allyloxycarbonylamino)butyl, 2-Deoxy-4,6-O-isopropyliden-3-O-[(R)-3-decanoyloxytetradecanoyl]-2-(2,2,2-trichlorethoxycarbonylamino)- β -D-glucopyranosid als amorpher Feststoff erhalten: ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,88 (t, 6 H, J = 6,9 Hz), 1,1–1,6 (m, 34 H), 1,37 (s, 3 H), 1,47 (s, 3 H), 1,85 (m, 2 H), 2,28 (t, 2 H, J = 7,6 Hz), 2,50 (dd, 1 H, J = 15,1, 6,0 Hz), 2,63 (dd, 1 H, J = 15,1, 6,7 Hz), 3,30 (m, 1 H), 3,49 (m, 4 H), 3,68 (t, 1 H, J = 9,4 Hz), 3,77 (t, 1 H, J = 10,4 Hz), 3,92 (m, 3 H), 4,54 (m, 5 H), 4,69 (m, 2 H), 5,1–5,4 (m, 4 H), 5,91 (m, 1 H), 7,33 (m, 5 H).

(3) In der gleichen Weise wie in Beispiel 4-(6) beschrieben, wurde die oben unter Punkt (2) hergestellte Verbindung (1,0 g, 0,97 mmol) in THF (20 mL) in Gegenwart von Dimethylmalonat (1,0 mL, 0,88 mmol) und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (200 mg) entschützt und anschließend mit (R)-3-Decanoyloxytetradecansäure (425 mg, 1,07 mmol) in der Gegenwart von EEDQ (317 mg, 1,28 mmol) acyliert und so 660 mg (51 %) 4-Benzyloxy-(S)-3-[(R)-3-decanoyloxytetradecanoylamino]propyl, 2-Deoxy-4,6-O-isopropyliden-3-O-[(R)-3-decanoyloxytetradecanoyl]-2-(2,2,2-trichlorethoxycarbonylamino)- β -D-glucopyranosid als farbloser amorpher Feststoff erhalten: ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,88 (t, 12 H, J = 6,6 Hz), 1,1–1,7 (m, 68 H), 1,37 (s, 3 H), 1,47 (s, 3 H), 2,26 (q, 2 H, J = 7,1 Hz), 2,41 (m, 2 H), 2,62 (dd, 1 H, J = 14,9, 6,4 Hz), 3,29 (m, 1 H), 3,48 (m, 3 H), 3,71 (m, 2 H), 3,92 (m, 2 H), 4,18 (m, 1 H), 4,49 (m, 2 H), 4,68 (q, 2 H, J = 11,5 Hz), 5,15 (m, 2 H), 5,55 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 6,17 (d, 1 H, J = 7,2 Hz), 7,32 (m, 5 H).

(4) In gleicher Weise wie in Beispiel 4-(7) beschrieben, wurde die oben unter Punkt (3) hergestellte Verbindung (640 mg, 0,48 mmol) in 90 %-iger wässriger AcOH (20 mL) entschützt, anschließend mit Pyridin (0,047 mL, 0,58 mmol) und 2,2,2-Trichlor-1,1-dimethylethylchlorformiat (127 mg, 0,53 mmol) in CH₂Cl₂ behandelt, gefolgt von einer Behandlung mit Diphenylchlorphosphat (0,15 mL, 0,72 mmol), Triethylamin (0,13 mL, 0,96 mmol) und katalytischen Mengen an 4-Pyrrolidinopyridin (50 mg) und so 389 mg (47 %) 4-Benzyloxy-(S)-3-[(R)-3-de-

canoxyloxytetradecanoyl]butyl,

2-Deoxy-4-O-diphenylphosphono-3-O-[(R)-3-decanoxyloxytetradecanoyl]-6-O-(2,2,2-trichlor-1,1-dimethylethoxy carbonyl)-2-(2,2,2-trichlorethoxycarbonylamino)- β -D-glucopyranosid als farbloser amorpher Feststoff erhalten: ^1H NMR (CDCl_3) δ 0,88 (t, 12 H, J = 6,6 Hz), 1,1–1,6 (m, 68 H), 1,79 (s, 3 H), 1,86 (s, 3 H), 2,22 (m, 4 H), 2,40 (m, 4 H), 3,49 (m, 4 H), 3,78 (m, 1 H), 3,93 (m, 1 H), 4,1–4,5 (m, 5 H), 4,9–4,6 (m, 4 H), 5,13 (m, 2 H), 5,51 (t, 1 H, J = 8,9 Hz), 5,84 (d, 1 H, J = 6,9 Hz), 6,09 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,26 (m, 15 H).

(5) In der gleichen Weise wie in Beispiel 2-(7) beschrieben, wurde die oben unter Punkt (4) hergestellte Verbindung (375 g, 0,23 mmol) mit Zink (752 mg, 11,5 mmol) entschützt, anschließend mit (R)-3-Decanoxytetradecansäure (101 mg, 0,25 mmol) in Gegenwart von EEDQ (70 mg, 0,28 mmol) acyliert und 270 mg (67 %) 4-Benzylxyloxy(S)-2-[(R)-3-decanoxyloxytetradecanoyl]butyl 2-Deoxy-4-O-diphenylphosphono-2-[(R)-3-decanoxyloxytetradecanoyl]amino]-3-O-[(R)-3-decanoxytetradecanoyl]- β -D-glucopyranosid als farbloser amorpher Feststoff erhalten.

(6) In der gleichen Weise wie in Beispiel 2-(8) beschrieben, wurde die oben unter Punkt (5) hergestellte Verbindung (270 mg, 0,15 mmol) in Gegenwart von Palladiumhydroxid (150 mg) auf Kohle in EtOH (10 mL) und Platinoxid (300 mg) in EtOH/AcOH (10 : 1) hydriert und 93 mg (39 %) 4-Hydroxy-(S)-3-[(R)-3-decanoxytetradecanoyl]butyl,

2-Deoxy-4-O-phosphono-2-[(R)-3-decanoxyloxytetradecanoylamino]-3-O-[(R)-3-decanoxyloxytetradecanoyl]- β -D-glucopyranosid-Triethylammoniumsalz als weißes Pulver erhalten: Smp 179–181°C (Zersetzung): IR (Film) 3287, 2956, 2923, 2853, 1734, 1654, 1552, 1466, 1378, 1246, 1164, 1106, 1085, 1052, 721 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 - CD_3OD) δ 0,88 (m, 18 H, J = 6,9 Hz), 1,1–1,7 (m, 111 H), 2,2–2,7 (m, 14 H), 3,06 (q, 6 H, J = 6,9 Hz), 3,2–4,0 (m, 13 H), 4,21 (m, 1 H), 4,50 (d, 1 H, J = 7,7 Hz), 5,0–5,3 (m, 4 H), 7,11 (m, 2 H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 173,8, 173,5, 173,3, 170,9, 170,5, 170,1, 101,0, 77,2, 75,5, 72,8, 71,3, 71,0, 70,6, 66,4, 64,0, 60,7, 54,8, 50,2, 45,8, 41,6, 39,5, 34,6, 34,5, 34,4, 32,0, 30,6, 29,8, 29,7, 29,6, 29,5, 29,4, 25,4, 25,1, 22,7, 14,2, 8,6.

Elementaranalyse ber. Für $\text{C}_{88}\text{H}_{170}\text{N}_3\text{O}_{18}\text{P}$: C, 66,65; H, 10,78; N, 2,64; P, 1,95.

Gefunden: C, 66,65; H, 10,68; N, 2,50; P, 1,94.

BEISPIEL 11 (B10)

Herstellung von 4-Hydroxy-(S)-2-[(R)-3-decanoxyloxytetradecanoyl]butyl,

2-Deoxy-4-O-phosphono-2-[(R)-3-decanoxyloxytetradecanoylamino]-3-O-[(R)-3-decanoxyloxytetradecanoyl]- β -D-glucopyranosid-Triethylammoniumsalz (Verbindung (I), $R_1 = R_2 = R_3 = n\text{-C}_9\text{H}_{19}\text{CO}$, $X = Y = O$, $n = m = q = 0$, $R_4 = R_5 = R_7 = R_9 = H$, $R_6 = OH$, $p = 2$, $R_8 = PO_3\text{H}_2$).

(1) In der gleichen Weise wie in Beispiel 4-(3) beschrieben, wurden die in Beispiel 4-(1) hergestellte Verbindung (5,1 g, 9,7 mmol) und (R)-2-(Allyloxycarbonylamino)-4-benzylxyloxy-1-butanol (1,8 g, 6,45 mmol) in Gegenwart von Bortrifluoridetherat (4,9 mL, 38,0 mmol) gekuppelt und 2,92 g (61 %) 4-Benzylxyloxy-(S)-2-(allyloxycarbonylamino)propyl, 2-Deoxy-3,4,6-tri-O-acetyl-2-(2,2,2-trichlorethoxycarbonylamino)- β -D-glucopyranosid als amorpher Feststoff erhalten. In der gleichen Weise wie in Beispiel 4-(4) beschrieben, wurde die oben hergestellte Verbindung (2,6 g, 3,51 mmol) mit Ammoniumhydroxid (7 mL) in Methanol (35 mL) deacyliert und anschließend mit 2,2-Dimethoxypropan (35 mL) und Camphersulfonsäure (100 mg) behandelt und so 1,9 g (72 %) 4-Benzylxyloxy-(S)-2-(allyloxycarbonylamino)butyl, 2-Deoxy-4,6-O-isopropyliden-2-(2,2,2-trichlorethoxycarbonylamino)- β -D-glucopyranosid erhalten.

(2) In der gleichen Weise wie in Beispiel 4-(5) beschrieben, wurde die oben unter Punkt (1) hergestellte Verbindung (1,0 g, 1,53 mmol) mit (R)-3-Decanoxytetradecansäure (670 mg, 1,68 mmol) in Gegenwart von EDC-Mel (550 mg, 1,85 mmol) und 4-Pyrrolidinopyridin (50 mg) in CH_2Cl_2 (15 mL) acyliert und 1,28 g (81 %) 4-Benzylxyloxy-(S)-2-(allyloxycarbonylamino)butyl, 2-Deoxy-4,6-O-isopropyliden-3-O-[(R)-3-decanoxyloxytetradecanoyl]-2-(2,2,2-trichlorethoxycarbonylamino)- β -D-glucopyranosid als amorpher Feststoff erhalten: ^1H NMR (CDCl_3) δ 0,88 (t, 6 H, J = 6,9 Hz), 1,1–1,7 (m, 34 H), 1,37 (s, 3 H), 1,47 (s, 3 H), 1,82 (m, 2 H), 2,28 (t, 2 H, J = 7,7 Hz), 2,50 (dd, 1 H, J = 15,3, 6,0 Hz), 2,63 (dd, 1 H, J = 15,2, 6,7 Hz), 3,16 (m, 1 H), 3,56 (m, 3 H), 3,65 (t, 1 H, J = 9,6 Hz), 3,75 (t, 1 H, J = 10,4 Hz), 3,88 (m, 4 H), 4,32 (d, 1 H, J = 8,5 Hz); 4,46 (s, 2 H), 4,54 (m, 2 H), 4,67 (m, 2 H), 4,90 (m, 1 H), 5,26 (m, 3 H), 5,89 (m, 1 H), 7,33 (m, 5 H).

(3) In der gleichen Weise wie in Beispiel 4-(6) beschrieben, wurde die oben unter Punkt (2) hergestellte Verbindung (1,25 g, 1,21 mmol) in THF (20 mL) in Gegenwart von Dimethylmalonat (1,0 mL, 0,88 mmol) und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (200 mg) entschützt und anschließend mit (R)-3-Decanoxytetradecansäure (530 mg, 1,33 mmol) in der Gegenwart von EEDQ (362 mg, 1,46 mmol) acyliert und so 1,16 g (72 %) 4-Benzylxyloxy-(S)-3-[(R)-3-decanoxyloxytetradecanoylamino]propyl, 2-Deoxy-4,6-O-isopropyliden-3-O-[(R)-3-decanoxyloxytetradecanoyl]-2-(2,2,2-trichlorethoxycarbonylamino)- β -D-glucopyranosid als farbloser amorpher Feststoff erhalten: ^1H NMR (CDCl_3) δ 0,88 (t, 12 H, J = 6,4 Hz), 1,1–1,7 (m, 68 H), 1,37 (s, 3 H), 1,45 (s, 3 H), 2,26 (q, 2 H, J = 7,4 Hz), 2,34 (m, 1 H), 2,50 (dd, 1 H, J = 15,1, 6,0 Hz), 2,62 (dd, 1 H, J = 15,4, 6,3 Hz); 3,12 (m, 1 H), 3,5–3,95 (m, 7 H), 4,14 (m, 1 H), 4,29 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 4,67 (m, 2 H), 4,86 (t,

1 H, J = 9,6 Hz), 5,15 (m, 2 H), 6,16 (d, 1 H, J = 8,3 Hz), 7,35 (m, 5 H).

(4) In gleicher Weise wie in Beispiel 4-(7) beschrieben, wurde die oben unter Punkt (3) hergestellte Verbindung (1,1 g, 0,83 mmol) in 90 %-iger wässriger AcOH (20 mL) entschützt, anschließend mit Pyridin (0,080 mL, 1,0 mmol) und 2,2,2-Trichlor-1,1-dimethylethylchlorformiat (220 mg, 0,91 mmol) in CH_2Cl_2 behandelt, gefolgt von einer Behandlung mit Diphenylchlorphosphat (0,26 mL, 1,25 mmol), Triethylamin (0,23 mL, 1,66 mmol) und katalytischen Mengen an 4-Pyrrolidinopyridin (50 mg) und so 802 mg (56 %) 4-Benzylxy-(S)-2-[(R)-3-decanoxytetradecanoyl]butyl,

2-Deoxy-4-O-diphenylphosphono-3-O-[(R)-3-decanoxytetradecanoyl]-6-O-(2,2,2-trichlor-1,1-dimethylethoxycarbonyl)-2-(2,2,2-trichlorethoxycarbonylamino)- β -D-glucopyranosid als farbloser amorpher Feststoff erhalten: ^1H NMR (CDCl_3) δ 0,87 (t, 12 H, J = 6,8 Hz), 1,1–1,6 (m, 68 H), 1,79 (s, 3 H), 1,88 (s, 3 H), 2,23 (m, 4 H), 2,37 (m, 4 H), 3,57 (m, 4 H), 3,83 (m, 1 H), 4,29 (m, 3 H), 4,44 (m, 2 H), 4,69 (m, 4 H), 5,14 (m, 4 H), 5,62 (d, 1 H, J = 7,6 Hz), 6,15 (d, 1 H, J = 8,3 Hz), 7,25 (m, 15 H).

(5) In der gleichen Weise wie in Beispiel 2-(7) beschrieben, wurde die oben unter Punkt (4) hergestellte Verbindung (750 g, 0,43 mmol) mit Zink (1,42 g, 21,7 mmol) entschützt, anschließend mit (R)-3-Decanoxytetradecansäure (190 mg, 0,48 mmol) in Gegenwart von EEDQ (130 mg, 0,53 mmol) acyliert und 483 mg (64 %) 4-Benzylxy-(S)-2-[(R)-3-decanoxytetradecanoyl]butyl 2-Deoxy-4-O-diphenylphosphono-2-[(R)-3-decanoxytetradecanoyl]amino]-3-O-[(R)-3-decanoxytetradecanoyl]- β -D-glucopyranosid als farbloser amorpher Feststoff erhalten.

(6) In der gleichen Weise wie in Beispiel 2-(8) beschrieben, wurde die oben unter Punkt (5) hergestellte Verbindung (483 mg, 0,27 mmol) in Gegenwart von Palladiumhydroxid (150 mg) auf Kohle in EtOH (10 mL) und Platinoxid (300 mg) in EtOH/AcOH (10 : 1) hydriert und 238 mg (55 %) 4-Hydroxy-(S)-2-[(R)-3-decanoxytetradecanoyl]butyl,

2-Deoxy-4-O-phosphono-2-[(R)-3-decanoxytetradecanoyl]amino]-3-O-[(R)-3-decanoxytetradecanoyl]- β -D-glucopyranosid-Triethylammoniumsalz als weißes Pulver erhalten: Smp 181–183°C (Zersetzung): IR (Film) 3294, 2956, 2923, 2853, 1732, 1650, 1556, 1466, 1377, 1320, 1246, 1172, 1108, 1082, 1058, 859, 721 cm^{-1} ; ^1H NMR ($\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$) δ 0,88 (m, 18 H, J = 6,9 Hz), 1,1–1,7 (m, 111 H), 2,2–2,7 (m, 14 H), 3,06 (q, 6 H, J = 7,1 Hz), 3,2–4,0 (m, 13 H), 4,21 (m, 1 H), 4,46 (d, 1 H, J = 8,3 Hz), 5,0–5,3 (m, 4 H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 173,9, 173,4, 173,2, 171,2, 170,7, 101,0, 77,2, 75,4, 73,1, 71,4, 71,3, 71,1, 70,9, 70,6, 60,7, 58,4, 54,7, 46,3, 45,9, 41,6, 41,1, 39,7, 34,8, 34,6, 34,4, 31,9, 29,8, 29,6, 29,5, 29,3, 25,4, 25,3, 25,1, 22,7, 14,1, 8,6.

Elementaranalyse ber. für $\text{C}_{88}\text{H}_{170}\text{N}_3\text{O}_{18}\text{P}$: C, 66,51; H, 10,78; N, 2,64; OP, 1,95.

Gefunden: C, 66,81; H, 10,68; N, 2,53; P, 1,79.

BEISPIEL 12 (B11)

Herstellung von

N-[(R)-3-Tetradecanoyloxytetradecanoyl]-O-[2-deoxy-4-O-phosphono-2-[(R)-3-tetradecanoyloxytetradecanoyl]amino]-3-O-[(R)-3-tetradecanoyloxytetradecanoyl]- β -D-glucopyranosyl]-L-serin-Triethylammoniumsalz (Verbindung (I), $R_1 = R_2 = R_3 = n\text{-C}_{13}\text{H}_{27}\text{CO}$, $X = Y = O$, $n = m = p = q = 0$, $R_4 = R_5 = R_7 = R_9 = H$, $R_6 = \text{CO}_2\text{H}$, $R_4 = \text{PO}_3\text{H}_2$).

(1) In der gleichen Weise wie in Beispiel 2-(5) beschrieben, wurde L-Serinbenzylester (0,212 g, 1,08 mmol) mit (R)-3-Tetradecanoyloxytetradecansäure (0,541 g, 1,19 mmol) in Gegenwart von EDC·MeI (0,353 g, 1,19 mmol) acyliert und 0,642 g (94 %) N-[(R)-3-Tetradecanoyloxytetradecanoyl]-L-serinbenzylester als wachsartiger Feststoff erhalten: Smp 56–61°C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 0,88 (t, 6 H, J = ~7 Hz), 1,1–1,7 (m, 42 H), 2,29 (t, 2 H, J = 7,5 Hz); 2,50 (m, 2 H), 3,87 (br t, 1 H), 3,95 (m, 2 H), 4,65 (m, 1 H), 5,1–5,25 (m, 3 H), 6,69 (d, 1 H, J = 7 Hz), 7,34 (br s, 5 H).

(2) In der gleichen Weise wie in Beispiel 2-(6) beschrieben, wurden die oben unter Punkt (1) hergestellte Verbindung (0,19 g, 0,30 mmol) und die in Beispiel 2-(4) hergestellte Verbindung (0,635 g, 0,478 mmol) in Gegenwart von Quecksilbercyanid (0,3 g, 1,2 mmol) gekuppelt und 0,425 g (77 %) N-[(R)-3-Tetradecanoyloxytetradecanoyl]-O-[2-deoxy-4-O-diphenylphosphono-3-O-[(R)-3-tetradecanoyloxytetradecanoyl]-6-O-(2,2,2-trichlor-1,1-dimethylethoxycarbonyl)-2-(2,2,2-trichlorethoxycarbonylamino)- β -D-glucopyranosyl]-L-serinbenzylester als amorpher Feststoff erhalten.

(3) In der gleichen Weise wie in Beispiel 2-(7) beschrieben, wurde die oben unter Punkt (2) hergestellte Verbindung (0,405 g, 0,22 mmol) mit Zink (0,72 g, 11 mmol) entschützt, mit (R)-3-Tetradecanoyloxytetradecansäure (0,12, 0,26 mmol) in Gegenwart von EEDQ (0,082 g, 0,33 mmol) acyliert und 0,277 g (66 %) N-[(R)-3-Tetradecanoyloxytetradecanoyl]-O-[2-deoxy-4-O-diphenylphosphono-2-[(R)-3-tetradecanoyloxytetradecanoyl]amino]-3-O-[(R)-3-tetradecanoyloxytetradecanoyl]- β -D-glucopyranosyl]-L-serinbenzylester als ein amorpher Feststoff erhalten: ^1H NMR (CDCl_3) δ 0,88 (t, 18 H, J = ~6,5 Hz), 1,0–1,75 (m, 126 H), 2,15–2,45 (m, 10 H), 2,53 (dd, 1 H, J = 14,7, 6,0 Hz), 2,67 (dd, 1 H, J = 14, 6,0 Hz); 3,25 (br t, 1 H, J = 7 Hz), 3,35–3,75 (m, 4 H), 3,88 (dd, 1 H, J = 11,1 Hz), 4,23 (dd, 1 H, J = 11,1, 3 Hz) 4,6–4,75 (m, 2 H), 5,03 (d, 1 H, J = 8,1 Hz), 5,05–5,25 (m,

4 H), 5,48 (t, 1 H, $J = \sim 10$ Hz), 6,40 (d, 1 H, $J = 7,5$ Hz), 7,01 (d, 1 H, $J = 8,1$ Hz), 7,1–7,4 (m, 15 H).

(4) In der gleichen Weise wie in Beispiel 2-(8) beschrieben, wurde die oben unter Punkt (3) hergestellte Verbindung (0,253 g, 0,133 mmol) in Gegenwart von 5 % Palladium auf Kohle (50 mg) und Platinoxid (120 mg) hydriert und 0,155 g (62 %)

N-[(R)-3-Tetradecanoyloxytetradecanoyl]-O-[2-deoxy-4-O-phosphono-2-[(R)-3-tetradecanoyloxytetradecanoyl-amino]-3-O-[(R)-3-tetradecanoyloxytetradecanoyl]- β -D-glucopyranosyl]-L-serin-Triethylammoniumsalz als farbloser Feststoff erhalten: Smp 180°C (Zersetzung); IR (Film) 3322, 2956, 2924, 2852, 1736, 1732, 1681, 1673, 1667, 1660, 1651, 1467, 1456, 1247, 1174, 1110, 1081 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃-CD₃OD) δ 0,88 (t, 18 H, $J = \sim 7$ Hz), 1,0–1,7 (m, 135 H), 2,2–2,75 (m, 12 H), 3,05 (q, 6 H, $J = 7$ Hz), 3,30 (br s, 13 H), 3,7–3,9 (m, 3 H), 3,96 (d, 1 H, $J = 12$ Hz), 4,05–4,3 (m, 2 H), 4,34 (m, 1 H), 4,53 (d, 1 H, $J = 7,8$ Hz), 5,05–5,3 (m, 4 H), 7,25–7,35 (m, 2 H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 113,4, 173,2, 171,0, 170,3, 170,2, 169,9, 169,8, 100,8, 75,1, 73,4, 71,1, 70,7, 70,4, 70,3, 60,2, 54,3, 45,6, 41,2, 41,1, 39,2, 34,6, 34,4, 34,2, 32,0, 29,8, 29,5, 25,4, 25,2, 22,7, 14,2, 8,6.

Elementaranalyse ber. für C₉₉H₁₉₀N₃O₁₂P·5H₂O: C, 64,35; H, 10,91; N, 2,27; P, 1,68.

Gefunden: C, 64,16; H, 10,92; N, 2,37; P, 1,91.

BEISPIEL 13 (B12)

Herstellung von

N-[(R)-3-Dodecanoyloxytetradecanoyl]-O-[2-deoxy-4-O-phosphono-2-[(R)-3-dodecanoyloxytetradecanoylamino]-3-O-[(R)-3-dodecanoyloxytetradecanoyl]- β -D-glucopyranosyl]-L-serin-Triethylammoniumsalz (Verbindung (I), R₁ = R₂ = R₃ = n-C₁₃H₂₃CO, X = Y = O, n = m = p = q = 0, R₄ = R₅ = R₇ = R₉ = H, R₆ = CO₂H, R₈ = PO₃H₂).

(1) In der gleichen Weise wie in Beispiel 2-(5) beschrieben, wurde L-Serinbenzylester (390 mg, 2,0 mmol) mit (R)-3-Dodecanoyltetradecansäure (935 mg, 2,2 mmol) in Gegenwart von EDC·MeI (745 mg, 2,5 mmol) in CH₂Cl₂ acyliert und 1,08 g (90 %) N-[(R)-3-Dodecanoyloxytetradecanoyl]-L-serinbenzylester erhalten: Smp 53–54°C. ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,88 (t, 6 H, $J = 6,5$ Hz), 1,1–1,6 (m, 46 H), 2,30 (t, 2 H, $J = 7,7$ Hz), 2,50 (d, 2 H, $J = 5,6$ Hz), 2,62 (t, 1 H, $J = 6,2$ Hz), 3,97 (m, 2 H), 4,65 (m, 1 H), 5,19 (m, 3 H), 6,63 (d, 1 H, $J = 6,8$ Hz), 7,35 (br s, 5 H).

(2) In der gleichen Weise wie in Beispiel 2-(2) beschrieben, wurde die in Beispiel 2-(1) hergestellte Verbindung (1,0 g, 2,02 mmol) mit (R)-3-Dodecanoyloxytetradecansäure (946 mg, 2,22 mmol) in Gegenwart von EDC·MeI (720 mg, 2,4 mmol) und 4-Pyrrolidinopyridin (100 mg) in CH₂Cl₂ acyliert, anschließend in wässriger AcOH (25 mL) entschützt und 1,30 g (81 %) 2-(Trimethylsilyl)ethyl, 2-Deoxy-3-O-[(R)-3-dodecanoyloxytetradecanoyl]-2-(2,2,2-trichlorethoxycarbonylamino)- β -D-glucopyranosid als ein amorpher Feststoff erhalten: ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,00 (s, 9 H), 0,88 (m, 8 H), 1,25 (m, 28 H), 1,59 (m, 4 H), 2,30 (t, 2 H, $J = 7,5$ Hz), 2,52 (m, 2 H), 3,42 (m, 1 H), 3,55 (m, 1 H), 3,66 (m, 1 H), 3,83 (dd, 1 H, $J = 11,8, 4,6$ Hz), 3,94 (m, 2 H), 4,57 (d, 1 H, $J = 8,2$ Hz), 4,71 (m, 2 H), 5,07 (m, 2 H), 5,27 (d, 1 H, $J = 8,8$ Hz).

(3) In der gleichen Weise wie in Beispiel 2-(3) beschrieben, wurde die oben unter Punkt (3) hergestellte Verbindung (1,30 g, 1,51 mmol) mit 2,2,2-Trichlor-1,1-dimethylethylchlorformiat (398 mg, 1,66 mmol) und Pyridin (0,15 mL, 1,83 mmol) in CH₂Cl₂ (25 mL) behandelt, gefolgt von Triethylamin (0,42 mL, 3,02 mmol), Diphenylchlorphosphat (0,47 mL, 2,27 mmol) und 4-Pyrrolidinopyridin (100 mg) und 1,39 g (71 %) 2-(Trimethylsilyl)ethyl,

2-Deoxy-4-O-diphenylphosphono-3-O-[(R)-3-dodecanoyloxytetradecanoyl]-6-O-(2,2,2-trichlor-1,1-dimethylethoxycarbonyl)-2-(2,2,2-trichlorethoxycarbonylamino)- β -D-glucopyranosid als amorpher Feststoff erhalten: ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,00 (s, 9 H), 0,88 (m, 8 H), 1,1–1,7 (m, 46 H), 1,77 (s, 3 H), 1,85 (s, 3 H), 2,23 (m, 6 H), 3,34 (m, 1 H), 3,59 (m, 1 H), 3,80 (m, 1 H), 3,96 (m, 1 H), 4,32 (m, 2 H), 4,63 (m, 2 H), 4,83 (d, 1 H, $J = 11,9$ Hz), 5,02 (d, 1 H, $J = 8,2$ Hz), 5,20 (m, 1 H), 5,65 (m, 2 H), 7,29 (m, 10 H).

(4) Die oben unter Punkt (3) hergestellte Verbindung (1,30 g, 1,0 mmol) in CH₂Cl₂ (15 mL) wurde bei 0°C mit TFA (5 mL) behandelt und man ließ die Reaktionsmischung für 18 h auf Raumtemperatur erwärmen. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und zurückbleibende TFA wurde durch eine Azeotropdestillation mit Toluol entfernt. Das Lactol wurde mit dem Vilsmeier-Reagens behandelt, das aus DMF (0,39 mL, 5,0 mmol) und Oxalylchlorid (0,22 mL, 2,5 mmol) in CH₂Cl₂ (20 mL) bei 0°C hergestellt wurde. Man ließ die Reaktionsmischung über Nacht langsam auf Raumtemperatur erwärmen und anschließend wurde zwischen 50 mL gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung und Ether (50 mL) aufgeteilt. Die Phasen wurden getrennt, die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Die Reinigung durch Flash-Chromatographie an Kieselgel mit 10 % EtOAc/Hexanen lieferte 1,09 g (90 %) 2-Deoxy-4-O-diphenylphosphono-3-O-[(R)-3-dodecanoyloxytetradecanoyl]-6-O-(2,2,2-trichlor-1,1-dimethylethoxycarbonyl)-2-(2,2,2-trichlorethoxycarbonylamino)- α -D-glucopyranosylchlorid als weißen Schaum: ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,88 (t, 6 H, $J = 6,8$ Hz), 1,2–1,70 (m, 46 H), 1,78 (s, 3 H), 1,88 (s, 3 H), 2,18 (t, 2 H, $J = 7,7$ Hz), 2,43 (m, 2 H), 4,30 (m, 4 H), 4,72 (m, 3 H), 5,09 (m, 1 H), 5,50 (t, 1 H, $J = 9,5$ Hz), 5,79 (d, 1 H, $J = 8,0$ Hz), 6,27 (d, 1 H, $J = 3,6$ Hz), 7,19 (m, 10 H).

(5) Zu einer Lösung der unter den Punkten (1) und (4) hergestellten Verbindungen (540 mg, 0,90 mmol bzw. 1,0 g, 0,82 mmol) in 1,2-Dichlorethan (20 mL) wurde gepulvertes 4 Å Molekularsieb hinzugefügt und die Suspension wurde für 30 Minuten gerührt. Es wurde AgOTf (1,16 g, 4,5 mmol) in einer Portion hinzugefügt, die Aufschämmung nach 30 Minuten durch Kieselgel filtriert und mit 30 % EtOAc in Hexanen eluiert und 1,10 g (75 %)

N-[(R)-3-Dodecanoyloxytetradecanoyl]-O-[2-deoxy-4-O-diphenylphosphono-3-O-[(R)-3-dodecanoyloxytetradecanoyl]-6-O-(2,2,2-trichlor-1,1-dimethylethoxycarbonyl)-2-(2,2,2-trichlorethoxycarbonylamino)-β-D-glucopyranosyl]-L-serinbenzylester erhalten: ^1H NMR (CDCl_3) δ 0,88 (t, 12 H, J = 6,5 Hz), 1,1–1,65 (m, 92 H), 1,77 (s, 3 H), 1,85 (s, 3 H), 2,1–2,5 (m, 8 H), 3,67 (m, 2 H), 4,30 (m, 3 H), 4,72 (m, 5 H), 5,18 (m, 4 H), 5,46 (m, 1 H), 6,07 (m, 1 H), 6,62 (d, 1 H, J = 7,9 Hz), 7,05–7,45 (m, 15 H).

(6) In der gleichen Weise wie in Beispiel 2-(7) beschrieben, wurde die oben unter Punkt (5) hergestellte Verbindung (1,0 g, 0,56 mmol) mit Zink (1,83 g, 28 mmol) entschützt und mit (R)-3-Dodecanoyloxytetradecansäure (285 mg, 0,67 mmol) in Gegenwart von EEDQ (185 mg, 0,74 mmol) acyliert und 420 mg (44 %) N-[(R)-3-Dodecanoyloxytetradecanoyl]-O-[2-deoxy-4-O-diphenylphosphono-2-[(R)-3-dodecanoyloxytetradecanoylamino]-3-O-[(R)-3-dodecanoyloxytetradecanoyl]-β-D-glucopyranosyl]-L-serinbenzylester als amorpher Feststoff erhalten.

(7) In der gleichen Weise wie in Beispiel 2-(8) beschrieben, wurde die oben unter Punkt (6) hergestellte Verbindung (420 mg, 0,24 mmol) in Gegenwart von Palladiumhydroxid auf Kohle in EtOH (10 mL) und Platinoxid (400 mg) in EtOH/AcOH (10 : 1) hydriert und 240 mg (60 %) N-[(R)-3-Dodecanoyloxytetradecanoyl]-O-[2-deoxy-4-O-phosphono-2-[(R)-3-dodecanoyloxytetradecanoylamino]-3-O-[(R)-3-dodecanoyloxytetradecanoyl]-β-D-glucopyranosyl]-L-serin-Triethylammoniumsalz als weißes Pulver erhalten. Smp 181–182°C; IR (Film) 3289, 2956, 2920, 2851, 1731, 1656, 1557, 1467, 1378, 1182, 1108, 1080, 1052, 852, 721 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 – CD_3OD) δ 0,88 (t, 18 H, J = 6,7 Hz), 1,1–1,7 (m, 123 H), 2,2–2,7 (m, 12 H), 3,06 (g, 6 H, J = 7,2 Hz), 3,35 (m, 1 H), 3,70 (m, 6 H), 3,88 (m, 2 H), 4,20 (m, 1 H), 4,56 (d, 1 H, J = 8,1 Hz), 4,59 (br s, 1 H), 5,16 (m, 4 H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 176,9, 173,3, 173,2, 172,7, 169,6, 169,1, 101,5, 74,8, 71,2, 70,9, 69,2, 60,5, 53,1, 51,4, 46,1, 41,5, 41,0, 39,2, 34,3, 34,2, 34,0, 32,0, 29,8, 29,7, 29,4, 29,2, 25,6, 25,3, 25,2, 25,1, 22,7, 14,1, 8,7.

Elementaranalyse ber. für $\text{C}_{93}\text{H}_{178}\text{N}_3\text{O}_{19}\text{P}\cdot\text{H}_2\text{O}$: C, 66,04; H, 10,73; N, 2,48; P, 1,83.

Gefunden: C, 66,04; H, 10,73; N, 2,48; P, 1,86.

BEISPIEL 14 (B13)

Herstellung von

N-[(R)-3-Undecanoyloxytetradecanoyl]-O-[2-deoxy-4-O-phosphono-2-[(R)-3-undecanoyloxytetradecanoylamino]-3-O-[(R)-3-undecanoyloxytetradecanoyl]-β-D-glucopyranosyl]-L-serin-Triethylammoniumsalz (Verbindung (I), $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{n-C}_{10}\text{H}_{21}\text{CO}$, $\text{X} = \text{Y} = \text{O}$, $\text{n} = \text{m} = \text{p} = \text{q} = 0$, $\text{R}_4 = \text{R}_5 = \text{R}_7 = \text{R}_9 = \text{H}$, $\text{R}_6 = \text{CO}_2\text{H}$, $\text{R}_8 = \text{PO}_3\text{H}_2$).

(1) In der gleichen Weise wie in Beispiel 2-(5) beschrieben, wurde L-Serinbenzylester (390 mg, 2,0 mmol) mit (R)-3-Undecanoyloxytetradecansäure (905 mg, 2,2 mmol) in Gegenwart von EDC·MeI (745 mg, 2,5 mmol) in CH_2Cl_2 acyliert und 1,08 g (92 %) N-[(R)-3-Undecanoyloxytetradecanoyl]-L-serinbenzylester erhalten: Smp 53–54°C. ^1H NMR (CDCl_3) δ 0,88 (t, 6 H, J = 6,9 Hz), 1,1–1,7 (m, 44 H), 2,30 (t, 2 H, J = 7,7 Hz), 2,49 (d, 2 H, J = 5,8 Hz), 3,99 (m, 2 H), 4,65 (m, 1 H), 5,19 (m, 3 H), 6,58 (d, 1 H, J = 6,9 Hz), 7,35 (br s, 5 H).

(2) In der gleichen Weise wie in Beispiel 2-(2) beschrieben, wurde die in Beispiel 2-(1) hergestellte Verbindung (1,0 g, 2,02 mmol) mit (R)-3-Undecanoyloxytetradecansäure (915 mg, 2,22 mmol) in Gegenwart von EDC·MeI (720 mg, 2,4 mmol) und 4-Pyrrolidinopyridin (100 mg) in CH_2Cl_2 acyliert, anschließend in wässriger AcOH (25 mL) entschützt und 1,41 g (82 %) 2-(Trimethylsilyl)ethyl, 2-Deoxy-3-O-[(R)-3-undecanoyloxytetradecanoyl]-2-(2,2,2-trichlorethoxycarbonylamino)-β-D-glucopyranosid als ein amorpher Feststoff erhalten: ^1H NMR (CDCl_3) δ 0,00 (s, 9 H), 0,88 (m, 8 H), 1,25 (m, 32 H), 1,60 (m, 4 H), 2,31 (t, 2 H, J = 7,5 Hz), 2,52 (m, 2 H), 3,42 (m, 1 H), 3,55 (m, 1 H), 3,66 (m, 1 H), 3,83 (dd, 1 H, J = 11,8, 4,6 Hz), 3,94 (m, 2 H), 4,57 (d, 1 H, J = 8,2 Hz), 4,71 (m, 2 H), 5,07 (m, 2 H), 5,27 (d, 1 H, J = 8,7 Hz).

(3) In der gleichen Weise wie in Beispiel 2-(3) beschrieben, wurde die oben unter Punkt (2) hergestellte Verbindung (1,30 g, 1,53 mmol) mit 2,2,2-Trichlor-1,1-dimethylethylchlorformiat (403 mg, 1,68 mmol) und Pyridin (0,15 mL, 1,85 mmol) in CH_2Cl_2 (25 mL) behandelt, gefolgt von Triethylamin (0,43 mL, 3,06 mmol), Diphenylchlorphosphat (0,48 mL, 2,30 mmol) und 4-Pynolidinopyridin (100 mg) und 1,37 g (70 %) 2-Trimethylsilyl)ethyl, 2-Deoxy-4-O-diphenylphosphono-3-O-[(R)-3-undecanoyloxytetradecanoyl]-6-O-(2,2,2-trichlor-1,1-dimethyl-oxycarbonyl)-2-(2,2,2-trichlorethoxycarbonylamino)-β-D-glucopyranosid als amorpher Feststoff erhalten: ^1H NMR (CDCl_3) δ 0,0 (s, 9 H), 0,88 (m, 8 H), 1,1–1,7 (m, 44 H), 1,80 (s, 3 H), 1,89 (s, 3 H), 2,23 (m, 6 H), 3,58 (m, 3 H), 4,32 (m, 1 H), 4,71 (m, 2 H), 4,83 (d, 1 H, J = 12,1 Hz), 5,01 (d, 1 H, J = 8,1 Hz), 5,20 (m, 1 H), 5,62 (m, 2 H), 7,25 (m, 10 H).

(4) In der gleichen Weise wie in Beispiel 13-(4) beschrieben, wurde die oben unter Punkt (4) hergestellte Ver-

bindung (1,28 g, 1,0 mmol) mit TFA (5 mL) entschützt und anschließend mit dem Vilsmeier-Reagens behandelt, das aus DMF (0,39 mL, 5,0 mmol) und Oxalylchlorid (0,22 mL, 2,5 mmol) hergestellt wurde, und 1,12 g (93 %)

2-Deoxy-4-O-diphenylphosphono-3-O-[(R)-3-undecanoyloxytetradecanoyl]-6-O-(2,2,2-trichlor-1,1-dimethylethoxycarbonyl)-2-(2,2,2-trichlorethoxycarbonylamino)- α -D-glucopyranosylchlorid als weißer Schaum erhalten: 1 H NMR (CDCl₃) δ 0,88 (t, 6 H, J = 6,7 Hz), 1,1–1,55 (m, 41 H), 1,78 (s, 3 H), 1,88 (s, 3 H), 2,18 (m, 2 H), 2,43 (m, 2 H), 4,34 (m, 4 H), 4,72 (m, 3 H), 5,09 (m, 1 H), 5,50 (t, 1 H, J = 9,6 Hz), 5,80 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 6,26 (d, 1 H, J = 3,4 Hz), 7,26 (m, 10 H).

(5) In der gleichen Weise wie in Beispiel 13-(5) beschrieben, wurden die oben unter den Punkten (1) und (4) hergestellten Verbindungen (530 mg, 0,90 mmol bzw. 1,0 g, 0,83 mmol) in Gegenwart von AgOTf (1,16 g, 4,5 mmol) gekuppelt und 1,11 g (76 %)

N-[(R)-3-Undecanoyloxytetradecanoyl]-O-[2-deoxy-4-O-diphenylphosphono-3-O-[(R)-3-undecanoyloxytetradecanoyl]-6-O-(2,2,2-trichlor-1,1-dimethylethoxycarbonyl)-2-(2,2,2-trichlorethoxycarbonylamino)- β -D-glucopyranosyl]-L-serinbenzylester erhalten: 1 H NMR (CDCl₃) δ 0,88 (m, 12 H), 1,0–1,65 (m, 88 H), 1,77 (s, 3 H), 1,85 (s, 3 H), 2,1–2,5 (m, 8 H), 3,64 (m, 1 H), 3,85 (m, 1 H), 4,30 (m, 3 H), 4,78 (m, 5 H), 5,18 (m, 4 H), 5,46 (m, 1 H), 6,07 (m, 1 H), 6,62 (d, 1 H, J = 7,7 Hz), 7,05–7,45 (m, 15 H).

(6) In der gleichen Weise wie in Beispiel 2-(7) beschrieben, wurde die oben unter Punkt (5) hergestellte Verbindung (1,0 g, 0,57 mmol) mit Zink (2,0 g, 30,5 mmol) entschützt und mit (R)-3-Undecanoyloxytetradecansäure (280 mg, 0,68 mmol) in Gegenwart von EEDQ (185 mg, 0,75 mmol) acyliert und 470 mg (50 %) N-[(R)-3-Undecanoyloxytetradecanoyl]-O-[2-deoxy-4-O-diphenylphosphono-2-[(R)-3-undecanoyloxytetradecanoylamino]-3-O-[(R)-3-undecanoyloxytetradecanoyl]- β -D-glucopyranosyl]-L-serinbenzylester als amorpher Feststoff erhalten.

(7) In der gleichen Weise wie in Beispiel 2-(8) beschrieben, wurde die oben unter Punkt (6) hergestellte Verbindung (470 mg, 0,27 mmol) in Gegenwart von Palladiumhydroxid auf Kohle in EtOH (10 mL) und Platinoxid (400 mg) in EtOH/AcOH (10 : 1) hydriert und 130 mg (30 %) N-[(R)-3-Undecanoyloxytetradecanoyl]-O-[2-deoxy-4-O-phosphono-2-[(R)-3-undecanoyloxytetradecanoylamino]-3-O-[(R)-3-undecanoyloxytetradecanoyl]- β -D-glucopyranosyl]-L-serin-Triethylammoniumsalz als weißes Pulver erhalten. Smp 181–183°C; IR (Film) a white powder: mp 181–183°C; IR (film) 3294, 2923, 2853, 1734, 1655, 1466, 1377, 1163, 1080, 721 cm⁻¹; 1 H NMR (CDCl₃-CD₃OD) δ 0,88 (t, 18 H, J = 6,8 Hz), 1,1–1,7 (m, 111 H), 2,2–2,7 (m, 12 H), 3,06 (q, 6 H, J = 7,1 Hz), 3,4–3,2 (m, 5 H), 3,6–3,9 (m, 4 H), 4,20 (d, 1 H, 9,8 Hz), 4,54 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 4,62 (br. s, 1 H), 5,17 (m, 4 H); 13 C NMR (CDCl₃) δ 173,5, 173,3, 172,8, 172,2, 169,6, 169,1, 101,5, 77,2, 74,8, 70,9, 69,2, 60,5, 58,5, 53,1, 51,5, 46,1, 41,5, 41,1, 39,2, 34,6, 34,4, 34,1, 32,0, 29,8, 29,7, 29,4, 29,2, 25,6, 25,2, 25,1, 22,7, 18,5, 14,2, 8,7.

Elementaranalyse ber. für C₉₀H₁₇₂N₃O₁₉P: C, 66,26; H, 10,63; N, 2,58; P, 1,90.

Gefunden: C, 66,56; H, 10,57; N, 2,47; P, 1,91.

BEISPIEL 15 (B14)

Herstellung von

N-[(R)-3-Decanoyloxytetradecanoyl]-O-[2-deoxy-4-O-phosphono-2-[(R)-3-decanoyloxytetradecanoylamino]-3-O-[(R)-3-decanoyloxytetradecanoyl]- β -D-glucopyranosyl]-D-serin-Triethylammoniumsalz (Verbindung (I), R₁ = R₂ = R₃ = n-C₉H₁₉CO, X = Y = O, n = m = p = q = O, R₄ = R₅ = R₇ = R₉ = H, R₆ = CO₂H, R₈ = PO₃H₂).

(1) In der gleichen Weise wie in Beispiel 2-(5) beschrieben, wurde L-Serinbenzylester (390 mg, 2,0 mmol) mit (R)-3-Decanoyloxytetradecansäure (875 mg, 2,2 mmol) in Gegenwart von EDC-Mel (745 mg, 2,5 mmol) in CH₂Cl₂ acyliert und 1,05 g (91 %) N-[(R)-3-Decanoyloxytetradecanoyl]-D-serinbenzylester erhalten: Smp 51–52°C.; 1 H NMR (CDCl₃) δ 0,88 (m, 6 H), 1,1–1,7 (m, 34 H), 2,30 (t, 2 H, J = 7,7 Hz), 2,50 (m, 2 H), 3,68 (s, 1 H), 3,93 (d, 2 H, J = 3,1 Hz), 4,62 (m, 1 H), 5,22 (m, 3 H), 6,63 (d, 1 H, J = 6,9 Hz), 7,35 (br s, 5 H).

(2) In der gleichen Weise wie in Beispiel 2-(2) beschrieben, wurde die in Beispiel 2-(1) hergestellte Verbindung (1,0 g, 2,02 mmol) mit (R)-3-Decanoyloxytetradecansäure (884 mg, 22 mmol) in Gegenwart von EDC-Mel (720 mg, 2,4 mmol) und 4-Pyrrolidinopyridin (100 mg) in CH₂Cl₂ acyliert, anschließend in wässriger AcOH (25 mL) entschützt und 1,30 g (77 %) 2-(Trimethylsilyl)ethyl, 2-Deoxy-3-O-[(R)-3-decanoyloxytetradecanoyl]-2-(2,2,2-trichlorethoxycarbonylamino)- β -D-glucopyranosid als ein amorpher Feststoff erhalten: 1 H NMR (CDCl₃) δ 0,00 (s, 9 H, 0,88 (m, 8 H), 1,25 (m, 30 H), 1,59 (m, 4 H), 2,30 (t, 2 H, J = 7,5 Hz), 2,52 (m, 2 H), 3,42 (m, 1 H), 3,55 (m, 1 H), 3,66 (m, 1 H), 3,83 (dd, 1 H, J = 11,8, 4,6 Hz), 3,94 (m, 2 H), 4,57 (d, 1 H, J = 8,2 Hz), 4,71 (m, 2 H), 5,07 (m, 2 H), 5,27 (d, 1 H, J = 8,8 Hz).

(3) In der gleichen Weise wie in Beispiel 2-(3) beschrieben, wurde die oben unter Punkt (2) hergestellte Verbindung (1,25 g, 1,50 mmol) mit 2,2,2-Trichlor-1,1-dimethylethylchlorformiat (396 mg, 1,65 mmol) und Pyridin (0,15 mL, 1,81 mmol) in CH₂Cl₂ (25 mL) behandelt, gefolgt von Triethylamin (0,42 mL, 3,00 mmol), Diphenylchlorophosphat (0,47 mL, 2,25 mmol) und 4-Pyrrolidinopyridin (100 mg) und 1,31 g (69 %) 2-(Trimethylsilyl)-

lyl)ethyl,

2-Deoxy-4-O-diphenylphosphono-3-O-[(R)-3-decanoyloxytetradecanoyl]-6-O-(2,2,2-trichlor-1,1-dimethylethoxy carbonyl)-2-(2,2,2-trichlorethoxycarbonylamino)- β -D-glucopyranosid als amorpher Feststoff erhalten: 1 H NMR (CDCl₃) δ 0,00 (s, 9 H), 0,88 (m, 8 H), 1,1–1,7 (m, 34 H), 1,82 (s, 3 H), 1,90 (s, 3 H), 2,30 (m, 4 H), 3,40 (q, 1 H, J = 9,6 Hz), 3,65 (m, 1 H), 3,89 (m, 1 H), 4,32 (m, 2 H), 4,63 (m, 2 H), 4,82 (d, 1 H, J = 12,1 Hz), 5,01 (d, 1 H, J = 8,2 Hz), 5,63 (m, 2 H), 7,29 (m, 10 H).

(4) In der gleichen Weise wie in Beispiel 13-(4) beschrieben, wurde die oben unter Punkt (3) hergestellte Verbindung (1,27 g, 1,0 mmol) mit TFA (5 mL) entschützt und anschließend mit dem Vilsmeier-Reagens behandelt, das aus DMF (0,39 mL, 5,0 mmol) und Oxalylchlorid (0,22 mL, 2,5 mmol) hergestellt wurde, und 1,06 g (89 %)

2-Deoxy-4-O-diphenylphosphono-3-O-[(R)-3-decanoyloxytetradecanoyl]-6-O-(2,2,2-trichlor-1,1-dimethylethoxy carbonyl)-2-(2,2,2-trichlorethoxycarbonylamino)- α -D-glucopyranosylchlorid als weißer Schaum erhalten: 1 H NMR (CDCl₃) δ 0,88 (t, 6 H, J = 6,6 Hz), 1,1–1,55 (m, 34 H), 1,78 (s, 3 H), 1,88 (s, 3 H), 2,18 (t, 2 H, J = 7,7 Hz), 2,43 (m, 2 H), 4,32 (m, 4 H), 4,71 (m, 3 H), 4,83 (m, 3 H), 5,09 (m, 1 H), 5,50 (t, 1 H, J = 9,5 Hz), 5,77 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 6,26 (d, 1 H, J = 3,4 Hz), 7,20 (m, 10 H).

(5) In der gleichen Weise wie in Beispiel 13-(5) beschrieben, wurden die oben unter den Punkten (1) und (4) hergestellten Verbindungen (520 mg, 0,90 mmol bzw. 1,0 g, 0,84 mmol) in Gegenwart von AgOTf (1,16 g, 4,5 mmol) gekuppelt und 1,13 g (78 %)

N-[(R)-3-Decanoyloxytetradecanoyl]-O-[2-deoxy-4-O-diphenylphosphono-3-O-[(R)-3-decanoyloxytetradecanoyl]-6-O-(2,2,2-trichlor-1,1-dimethylethoxy carbonyl)-2-(2,2,2-trichlorethoxycarbonylamino)- β -D-glucopyranosyl]-D-serinbenzylester erhalten: 1 H NMR (CDCl₃) δ 0,88 (t, 12 H, J = 6,6 Hz), 1,1–1,65 (m, 68 H), 1,82 (s, 3 H), 1,89 (s, 3 H), 2,2–2,6 (m, 8 H), 3,40 (m, 1 H), 3,64 (m, 1 H), 4,01 (m, 2 H), 4,27 (m, 2 H), 4,44 (d, 1 H, J = 7,1 Hz), 4,60 (m, 2 H), 4,77 (m, 2 H), 5,19 (m, 6 H), 6,61 (d, 1 H, J = 8,3 Hz), 7,05–7,45 (m, 15 H).

(6) In der gleichen Weise wie in Beispiel 2-(7) beschrieben, wurde die oben unter Punkt (5) hergestellte Verbindung (1,0 g, 0,58 mmol) mit Zink (1,9 g, 29 mmol) entschützt und mit (R)-3-Decanoyloxytetradecansäure (280 mg, 0,70 mmol) in Gegenwart von EEDQ (190 mg, 0,77 mmol) acyliert und 420 mg (44 %) N-[(R)-3-Decanoyloxytetradecanoyl]-O-deoxy-4-O-diphenylphosphono-2-[(R)-3-decanoyloxytetradecanoylamino]-3-O-[(R)-3-decanoyloxytetradecanoyl]- β -D-glucopyranosyl]-D-serinbenzylester als amorpher Feststoff erhalten.

(7) In der gleichen Weise wie in Beispiel 2-(8) beschrieben, wurde die oben unter Punkt (6) hergestellte Verbindung (420 mg, 0,25 mmol) in Gegenwart von Palladiumhydroxid auf Kohle in EtOH (10 mL) und Platinoxid (400 mg) in EtOH/AcOH (10 : 1) hydriert und 118 mg (30 %) N-[(R)-3-Decanoyloxytetradecanoyl]-O-[2-deoxy-4-O-phosphono-2-[(R)-3-decanoyloxytetradecanoylamino]-3-O-[(R)-3-decanoyloxytetradecanoyl]- β -D-glucopyranosyl]-D-serin-Triethylammoniumsalz als weißes Pulver erhalten. Smp 179–181°C; IR (Film) 3283, 3100, 2921, 2852, 1732, 1660, 1651, 1564, 1556, 1464, 1417, 1378, 1322, 1181, 1061, 856, 722 cm⁻¹; 1 H NMR (CDCl₃-CD₃OD) δ 0,88 (t, 18 H, J = 6,8 Hz), 1,1–1,7 (m, 111 H), 2,2–2,7 (m, 12 H), 3,06 (m, 6 H), 3,33 (m, 5 H), 3,78 (m, 2 H), 3,95 (m, 2 H), 4,22 (m, 1 H), 4,45 (d, 1 H, J = 7,5 Hz), 4,68 (br. s, 1 H), 5,13 (m, 3 H), 5,26 (m, 1 H); 13 C NMR (CDCl₃) δ 173,7, 173,5, 173,1, 171,1, 169,9, 100,3, 75,1, 73,9, 71,9, 71,1, 70,9, 70,2, 60,9, 53,9, 52,7, 46,0, 41,3, 40,8, 39,4, 34,6, 34,4, 31,9, 29,8, 29,7, 29,5, 29,4, 25,6, 25,4, 25,2, 25,1, 22,7, 14,1, 8,6.

Elementaranalyse ber. für C₈₇H₁₆₆N₃O₁₉P: C, 65,75; H, 10,53; N, 2,64; P, 1,95.

Gefunden: C, 65, 32; H, 10,28; N, 2,53; P, 1,89.

BEISPIEL 16 (B15)

Herstellung von

N-[(R)-3-Decanoyloxytetradecanoyl]-O-[2-deoxy-4-O-phosphono-2-[(R)-3-decanoyloxytetradecanoylamino]-3-O-[(R)-3-decanoyloxytetradecanoyl]- β -D-glucopyranosyl]-L-serin-Triethylammoniumsalz (Verbindung (I), R₁ = R₂ = R₃ = n-C₉H₁₉CO, X = Y = O, n = m = p = q = 0, R₄ = R₅ = R₇ = R₉ = H, R₆ = CO₂H, R₈ = PO₃H₂).

(1) In der gleichen Weise wie in Beispiel 2-(5) beschrieben, wurde L-Serinbenzylester (0,250 g, 1,08 mmol) mit (R)-3-Decanoyloxytetradecansäure (478 mg, 1,2 mmol) in Gegenwart von EDC·MeI (357 mg, 1,2 mmol) in CH₂Cl₂ acyliert und 0,52 g (84 %) N-[(R)-3-Heptanoyloxytetradecanoyl]-L-serinbenzylester erhalten: Smp 52–53°C; 1 H NMR (CDCl₃) δ 0,87 (t, 6 H, J = 6,9 Hz), 1,1–1,7 (m, 34 H), 2,29 (t, 2 H, J = 7,5 Hz), 2,49 (d, 2 H, J = 5,8 Hz), 3,67 (s, 1 H), 3,97 (m, 2 H), 4,63 (m, 1 H), 5,19 (m, 3 H), 6,61 (d, 1 H, J = 7,1 Hz), 7,35 (br s, 5 H)

(2) In der gleichen Weise wie in Beispiel 13-(5) beschrieben, wurden die oben unter Punkt (1) hergestellte Verbindung (500 mg, 0,87 mmol) und die in Beispiel 15-(4) hergestellte Verbindung (1,08 g, 0,90 mmol) in Gegenwart von AgOTf (1,16 g, 4,5 mmol) gekuppelt und 1,35 g (89 %) N-[(R)-3-Decanoyloxytetradecanoyl]-O-[2-deoxy-4-O-diphenylphosphono-3-O-[(R)-3-decanoyloxytetradecanoyl]-6-O-(2,2,2-trichlor-1,1-dimethylethoxy carbonyl)-2-(2,2,2-trichlorethoxycarbonylamino)- β -D-glucopyranosyl]-L-serinbenzylester erhalten. 1 H NMR (CDCl₃) δ 0,88 (t, 12 H, J = 6,6 Hz), 1,0–1,65 (m, 68 H), 3,84 (m, 1 H),

4,27 (m, 3 H), 4,70 (m, 5 H), 4,84 (m, 4 H), 5,14 (m, 3 H), 5,46 (t, 1 H, $J = 9,7$ Hz), 6,07 (m, 1 H), 6,62 (d, 1 H, $J = 8,0$ Hz), 7,05–7,45 (m, 15 H).

(3) In der gleichen Weise wie in Beispiel 2-(7) beschrieben, wurde die oben unter Punkt (2) hergestellte Verbindung (600 mg, 0,34 mmol) mit Zink (1,13 g, 17,2 mmol) entschützt und mit (R)-3-Decanoyloxytetradecansäure (150 mg, 0,38 mmol) in Gegenwart von EEDQ (124 mg, 0,50 mmol) acyliert und 362 mg (60 %) N-[(R)-3-Decanoyloxytetradecanoyl]-O-[2-deoxy-4-O-diphenylphosphono-2-[(R)-3-decanoyloxytetradecanoyl amino]-3-O-[(R)-3-decanoyloxytetradecanoyl]- β -D-glucopyranosyl]-L-serinbenzylester als ein amorpher Feststoff erhalten.

(4) In der gleichen Weise wie in Beispiel 2(8) beschrieben, wurde die oben unter Punkt (3) hergestellte Verbindung (300 mg, 0,17 mmol) in Gegenwart von Palladium auf Kohle (100 mg) und Platinoxid (200 mg) in THF/AcOH (10 : 1) hydriert und 120 mg (44 %) N-[(R)-3-Decanoyloxytetradecanoyl]-O-[2-deoxy-4-O-phosphono-2-[(R)-3-decanoyloxytetradecanoylamino]-3-O-[(R)-3-decanoyloxytetradecanoyl]- β -D-glucopyranosyl]-L-serin-Triethylammoniumsalz als weißes Pulver erhalten: Smp 175–176°C; IR (Film) 3304, 2956, 2923, 2853, 1733, 1654, 1541, 1466, 1377, 1164, 1107, 1080, 845, 721 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 - CD_3OD) δ 0,88 (t, 18 H, $J = 6,9$ Hz), 1,1–1,7 (m, 111 H), 2,2–2,75 (m, 12 H), 3,07 (q, 6 H, $J = 7,2$ Hz), 3,37 (m, 1 H), 3,5–3,95 (m, 8 H), 4,21 (q, 1 H, 11,0 Hz), 4,54 (d, 1 H, $J = 8,9$ Hz), 4,61 (br. s, 1 H), 5,17 (m, 4 H), 7,10 (d, 1 H, $J = 9,0$ Hz), 7,43 (d, 1 H, $J = 7,9$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 176,3, 173,4, 173,2, 172,8, 172,0, 169,6, 169,2, 101,4, 74,7, 70,9, 69,3, 60,4, 53,2, 51,6, 46,1, 41,4, 41,0, 39,1, 34,5, 34,3, 34,2, 34,1, 31,9, 29,8, 29,7, 29,6, 29,4, 29,3, 29,2, 25,5, 25,1, 25,0, 22,7, 14,1, 8,6.

Elementaranalyse ber. für $\text{C}_{87}\text{H}_{166}\text{N}_3\text{O}_{19}\text{P}\cdot\text{H}_2\text{O}$: C, 65,01; H, 10,54; N, 2,61; P, 1,93.

Gefunden: C, 64,92; H, 10,38; N, 2,58; P, 2,06.

BEISPIEL 17 (B16)

Herstellung von

N-[(R)-3-Nonanoyloxytetradecanoyl]-O-[2-deoxy-4-O-phosphono-2-((R)-3-nanonoyloxytetradecanoylamino)-3-O-[(R)-3-nanonoyloxytetradecanoyl]- β -D-glucopyranosyl]-D-serin-Triethylammoniumsalz (Verbindung (I), $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{n-C}_8\text{H}_{17}\text{CO}$, $\text{X} = \text{Y} = \text{O}$, $\text{n} = \text{m} = \text{p} = \text{q} = 0$, $\text{R}_4 = \text{R}_5 = \text{R}_7 = \text{R}_9 = \text{H}$, $\text{R}_6 = \text{CO}_2\text{H}$, $\text{R}_8 = \text{PO}_3\text{H}_2$).

(1) In der gleichen Weise wie in Beispiel 2-(5) beschrieben, wurde L-Serinbenzylester (390 mg, 2,0 mmol) mit (R)-3-Nonanoyltetradecansäure (780 mg, 2,2 mmol) in Gegenwart von EDC·MeI (845 mg, 2,5 mmol) in CH_2Cl_2 acyliert und 1,0 g (89 %) N-[(R)-3-Nonanoyloxytetradecanoyl]-L-serinbenzylester erhalten: ^1H NMR (CDCl_3) δ 0,88 (t, 6 H, $J = 6,6$ Hz), 1,1–1,7 (m, 32 H), 2,30 (t, 2 H, $J = 7,7$ Hz), 2,51 (d, 2 H, $J = 5,8$ Hz), 2,62 (t, 1 H, $J = 6,0$ Hz), 3,98 (m, 2 H), 4,65 (m, 1 H), 5,19 (m, 3 H), 6,58 (d, 1 H, $J = 6,8$ Hz), 7,35 (br s, 5 H).

(2) In der gleichen Weise wie in Beispiel 2-(2) beschrieben, wurde die in Beispiel 2-(1) hergestellte Verbindung (1,0 g, 2,02 mmol) mit (R)-3-Nonanoyloxytetradecansäure (852 mg, 2,22 mmol) in Gegenwart von EDC·MeI (720 mg, 2,4 mmol) und 4-Pyrrolidinopyridin (100 mg) in CH_2Cl_2 acyliert, anschließend in wässriger AcOH (25 mL) entschützt und 1,31 g (79 %) 2-(Trimethylsilyl)ethyl, 2-Deoxy-3-O-[(R)-3-nanonoyloxytetradecanoyl]-2-(2,2,2-trichlorethoxycarbonylamino)- β -D-glucopyranosid als ein amorpher Feststoff erhalten: ^1H NMR (CDCl_3) δ 0,00 (s, 9 H), 0,88 (m, 8 H), 1,25 (m, 28 H), 1,59 (m, 4 H), 2,30 (t, 2 H, $J = 7,5$ Hz), 2,52 (m, 2 H), 3,42 (m, 1 H), 3,55 (m, 1 H), 3,66 (m, 1 H), 3,83 (dd, 1 H, $J = 11,8, 4,6$ Hz), 3,94 (m, 2 H), 4,57 (d, 1 H, $J = 8,2$ Hz), 4,71 (m, 2 H), 5,07 (m, 2 H), 5,27 (d, 1 H, $J = 8,8$ Hz).

(3) In der gleichen Weise wie in Beispiel 2-(3) beschrieben, wurde die oben unter Punkt (2) hergestellte Verbindung (1,25, 1,52 mmol) mit 2,2,2-Trichlor-1,1-dimethylethylchlorformiat (400 mg, 1,67 mmol) und Pyridin (0,15 mL, 1,84 mmol) in CH_2Cl_2 (25 mL) behandelt, gefolgt von Triethylamin (0,42 mL, 3,04 mmol), Diphenylchlorphosphat (0,47 mL, 2,28 mmol) und 4-Pyrrolidinopyridin (100 mg) und 1,30 g (67 %) 2-(Trimethylsilyl)ethyl,

2-Deoxy-4-O-diphenylphosphono-3-O-[(R)-3-nanonoyloxytetradecanoyl]-6-O-(2,2,2-trichlor-1,1-dimethylethoxycarbonyl)-2-(2,2,2-trichlorethoxycarbonylamino)- β -D-glucopyranosid als amorpher Feststoff erhalten: ^1H NMR (CDCl_3) δ 0,00 (s, 9 H), 0,88 (m, 8 H), 1,1–1,7 (m, 32 H), 1,82 (s, 3 H), 1,89 (s, 3 H), 2,22 (m, 6 H), 3,33 (m, 1 H), 3,53 (m, 1 H), 3,80 (m, 1 H), 3,96 (m, 1 H), 4,31 (m, 2 H), 4,55 (m, 2 H), 4,83 (d, 1 H, $J = 12,0$ Hz), 5,01 (d, 1 H, $J = 7,9$ Hz), 5,62 (m, 1 H), 7,28 (m, 10 H).

(4) In der gleichen Weise wie in Beispiel 13-(4) beschrieben, wurde die oben unter Punkt (3) hergestellte Verbindung (1,26 g, 1,0 mmol) mit TFA (5 mL) entschützt und anschließend mit dem Vilsmeier-Reagens behandelt, das aus DMF (0,39 mL, 5,0 mmol) und Oxalylchlorid (0,22 mL, 2,5 mmol) hergestellt wurde, und 1,07 g (91 %)

2-Deoxy-4-O-diphenylphosphono-3-O-[(R)-3-nanonoyloxytetradecanoyl]-6-O-(2,2,2-trichlor-1,1-dimethylethoxycarbonyl)-2-(2,2,2-trichlorethoxycarbonylamino)- α -D-glucopyranosylchlorid als weißer Schaum erhalten: ^1H NMR (CDCl_3) δ 0,88 (t, 6 H, $J = 6,9$ Hz), 1,25–1,55 (m, 32 H), 1,78 (s, 3 H), 1,88 (s, 3 H), 2,18 (t, 2 H, $J = 7,7$ Hz), 2,43 (m, 2 H), 4,34 (m, 4 H), 4,70 (m, 3 H), 4,83 (m, 3 H), 5,09 (m, 1 H), 5,51 (t, 1 H, $J = 10,2$ Hz), 5,78 (d,

1 H, J = 8,0 Hz), 6,25 (d, 1 H, J = 3,6 Hz), 7,19 (m, 10 H).

(5) In der gleichen Weise wie in Beispiel 13-(5) beschrieben, wurden die oben unter den Punkten (1) und (4) hergestellten Verbindungen (505 mg, 0,90 mmol bzw. 1,0 g, 0,85 mmol) in Gegenwart von AgOTf (1,16 g, 4,5 mmol) gekuppelt und 1,03 g (71 %)

N-[(R)-3-Nonanoyloxytetradecanoyl]-O-[2-deoxy-4-O-diphenylphosphono-3-O-[(R)-3-nonanoyloxytetradecanoyl]-6-O-(2,2,2-trichlor-1,1-dimethylethoxycarbonyl)-2-(2,2,2-trichlorethoxycarbonylamino)- β -D-glucopyranosyl]-D-serinbenzylester erhalten: 1 H NMR (CDCl₃) δ 0,88 (t, 12 H, J = 6,9 Hz), 1,0–1,65 (m, 64 H), 1,78 (s, 3 H), 1,82 (s, 3 H), 2,1–2,5 (m, 8 H), 3,38 (m, 1 H), 3,64 (m, 1 H), 3,83 (m, 1 H), 4,25 (m, 3 H), 4,73 (m, 5 H), 5,18 (m, 5 H), 6,07 (m, 1 H), 6,60 (d, 1 H, J = 7,8 Hz), 7,05–7,45 (m, 15 H).

(6) In der gleichen Weise wie in Beispiel 2-(7) beschrieben, wurde die oben unter Punkt (5) hergestellte Verbindung (1,0 g, 0,59 mmol) mit Zink (1,93 g, 29,5 mmol) entschützt und mit (R)-3-Nonanoyloxytetradecansäure (273 mg, 0,71 mmol) in Gegenwart von EEDQ (195 mg, 0,78 mmol) acyliert und 405 mg (42 %) N-[(R)-3-Nonanoyloxytetradecanoyl]-O-deoxy-4-O-[diphenylphosphono-2-[(R)-3-nonanoyloxytetradecanoylamino]-3-O-[(R)-3-nonanoyloxytetradecanoyl]- β -D-glucopyranosyl]-L-serinbenzylester als amorpher Feststoff erhalten.

(7) In der gleichen Weise wie in Beispiel 2-(8) beschrieben, wurde die oben unter Punkt (6) hergestellte Verbindung (405 mg, 0,25 mmol) in Gegenwart von Palladiumhydroxid auf Kohle in EtOH (10 mL) und Platinoxid (400 mg) in EtOH/AcOH (10 : 1) hydriert und 185 mg (48 %) N-[(R)-3-Nonanoyloxytetradecanoyl]-O-[2-deoxy-4-O-phosphono-2-[(R)-3-nonanoyloxytetradecanoylamino]-3-O-[(R)-3-nonanoyloxytetradecanoyl]- β -D-glucopyranosyl]-L-serin-Triethylammoniumsalz als weißes Pulver erhalten. Smp 177–179°C; IR (Film) 3306, 2955, 2923, 2853, 1732, 1660, 1538, 1467, 1378, 1252, 1165, 1106, 1080, 960, 844, 722 cm⁻¹; 1 H NMR (CDCl₃-CD₃OD) δ 0,88 (t, 18 H, J = 6,8 Hz), 1,1–1,7 (m, 105 H), 2,2–2,75 (m, 12 H), 3,07 (q, 6 H, J = 7,1 Hz), 3,2–3,5 (m, 5 H), 3,85 (m, 4 H), 4,23 (d, 1 H, J = 10,2 Hz), 4,51 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 4,64 (br s, 1 H), 5,18 (m, 4 H); 13 C NMR (CDCl₃) δ 173,3, 172,8, 172,2, 169,6, 169,1, 101,5, 74,8, 70,9, 70,8, 69,3, 60,5, 53,2, 51,5, 46,1, 41,5, 41,0, 39,2, 34,5, 34,3, 34,1, 32,0, 31,9, 29,8, 29,6, 29,4, 29,3, 25,6, 25,2, 25,1, 22,7, 14,1, 8,7.

Elementaranalyse ber. für C₈₄H₁₆₀N₃O₁₉P: C, 65,21; H, 10,42; N, 2,72; P, 2,00.

Gefunden: C, 65,48; H, 10,32; N, 2,62; P, 2,12.

BEISPIEL 18 (B17)

Herstellung von

N-[(R)-3-Octanoyloxytetradecanoyl]-O-[2-deoxy-4-O-phosphono-2-[(R)-3-octanoyloxytetradecanoylamino]-3-O-[(R)-3-octanoyloxytetradecanoyl]- β -D-glucopyranosyl]-L-serin-Triethylammoniumsalz (Verbindung (I), R₁ = R₂ = R₃ = n-C₇H₁₅CO, X = Y = O, n = m = p = q = 0, R₄ = R₅ = R₇ = R₉ = H, R₆ = CO₂H, R₈ = PO₃H₂).

(1) In der gleichen Weise wie in Beispiel 2-(5) beschrieben, wurde L-Serinbenzylester (390 mg, 2,0 mmol) mit (R)-3-Octanoyloxytetradecansäure (815 mg, 2,2 mmol) in Gegenwart von EDC·MeI (745 mg, 2,5 mmol) in CH₂Cl₂ acyliert und 1,02 g (93 %) N-[(R)-3-Octanoyloxytetradecanoyl]-L-serinbenzylester erhalten: Smp 50–51°C; 1 H NMR (CDCl₃) δ 0,88 (t, 6 H, J = 6,8 Hz), 1,1–1,7 (m, 30 H), 2,30 (t, 2 H, J = 7,7 Hz), 2,51 (d, 2 H, J = 5,8 Hz), 2,60 (t, 1 H, J = 6,0 Hz), 3,97 (m, 2 H), 4,65 (m, 1 H), 5,22 (m, 3 H), 6,61 (d, 1 H, J = 6,9 Hz), 7,35 (br s, 5 H).

(2) In der gleichen Weise wie in Beispiel 2-(2) beschrieben, wurde die in Beispiel 2-(1) hergestellte Verbindung (1,0 g, 2,02 mmol) mit (R)-3-Octanoyloxytetradecansäure (821 mg, 2,22 mmol) in Gegenwart von EDC·MeI (720 mg, 2,4 mmol) und 4-Pyrrolidinopyridin (100 mg) in CH₂Cl₂ acyliert, anschließend in wässriger AcOH (25 mL) entschützt und 1,35 g (83 %) 2-(Trimethylsilyl)ethyl, 2-Deoxy-3-O-[(R)-3-octanoyloxytetradecanoyl]-2-(2,2,2-trichlorethoxycarbonylamino)- β -D-glucopyranosid als ein amorpher Feststoff erhalten: 1 H NMR (CDCl₃) δ 0,00 (s, 9 H), 0,88 (m, 8 H), 1,25 (m, 26 H), 1,60 (m, 4 H), 2,30 (t, 2 H, J = 7,5 Hz), 2,53 (m, 2 H), 3,42 (m, 1 H), 3,53 (m, 1 H), 3,66 (m, 1 H), 3,83 (dd, 1 H, J = 11,8, 4,4 Hz), 3,94 (m, 2 H), 4,56 (d, 1 H, J = 8,3 Hz), 4,64 (d, 1 H, J = 8,7 Hz), 4,77 (d, 1 H, J = 11,8 Hz), 5,08 (m, 2 H), 5,30 (br s, 1 H).

(3) In der gleichen Weise wie in Beispiel 2-(3) beschrieben, wurde die oben unter Punkt (2) hergestellte Verbindung (1,30, 1,61 mmol) mit 2,2,2-Trichlor-1,1-dimethylethylchlorformiat (425 mg, 1,77 mmol) und Pyridin (0,16 mL, 1,95 mmol) in CH₂Cl₂ (25 mL) behandelt, gefolgt von Triethylamin (0,45 mL, 3,22 mmol), Diphenylchlorphosphat (0,50 mL, 2,42 mmol) und 4-Pyrrolidinopyridin (100 mg) und 1,42 g (71 %) 2-(Trimethylsilyl)ethyl,

2-Deoxy-4-O-diphenylphosphono-3-O-[(R)-3-octanoyloxytetradecanoyl]-6-O-(2,2,2-trichlor-1,1-dimethylethoxycarbonyl)-2-(2,2,2-trichlorethoxycarbonylamino)- β -D-glucopyranosid als amorpher Feststoff erhalten: 1 H NMR (CDCl₃) δ 0,00 (s, 9 H), 0,88 (m, 8 H), 1,1–1,7 (m, 30 H), 1,82 (s, 3 H), 1,89 (s, 3 H), 2,23 (m, 6 H), 3,37 (m, 1 H), 3,65 (m, 1 H), 3,83 (m, 1 H), 3,96 (m, 1 H), 4,55 (m, 2 H), 4,83 (d, 1 H, J = 11,8 Hz), 5,01 (d, 1 H, J = 8,2 Hz), 5,20 (m, 1 H), 7,29 (m, 10 H).

(4) In der gleichen Weise wie in Beispiel 13-(4) beschrieben, wurde die oben unter Punkt (3) hergestellte Ver-

bindung (1,24 g, 1,0 mmol) mit TFA (5 mL) entschützt und anschließend mit dem Vilsmeier-Reagens behandelt, das aus DMF (0,39 mL, 5,0 mmol) und Oxalylchlorid (0,22 mL, 2,5 mmol) hergestellt wurde, und 1,0 g (87 %)

2-Deoxy-4-O-diphenylphosphono-3-O-[(R)-3-octanoyloxytetradecanoyl]-6-O-(2,2,2-trichlor-1,1-dimethylethoxy carbonyl)-2-(2,2,2-trichlorethoxycarbonylamino)- α -D-glucopyranosylchlorid als weißer Schaum erhalten: 1 H NMR (CDCl₃) δ 0,88 (t, 6 H, J = 6,7 Hz), 1,25–1,55 (m, 30 H), 1,78 (s, 3 H), 1,88 (s, 3 H), 2,18 (t, 2 H, J = 7,7 Hz), 2,43 (m, 2 H), 4,29 (m, 4 H), 4,72 (m, 3 H), 5,09 (m, 1 H), 5,51 (t, 1 H, J = 9,9 Hz), 5,79 (d, 1 H, J = 7,9 Hz), 6,25 (d, 1 H, J = 3,5 Hz), 7,29 (m, 10 H).

(5) In der gleichen Weise wie in Beispiel 13-(5) beschrieben, wurden die oben unter den Punkten (1) und (4) hergestellten Verbindungen (490 mg, 0,90 mmol bzw. 1,0 g, 0,86 mmol) in Gegenwart von AgOTf (1,16 g, 4,5 mmol) gekuppelt und 0,99 g (69 %)

N-[(R)-3-Octanoyloxytetradecanoyl]-O-[2-deoxy-4-O-diphenylphosphono-3-O-[(R)-3-octanoyloxytetradecanoyl]-6-O-(2,2,2-trichlor-1,1-dimethylethoxy carbonyl)-2-(2,2,2-trichlorethoxycarbonylamino)- β -D-glucopyranosyl]-L-serinbenzylester erhalten: 1 H NMR (CDCl₃) δ 0,88 (t, 12 H, J = 6,9 Hz), 1,0–1,65 (m, 60 H), 1,77 (s, 3 H), 1,85 (s, 3 H), 2,1–2,5 (m, 8 H), 3,37 (m, 1 H), 3,65 (m, 1 H), 3,83 (m, 1 H), 4,27 (m, 3 H), 4,72 (m, 5 H), 5,18 (m, 4 H), 5,46 (t, 1 H, J = 9,8 Hz), 6,06 (m, 1 H), 6,60 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,05–7,45 (m, 15 H).

(6) In der gleichen Weise wie in Beispiel 2-(7) beschrieben, wurde die oben unter Punkt (5) hergestellte Verbindung (0,95 g, 0,57 mmol) mit Zink (1,86 g, 28,5 mmol) entschützt und mit (R)-3-Octanoyloxytetradecansäure (252 mg, 0,68 mmol) in Gegenwart von EEDQ (185 mg, 0,75 mmol) acyliert und 433 mg (47 %) N-[(R)-3-Octanoyloxytetradecanoyl]-O-[2-deoxy-4-O-diphenylphosphono-2-[(R)-3-octanoyloxytetradecanoylamino]-3-O-[(R)-3-octanoyloxytetradecanoyl]- β -D-glucopyranosyl]-L-serinbenzylester als amorpher Feststoff erhalten.

(7) In der gleichen Weise wie in Beispiel 2-(8) beschrieben, wurde die oben unter Punkt (6) hergestellte Verbindung (433 mg, 0,27 mmol) in Gegenwart von Palladiumhydroxid auf Kohle (250 g) in EtOH (10 mL) und Platinoxid (400 mg) in EtOH/AcOH (10 : 1) hydriert und 196 mg (48 %) N-[(R)-3-Octanoyloxytetradecanoyl]-O-[2-deoxy-4-O-phosphono-2-[(R)-3-octanoyloxytetradecanoylamino]-3-O-[(R)-3-octanoyloxytetradecanoyl]- β -D-glucopyranosyl]-L-serin-Triethylammoniumsalz als weißes Pulver erhalten. Smp 177–178°C; IR (Film) 3296, 2956, 2923, 2853, 1732, 1645, 1546, 1466, 1378, 1315, 1170, 1082, 1056, 961, 846, 722 cm⁻¹; 1 H NMR (CDCl₃-CD₃OD) δ 0,88 (t, 18 H, J = 6,6 Hz), 1,1–1,7 (m, 99 H), 2,2–2,75 (m, 12 H), 3,08 (q, 6 H, J = 7,1 Hz), 3,39 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 3,6–4,0 (m, 8 H), 4,22 (q, 1 H, 10,3 Hz), 4,53 (d, 1 H, J = 8,2 Hz), 4,63 (m, 1 H), 5,18 (m, 4 H), 7,04 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 7,42 (d, 1 H, J = 8,0 Hz); 13 C NMR (CDCl₃) δ 176,8, 173,3, 173,2, 172,1, 172,2, 169,6, 169,1, 101,5, 74,8, 70,9, 70,8, 69,3, 60,5, 53,2, 51,5, 46,2, 41,5, 41,1, 39,2, 34,5, 34,3, 34,1, 34,0, 32,0, 31,8, 29,8, 29,6, 29,4, 29,3, 29,2, 29,1, 25,6, 25,3, 25,2, 25,0, 22,7, 14,1, 8,7.

Elementaranalyse ber. für: C₈₁H₁₅₄N₃O₁₉P·H₂O: C, 63,87; H, 10,32; N, 2,76; P, 2,03.

Gefunden: C, 63, 96; H, 10,29; N, 2,69; P, 1,67.

BEISPIEL 19 (B18)

Herstellung von

N-[(R)-3-Heptanoyloxytetradecanoyl]-O-[2-deoxy-4-O-phosphono-2-[(R)-3-heptanoyloxytetradecanoylamino]-3-O-[(R)-3-heptanoyloxytetradecanoyl]- β -D-glucopyranosyl]-L-serin-Triethylammoniumsalz (Verbindung (I), R₁ = R₂ = R₃ = n-C₆H₁₃CO, X = Y = O, n = m = p = q = 0, R₄ = R₅ = R₇ = R₉ = H, R₆ = CO₂H, R₈ = PO₃H₂).

(1) In der gleichen Weise wie in Beispiel 2-(5) beschrieben, wurde L-Serinbenzylester (390 mg, 2,0 mmol) mit (R)-3-Heptanoyloxytetradecansäure (780 mg, 2,2 mmol) in Gegenwart von EDC-Mel (745 mg, 2,5 mmol) in CH₂Cl₂ acyliert und 0,97 g (91 %) N-[(R)-3-Heptanoyloxytetradecanoyl]-L-serinbenzylester erhalten: Smp 46–48°C; 1 H NMR (CDCl₃) δ 0,88 (t, 6 H, J = 6,9 Hz), 1,1–1,7 (m, 28 H), 2,30 (t, 2 H, J = 7,7 Hz), 2,50 (d, 2 H, J = 5,8 Hz), 2,62 (t, 1 H, J = 6,0 Hz), 3,97 (m, 2 H), 4,65 (m, 1 H), 5,19 (m, 3 H), 6,61 (d, 1 H, J = 6,9 Hz), 7,35 (br s, 5 H).

(2) In der gleichen Weise wie in Beispiel 2-(2) beschrieben, wurde die in Beispiel 2-(1) hergestellte Verbindung (1,0 g, 2,02 mmol) mit (R)-3-Heptanoyloxytetradecansäure (790 mg, 2,22 mmol) in Gegenwart von EDC-Mel (720 mg, 2,4 mmol) und 4-Pyrrolidinopyridin (100 mg) in CH₂Cl₂ acyliert, anschließend in 90 % wässriger AcOH (25 mL) entschützt und 1,30 g (81 %) 2-(Trimethylsilyl)ethyl, 2-Deoxy-3-O-[(R)-3-heptanoyloxytetradecanoyl]-2-(2,2,2-trichlorethoxycarbonylamino)- β -D-glucopyranosid als ein amorpher Feststoff erhalten: 1 H NMR (CDCl₃) δ 0,00 (s, 9 H), 0,88 (m, 8 H), 1,25 (m, 24 H), 1,59 (m, 4 H), 2,30 (t, 2 H, J = 7,5 Hz), 2,52 (m, 2 H), 3,42 (m, 1 H), 3,55 (m, 1 H), 3,66 (m, 1 H), 3,83 (dd, 1 H, J = 11,5, 4,2 Hz), 3,94 (m, 2 H), 4,57 (d, 1 H, J = 8,3 Hz), 4,64 (d, 1 H, J = 12,1 Hz), 4,76 (d, 1 H, J = 11,9 Hz), 5,09 (m, 2 H), 5,31 (d, 1 H, J = 8,7 Hz).

(3) In der gleichen Weise wie in Beispiel 2-(3) beschrieben, wurde die oben unter Punkt (2) hergestellte Verbindung (1,25, 1,58 mmol) mit 2,2,2-Trichlor-1,1-dimethylethylchlorformiat (417 mg, 1,74 mmol) und Pyridin (0,15 mL, 1,91 mmol) in CH₂Cl₂ (25 mL) behandelt, gefolgt von Triethylamin (0,44 mL, 3,16 mmol), Diphenyl-

chlorphosphat (0,49 mL, 2,37 mmol) und 4-Pyrrolidinopyridin (100 mg) und 1,34 g (69 %) 2-(Trimethylsilyl)ethyl,

2-Deoxy-4-O-diphenylphosphono-3-O-[(R)-3-heptanoyloxytetradecanoyl]-6-O-(2,2,2-trichlor-1,1-dimethylethoxy carbonyl)-2-(2,2,2-trichlorethoxycarbonylamino)- β -D-glucopyranosid als amorpher Feststoff erhalten: 1 H NMR (CDCl₃) δ 0,00 (s, 9 H), 0,88 (m, 8 H), 1,1-1,7 (m, 28 H), 1,82 (s, 3 H), 1,89 (s, 3 H), 2,35 (m, 4 H), 3,37 (m, 1 H), 3,61 (m, 1 H), 3,80 (m, 1 H), 4,32 (m, 2 H), 4,63 (m, 2 H), 4,83 (d, 1 H, J = 12,0 Hz), 5,01 (d, 1 H, J = 8,2 Hz), 5,62 (m, 2 H), 7,29 (m, 10 H).

(4) In der gleichen Weise wie in Beispiel 13-(4) beschrieben, wurde die oben unter Punkt (3) hergestellte Verbindung (1,23 g, 1,0 mmol) mit TFA (5 mL) entschützt und anschließend mit dem Vilsmeier-Reagens behandelt, das aus DMF (0,39 mL, 5,0 mmol) und Oxalylchlorid (0,22 mL, 2,5 mmol) hergestellt wurde, und 1,0 g (87 %)

2-Deoxy-4-O-diphenylphosphono-3-O-[(R)-3-heptanoyloxytetradecanoyl]-6-O-(2,2,2-trichlor-1,1-dimethylethoxy carbonyl)-2-(2,2,2-trichlorethoxycarbonylamino)- α -D-glucopyranosylchlorid als weißer Schaum erhalten: 1 H NMR (CDCl₃) δ 0,88 (t, 6 H, J = 6,9 Hz), 1,25-1,55 (m, 28 H), 1,78 (s, 3 H), 1,88 (s, 3 H), 2,18 (t, 2 H, J = 7,6 Hz), 2,43 (m, 2 H), 4,26 (m, 4 H), 4,73 (m, 3 H), 5,09 (m, 1 H), 5,51 (t, 1 H, J = 10,2 Hz), 5,77 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 6,25 (d, 1 H, J = 3,3 Hz), 7,19 (m, 10 H).

(5) In der gleichen Weise wie in Beispiel 13-(5) beschrieben, wurden die oben unter den Punkten (1) und (4) hergestellten Verbindungen (480 mg, 0,90 mmol bzw. 0,98 g, 0,86 mmol) in Gegenwart von AgOTf (1,16 g, 4,5 mmol) gekuppelt und 1,06 g (75 %)

N-[(R)-3-Heptanoyloxytetradecanoyl]-O-[2-deoxy-4-O-diphenylphosphono-3-O-[(R)-3-heptanoyloxytetradecanoyl]-6-O-(2,2,2-trichlor-1,1-dimethylethoxy carbonyl)-2-(2,2,2-trichlorethoxycarbonylamino)- β -D-glucopyranosyl]-L-serinbenzylester erhalten: 1 H NMR (CDCl₃) δ 0,88 (m, 12 H), 1,0-1,65 (m, 56 H), 1,77 (s, 3 H), 1,85 (s, 3 H), 2,1-2,5 (m, 8 H), 3,38 (m, 1 H), 3,64 (m, 1 H), 3,83 (m, 1 H), 4,25 (m, 3 H), 4,78 (m, 5 H), 5,16 (m, 4 H), 5,46 (t, 1 H, J = 9,9 Hz), 6,06 (m, 1 H), 6,60 (d, 1 H, J = 7,7 Hz), 7,05-7,45 (m, 15 H).

(6) In der gleichen Weise wie in Beispiel 2-(7) beschrieben, wurde die oben unter Punkt (5) hergestellte Verbindung (1,0 g, 0,61 mmol) mit Zink (2,0 g, 30,5 mmol) entschützt, und mit (R)-3-Heptanoyloxytetradecansäure (260 mg, 0,73 mmol) in Gegenwart von EEDQ (200 mg, 0,80 mmol) acyliert und 440 mg (45 %) N-[(R)-3-Heptanoyloxytetradecanoyl]-O-[2-deoxy-4-O-diphenylphosphono-2-[(R)-3-heptanoyloxytetradecanoylamino]-3-O-[(R)-3-heptanoyloxytetradecanoyl]- β -D-glucopyranosyl]-L-serinbenzylester als amorpher Feststoff erhalten.

(7) In der gleichen Weise wie in Beispiel 2-(8) beschrieben, wurde die oben unter Punkt (6) hergestellte Verbindung (440 mg, 0,28 mmol) in Gegenwart von Palladiumhydroxid auf Kohle (250 mg) in EtOH (10 mL) und Platinoxid (400 mg) in EtOH/AcOH (10 : 1) hydriert und 208 mg (51 %) N-[(R)-3-Heptanoyloxytetradecanoyl]-O-[2-deoxy-4-O-phosphono-2-[(R)-3-heptanoyloxytetradecanoylamino]-3-O-[(R)-3-heptanoyloxytetradecanoyl]- β -D-glucopyranosyl]-L-serin-Triethylammoniumsalz als weißes Pulver erhalten: Smp 176-177°C; IR (Film) 3307, 2956, 2924, 2854, 1732, 1650, 1545, 1466, 1378, 1316, 1170, 1080, 956, 841, 722 cm⁻¹; 1 H NMR (CDCl₃-CD₃OD) δ 0,88 (m, 18 H), 1,1-1,7 (m, 93 H), 2,2-2,75 (m, 12 H), 3,08 (q, 6 H, J = 7,2 Hz), 3,40 (d, 1 H, J = 10,2 Hz), 3,6-4,0 (m, 7 H), 4,24 (m, 2 H), 4,52 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 4,63 (m, 1 H), 5,19 (m, 4 H), 7,04 (d, 1 H, J = 8,6 Hz), 7,40 (d, 1 H, J = 8,4 Hz); 13 C NMR (CDCl₃) δ 177,1, 173,2, 173,1, 172,7, 172,3, 169,5, 168,1, 101,5, 75,0, 74,8, 71,2, 70,9, 69,1, 60,5, 53,1, 51,4, 46,1, 41,5, 41,0, 39,2, 34,5, 34,3, 34,1, 34,0, 31,9, 31,6, 31,5, 29,8, 29,6, 29,4, 29,0, 28,9, 28,8, 25,6, 25,3, 25,1, 25,0, 22,7, 22,6, 14,1, 8,7. Elementaranalyse ber. für C₇₈H₁₄₈N₃O₁₉P: C, 64,04; H, 10,20; N, 2,87; P, 2,12.

Gefunden: C, 63,77; H, 10,11; N, 2,85; P, 2,02.

BEISPIEL 20 (B19)

Herstellung von 2-[(R)-3-Tetradecanoyloxytetradecanoylamino]ethyl,

2-Deoxy-4-O-phosphono-3-O-[(R)-3-tetradecanoyloxytetradecanoyl]-2-[(R)-3-tetradecanoyloxytetradecanoylamino]- β -D-glucopyranosid-Triethylammoniumsalz (Verbindung (I), R₁ = R₂ = R₃ = n-C₁₃H₂₇CO, X = Y = O, n = m = p = q = 0, R₄ = R₅ = R₆ = R₇ = R₉ = H, R₈ = PO₃H₂).

(1) 2-Amino-1-(t-butyldiphenylsilyloxy)ethan (330 mg, 1,1 mmol) und (R)-3-Tetradecanoyloxytetradecansäure (500 mg, 1,1 mmol) wurden in CH₂Cl₂ (10 mL) gelöst und mit gepulvertem 4 Å Molekularsieb (500 mg) behandelt. Nach 1 h wurde EEDQ (297 mg, 1,2 mmol) hinzugefügt und die Reaktionsmischung wurde für 18 h gerührt, durch Celite® gefiltert und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde an Kieselgel unter Verwendung von 15 % EtOAc/Hexane chromatographiert und 675 mg (92 %) eines farblosen Feststoffes erhalten. Ein Teil dieses Materials (500 mg, 0,68 mmol) wurde mit TBAF (1 M in THF, 1 mL, 1 mmol) in THF (5 mL) unter Röhren bei Raumtemperatur für 2 h entschützt. Die Reaktionsmischung wurde mit Et₂O (50 mL) verdünnt und mit NaCl-Lösung (2 × 50 mL) verdünnt. Die NaCl-Lösung wurde zurückextrahiert mit Et₂O (2 × 50 mL), die kombinierten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeengt und 338 mg (62 %) 2-[(R)-3-Tetradecanoyloxytetradecanoylamino]ethanol eines fast weißen Feststoffes erhalten.

(2) In der gleichen Weise wie in Beispiel 2-(6) beschrieben, wurden die oben unter Punkt (1) hergestellte Verbindung (338 mg, 0,68 mmol) und die in Beispiel 2-(4) hergestellte Verbindung (786 mg, 0,61 mmol) in Gegenwart von Quecksilbercyanid (770 mg, 3,05 mmol) gekuppelt und 245 mg (24 %) 2-[(R)-3-Tetradecanoyloxytradecanoylamino]ethyl,

2-Deoxy-4-O-diphenylphosphono-3-O-[(R)-3-tetradecanoyloxytetradecanoyl]-6-O-(2,2,2-trichlor-1,1-dimethyl ethoxycarbonyl)-2-(2,2,2-trichlorethoxycarbonylamino)- β -D-glucopyranosid als ein amorpher Feststoff erhalten: ^1H NMR (CDCl_3) δ 0,88 (t, 12 H, J = 6,9 Hz), 1,1–1,8 (m, 84 H), 1,81 (s, 3 H), 1,89 (s, 3 H), 2,15–2,55 (m, 8 H), 3,25 (m, 1 H), 3,47 (m, 2 H), 3,67 (m, 1 H), 3,83 (m, 2 H), 4,28 (dd, 1 H, J = 12,2, 4,9 Hz), 4,36 (d, 1 H, J = 11,0 Hz), 4,68 (m, 2 H), 4,78 (d, 1 H, J = 11,6 Hz), 4,94 (d, 1 H, J = 11,6 Hz), 5,16 (m, 2 H), 5,53 (t, 1 H, J = 10,0 Hz), 6,06 (d, 1 H, J = 4,9 Hz), 6,19 (m, 1 H), 7,25 (m, 10 H).

(3) In der gleichen Weise wie in Beispiel 2-(7) beschrieben, wurde die oben unter Punkt (2) hergestellte Verbindung (500 mg, 0,29 mmol) mit Zink (980 mg, 15 mmol) entschützt, anschließend mit (R)-3-Tetradecanoyloxytetradecansäure (155 mg, 0,34 mmol) in Gegenwart von EEDQ (110 mg, 0,44 mmol) acyliert und 315 mg (62 %) 2-[(R)-3-Tetradecanoyloxytetradecanoylamino]ethyl,

2-Deoxy-4-O-diphenylphosphono-3-O-[(R)-3-tetradecanoyloxytetradecanoyl]-2-[(R)-3-tetradecanoyloxytetradecanoylamino]- β -D-glucopyranosid als amorpher Feststoff erhalten.

(4) In der gleichen Weise wie in Beispiel 2-(8) beschrieben, wurde die oben unter Punkt (3) hergestellte Verbindung (200 mg, 0,113 mmol) in Gegenwart von Platinoxid (100 mg) hydriert und 142 mg (76 %) 2-[(R)-3-Tetradecanoyloxytetradecanoylamino]ethyl,

2-Deoxy-4-O-phosphono-3-O-[(R)-3-tetradecanoyloxytetradecanoyl]-2-[(R)-3-tetradecanoyloxytetradecanoyl amino]- β -D-glucopyranosid-Triethylammoniumsalz als weißer Feststoff erhalten: Smp 175–176°C; IR (Film) 3285, 3098, 2955, 2919, 2851, 1731, 1659, 1642, 1556, 1468, 1379, 1250, 1228, 1174, 1110, 1083, 1046, 962, 857 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 - CD_3OD) δ 0,88 (t, 18 H, J = 6,0 Hz), 1,1–1,7 (m, 135 H), 2,2–2,7 (m, 15 H), 3,06 (q, 6 H, J = 7,1 Hz), 3,2–4,1 (m, 8 H), 4,21 (q, 1 H, J = 9,9 Hz), 4,51 (d, 1 H, J = 8,2 Hz), 5,05–5,25 (m, 4 H), 7,33 (d, 1 H, J = 8,5 Hz), 7,50 (br t, 1 H, J = 4,8 Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 173,7, 173,3, 170,6, 170,3, 169,9, 100,9, 75,8, 73,0, 71,3, 71,1, 70,9, 70,6, 68,3, 60,6, 55,1, 45,7, 41,6, 41,2, 39,5, 34,6, 34,5, 34,4, 32,0, 29,8, 29,4, 29,3, 25,4, 25,1, 22,7, 14,2, 8,6.

Elementaranalyse ber. für: $\text{C}_{98}\text{H}_{190}\text{N}_3\text{O}_{17}\text{P}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$: C, 67,28; H, 11,18; N, 2,40; P, 1,77.

Gefunden: C, 67,01; H, 11,18; N, 2,15; P, 2,01.

BEISPIEL 21 (B20)

Herstellung von 2-[(R)-3-Decanoyloxytetradecanoylamino]ethyl,

2-Deoxy-4-O-phosphono-3-O-[(R)-3-decanoyloxytetradecanoyl]-2-[(R)-3-decanoyloxytetradecanoylamino]- β -D-glucopyranosid-Triethylammoniumsalz (Verbindung (I), $R_1 = R_2 = R_3 = n\text{-C}_9\text{H}_{19}\text{CO}$, $X = Y = O$, $n = m = p = q = O$, $R_4 = R_5 = R_6 = R_7 = R_9 = H$, $R_8 = \text{PO}_3\text{H}_2$).

(1) In der gleichen Weise wie in Beispiel 20-(1) beschrieben, wurde 2-Amino-1-(t-butyldiphenylsilyloxy)ethan (450 mg, 1,5 mmol) mit (R)-3-Decanoyloxytetradecansäure (600 mg, 1,5 mmol) in Gegenwart von EDC·MeI acyliert (594 mg, 2,0 mmol), anschließend mit TBAF (1,0 M in THF, 2,5 mL, 2,5 mmol) in THF (10 mL) entschützt und 488 mg (81 %) 2-[(R)-3-Decanoyloxytetradecanoylamino]ethanol als fast weißer Feststoff erhalten.

(2) In der gleichen Weise wie in Beispiel 13-(5) beschrieben, wurden die oben unter Punkt (1) hergestellte Verbindung (385 mg, 0,87 mmol) und die in Beispiel 15-(4) hergestellte Verbindung (1,05 g, 0,87 mmol) in Gegenwart von AgOTf (560 mg, 2,2 mmol) gekuppelt und 1,04 g (74 %) 2-[(R)-3-Decanoyloxytetradecanoylamino]ethyl,

2-Deoxy-4-O-diphenylphosphono-3-O-[(R)-3-decanoyloxytetradecanoyl]-6-O-(2,2,2-trichlor-1,1-dimethyl ethoxycarbonyl)-2-(2,2,2-trichlorethoxycarbonylamino)- β -D-glucopyranosid als amorpher Feststoff erhalten: ^1H NMR (CDCl_3) δ 0,88 (t, 12 H, J = 6,9 Hz), 1,1–1,6 (m, 68 H), 1,78 (s, 3 H), 1,88 (s, 3 H), 2,18 (t, 2 H, J = 7,7 Hz), 2,44 (m, 2 H), 4,34 (m, 5 H), 4,72 (m, 2 H), 4,83 (q, 1 H, J = 9,3 Hz), 5,09 (m, 1 H), 5,51 (t, 1 H, J = 10,2 Hz), 5,79 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 6,26 (d, 1 H, J = 3,4 Hz), 7,31 (m, 10 H).

(3) In der gleichen Weise wie in Beispiel 2-(7) beschrieben, wurde die oben unter Punkt (2) hergestellte Verbindung (700 mg, 0,44 mmol) mit Zink (1,42 g, 21,7 mmol) entschützt, anschließend mit (R)-3-Decanoyloxytetradecansäure (190 mg, 0,48 mmol) in Gegenwart von EEDQ (148 mg, 0,6 mmol) acyliert und 432 mg (62 %) 2-[(R)-3-Decanoyloxytetradecanoylamino]ethyl, 2-Deoxy-4-O-diphenylphosphono-3-O-[(R)-3-decanoyloxytetradecanoyl]-2-[(R)-3-decanoyloxytetradecanoylamino]- β -D-glucopyranosid als amorpher Feststoff erhalten.

(4) In der gleichen Weise wie in Beispiel 2-(8) beschrieben, wurde die oben unter Punkt (3) hergestellte Verbindung (400 mg, 0,52 mmol) in Gegenwart von Platinoxid (200 mg) hydriert und 200 mg (52 %) 2-[(R)-3-Decanoyloxytetradecanoylamino]ethyl,

2-Deoxy-4-O-phosphono-3-O-[(R)-3-decanoyloxytetradecanoyl]-2-[(R)-3-decanoyloxytetradecanoylamino]- β -

D-glucopyranosid-Triethylammoniumsalz als weißer Feststoff erhalten: Smp 165–166°C; IR (Film) 3289, 3094, 2956, 2922, 2853, 1732, 1658, 1644, 1556, 1467, 1379, 1247, 1164, 1107, 1081, 1048 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃-CD₃OD) δ 0.88 (t, 18 H, J = 6.9 Hz), 1.1–1.7 (m, 111 H), 2.2–2.7 (m, 15 H), 3.05 (q, 6 H, J = 7.1 Hz), 3.2–3.85 (m, 9 H), 4.52 (d, 1 H, J = 8.2 Hz), 5.05–5.25 (m, 4 H), 7.21 (d, 1 H, J = 8.5 Hz), 7.42 (br t, 1 H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 173.8, 173.3, 170.7, 170.3, 170.0, 100.9, 75.6, 73.0, 71.3, 70.9, 70.6, 68.3, 60.7, 55.0, 45.8, 41.6, 41.2, 39.5, 34.5, 34.4, 34.1, 31.9, 29.8, 29.6, 29.5, 29.4, 25.4, 25.1, 22.7, 14.2, 8.6.

Elementaranalyse ber. für C₈₆H₁₆₆N₃O₁₇P·H₂O: C, 66,08; H, 10,83; N, 2,69; P, 1,98.

Gefunden: C, 65,80; H, 10,63; N, 2,63; P, 2,04.

BEISPIEL 22 (B21)

Herstellung von 3-[(R)-3-Tetradecanoyloxytetradecanoylamino]propyl, 2-Deoxy-4-O-phosphono-3-O-[(R)-3-tetradecanoyloxytetradecanoyl]-2-[(R)-3-tetradecanoyloxytetradecanoyl amino]-β-D-glucopyranosid-Triethylammoniumsalz (Verbindung (I), R₁ = R₂ = R₃ = n-C₁₃H₂₇CO, X = Y = O, n = 1, m = p = q = 0, R₄ = R₅ = R₆ = R₇ = R₉ = H, R₈ = PO₃H₂).

(1) In der gleichen Weise wie in Beispiel 20-(1) beschrieben, wurde 3-Amino-1-(t-butyldiphenylsilyloxy)propan (470 mg, 1,5 mmol) mit (R)-3-Tetradecanoyloxytetradecansäure (680 mg, 1,5 mmol) in Gegenwart von EDC·MeI (595 mg, 2,0 mmol) acyliert, anschließend mit TBAF (1,0 M in THF, 2,0 mL, 2,0 mmol) in THF (10 mL) entschützt und 698 mg (91 %) 3-[(R)-3-Tetradecanoyloxytetradecanoylamino]-1-propanol als ein fast weißer Feststoff erhalten.

(2) In der gleichen Weise wie in Beispiel 13-(4) beschrieben, wurde die in Beispiel 2-(3) hergestellte Verbindung (7,9 g, 5,88 mmol) mit TFA (10 mL) entschützt, anschließend mit dem Vilsmeier-Reagens behandelt, das aus DMF (1,8 mL, 23,5 mmol) und Oxalylchlorid (1,03 mL, 11,76 mmol) in CH₂Cl₂ (60 mL) hergestellt wurde, behandelt und 6,32 g (85 %)

2-Deoxy-4-O-diphenylphosphono-3-O-[(R)-3-tetradecanoyloxytetradecanoyl]-6-O-(2,2,2-trichlor-1,1-dimethyl ethoxycarbonyl)-2-(2,2,2-trichlorethoxycarbonylamino)-α-D-glucopyranosylchlorid als weißer Schaum erhalten: ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,88 (t, 6 H, J = 6,8 Hz), 1,2–1,55 (m, 42 H), 1,78 (s, 3 H), 1,88 (s, 3 H), 2,18 (t, 2 H, J = 7,5 Hz), 2,43 (m, 2 H), 4,31 (m, 4 H), 4,68 (d, 1 H, J = 11,9 Hz), 4,74 (d, 1 H, J = 11,9 Hz), 4,83 (q, 1 H, J = 9,3 Hz), 5,09 (m, 1 H), 5,51 (t, 1 H, J = 9,7 Hz), 5,78 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 6,26 (d, 1 H, J = 3,4 Hz), 7,31 (m, 10 H).

(3) In der gleichen Weise wie in Beispiel 13-(5) beschrieben, wurden die oben unter Punkt (1) hergestellte Verbindung (613 mg, 1,2 mmol) und die oben unter Punkt (2) hergestellte Verbindung (1,5 g, 1,2 mmol) in Gegenwart von AgOTf (643 mg, 2,5 mmol) gekuppelt und 1,43 g (68 %) 3-[(R)-3-Tetradecanoyloxytetradecanoylamino]propyl

2-Deoxy-4-O-diphenylphosphono-3-O-[(R)-3-tetradecanoyloxytetradecanoyl]-6-O-(2,2,2-trichlor-1,1-dimethyl ethoxycarbonyl)-2-(2,2,2-trichlorethoxycarbonvlaminol-β-D-glucopyranosid als amorpher Feststoff erhalten:

¹H NMR (CDCl₃) δ 0,88 (r, 12 H, J = 6,9 Hz), 1,1–1,8 (m, 86 H), 1,82 (s, 3 H), 1,89 (s, 3 H), 2,20 (t, 2 H, J = 7,6 Hz), 2,29 (t, 2 H, J = 7,7 Hz), 2,44 (m, 4 H), 3,21 (m, 1 H), 3,42 (m, 1 H), 3,54 (m, 2 H), 3,80 (m, 1 H), 3,94 (m, 1 H), 4,28 (dd, 1 H, J = 12,3, 5,2 Hz), 4,38 (d, 1 H, J = 10,8 Hz), 4,70 (m, 3 H), 4,81 (d, 1 H, J = 8,2 Hz), 5,14 (m, 2 H), 5,47 (t, 1 H, J = 9,6 Hz), 6,13 (d, 1 H, J = 7,6 Hz), 6,22 (br s, 1 H), 7,25 (m, 10 H).

(4) In der gleichen Weise wie in Beispiel 2-(7) beschrieben, wurde die oben unter Punkt (3) hergestellte Verbindung (700 mg, 0,40 mmol) mit Zink (1,32 g, 20,1 mmol) entschützt, anschließend mit (R)-3-Tetradecanoyloxytetradecansäure (200 mg, 0,44 mmol) in Gegenwart von EEDQ (125 mg, 0,5 mmol) acyliert und 435 mg (60 %) 3-[(R)-3-Tetradecanoyloxytetradecanoylamino]propyl,

2-Deoxy-4-O-diphenylphosphono-3-O-[(R)-3-tetradecanoyloxytetradecanoyl]-2-[(R)-3-tetradecanoyloxytetradecanoylamino]-β-D-glucopyranosid als amorpher Feststoff erhalten.

(5) In der gleichen Weise wie in Beispiel 2-(8) beschrieben, wurde die oben unter Punkt (4) hergestellte Verbindung (400 mg, 0,22 mmol) im Gegenwart von Platinoxid (200 mg) hydriert und 170 mg (45 %) 3-[(R)-3-Tetradecanoyloxytetradecanoylamino]propyl,

2-Deoxy-4-O-phosphono-3-O-[(R)-3-tetradecanoyloxytetradecanoyl]-2-[(R)-3-tetradecanoyloxytetradecanoyl amino]-β-D-glucopyranosid-Triethylammoniumsalz als weißer Feststoff erhalten. Smp 171–172°C; IR (Film) 3288, 3094, 2955, 2919, 2850, 1731, 1658, 1344, 1556, 1468, 1378, 1320, 1251, 1226, 1172, 1106, 1083, 1044 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃-CD₃OD) δ 0,88 (t, 18 H, J = 6,0 Hz), 1,1–1,7 (m, 135 H), 2,2–2,7 (m, 15 H), 3,06 (q, 6 H, J = 7,1 Hz), 3,2–4,1 (m, 8 H), 4,21 (q, 1 H, J = 9,9 Hz), 4,51 (d, 1 H, J = 8,3 Hz), 5,05–5,25 (m, 4 H), 7,23 (t, 1 H, J = 5,3 Hz), 7,33 (d, 1 H, J = 8,6 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 173,5, 173,4, 170,6, 170,2, 169,9, 100,6, 75,8, 71,5, 70,9, 70,5, 68,8, 60,4, 55,3, 45,6, 41,4, 39,4, 36,3, 34,6, 34,5, 34,2, 31,9, 29,7, 29,4, 29,3, 29,1, 25,4, 25,1, 22,7, 14,1, 8,5.

Elementaranalyse ber. für C₉₉H₁₉₂N₃O₁₇P·2H₂O: C, 67,42; H, 11,20; N, 2,38; P, 1,76.

Gefunden: C, 66,97; H, 11,01; N, 2,38; P, 1,95.

BEISPIEL 23 (B22)

Herstellung von 4-[(R)-3-Tetradecanoyloxytetradecanoylamino]butyl,

2-Deoxy-4-O-phosphono-3-O-[(R)-3-tetradecanoyloxytetradecanoyl]-2-[(R)-3-tetradecanoyloxytetradecanoyl amino]- β -D-glucopyranosid-Triethylammoniumsalz (Verbindung (I), $R_1 = R_2 = R_3 = n\text{-C}_{13}\text{H}_{27}\text{CO}$, $X = Y = O$, $n = 2$, $m = p = q = 0$, $R_4 = R_5 = R_6 = R_7 = R_9 = H$, $R_8 = \text{PO}_3\text{H}_2$).

(1) In der gleichen Weise wie in Beispiel 20-(1) beschrieben, wurde 4-Amino-1-(t-butyldiphenylsilyloxy)butan (500 mg, 1,53 mmol) mit (R)-3-Tetradecanoyloxytetradecansäure (695 mg, 1,53 mmol) in Gegenwart von EDC·MeI acyliert (595 mg, 2,0 mmol) acyliert, anschließend mit TBAF (1,0 M in THF, 2,5 mL, 2,5 mmol) in THF (15 mL) entschützt und 651 mg (81 %) 4-[(R)-3-Tetradecanoyloxytetradecanoylamino]-1-butanol als fast weißer Feststoff erhalten.

(2) In der gleichen Weise wie in Beispiel 13-(5) beschrieben, wurden die oben unter Punkt (1) hergestellte Verbindung (650 mg, 1,25 mmol) und die in Beispiel 22-(2) hergestellte Verbindung (1,6 g, 1,25 mmol) in Gegenwart von AgOTf (1,16 g, 4,5 mmol) gekuppelt und 1,65 g (75 %) 4-[(R)-3-Tetradecanoyloxytetradecanoylamino]butyl,

2-Deoxy-4-O-diphenylphosphono-3-O-[(R)-3-tetradecanoyloxytetradecanoyl]-6-O-(2,2,2-trichlor-1,1-dimethyl ethoxycarbonyl)-2-(2,2,2-trichlorethoxycarbonylamino)- β -D-glucopyranosid als amorpher Feststoff erhalten: ^1H NMR (CDCl_3) δ 0,88 (t, 12 H, $J = 6,9$ Hz), 1,1–1,8 (m, 88 H), 1,82 (s, 3 H), 1,89 (s, 3 H), 2,15–2,55 (m, 8 H), 3,24 (m, 2 H), 3,50 (m, 2 H), 3,83 (m, 2 H), 4,27 (dd, 1 H, $J = 12,1, 3,8$ Hz), 4,32 (d, 1 H, $J = 11,5$ Hz), 4,66 (m, 2 H), 4,78 (d, 1 H, $J = 12,1$ Hz), 4,89 (d, 1 H; $J = 8,0$ Hz), 5,15 (m, 2 H), 5,54 (t, 1 H, $J = 9,7$ Hz), 5,95 (m, 2 H), 7,25 (m, 10 H).

(3) In der gleichen Weise wie in Beispiel 2-(7) beschrieben, wurde die oben unter Punkt (2) hergestellte Verbindung (700 mg, 0,39 mmol) mit Zink (1,30 g, 19,8 mmol) entschützt, anschließend mit (R)-3-Tetradecanoyloxytetradecansäure (195 mg, 0,43 mmol) in Gegenwart von EEDQ (125 mg, 0,5 mmol) acyliert und 421 mg (60 %) 4-[(R)-3-Tetradecanoyloxytetradecanoylamino]butyl,

2-Deoxy-4-O-diphenylphosphono-3-O-[(R)-3-tetradecanoyloxytetradecanoyl]-2-[(R)-3-tetradecanoyloxytetradecanoylamino]- β -D-glucopyranosid als amorpher Feststoff erhalten.

(4) In der gleichen Weise wie in Beispiel 2-(8) beschrieben, wurde die oben unter Punkt (3) hergestellte Verbindung (400 mg, 0,22 mmol) in Gegenwart von Platinoxid (200 mg) hydriert und 212 mg (55 %) 4-[(R)-3-Tetradecanoyloxytetradecanoylamino]butyl,

2-Deoxy-4-O-phosphono-3-O-[(R)-3-tetradecanoyloxytetradecanoyl]-2-[(R)-3-tetradecanoyloxytetradecanoyl amino]- β -D-glucopyranosid-Triethylammoniumsalz als weißer Feststoff erhalten: Smp 171–172°C; IR (Film) 3298, 2955, 2920, 2851, 1732, 1645, 1550, 1467, 1378, 1181, 1107, 1083, 1044, 721 cm^{-1} ; ^1H NMR ($\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$) δ 0,88 (t, 18 H, $J = 6,9$ Hz), 1,1–1,1 (m, 135 H), 2,2–2,7 (m, 19 H), 3,05 (q, 6 H, $J = 7,1$ Hz), 3,18 (m, 2 H), 3,3–3,5 (m, 6 H), 3,78 (m, 3 H), 3,97 (d, 1 H, $J = 12,5$ Hz), 4,23 (q, 1 H, $J = 10,0$ Hz), 4,50 (d, 1 H, $J = 8,5$ Hz), 5,13 (m, 4 H), 7,12 (d, 1 H, $J = 9,1$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 173,9, 173,4, 173,3, 170,8, 169,9, 169,8, 101,0, 75,6, 73,2, 71,4, 71,1, 70,6, 68,9, 60,7, 54,8, 45,9, 41,5, 39,6, 38,9, 34,6, 34,3, 32,0, 29,8, 29,5, 29,0, 28,9, 26,3, 25,4, 25,1, 22,7, 14,2, 8,7.

Elementaranalyse ber. für $\text{C}_{100}\text{H}_{194}\text{N}_3\text{O}_{17}\text{P}\cdot\text{H}_2\text{O}$: C, 68,26; H, 11,23; N, 2,39; P, 1,76.

Gefunden: C, 68,21; H, 11,03; N, 2,26; P, 1,73.

BEISPIEL 24 (B23)

Herstellung von 4-[(R)-3-Tetradecanoyloxytetradecanoylamino]hexyl,

2-Deoxy-4-O-phosphono-3-O-[(R)-3-tetradecanoyloxytetradecanoyl]-2-[(R)-3-tetradecanoyloxytetradecanoyl amino]- β -D-glucopyranosid-Triethylammoniumsalz (Verbindung (I), $R_1 = R_2 = R_3 = n\text{-C}_{13}\text{H}_{27}\text{CO}$, $X = Y = O$, $n = 4$, $m = p = q = 0$, $R_4 = R_5 = R_6 = R_7 = R_9 = H$, $R_8 = \text{PO}_3\text{H}_2$).

(1) In der gleichen Weise wie in Beispiel 20-(1) beschrieben, wurde 6-Amino-1-(t-butyldiphenylsilyloxy)hexan (1,48 g, 4,15 mmol) mit (R)-3-Tetradecanoyloxytetradecansäure (2,07 g, 4,56 mmol) in Gegenwart von EDC·MeI (1,35 g, 4,56 mmol) acyliert, anschließend mit TBAF (1,0 M in THF, 1,53 mL, 1,53 mmol) in THF (46 mL) entschützt und 700 mg (30 %) 6-((R)-3-Tetradecanoyloxytetradecanoylamino)-1-hexanol als ein fast weißer Feststoff erhalten.

(2) In der gleichen Weise wie in Beispiel 13-(5) beschrieben, wurden die oben unter Punkt (1) hergestellte Verbindung (689 mg, 1,20 mmol) und die in Beispiel 22-(2) hergestellte Verbindung (1,25 g, 1,00 mmol) in Gegenwart von AgOTf (1,28 g, 5,0 mmol) gekuppelt und 1,59 g (94 %) 4-[(R)-3-Tetradecanoyloxytetradecanoylamino]hexyl,

2-Deoxy-4-O-diphenylphosphono-3-O-[(R)-3-tetradecanoyloxytetradecanoyl]-6-O-(2,2,2-trichlor-1,1-dimethyl ethoxycarbonyl)-2-(2,2,2-trichlorethoxycarbonylamino)- β -D-glucopyranosid als amorpher Feststoff erhalten:

¹H NMR (CDCl₃) δ 0,88 (t, 12 H, J = 6,6 Hz), 1,1–1,8 (m, 92 H), 1,82 (s, 3 H), 1,89 (s, 3 H), 2,22 (t, 2 H, J = 7,6 Hz), 2,29 (t, 2 H, J = 7,4 Hz), 2,45 (m, 4 H), 3,22 (m, 1 H), 3,46 (m, 2 H), 3,83 (m, 2 H), 3,94 (m, 1 H), 4,31 (m, 2 H), 4,64 (m, 2 H), 4,83 (d, 1 H, J = 12,1 Hz), 4,97 (d, 1 H; J = 7,8 Hz), 5,17 (m, 2 H), 5,59 (t, 1 H, J = 8,8 Hz), 5,75 (m, 1 H), 5,84 (d, 1 H, J = 7,6 Hz), 7,25 (m, 10 H).

(3) In der gleichen Weise wie in Beispiel 2-(7) beschrieben, wurde die oben unter Punkt (2) hergestellte Verbindung (1,57 g, 0,88 mmol) mit Zink (2,88 g, 44,1 mmol) entschützt, anschließend mit (R)-3-Tetradecanoyloxytetradecansäure (481 mg, 1,06 mmol) in Gegenwart von EEDQ (327 mg, 1,32 mmol) acyliert und 1,57 g (97 %) 4-[(R)-3-Tetradecanoyloxytetradecanoylamino]hexyl, 2-Deoxy-4-O-diphenylphosphono-3-O-[(R)-3-tetradecanoyloxytetradecanoyl]-2-[(R)-3-tetradecanoyloxytetradecanoylamino]-β-D-glucopyranosid als amorpher Feststoff erhalten.

(4) In der gleichen Weise wie in Beispiel 2-(8) beschrieben, wurde die oben unter Punkt (3) hergestellte Verbindung (1,57 g, 0,85 mmol) in Gegenwart von Platinoxid (157 mg) hydriert und 130 mg (10 %) 4-[(R)-3-Tetradecanoyloxytetradecanoylamino]hexyl,

2-Deoxy-4-O-phosphono-3-O-[(R)-3-tetradecanoyloxytetradecanoyl]-2-[(R)-3-tetradecanoyloxytetradecanoyl amino]-β-D-glucopyranosid-Triethylammoniumsalz als weißer Feststoff erhalten: Smp 150–152°C; IR (Film) 3284, 3099, 2954, 2920, 2851, 1731, 1657, 1637, 1557, 1467, 1418, 1378, 1320, 1249, 1179, 1108, 1083, 1044, 856, 721 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃-CD₃OD) δ 0,89 (t, 18 H, J = 6,6 Hz), 1,1–1,7 (m, 135 H), 2,2–2,7 (m, 23 H), 3,05 (q, 6 H, J = 7,1 Hz), 3,18 (m, 2 H), 3,39 (d, 1 H, J = 8,2 Hz), 3,49 (q, 1 H, J = 7,5 Hz), 3,82 (m, 2 H), 3,99 (d, 1 H, J = 11,9 Hz), 4,25 (q, 1 H, J = 8,9 Hz), 4,59 (m, 2 H), 5,18 (m, 4 H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 173,7, 173,3, 170,6, 169,7, 169,4, 100,6, 75,5, 73,1, 71,3, 70,9, 70,6, 69,2, 60,6, 55,2, 45,8, 41,7, 41,4 39,5, 39,4, 34,6, 34,3, 34,2, 34,1, 31,9, 29,7, 29,4, 29,2, 26,5, 25,5, 25,3, 25,1, 22,7, 14,1, 8,6.

Elementaranalyse ber. für C₁₀₂H₁₉N₃O₁₇P·H₂O: C, 68,53; H, 11,28; N, 2,33; P, 1,73.

Gefunden: C, 68,63; H, 11,12; N, 2,26; P, 1,66.

BEISPIEL 25 (B24)

Herstellung von

N-[(R)-3-Tetradecanoyloxytetradecanoyl]-O-phosphono-2-[(R)-3-tetradecanoyloxytetradecanoylamino]-3-O-[(R)-3-tetradecanoyloxytetradecanoyl]-β-D-glucopyranosyl]-L-serinamid-Triethylammoniumsalz (Verbindung (I), R₁ = R₂ = R₃ = n-C₁₃H₂₇CO, X = Y = O, n = m = p = q = 0, R₄ = R₅ = R₇ = R₉ = H, R₆ = CONH₂, R₈ = PO₃H₂).

(1) Eine Suspension von L-Serinamid-hydrochlorid (0,157 g, 1,18 mmol) und (R)-3-Tetradecanoyloxytetradecansäure (0,61 g, 1,34 mmol) in CH₂Cl₂ (6 mL) wurde mit Triethylamin (0,18 mL, 1,3 mmol) behandelt und die erhaltene Lösung wurde über 4 Å Molekularsieb für 30 min gerührt. Anschließend wurde EEDQ (0,437 g, 1,77 mmol) hinzugefügt und die Mischung wurde für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Das ausgefallene Produkt wurde gesammelt, mit CH₂Cl₂ (2 × 25 mL) gewaschen und 0,455 g (71 %) N-[(R)-3-Tetradecanoyloxytetradecanoyl]-L-serinamid als farbloses Pulver erhalten: ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,88 (t, 6 H, J = ~7 Hz), 1,15–1,7 (m, 42 H), 2,31 (t, 2 H, J = 7,5 Hz), 2,51 (d, 2 H, J = 6,3 Hz), 3,56 (br s, 1 H), 3,65 (dd, 1 H, J = 11,2, 5,5 Hz), 3,86 (dd, 1 H, J = 11,2, 4,5 Hz), 4,21 (s, 2 H), 4,40 (m, 1 H), 5,22 (m, 1 H).

(2) In der gleichen Weise wie in Beispiel 2-(6) beschrieben, wurden die oben unter Punkt (1) hergestellte Verbindung (0,23 g, 0,246 mmol) und die in Beispiel 2-(4) hergestellte Verbindung (0,961 g, 0,745 mmol) in Gegenwart von Quecksilbercyanid (0,43 g, 1,7 mmol) gekuppelt und 0,527 g (71 %) N-[(R)-3-Tetradecanoyloxytetradecanoyl]-O-[2-deoxy-4-O-diphenylphosphono-3-O-[(R)-3-tetradecanoyloxytetradecanoyl]-6-O-(2,2,2-trichlor-1,1-dimethylethoxycarbonyl)-2-(2,2,2-trichlorethoxycarbonylamino)-β-D-glucopyranosyl]-L-serinamid als amorpher Feststoff erhalten: ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,88 (t, 12 H, J = ~7 Hz), 1,0–1,7 (m, 84 H), 1,80 und 1,89 (2s, 6 H), 2,21 (t, 2 H, J = 7,5 Hz), 2,30 (t, 2 H, J = 7,5 Hz), 2,37 (m, 2 H), 2,47 (m, 2 H), 3,54 (m, 1 H), 3,68 (dd, 1 H, J = 8, J = 11 Hz), 3,86 (br d, 1 H, J = 11 Hz), 4,16 (dd, 1 H, J = 11,4 Hz), 4,24 (d, 1 H; J = 12,4 Hz), 4,40 (d, 1 H, J = 12 Hz), 4,6–4,8 (m, 4 H), 5,00 (d, 1 H, J = 8 Hz), 5,1–5,25 (m, 2 H), 5,4–5,55 (m, 2 H), 5,84 (br s, 1 H), 6,61 (br s, 2 H), 7,1–7,35 (m, 10 H).

(3) In der gleichen Weise wie in Beispiel 2-(7) beschrieben, wurde die oben unter Punkt (2) hergestellte Verbindung (0,44 g, 0,254 mmol) mit Zink (0,83 g, 13 mmol) entschützt, anschließend mit (R)-3-Tetradecanoyloxytetradecansäure (0,14 g, 0,31 mmol) in Gegenwart von EEDQ (0,095 g, 0,38 mmol) acyliert und 0,271 g (59 %) N-[(R)-3-Tetradecanoyloxytetradecanoyl]-O-[2-deoxy-4-O-diphenylphosphono-2-[(R)-3-tetradecanoyloxytetradecanoylamino]-3-O-[(R)-3-tetradecanoyloxytetradecanoyl]-β-D-glucopyranosyl]-L-serinamid als amorpher Feststoff erhalten: ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,88 (t, 18 H, J = ~6,5 Hz), 1,0–1,7 (m, 126 H), 2,03 (br s, 1 H), 2,15–2,55 (m, 12 H), 3,5–4,05 (m, 5 H), 4,14 (dd, 1 H, J = 10, 3,5 Hz), 4,5–4,65 (m, 2 H), 4,68 (d, 1 H, J = 8,1 Hz), 5,05–5,25 (m, 3 H), 5,31 (t, 1 H, J = 10 Hz), 5,58 (br s, 1 H), 6,31 (d, 1 H, J = 8 Hz), 6,85–6,95 (m, 2 H), 7,1–7,4 (m, 10 H).

(4) In der gleichen Weise wie in Beispiel 2-(8) beschrieben, wurde die oben unter Punkt (3) hergestellte Ver-

bindung (0,25 g, 0,14 mmol) in Gegenwart von Platinoxid (0,125 g) hydriert und 0,195 g (80 %) N-[(R)-3-Tetradecanoyloxytetradecanoyl]-O-[2-deoxy-4-O-phosphono-2-[(R)-3-tetradecanoyloxytetradecanoylaminol]-3-O-[(R)-3-tetradecanoyloxytetradecanoyl]- β -D-glucopyranosyl]-L-serinamid-Triethylammonium als farbloser Feststoff erhalten: Smp 190–191°C (Zersetzung); IR (Film) 3418, 3293, 2921, 2850, 1732, 1717, 1651, 1636, 1557, 1540, 1458, 1165, 1033 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃-CD₃OD) δ 0,88 (t, 18 H, J = ~7 Hz), 1,0–1,7 (m, 135 H), 2,2–2,7 (m, 12 H), 3,05 (q, 6 H, J = 7,2 Hz), 3,2–3,45 (m), 3,5–4,15 (m, 5 H), 4,21 (q, 1 H, J = ~10 Hz), 4,53 (d, 1 H, J = 8,1 Hz), 4,58 (m, 1 H), 5,0–5,3 (m, 4 H), 7,25 (d, 1 H, J = 8,4 Hz), 7,40 (d, 1 H, J = 7,2 Hz), ¹³C NMR (CDCl₃) δ 173,7, 173,5, 172,5, 170,7, 170,5, 170,4, 101,4, 75,5, 73,4, 71,1, 70,9, 70,2, 68,6, 60,0, 53,9, 52,2, 45,6, 41,2, 41,0, 38,9, 34,4, 34,2, 31,8, 29,6, 29,5, 29,3, 29,1, 25,2, 24,9, 22,6, 14,0, 8,3.

Elementaranalyse ber. für C₉₉H₁₉₁N₄O₁₈P·2,5H₂O: C, 66,00; H, 10,97; N, 3,11; P, 1,72. Gefunden: C, 66,04; H, 10,99; N, 3,03; P, 1,95.

BEISPIEL 26 (B25)

Herstellung von

N-[(R)-3-Decanoyloxytetradecanoyl]-O-[2-deoxy-4-O-phosphono-2-[(R)-3-decanoyloxytetradecanoylaminol]-3-O-[(R)-decanoyloxytetradecanoyl]- β -D-glucopyranosyl]-L-serinamid-Triethylammoniumsalz (Verbindung (I)), R₁ = R₂ = R₃ = n-C₉H₁₉CO, X = Y = O, n = m = p = q = 0, R₄ = R₅ = R₇ = R₉ = H, R₆ = CONH₂, R₈ = PO₃H₂.

(1) In der gleichen Weise wie in Beispiel 25-(1) beschrieben, wurde L-Serinamidhydrochlorid (169 mg, 1,2 mmol) mit (R)-3-Decanoyloxytetradecansäure (478 mg, 1,2 mmol) in Gegenwart von EEDQ (371 mg, 1,5 mmol) in CH₂Cl₂ acyliert und 428 mg (74 %) N-[(R)-3-Decanoyloxytetradecanoyl]-L-serinamid als weißer Feststoff erhalten: ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,88 (t, 6 H), 1,1–1,7 (m, 34 H), 2,33 (t, 2 H, J = 7,5 Hz), 2,54 (d, 2 H, J = 6,6 Hz), 3,35 (s, 2 H), 3,72 (dd, 1 H, J = 11,0, 5,2 Hz), 3,84 (dd, 1 H, J = 11,3, 5,0 Hz), 4,20 (t, 1 H, J = 5,1 Hz), 5,26 (t, 1 H, J = 6,4 Hz).

(2) In der gleichen Weise wie in Beispiel 13-(5) beschrieben, wurden die oben unter Punkt (1) hergestellte Verbindung (410 mg, 0,85 mmol) und die in Beispiel 15-(4) hergestellte Verbindung (1,05 g, 0,87 mmol) in Gegenwart von AgOTf (560 mg, 2,2 mmol) gekuppelt und 780 mg (56 %) N-[(R)-3-Decanoyloxytetradecanoyl]-O-[2-deoxy-4-O-diphenylphosphono-3-O-[(R)-3-decanoyloxytetradecanoyl]-6-O-(2,2,2-trichlor-1,1-dimethylethoxycarbonyl)-2-(2,2,2-trichlorethoxycarbonylamino)- β -D-glucopyranosyl]-L-serinamid als amorpher Feststoff erhalten: ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,88 (t, 12 H), 1,1–1,6 (m, 68 H), 1,80 (s, 3 H), 1,89 (s, 3 H), 2,30 (m, 8 H), 3,53 (m, 1 H), 3,68 (m, 1 H), 3,85 (br d, 1 H, J = 9,4 Hz), 4,15 (dd, 1 H, J = 10,8, 3,7 Hz), 4,24 (dd, 1 H, J = 12,3, 4,6 Hz), 4,40 (d, 1 H, J = 10,8 Hz), 4,65 (m, 4 H), 5,00 (d, 1 H, J = 8,2 Hz), 5,18 (m, 2 H), 5,46 (m, 2 H), 5,83 (m, 1 H), 6,60 (m, 2 H), 7,30 (m, 10 H).

(3) In der gleichen Weise wie in Beispiel 2-(7) beschrieben, wurde die oben unter Punkt (2) hergestellte Verbindung (600 mg, 0,36 mmol) mit Zink (1,19 g, 18,2 mmol) entschützt, mit (R)-3-Decanoyloxytetradecansäure (160 mg, 0,4 mmol) in Gegenwart von EEDQ (124 mg, 0,50 mmol) acyliert und 371 mg (62 %) N-[(R)-3-Decanoyloxytetradecanoyl]-O-[2-deoxy-4-O-diphenylphosphono-2-[(R)-3-decanoyloxytetradecanoylaminol]-3-O-[(R)-3-decanoyloxytetradecanoyl]- β -D-glucopyranosyl]-L-serinamid als amorpher Feststoff erhalten.

(4) In der gleichen Weise wie in Beispiel 2-(8) beschrieben, wurde die oben unter Punkt (3) hergestellte Verbindung (330 mg, 0,20 mmol) in Gegenwart von Platinoxid (200 mg) hydriert und 120 mg (44 %) N-[(R)-3-Decanoyloxytetradecanoyl]-O-[2-deoxy-4-O-phosphono-2-[(R)-3-decanoyloxytetradecanoylaminol]-3-O-[(R)-3-decanoyloxytetradecanoyl]- β -D-glucopyranosyl]-L-serinamid-Triethylammoniumsalz als weißes Pulver erhalten: Smp 187–189°C; IR (Film) 3419, 3286, 3220, 3098, 2955, 2922, 2852, 1732, 1680, 1662, 1644, 1559, 1467, 1247, 1167, 1107, 1080, 1051, 965, 913 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃-CD₃OD) δ 0,89 (t, 18 H, J = 7,0 Hz), 1,1–1,7 (m, 111 H), 2,2–2,7 (m, 12 H), 3,07 (q, 6 H, J = 7,1 Hz), 3,68 (m, 1 H), 3,87 (m, 1 H), 4,09 (dd, 1 H, J = 10,8, 3,6 Hz), 4,22 (m, 1 H), 4,53 (d, 1 H, J = 8,2 Hz), 4,58 (m, 1 H), 5,13 (m, 3 H), 5,28 (m, 1 H), 7,53 (d, 1 H, J = 9,0 Hz), 7,56 (d, 1 H, J = 7,7 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 173,5, 173,2, 170,2, 169,8, 102,3, 75,7, 73,5, 71,3, 70,7, 70,1, 68,8, 60,8, 53,9, 51,7, 45,8, 41,5, 41,1, 39,1, 34,6, 34,5, 34,2, 32,0, 29,7, 29,6, 29,5, 29,4, 25,7, 25,4, 25,1, 22,7, 14,1, 8,6.

Elementaranalyse ber. für C₈₇H₁₆₇N₄O₁₈P·H₂O: C, 65,05; H, 10,60; N, 3,49; P, 1,93.

Gefunden: C, 65,06; H, 10,40; N, 3,31; P, 2,00.

BEISPIEL 27 (B26)

Herstellung von

N-[(R)-3-Tetradecanoyloxytetradecanoyl]-O-[2-deoxy-4-O-phosphono-2-[(R)-3-tetradecanoyloxytetradecanoylaminol]-3-O-[(R)-3-tetradecanoyloxytetradecanoyl]- β -D-glucopyranosyl]-L-serin-methylester-Triethylammoniumsalz (Verbindung (II)), R₁ = R₂ = R₃ = n-C₉H₁₉CO, X = Y = O, n = m = p = q = 0, R₄ = R₅ = R₇ = R₉ = H, R₆ = CONH₂, R₈ = PO₃H₂.

umsalz (Verbindung (I), $R_1 = R_2 = R_3 = n\text{-C}_{13}\text{H}_{27}\text{CO}$, $X = Y = O$, $n = m = p = q = 0$, $R_4 = R_5 = R_7 = R_9 = H$, $R_6 = \text{CO}_2\text{Me}$; $R_8 = \text{PO}_3\text{H}_2$).

(1) Eine Lösung der in Beispiel 12-(2) hergestellten Verbindung (0,290 g, 0,157 mmol) in THF (20 mL) wurde in Gegenwart von 5 % Palladium auf Kohle (50 mg) bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck für 3 h hydriert. Der Katalysator wurde durch Filtration entfernt und das Filtrat wurde eingeengt. Eine Lösung des Rückstands in CHCl_3 (5 mL) wurde bei 0°C mit einer Lösung von Diazomethan (0,5 mmol) in Ether (5 mL) behandelt und anschließend für 30 min bei 0°C gerührt. Es wurde AcOH (0,5 mL) hinzugefügt, die resultierende farblose Lösung wurde mit Ether (50 mL) verdünnt, mit gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung gewaschen (25 mL), über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Eine Flash-Chromatographie an Kieselgel (Gradientenelution, 20 bis 25 % EtOAc in Hexanen) lieferte 0,199 g (72 %) N-[(R)-3-Tetradecanoyloxytetradecanoyl]-O-[2-deoxy-4-O-diphenylphosphono-3-O-[(R)-3-tetradecanoyloxytetradecanoyl]-6-O-(2,2,2-trichlor-1,1-dimethylethoxycarbonyl)-(2,2,2-trichlorethoxycarbonylamino)- β -D-glucopyranosyl]-L-serinmethylester als amorpher Feststoff: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0,88 (t, 12 H, $J = \sim 6,5$ Hz), 1,1–1,75 (m, 84 H), 1,81 und 1,89 (2s, 6 H), 2,36 (t, 2 H, $J = 7,5$ Hz), 2,25–2,6 (m, 6 H), 3,48 (q, 1 H, $J = \sim 8$ Hz), 3,7–3,9 (m, 5 H), 4,2–4,4 (m, 3 H), 4,6–4,85 (m, 4 H), 4,88 (d, 1 H, $J = 7,8$ Hz), 5,03–5,22 (m, 2 H), 5,49 (t, 1 H, $J = \sim 9,5$ Hz), 6,21 (br s, 1 H), 6,59 (d, 1 H, $J = 7,8$ Hz), 7,1–7,4 (m, 10 H).

(2) In der gleichen Weise wie in Beispiel 2-(7), wurde die oben unter Punkt (1) hergestellte Verbindung (0,195 g, 0,111 mmol) mit Zink (0,36 g, 5,5 mmol) entschützt, anschließend mit (R)-3-Tetradecanoyloxytetradecansäure (0,060 g, 0,13 mmol) in Gegenwart von EEDQ (0,041 g, 0,17 mmol) acyliert und 0,138 g (69 %) N-[(R)-3-Tetradecanoyloxytetradecanoyl]-O-[(R)-4-O-diphenylphosphono-2-[(R)-3-tetradecanoyloxytetradecanoylamino]-3-O-[(R)-3-tetradecanoyloxytetradecanoyl]- β -D-glucopyranosyl]-L-serinmethylester als amorpher Feststoff erhalten: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0,88 (t, 18 H, $J = \sim 6,5$ Hz), 1,0–1,75 (m, 126 H), 2,15–2,45 (m, 10 H), 2,52 (dd, 1 H, $J = 14,7, 6$ Hz), 2,66 (dd, 1 H, $J = 14,7, 6$ Hz), 3,35 (br s, 1 H), 3,4–3,8 (m, 7 H), 3,88 (dd, 1 H, $J = 11$ Hz), 4,18 (dd, 1 H, $J = 11$ Hz), 4,6–4,75 (m, 2 H), 5,03 (d, 1 H, $J = 7,8$ Hz), 5,1–5,25 (m, 3 H), 5,50 (t, 1 H, $J = \sim 9,5$ Hz), 6,50 (d, 1 H, $J = 7,2$ Hz), 6,97 (d, 2 H, $J = 7,8$ Hz), 7,1–7,4 (m, 10 H).

(3) In der gleichen Weise wie in Beispiel 2-(8) beschrieben, wurde die oben unter Punkt (2) hergestellte Verbindung (0,100 g, 0,055 mmol) in Gegenwart von Platinoxid (50 mg) hydriert und 0,055 g (57 %) N-[(R)-3-Tetradecanoyloxytetradecanoyl]-O-[2-deoxy-4-O-phosphono-2-[(R)-3-tetradecanoyloxytetradecanoylamino]-3-O-[(R)-3-tetradecanoyloxytetradecanoyl]- β -D-glucopyranosyl]-L-serinmethylester-Triethylammoniumsalz als farbloser Feststoff erhalten: Smp 142–143°C (Zersetzung); IR (Film) 3289, 2955, 2921, 2852, 1733, 1718, 1699, 1652, 1558, 1540, 1521, 1506, 1469, 1457, 1375, 1360, 1259 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 – CD_3OD) δ 0,88 (t, 18 H, $J = \sim 6,5$ Hz), 1,0–1,7 (m, 135 H), 2,2–2,7 (m, 12 H), 3,05 (q, 6 H, $J = 7,5$ Hz), 3,31 (d, 1 H, $J = 9,3$ Hz), 3,37 (s, 1 H), 3,55–3,9 (m, 10 H), 3,97 (d, 1 H, $J = 12$ Hz), 4,1–4,25 (m, 2 H), 4,55–4,65 (m, 2 H), 5,05–5,25 (m, 3 H), 7,23 (d, 1 H, $J = 8,1$ Hz), 7,47 (d, 1 H, $J = 7,2$ Hz), $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 173,6, 173,4, 170,5, 170,4, 170,1, 100,7, 75,9, 72,8, 71,2, 70,8, 70,6, 68,5, 60,3, 55,3, 52,7, 52,4, 47,7, 41,5, 40,9, 39,7, 34,6, 34,5, 34,3, 32,0, 29,8, 29,4, 25,4, 25,1, 22,7, 14,2, 8,5.

Elementaranalyse ber. für $\text{C}_{100}\text{H}_{192}\text{N}_3\text{O}_9\text{P}\cdot\text{H}_2\text{O}$: C, 67,11; H, 10,93; N, 2,35; P, 1,73.

Gefunden: C, 66,91; H, 10,93; N, 2,31; P, 2,11.

BEISPIEL 28 (B27)

Herstellung von N-(Carboxymethyl)-N-[(R)-3-tetradecanoyloxytetradecanoyl]-2-aminoethyl 2-Deoxy-4-O-phosphono-2-[(R)-3-tetradecanoyloxytetradecanoylamino]-3-O-[(R)-3-tetradecanoyloxytetradecanoyl]- β -D-glucopyranosid-Triethylammoniumsalz (Verbindung (I), $R_1 = R_2 = R_3 = n\text{-C}_{13}\text{H}_{27}\text{CO}$, $X = Y = O$, $n = m = p = 0$, $R_4 = R_5 = R_6 = R_9 = H$, $R_7 = \text{CO}_2\text{H}$; $q = 1$, $R_8 = \text{PO}_3\text{H}_2$).

(1) In der gleichen Weise wie in Beispiel 2-(5) beschrieben, wurde N-(2-Hydroxyethyl)glycin-t-butylester (0,25 g, 1,43 mmol) mit (R)-3-Tetradecanoyloxytetradecansäure (0,714 g, 1,57 mmol) in Gegenwart von EDC·MeI (0,466 g, 1,57 mmol) acyliert und 0,46 g (51 %) N-(2-Hydroxyethyl)-N-[(R)-3-tetradecanoyloxytetradecanoyl]glycin-t-butylester als amorpher Feststoff erhalten: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0,88 (t, 6 H, $J = \sim 6,5$ Hz), 1,15–1,7 (m, 51 H), 2,26 (t, 2 H, $J = 7,5$ Hz), 2,60 (dd, 1 H, $J = 6,5, 15$ Hz), 2,86 (dd, 1 H, $J = 6,7, 15$ Hz), 3,40–4,15 (m, 7 H), 5,25 (m, 1 H).

(2) In der gleichen Weise wie in Beispiel 13-(5) beschrieben, wurden die oben unter Punkt (1) hergestellte Verbindung (0,21 g, 0,334 mmol) und die in Beispiel 22-(2) hergestellte Verbindung (0,458 g, 0,368 mmol) in Gegenwart von AgOTf (0,688 g, 2,68 mmol) gekuppelt und 0,39 g (64 %) N-(t-Butyloxycarbonylmethyl)-N-[(R)-3-tetradecanoyloxytetradecanoyl]-2-aminoethyl,

2-Deoxy-4-O-diphenylphosphono-3-O-[(R)-3-tetradecanoyloxytetradecanoyl]-6-O-(2,2,2-trichlor-1,1-dimethyl ethoxycarbonyl)-2-(2,2,2-trichlorethoxycarbonylamino)- β -D-glucopyranosid als amorpher Feststoff erhalten: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0,88 (t, 12 H, $J = \sim 6,5$ Hz), 1,0–1,95 (m, 99 H), 2,1–2,6 (m, 7 H), 2,84 (dd, 1 H, $J = 5, 15$ Hz),

Hz), 3,2–4,15 (m, 8 H), 4,15–4,45 (m, 2 H), 4,55–4,9 (m, 3 H), 5,00 (d, 1 H, J = 8 Hz), 5,13 (m, 2 H), 5,4–5,65 (m, 1 H), 6,16 (d, 1 H, J = 7 Hz), 7,05–7,4 (m, 10 H).

(3) In der gleichen Weise wie in Beispiel 2-(7) beschrieben, wurde die oben unter Punkt (2) hergestellte Verbindung (0,339 g, 0,185 mmol) mit Zink (0,36 g, 5,54 mmol) entschützt, anschließend mit (R)-3-Tetradecanoxytetradecansäure (0,100 g, 0,221 mmol) in Gegenwart von EEDQ (0,068 g, 0,276 mmol) acyliert und 0,25 g (71 %) N-(t-Butyloxycarbonylmethyl)-N-[(R)-3-tetradecanoyloxytetradecanoyl]-2-aminoethyl, 2-Deoxy-4-O-phosphono-2-[(R)-3-tetradecanoyloxytetradecanoyl]amino]-3-O-[(R)-3-tetradecanoyloxytetradecanoyl]- β -D-glucopyranosid als farbloser Feststoff erhalten.

(4) In der gleichen Weise wie in Beispiel 2-(8) beschrieben, wurde die oben unter Punkt (3) hergestellte Verbindung (0,25 g, 0,131 mmol) in Gegenwart von Platinoxid (125 mg) in 9 : 1 THF-AcOH (15 mL) hydriert. Das erhaltene Rohprodukt wurde in CH_2Cl_2 (1 mL) gelöst, die Lösung auf 0°C abgekühlt und tropfenweise mit TFA (0,5 mL) versetzt. Nach Rühren der Reaktionsmischung für 2 h bei 0°C wurde die Reaktionsmischung eingeengt und der Rückstand an TFA wurde mit Hilfe einer Azeotropdestillation mit Toluol entfernt. Der erhaltene Rückstand (0,23 g) wurde in 1 %-igem wässrigem Triethylamin (12 mL) gelöst und lyophilisiert. Eine Flash-Chromatographie an Kieselgel mit Chloroform-Methanol-Wasser-Triethylamin (91 : 8 : 0,5 : 0,5–85 : 15 : 0,5 : 0,5, Gradientenelution) und eine weitere Reinigung mit Hilfe einer sauren Extraktion, wie in Beispiel 2-(8) beschrieben, und eine Lyophilisierung aus 1 %-igem wässrigem Triethylamin (6 mL) lieferte 99 mg (43 %) N-(Carboxymethyl)-N-[(R)-3-tetradecanoyloxytetradecanoyl]-2-aminoethyl, 2-Deoxy-4-O-phosphono-2-[(R)-3-tetradecanoyloxytetradecanoyl]amino]-3-O-[(R)-3-tetradecanoyloxytetradecanoyl]- β -D-glucopyranosid-Triethylammoniumsalz als farblosen Feststoff: Smp 162–163°C (Zersetzung); IR (Film) 3286, 2922, 2852, 1732, 1651, 1556, 1455, 1434, 1378, 1260, 1088, 801 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 - CD_3OD) δ 0,88 (t, 18 H, J = ~6,5 Hz), 1,0–1,75 (m, 135 H), 2,2–3,0 (m, 14 H), 3,05 (q, 6 H, J = 7,2 Hz), 3,25–3,8 (m, 5 H), 3,85–4,3 (m, 5 H), 4,55 (d, 1 H, J = 7,5 Hz), 4,68 (d, 1 H, J = 8,1 Hz), 5,05–5,35 (m, 4 H).

Elementaranalyse ber. für $\text{C}_{100}\text{H}_{192}\text{N}_3\text{O}_{19}\text{P}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$: C, 65,79; H, 10,60; N, 2,30; P, 1,70.

Gefunden: C, 65,82; H, 10,44; N, 2,40; P, 1,79.

BEISPIEL 29 (B28)

Herstellung von N-Carboxymethyl-N-[(R)-3-decanoyloxytetradecanoyl]-3-aminopropyl, 2-Deoxy-4-O-phosphono-2-[(R)-3-decanoyloxytetradecanoyl]amino]-3-O-[(R)-3-decanoyloxytetradecanoyl]- β -D-glucopyranosid-Triethylammoniumsalz (Verbindung (I), $R_1 = R_2 = R_3 = n\text{-C}_9\text{H}_{19}\text{CO}$, $X = Y = \text{O}$, $n = 1$, $m = p = 0$, $R_4 = R_5 = R_6 = R_9 = \text{H}$, $R_7 = \text{CO}_2\text{H}$; $q = 1$, $R_8 = \text{PO}_3\text{H}_2$).

(1) In der gleichen Weise wie in Beispiel 2-(5) beschrieben, wurde N-(3-Hydroxypropyl)glycin-benzylester (450 mg, 2,0 mmol) mit (R)-3-Decanoyloxytetradecanoylsäure (1,0 g, 2,5 mmol) in Gegenwart von EDC·MeI (900 mg, 3,0 mmol) in CH_2Cl_2 acyliert und 0,76 g (63 %) N-(3-Hydroxypropyl)-N-[(R)-3-decanoyloxytetradecanoyl]glycinbenzylester als amorpher Feststoff erhalten: ^1H NMR (CDCl_3) (1 : 1 Mischung von Rotameren) δ 0,88 (t, 6 H, J = 6,6 Hz), 1,1–1,7 (m, 35 H), 1,78 (m, 1 H), 2,26 (q, 2 H, J = 7,6 Hz), 2,37 und 2,54 (2 dd, 1 H, J = 14,9, 6,9 Hz), 2,60 und 2,89 (2 dd, 1 H, J = 14,8, 6,0 Hz), 3,51 (m, 4 H), 3,70 (m, 1 H), 3,95–4,25 (m, 2 H), 5,1–5,25 (m, 3 H), 7,35 (m, 5 H).

(2) In der gleichen Weise wie in Beispiel 13-(5) beschrieben, wurden die oben unter Punkt (1) hergestellte Verbindung (500 mg, 0,83 mmol) und die in Beispiel 15-(4) hergestellte Verbindung (1,0 g, 0,83 mmol) in Gegenwart von AgOTf (1,07 g, 4,15 mmol) gekuppelt und 1,27 g (72 %) N-(Benzylloxycarbonylmethyl)-N-[(R)-3-decanoyloxytetradecanoyl]-3-aminopropyl,

2-Deoxy-4-O-diphenylphosphono-3-O-[(R)-3-decanoyloxytetradecanoyl]-6-O-(2,2,2-trichlor-1,1-dimethylethoxy carbonyl)-2-(2,2,2-trichlorethoxycarbonyl)amino]- β -D-glucopyranosidbenzylester erhalten: ^1H NMR (CDCl_3) (2 : 1 Mischung von Rotameren) δ 0,88 (t, 12 H, J = 6,9 Hz), 1,1–1,7 (m, 69 H), 1,80 (s, 3 H), 1,88 (s, 3 H), 2,1–2,6 (m, 11 H), 2,81 (dd, 1 H, J = 14,8, 6,2 Hz), 3,37 (m, 1 H), 3,52 (m, 2 H), 3,76 (m, 1 H), 4,05 (m, 2 H), 4,28 (m, 3 H), 4,62 (m, 3 H), 4,77 (m, 1 H), 4,93 (d, 1 H, J = 8,2 Hz), 5,15 (m, 4 H), 5,46 und 5,61 (2 t, 1 H, J = 9,5 Hz), 5,95 und 6,05 (2 d, 1 H, J = 7,5 Hz), 7,1–7,4 (m, 15 H).

(3) In der gleichen Weise wie in Beispiel 2-(7) beschrieben, wurde die oben unter Punkt (2) hergestellte Verbindung (1,25 g, 0,71 mmol) mit Zink (2,31 g, 3,53 mmol) entschützt, anschließend mit (R)-3-Decanoyloxytetradecansäure (353 mg, 0,89 mmol) in Gegenwart von EEDQ (264 mg, 1,07 mmol) acyliert und 670 mg (54 %) N-Benzylloxycarbonylmethyl-N-[(R)-3-decanoyloxytetradecanoyl]-3-aminopropyl, 2-Deoxy-4-O-diphenylphosphono-3-O-[(R)-3-decanoyloxytetradecanoyl]-2-[(R)-3-decanoyloxytetradecanoyl]amino]- β -D-glucopyranosid als amorpher Feststoff erhalten.

(4) In der gleichen Weise wie in Beispiel 2-(8) beschrieben, wurde die oben unter Punkt (3) hergestellte Verbindung (670 mg, 0,38 mmol) in Gegenwart von Palladiumhydroxid auf Kohle (270 mg) und Platinoxid (200 mg) in EtOH/AcOH (10 : 1) hydriert und 240 mg (39 %) N-Carboxymethyl-N-[(R)-3-decanoyloxytetradecanoyl]-3-aminopropyl,

2-Deoxy-4-O-phosphono-2-[(R)-3-decanoyloxytetradecanoylamino]-3-O-[(R)-3-decanoyloxytetradecanoyl]- β -D-glucopyranosid-Triethylammoniumsalz als weißes Pulver erhalten: Smp 156–157°C; IR (Film) 3284, 2929, 2853, 2729, 1732, 1655, 1628, 1551, 1466, 1378, 1314, 1164, 1108, 1047, 955, 844, 722 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃-CD₃OD) δ 0.88 (t, 18 H, J = 6.9 Hz), 1.1–1.7 (m, 111 H), 2.27 (q, 6 H, J = 6.2 Hz), 2.35–2.80 (m, 9 H), 3.05 (q, 6 H, J = 7.2 Hz), 3.25–3.60 (m, 4 H), 3.75–1.10 (m, 4 H), 4.23 (m, 2 H), 4.47 (d, 1 H, J = 8.2 Hz), 4.61 (d, 1 H, J = 8.3 Hz), 5.05–5.25 (m, 4 H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 173.4, 173.0, 171.1, 170.6, 170.3, 169.6, 100.5, 74.5, 73.9, 71.4, 71.2, 70.7, 70.2, 67.0, 65.8, 60.7, 54.6, 54.3, 51.4, 49.2, 46.0, 45.4, 42.1, 41.2, 39.4, 38.0, 37.7, 34.5, 34.3, 34.2, 31.9, 29.8, 29.7, 29.6, 29.5, 29.2, 28.1, 25.4, 25.3, 25.1, 22.7, 14.1, 11.1, 8.6. Elementaranalyse ber. für C₈₉H₁₇₀N₃O₁₉P·H₂O: C, 65,37; H, 10,60; N, 2,57; P, 1,89. Gefunden: C, 65,35; H, 10,42; N, 2,43; P, 2,05.

TEST-BEISPIEL 1

Stimulation der Anti-Tetanustoxoid-Antikörperproduktion

[0026] Die AGPs der vorliegenden Erfindung erhöhen die Antikörperproduktion auf gereinigtes Tetanustoxoid im Tiermodell. Zehn mg jeder AGP-Probe wurden zu 1 ml einer Öl-Lecithin-Mischung hinzugefügt, die Squalenöl und 12 % Lecitin enthielt. Die Mischungen wurden in einem 56°C warmen Wasserbad erhitzt und mit Ultraschall behandelt, um klare Lösungen zu erhalten. Fünfzig (50) μ l jeder Lösung wurden durch Vortexieren in 2 ml steriler, vorgewärmer 0,1 %-iger Tween 80-Salzlösung, die 1,0 μ g Tetanustoxoid-Antigen/ml enthielt, emulgiert. Kurz vor Verabreichung an Mäuse wurden die Präparationen nochmals vortexiert. Es wurden weibliche Mäuse C57BL/6 \times DBA/2 F₁ (8 pro Gruppe) mit 0,2 ml der geeigneten Präparation behandelt, verteilt als subkutane Injektion von 0,1 ml in jede Flanke. Die Gesamtdosis des Tetanustoxoids und der AGP-Verbindungen pro Maus betrug 0,2 μ g bzw. 50 μ g. Die Kontroll-Mäuse erhielten Tetanustoxoid im Vehikel (Öl-Tween-Salzlösung). Alle Mäuse wurden am Tag 0 behandelt, gefolgt von einer zweiten Immunisierung am Tag 21. 14 Tage nach der zweiten Immunisierung wurden die Mäuse zur Ader gelassen und die Seren wurden durch Zentrifugieren isoliert.

[0027] Die Serumproben jeder Maus wurden mit Hilfe eines Enzym-Immunassays (EIA) im Hinblick auf anti-Tetanustoxoid-Antikörper unter Verwendung von mit Tetanustoxoid beschichteten Mikrotiterplatten bewertet. Die anti-Tetanus Antikörper-Titer wurden im Hinblick auf IgM, Gesamt-Ig, als auch IgG₁, IgG_{2a} und IgG_{2b}-Isotypen bewertet. Jede Serumprobe wurde 2-fach für elf Verdünnungen verdünnt, beginnend mit einer Anfangs-Serumverdünnung von 1 : 200. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 2 bis 4 gezeigt.

Tabelle 2

Anti-Tetanustoxoid Antikörper-Titer von behandelten Mäusen

Material	Gesamt-IgG		IgG ₁		IgG _{2a}		IgG _{2b}		IgM	
	T/C*	Titer	T/C	Titer	T/C	Titer	T/C	Titer	T/C	Titer
B11	3,6	23.200	1,86	400.000	2,06	10.450	0,93	26.800	4,75	7.600
B2	3,84	24.800	2,16	464.000	4,28	21.700	1,57	45.200	4,50	7.200
B1	3,97	25.600	3,42	736.000	3,78	19.200	2,45	70.400	2,38	3.800
B25	8,93	57.600	2,68	576.000	1,67	8.500	3,28	94.400	2,0	3.200
B21	4,71	30.400	2,23	480.000	5,83	29.600	6,07	174.400	5,50	8.800
B15	18,85	121.600	4,17	896.000	6,80	34.500	2,79	80.256	4,0	6.400
Vehikel		6.450		215.000		5.075		28.750		1.600

*T/C-Verhältnis = experimenteller Test-Titer ÷ Vehikel-Kontroll-Titer

Tabelle 3

Anti-Tetanustoxoid Antikörper-Titer von behandelten Mäusen

Material	T/C*	IgM	T/C	IgG _{2a}	T/C	IgG _{2b}
B12	3,1	4800	139,4	2370	149	9840
B16	1,6	2560	66,8	1135	104	6880
B13	3,9	6080	220	3740	>208	>13760
B11	3,3	5120	347	5900	127,3	8400
Vehikel	-	1760	-	25	-	98

*T/C-Verhältnis = experimenteller Test-Titer ÷ Vehikel-Kontroll-Titer

Tabelle 4

Anti-Tetanustoxoid Antikörper-Titer von behandelten Mäusen

Material	Gesamt-Ig		IgM		IgG ₁		IgG _{2a}		IgG _{2b}	
	T/C	Titer	T/C	Titer	T/C	Titer	T/C	Titer	T/C	Titer
B26	10,5	2.490	1,1	600	16,9	25.200	29,3	440	42,6	2.260
B15	144,5	34.400	2,7	1.520	118,3	176.000	259,3	3.890	603,8	32.000
B22	60,0	19.050	0,8	440	18,4	27.400	345,8	5.187	59,6	3.160
B28	228,6	54.500	3,7	2.080	92,5	137.600	664,7	9.970	519,2	27.520
Vehikel		238		560		1.488		15		53

*T/C-Verhältnis = experimenteller Test-Titer ÷ Vehikel-Kontroll-Titer

[0028] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung zeigten eine Dosis-Antwort, wenn sie zusammen mit Tetanustoxoid verabreicht wurden. Weibliche Mäuse BFD1 (C57B1/6 X DBA/2) (8 pro Gruppe) wurden mit 0,2 ml

der Emulsionen, die AGP + 0,2 µg Tetanustoxoid enthielten, immunisiert. Eine zweite Immunisierung wurde 21 Tage nach der ersten Immunisierung verabreicht. Jede Maus wurde 21 Tage nach der zweiten Injektion zur Ader gelassen. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 5 und 6 gezeigt.

Tabelle 5

Dosis-Antwort auf AGPs in Mäusen, die mit Tetanustoxoid immunisiert wurden

Material	Gesamt-Ig		IgM		IgG ₁		IgG _{2a}		IgG _{2b}	
	T/C Verhältnis*	Titer	T/C Verhältnis	Titer	T/C Verhältnis	Titer	T/C Verhältnis	Titer	T/C Verhältnis	Titer
B15 50 µg	3,3	7.000	13,4	37.600	4,1	26.300	150,0	11.225	3,2	2.500
B15 25 µg	5,8	12.400	2,1	6.000	4,5	28.800	52,0	3.900	7,0	5.400
B15 10 µg	5,3	11.450	1,4	4.000	5,5	35.100	33,8	2.538	9,9	7.650
B27 50 µg	3,2	6.800	4,0	11.200	1,6	10.400	12,0	900	11,6	9.000
Vehikel		2.150		2.800		6.350		75		775

*T/C-Verhältnis = experimenteller Test-Titer : Vehikel-Kontroll-Titer

Tabelle 6

Dosis-Antwort auf AGPs in Mäusen, die mit Tetanustoxoid immunisiert wurden

Material	IgM			Gesamt-Ig			IgG ₁			IgG _{2a}			IgG _{2b}		
	T/C*	Titer	T/C	Titer	T/C	Titer	T/C	Titer	T/C	Titer	T/C	Titer	T/C	Titer	
B12 50 µg	5,43	869	368,55	47.543	141,22	259.429					nd	499,35		12.983	
B12 25 µg	3,14	503	403,98	52.114	145,21	266.743	16,86	354		196,92		5.120			
B12 10 µg	3,71	594	248,06	32.000	81,12	149.029	6,81	143		181,12		4.709			
B12 5 µg	3,43	549	489,92	63.200	84,11	154.514	34,14	717		352,54		9.166			
B12 1 µg	1,71	274	326,02	42.057	90,08	165.486	73,71	1.548		175,81		4.571			
B15 50 µg	3,14	503	233,88	30.171	90,08	165.486	50,05	1.051		235,62		6.126			
B15 25 µg	2,29	366	181,91	23.467	106,14	194.971	10,43	219		158,23		4.114			
B15 10 µg	2,86	457	170,10	21.943	39,07	71.771	2,57	54		84,38		2.194			
B15 5 µg	1,71	274	248,06	32.000	103,15	189.486	3,00	63		210,88		5.483			
B15 1 µg	1,57	251	166,56	21.486	72,04	132.343	7,62	160		114,27		2.971			
Vehikel		160		129			1.837		21			26			

*T/C-Verhältnis = experimenteller Test-Titer ÷ Vehikel-Kontroll-Titer

nd=nicht durchgeführt

TEST-BEISPIEL 2

Stimulierung von Antiovalbumin-Antikörperproduktion

[0029] Weibliche Mäuse (BDF1) (8 pro Gruppe) wurden mit 0,2 ml von Emulsionen, die 50 µg der AGPs + 50

µg von Ovalbumin enthielten, immunisiert. Eine zweite Immunisierung wurde 21 Tage nach der ersten Immunisierung verabreicht. Jede Maus wurde 14 Tage nach der zweiten Injektion zur Ader gelassen. Antikörper-Titer von immunisierten Mäusen, die Gesamt-IgG und IgM als auch Titer der Untergruppen von IgG, einschließlich IgG₁, IgG_{2a} und IgG_{2b} zeigen, sind in Tabelle 7 angegeben.

Tabelle 7

Adjuvansaktivität in BDF1-Mäusen, immunisiert mit Ovalbumin

Material	Gesamt-Ig		IgM	
	T/C*	Titer	T/C	Titer
B11	0,7	150	1,3	250
B2	2,5	563	0,9	175
B1	0,5	119	0,8	150
B25	1,9	438	0,8	150
B21	0,5	113	1,3	250
B15	4,1	925	2,3	438
B27	0,6	138	1,6	300
Vehikel	-	225	-	188

*T/C-Verhältnis = experimenteller Test-Titer ÷ Vehikel-Kontroll-Titer

Tabelle 7 Fortsetzung

Material	IgG1		IgG2a		IgG2b	
	T/C*	Titer	T/C	Titer	T/C	Titer
B11	1,6	2.650	1,7	550	1,6	375
B2	5,0	8.300	2,5	825	2,3	550
B1	0,5	763	0,2	56	0,8	188
B25	5,2	8.500	0,5	163	5,0	1.188
B21	0,6	1.000	0,1	25	0,8	200
B15	0,6	950	0,3	113	16,7	3.963

B27	0,8	1.275	0,1	38	0,5	113
Vehikel	-	1.650	-	325	-	238

*T/C-Verhältnis = experimenteller Test-Titer ÷ Vehikel-Kontroll-Titer

[0030] Die AGP-Verbindungen der vorliegenden Erfindung stimulieren, wenn sie warmblütigen Tieren mit dem Antigenovalbumin verabreicht werden, die Produktion von Antikörpern auf das Antigen.

TEST-BEISPIEL 3

Auslösen einer schützenden Immunantwort auf infektiöse Influenza

[0031] Mäuse, die mit durch Formalinlösung inaktivierter Influenza und AGP-Verbindungen der vorliegenden Erfindung vakziniert wurden, lösten eine schützende Immunantwort auf einen Influenza-Immunitätstest aus und produzierten Antikörper auf dieses Antigen. Es wurden Tiere mit dem Antigen und AGP-Verbindungen in verschiedenen Trägern vakziniert. Der Grad des Schutzes wurde dadurch bestimmt, daß man die Mäuse einer intranasalen (IN) Verabreichung von etwa 10 LD₅₀ infektiöser Influenza A/HK/68 aussetzte. Die Mortalität wurde 21 Tage nach dem Immunitätstest bestimmt. Die Zahl der Mäuse, die diese Dosis überleben, ist ein direkter

Gradmesser der Wirksamkeit des Vakzins. In den bereitgestellten Experimenten korrelieren diese Daten nicht notwendigerweise mit der Menge der produzierten Antikörper.

1) Die Vakzine wurden in 0,2 % Triethanolamin (TEoA)/Wasser-Lösung formuliert, die 1 hämagglutinierende Einheit (HAU) von durch Formalinlösung inaktivierter Influenza A/HK/68 (Fl-Flu) und 50 µg AGP enthielt, mit Ausnahme der Vehikel-Kontrollvakzine, die kein AGP enthielten. Die ICR-Mäuse (10/Gruppe) wurden nur einmal vakziniert. Die Vakzine wurden durch subkutane (SQ) Injektion von 0,1 ml/Stelle an 2 voneinander getrennten Stellen nahe der inguinalen Lymphknoten verabreicht, so daß insgesamt 0,2 ml Vakzin pro Maus verabreicht wurden. 14 Tage nach der Vakzinierung wurden die Mäuse (nur 5 Mäuse pro Gruppe) vom Orbitalplexus zur Ader gelassen. Die Seren wurden gesammelt und bei -20°C eingefroren, bis sie für einen Enzym-verknüpften Immunsorbens-Assay (ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay) verwendet wurden. Alle Mäuse wurden 30 Tage nach der Vakzinierung einer intranasalen Verabreichung von etwa 10 LD₅₀ infektiöser Influenza A/HK/68 ausgesetzt und die Mortalität 21 Tage später bestimmt. Die aus den Vakzinierungen mit TEoA-Formulierungen enthaltenen anti-Influenza Antikörper-Titer und die entsprechenden Überlebensraten der mit diesen Formulierungen vakzinierten Mäuse sind in Tabelle 8 gezeigt.

Tabelle 8

Anti-Influenza Antikörper-Titer und Überlebensraten von behandelten Mäusen

Material	Titer ¹ Gesamt-IgG	Überlebensrate in Prozent
nicht immunisiert	<100	0
Vehikel	<100	0
B9	6.400	44
B10	1.600	40
B7	200	33
B3	1.600	33
B14	6.400	44
B15	6.400	50

2) Die Vakzine wurden in 2 %-iger Squalenlösung formuliert, die 1 hämagglutinierende Einheit (HAU) von durch Formalinlösung inaktivierter Influenza A/HK/68 (Fl-Flu) und 25 µg AGP enthielt, mit Ausnahme der Salzlösung und der Vehikel-Kontrollvakzine, die kein AGP enthielten. Die BALB/c-Mäuse (10/Gruppe) wurden nur 1 mal vakziniert. Die Vakzine wurden durch subkutane (SQ) Injektion von 0,1 ml/Stelle an 2 voneinander getrennten Stellen nahe der inguinalen Lymphknoten verabreicht, so daß insgesamt 0,2 ml Vakzin pro Maus verabreicht wurden. 14 Tage nach der Vakzinierung wurden die Mäuse (nur 5 Mäuse pro Gruppe) vom Orbitalplexus zur Ader gelassen. Die Seren wurden gesammelt und bei -20°C eingefroren, bis sie für einen Enzym-verknüpften Immunsorbens-Assay (ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay) verwendet wurden. Alle Mäuse wurden 35 Tage nach der Vakzinierung durch intranasale (IN) Verabreichung von etwa 10 LD₅₀ infektiöser Influenza A/HK/68 ausgesetzt und die Mortalität 21 Tage später bestimmt. Die aus den Vakzinierungen mit Squalen-Formulierungen erhaltenen anti-Influenza Antikörper-Titer als auch die entsprechenden Überlebensraten der vakzinierten Tiere sind in Tabelle 9 gezeigt.

Tabelle 9

Anti-Influenza Antikörper-Titer und Überlebensraten von behandelten Mäusen

Material	Titer ¹				Überlebensrate in Prozent
	Gesamt-IgG	IgG ₁	IgG _{2a}	IgG _{2b}	
Nicht immunisiert	<100	<100	<100	<100	0
Salzlösung	800	100	800	100	62,5
Vehikel	1.600	1.600	1.600	1.600	100
B25	3.200	1.600	6400	1.600	100
B15	1.600	3.200	3.200	400	100
B9	1.600	1.600	3.200	800	87,5
B10	400	400	400	400	62,5
B3	3.200	3.200	6.400	800	87,5
B6	800	800	400	1.600	75
B14	3.200	6.400	3.200	6.400	87,5
B28	800	400	400	100	50

3) Die Antikörper-Titer und die Überlebensraten der vakzinierten Mäuse wurden nach einer ersten und anschließend nach einer zweiten Vakzinierung verglichen. Die Vakzine wurden in 0,2 %-iger TEoA/Wasser-Lösung formuliert, die 1 hämagglutinierende Einheit (HAU) von durch Formalinlösung inaktivierter Influenza A/HK/68 und 25 µg AGP enthielt, mit Ausnahme des Vehikel-Kontrollvakzins, das kein AGP enthielt. Die ICR-Mäuse (20/Gruppe) wurden durch subkutane Injektion von 0,1 ml/Stelle an zwei getrennten Stellen nahe der inguinalen Lymphknoten verabreicht, so daß insgesamt 0,2 µl Vakzin/Maus verabreicht wurden. Jede Gruppe wurde 35 Tage nach der ersten Vakzinierung in zwei Untergruppen aufgetrennt. Eine von jeder Untergruppe wurde zu diesem Zeitpunkt einer Verabreichung ausgesetzt, die verbleibende Untergruppe erhielt eine zweite Vakzinierung. 14 Tage nach der Vakzinierung (erste oder zweite Vakzinierung) wurden die Mäuse (nur 5/Untergruppe) vom Orbitalplexus zur Ader gelassen. Die Seren wurden gesammelt und bei -20°C eingefroren, bis sie für ELISA benutzt wurden. Die Mäuse wurden 35 Tage nach der ersten oder zweiten Vakzinierung einer intranasalen Verabreichung von etwa 10 LD₅₀ oder 40 LD₅₀ infektiöser Influenza A/HK/68 ausgesetzt. Die Mortalität wurde 21 Tage nach dieser Verabreichung bestimmt. Die anti-Influenza Antikörper-Titer und die Überlebensraten der Mäuse nach der ersten und nach der zweiten Vakzinierung sind in Tabelle 10 gezeigt. Die Antikörper-Titer und die Überlebensraten der ein zweites Mal vakzinierten Mäuse waren höher.

Tabelle 10

Antikörper-Titer und Überlebensraten von behandelten Mäusen

Material	IgG Titer ¹		Überlebensrate in Prozent	
	nach 1°	nach 2°	nach 1°	nach 2°
nicht immunisiert	200	100	0	0
Vehikel	800	102.400	20	40
B9	6.400	12.800	80	50
B10	1.600	25.600	60	90
B7	3.200	>102.400	60	60
B4	800	25.600	50	70
B3	3.200	102.400	70	60
B5	1.600	>102.400	60	90
B6	1.600	102.400	80	70
B14	800	51.200	33	70

TEST-BEISPIEL 4

Der Effekt der Fettsäure-Kettenlänge auf die Eignung als Adjuvans

[0032] Es wurde der Effekt der Länge der Fettsäureketten R_1 bis R_3 auf die Aktivität getestet. Es wurden Vakzine in 0,2 % TEoA/Wasser-Lösung formuliert, die 1 hämagglutinierende Einheit von durch Formalinlösung inaktivierter Influenza A/HK/68 und 25 µg AGP enthielt, mit Ausnahme der Vehikel-Kontroll-Vakzine, die kein AGP enthielten. Die ICR-Mäuse (10/Gruppe) wurden nur 1 mal vakziniert. Die Vakzine wurden durch subkutane Injektion von 0,1 ml/Stelle an 2 voneinander getrennten Stellen nahe der inguinalen Lymphknoten verabreicht, so daß insgesamt 0,2 ml Vakzin/Maus verabreicht wurden. 14 Tage nach der Vakzinierung wurden die Mäuse (nur 5 Mäuse/Gruppe) vom Orbitalplexus zur Ader gelassen. Die Seren wurden gesammelt und bei -20°C eingefroren, bis sie für den ELISA-Test verwendet wurden. Alle Mäuse wurden 35 Tage nach der Vakzinierung durch intranasale Verabreichung von etwa 10 LD_{50} infektiöser Influenza A/HK/68 ausgesetzt. Die Mortalität wurde 21 Tage nach dieser Verabreichung bestimmt. Die Länge der Fettsäurekette scheint eine leichte Auswirkung auf die biologische Aktivität zu haben. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 11 und 12 gezeigt.

Tabelle 11

Antikörper-Titer und Überlebensraten von behandelten Mäusen

Material	Kettenlänge	Gesamt-IgG	Titer ⁻¹		Überlebensrate in Prozent
			IgG ₁	IgG _{2a}	
nicht immunisiert	---	200	100	100	800
Vehikel	---	200	100	100	200
B18	7	800	800	800	400
B17	8	6.400	3.200	3.200	1.600
B16	9	800	1.600	100	800
B15	10	3.200	200	3.200	6.400
B14	10	800	1.600	100	400
B13	11	1.600	800	400	800
B12	12	200	200	100	200
B11	14	1.600	200	1.600	400

Tabelle 12

Antikörper-Titer und Überlebensraten von behandelten Mäusen

Material	Kettenlänge	Gesamt-IgG	Titer ⁻¹			Überlebensrate in Prozent
			IgG ₁	IgG _{2a}	IgG _{2b}	
nicht immunisiert	---	100	100	50	800	0
Vehikel	---	100	200	50	100	30
B8	7	6.400	3.200	400	1.600	80
B7	9	3.200	3.200	100	1.600	70
B5	10	800	200	50	400	44
B4	11	3.200	400	100	1.600	60
B3	12	1.600	1.600	50	800	0
B1	14	12.800	6.400	1.600	15.600	40

TEST-BEISPIEL 5

Der Effekt der Variation in der Kohlenstoff-Kettenlänge zwischen dem Heteroatom X und dem Aglycon-Stickstoffatom auf die Eignung als Adjuvans.

[0033] Die Länge der Kohlenstoffkette zwischen dem Heteroatom X und dem Aglycon-Stickstoffatom wurde progressiv um ein einzelnes Atom verlängert. Es wurde die Auswirkung der Verlängerung der Kette zwischen diesen zwei Komponenten auf die Eignung als Adjuvans untersucht. Es wurden Vakzine in 0,2 % TEoA/Wasser-Lösung formuliert, die 1 hämagglutinierende Einheit von durch Formalinlösung inaktivierter Influenza A/HK/68 und 25 µg AGP enthielt, mit Ausnahme der Vehikel-Kontroll-Vakzine, die kein AGP enthielten. Die ICR-Mäuse (10/Gruppe) wurden nur 1 mal vakziniert. Die Vakzine wurden durch subkutane Injektion von 0,1 µl/Stelle an 2 voneinander getrennten Stellen nahe der inguinalen Lymphknoten verabreicht, so daß insgesamt 0,2 ml Vakzin/Maus verabreicht wurden. 14 Tage nach der Vakzinierung wurden die Mäuse (nur 5 Mäuse/Gruppe) vom Orbitalplexus zur Ader gelassen. Die Seren wurden gesammelt und bei -20°C eingefroren, bis sie für den ELISA-Test verwendet wurden. Alle Mäuse wurden 35 Tage nach der Vakzinierung einer intranasalen Verabreichung von etwa 10 LD₅₀ infektiöser Influenza A/HK/68 ausgesetzt. Die Mortalität wurde 21 Tage nach dieser Verabreichung bestimmt. Die Adjuvans-Aktivität scheint sich mit anwachsender Länge der Kohlenstoffkette zwischen dem Heteroatom X und dem Aglycon-Stickstoffatom zu verringern. Es kann jedoch in Abhängigkeit der an diese Kohlenstoffkette gebundenen Reste die biologische und die metabolische Stabilität der Moleküle beeinflusst sein. Die Ergebnisse sind in Tabelle 13 gezeigt.

Tabelle 13

Antikörper-Titer und Überlebensraten von behandelten Mäusen

Material	Kettenlänge	Gesamt-IgG	Titer ⁻¹		Überlebensrate in Prozent
			IgG ₁	IgG _{2a}	
nicht immunisiert	---	<50	<50	<50	0
Vehikel	---	200	200	50	25
B19	2	12.800	100	800	6.400
B21	3	6.400	800	100	1.600
B22	4	3.200	100	3.200	200

TEST-BEISPIEL 6

Cytokin-Induktion durch die AGP-Verbindungen

[0034] Die AGP-Verbindungen der vorliegenden Erfindung induzierten Cytokine in menschlichem Gesamt-

blut-ex vivo-Kulturassays. Die AGP-Verbindungen wurden in 10 % EtOH-Wasser solubilisiert und auf verschiedene Konzentrationen verdünnt. 50 µl jeder Verdünnung wurden zu 450 µl von menschlichem Gesamtblut hinzugefügt. Die Kontrollen wurden mit Kulturmedien (RPMI) behandelt. Die Reaktionsmischung wurde bei 37°C für 4 h unter konstantem Mischen auf einem Rotierer inkubiert. Zu der Reaktionsmischung wurde sterile PBS (1,5 ml) hinzugefügt, die Zellen wurden zentrifugiert und die Überstände zur Cytokin-Testung entfernt. Die Konzentrationen von TNF-α und IL-1β in jedem Überstand wurden unter Verwendung eines Immunassay-ELISA-Kits von R&D Systems bestimmt. Die Ergebnisse dieser Studien sind in den Tabellen 14 bis 19 gezeigt.

Tabelle 14 Stimulierung der Cytokin-Sekretion in einem ex vivo-Assay.

Material	Dosis (µg)	TNF-α (pg/ml)	IL-1β (pg/ml)
B26	20	498,90	33,25
	10	254,94	25,34
	5	75,62	9,89
	1	38,85	3,90
B2	20	1.338,42	155,07
	10	817,67	114,41
	5	235,32	34,72
	1	105,52	14,53
RPMI	-	2	0

Tabelle 15

Stimulation von Cytokinen in einem ex vivo-Assay

Material	Dosis (ng/ml)	TNF-α (pg/ml)	IL-1β (pg/ml)
B16	10.000	291	55
	5.000	277	53
	1.000	155	39
B13	10.000	775	ZHZZ*
	5.000	716	187
	1.000	740	177
B9	10.000	449	96
	5.000	247	84
	1.000	145	53
B10	10.000	207	43
	5.000	127	61
	1.000	73	17
B7	10.000	83	16
	5.000	57	14
	1.000	26	6
RPMI	-	2	0

* ZHZZ - zu hoch zum Zählen

Tabelle 16

Stimulation von Cytokinen in einem ex vivo-Assay

Material	Dosis (ng/ml)	TNF- α (pg/ml)	IL-1 β (pg/ml)
B4	10.000	432	213
	5.000	205	164
	1.000	94	70
B3	10.000	567	269
	5.000	390	342
	1.000	189	204
B5	10.000	169	79
	5.000	143	162
	1.000	43	36
B6	10.000	94	52
	5.000	59	29
	1.000	30	13
B14	10.000	249	91
	5.000	120	71
	1.000	56	46
RPMI	-	2	0

Tabelle 17

Stimulation der Cytokin-Sekretion in einem ex vivo-Assay

Material	Dosis (ng/ml)	TNF- α (pg/ml)	IL-1 β (pg/ml)
B11	10.000	181	62,3
	5.000	139	61,7
	1.000	115	54,5
	500	125	55,8
	100	127	59,8
B13	10.000	583	282
	5.000	592	390
	1.000	478	327
	500	411	352
	100	302	261
B15	10.000	320	153
	5.000	280	126
	1.000	209	94,4
	500	183	104
	100	133	51,6
B16	10.000	121	41,0
	5.000	114	34,0
	1.000	72	19,5
	500	55	17,1
B14	10.000	114	24,6
	5.000	87	19,0
	1.000	51	10,0
	500	49	19,9
RPMI	-	2	0

Tabelle 18

Stimulation der Cytokin-Sekretion in einem ex vivo-Assay

Material	Dosis (ng/ml)	TNF- α (pg/ml)	IL-1 β (pg/ml)
B2	10.000	100	22,2
	5.000	75	14,0
	1.000	38	9,0
	500	28	8,3
	100	6,1	3,5
B1	10.000	20	10,0
	5.000	11	5,5
	1.000	2,8	4,0
	500	1,1	0
	100	0	0
B7	10.000	61	14,7
	5.000	44	8,3
	1.000	30	4,3
	500	27	3,8
	100	10	5,1
B4	10.000	232	66,9
	5.000	173	66,5
	1.000	130	32,0
	500	116	19,3
	100	89	65,2
B3	10.000	433	151,9
	5.000	316	200,4
	1.000	229	75,1
	500	212	67,9
	100	130	35,9
B5	10.000	142	24,1
	5.000	99	23,0
	1.000	96	10,5
	500	59	16,9
	100	33	5,4
RPMI	-	2	0

Tabelle 19

Stimulation der Cytokin-Sekretion in einem ex vivo-Assay

Material	Dosis (ng/ml)	TNF- α (pg/ml)	IL-1 β (pg/ml)
B17	10.000	2,8	0
	5.000	2,2	0
	1.000	2,6	0,2
B8	10.000	2,8	0
	5.000	0,7	0,5
	1.000	1,5	0,1
B22	10.000	287	17
	5.000	11	1,9
	1.000	2,2	0,1
B28	10.000	198	13
	5.000	197	13
	1.000	139	8
B12	10.000	1017	135
	5.000	957	153
	1.000	863	175
RPMI	-	3,9	0

TEST-BEISPIEL 7

Stimulation einer cytotoxischen T-Lymphozyten-Antwort

[0035] Es wurden mit Hilfe eines Cytotoxizitäts-Assays die Induktion einer cytotoxischen T-Lymphozyten-Antwort nach Verabreichung der AGP-Verbindungen der vorliegenden Erfindung und ein Protein-Antigen bestimmt. Gruppen von C57BL/6-Mäusen wurden subkutan (inguinale Region) eine erste Immunisierung mit 25 μ g Ovalbumin (OVA), formuliert in AGP-Präparationen, gegeben. Das Injektionsvolumen betrug 200 μ l. 21 Tage später wurden drei Mäuse pro experimenteller Gruppe getötet und die Milzen entfernt und als Einzelzell-suspensionen gepoolt und gezählt.

[0036] Die Milzzellen (75×10^6 Zellen in 3 bis 4 ml Medium) von den experimentellen Gruppen wurden in einem 25 cm^2 T-Kolben plaziert. Anschließend wurden in den Kolben 1,0 ml bestrahlte (20.000 rad) E.G7(OVA)-Zellen mit 5×10^6 /ml hinzugefügt. Das Volumen wurde auf 10 ml gebracht. Die Kulturen verblieben unter aufrechter Lagerung der T-Kolben für 4 Tage bei 37°C und 5 % CO_2 in einem Inkubator. Am vierten Tag wurden die überlebenden Zellen aus den Kolben zurückgeworfen, 1 x im frischen Medium gewaschen, in 5,0 ml resuspendiert und gezählt.

[0037] Die zurück geworfenen Effektorzellen wurden auf 5×10^6 lebensfähige Zellen pro ml gebracht und Volumen von 100 μ l wurden seriell dreifach in den Vertiefungen von 96er Rundbodenplatten (Corning 25850) unter Verwendung von 100 μ l Medium als Verdünnungsmittel pro Vertiefung verdünnt. Anschließend wurden Volumen von 100 μ l von mit ^{51}Cr markierten (siehe unten) Targets [E.G7 (OVA)-ein Ovalbumin-Gen transfizierte EL-4-Zelllinie] mit 1×10^5 Zellen/ml in die Vertiefungen hinzugefügt. Vertiefungen mit spontaner Freisetzung (spontaneous release wells, SR) enthielten 100 μ l Targets und 100 μ l Medium. Vertiefungen mit maximaler Freisetzung (maximal release wells, MR) enthielten 100 μ l Targets und 100 μ l oberflächenaktives Mittel (2 % Tween 20). Die Effektor/Target-Verhältnisse (E/T) betrugen 50 : 1, 25 : 1, 12,5 : 1. Die Platten wurden bei 400 xg zentrifugiert und bei 37°C, 5 % CO_2 für 4 h inkubiert. Nach der Inkubation wurden die Überstände der Vertiefungen unter Verwendung eines Skatron Supernatant Collection System gesammelt. Prozent der spezifischen Lyse = $100 \times (\text{Exp. Freisetzung-SR}) / (\text{MR-SR})$

[0038] Die Targetzellen, E.G7 (OVA), wurden mit ^{51}Cr (Natriumchromat) wie folgt markiert. In einem Gesamt-

volumen von 1,0 ml wurden 5×10^6 Targetzellen und 250 μCi ^{51}Cr in einem 15 ml großen konischen Schlauch gemischt. Die Zellsuspensionen wurden bei 37°C Wasserbad für 90 min inkubiert, wobei alle 15 min leicht gemischt wurde. Nach Inkubieren der markierten Zellen wurden diese 3 x durch Zentrifugieren und Dekantieren mit Volumina von 15 ml Medium gewaschen. Nach dem dritten Zentrifugieren wurden die Zellen in 10 ml frischem Medium resuspendiert und bei Raumtemperatur für 30 min stehengelassen und anschließend zentrifugiert. Die Zellen wurden schließlich in Medium bei 1×10^5 Zellen/ml resuspendiert.

[0039] Mäuse, die gemäß dem obigen Verfahren mit den AGPs der vorliegenden Erfindung immunisiert wurden, zeigten eine cytotoxische T-Lymphozytenantwort auf das OVA-Antigen, wie in Tabelle 20 gezeigt.

Tabelle 20

Cytotoxische T-Lymphozytenantwort von behandelten Zellen.

Material	% Cytotoxizität		
	50: 1	25: 1	12,5: 1
B11	14	8	5
B12	13	7	4
B13	28	15	10
B15	58	49	30
B16	42	29	20
B17	39	26	15
B18	36	20	15
B14	45	36	25
B28	28	15	9
B27	17	9	5

Tabelle 20 Fortsetzung

Material	% Cytotoxizität		
	50: 1	25: 1	E : T 12,5: 1
B1	34	24	15
B3	65	54	42
B4	72	66	60
B5	28	18	11
B7	57	44	29
B8	36	20	15
B10	65	56	38
B9	65	55	36
B6	54	41	37
B2	21	12	6
B25	65	55	43
B26	14	8	4
B22	58	42	31
B21	38	26	15
B19	59	42	33
B20	36	25	13
Vehikel-Kontrolle	<10		

TEST-BEISPIEL 8

Generierung von Serum- und mucosalen Antikörper-Titern auf Tetanustoxoid.

[0040] Die AGPs der vorliegenden Erfindung zeigten sowohl eine Serum-Immunantwort als auch eine mukosale Immunantwort auf gereinigtes Tetanustoxoid bei intranasaler Verabreichung. Gruppen von BALB/c-Mäusen wurde eine primäre Immunisierung (1°) intranasal mit 10 µg Tetanustoxoid (TT) + 20 µg AGP, formuliert in einer wässrigen Formulierung (AF) in einem Volumen von 20 µl, gegeben. Eine zweite Immunisierung (2°) wurde 14 Tage später gegeben und eine dritte Immunisierung (3°), die in der Zusammensetzung identisch zu der ersten und zweiten Immunisierung war, wurde 14 Tage später verabreicht. Die Mäuse wurden am Tag 21 (Tag 7 nach 2°) und am Tag 38 (Tag 10 nach 3°) und am Tag 48 (Tag 20 nach 3°) zur Ader gelassen. Am Tag 7 nach 2° und am Tag 7 nach 3° wurden Vaginal-Wasch/Kot-Extraktproben genommen. Die Serumproben und die Waschproben wurden mit den Standard-ELISA-Verfahren auf anti-TT-Antikörper hin untersucht. Die Ergebnisse dieser Assays sind unten in den Tabellen 21 und 22 gezeigt.

[0041] Die wässrige Formulierung umfaßt die AGPs der vorliegenden Erfindung und ein oder mehrere oberflächenaktive Mittel. In wässrigen Zubereitungen nützliche oberflächenaktive Mittel umfassen Glycodeoxycholat, Deoxycholat, Spingomyelin, Sphingosin, Phosphatidylcholin, 1,2-Dimyristoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamin, L- α -Phosphatidylethanolamin und 1,2-Dipalmitoyl-sn-glycero-3-phosphocholin, oder eine Mischung. Die in diesem Beispiel verwendete wässrige Formulierung umfaßt das oberflächenaktive Mittel 1,2-Dipalmito-

yl-sn-glycero-3-phosphocholin (DPPC) und wurde wie folgt hergestellt: in Kurzform; es wurde eine Lösung von 4 mg/ml DPPC in Ethanol hergestellt. Ein Aliquot der Ethanollösung wurde zu den getrockneten AGPs hinzugefügt und es wurde sanft geschüttelt, um das AGP zu benetzen. Das Ethanol wurde entfernt, indem ein stromgefilterter Stickstoff sanft über das Gefäß geblasen wurde. Es wurde Wasser zur Injektion hinzugefügt und die Suspension wurde 10 min bei 60°C mit Ultraschall behandelt, bis sie klar wurde. Die erhaltene wässrige Formulierung enthielt etwa 118 µg/ml DPPC, hatte Partikel von etwa 70 nm und wurde filtersterilisiert.

Tabelle 21

Anti-Tetanustoxoid Antikörper-Titer in behandelten Mäusen

Anti-Tetanustoxoid Titer ⁻¹								
	Vaginale Waschproben				Kot-Extrakt			
	IgG		IgA		IgG		IgA	
Material	2°	3 °	2 °	3 °	2 °	3 °	2 °	3 °
B25	800	6.400	6.400	6.400	50	200	3.200	6400
B15	400	800	6.400	6.400	50	100	6.400	12.800
B19	200	400	1.600	3.200	25	25	3.200	6.400
B4	1.600	400	1.600	6.400	25	50	3.200	12.800
B5	3.200	800	3.200	3.200	50	100	3.200	6.400
B3	1.600	1.600	6.400	6.400	50	100	3.200	6.400
B22	400	800	800	3.200	25	50	1.600	6.400
PBS	<25	<25	<25	<25	<25	<25	<25	<25
Normale Seren	<25	<25	<25	<25	<25	<25	<25	<25

Tabelle 22

Serum-Anti-Tetanustoxoid Antikörper-Titer in behandelten Tieren

Material	Anti-Tetanustoxoid Titer ⁻¹										
	IgG ₁			IgG _{2a}							
	d21	d38	d48	d21	d38	d48	d21	d38	d48	d48	d48
B25	1M*	8M	8M	512K	4M	4M	12.800	102.400	102.400		
B15	2M	8M	8M	512K	1M	2M	12.800	51.200	25.600		
B19	2M	4M	4M	64K#	256K	128K	6.400	25.600	12.800		
B4	1M	8M	8M	1M	2M	2M	25.600	102.400	102.400		
B5	2M	8M	8M	512K	2M	2M	25.600	102.400	102.400		
B3	512K	4M	8M	512K	2M	2M	12.800	51.200	51.200		
B22	1M	2M	4M	64K	256K	256K	6.400	25.600	25.600		
PBS	1.000	16K	16K	1.000	1.000	1.000	200	200	200		
Normale Seren	200	200	200	100	100	100	200	200	200		

*M = 10⁶, #K = 10³

[0042] Die intranasale Verabreichung von TT, formuliert in AGP-AF, induzierte sowohl eine Antigen-spezifische humorale Immunantwort (Tabelle 22), als auch eine mukosale Immunantwort (Tabelle 21) auf dieses Antigen.

TEST-BEISPIEL 9

Stimulation einer Immunantwort auf Hepatitis B-Oberflächenantigen durch intranasale Verabreichung

[0043] Mäuse, denen intranasal das Hepatitis B Oberflächenantigen (HBsAg) mit den Verbindungen der vorliegenden Erfindung verabreicht wurde, produzierten Serum-IgG-Titer und IgA-Titer auf das Antigen. Sekretorisches IgA wurde in vaginalen Waschproben detektiert und die Induktion einer cytotoxischen T-Lymphozyten-Antwort wurde durch ein cytotoxisches Assay detektiert.

[0044] Gruppen von BALB/c-Mäusen wurde intranasal eine erste Immunisierung (1°) mit 2,5 µg HBsAg + 10 µg AGP-AF in einem Volumen von 20 µl gegeben. AGP-AF wurde wie in TEST-BEISPIEL 8 hergestellt. 21 Tage später wurde den Mäusen eine zweite Immunisierung (2°) von 7,5 µg HBSAG + 10 µg AGP-AF intranasal in einem Volumen von 20 µl gegeben. Eine dritte Immunisierung (3°), die in der Zusammensetzung zu der zweiten Immunisierung identisch war, wurde 28 Tage nach der zweiten Immunisierung verabreicht. Es wurden Assays angelegt, um die cytotoxische T-Lymphozyten-Aktivität 16 Tage nach der zweiten Immunisierung (d16 nach 2°) und 8 Tage nach der dritten Immunisierung (d8 nach 3°) zu bestimmen. Die Serum-Antikörper-Titer und die mucosalen Antikörper-Titer wurden 22 Tage nach der zweiten Immunisierung (d22 nach 2°) und 21 Tage nach der dritten Immunisierung (d21 nach 3°) bestimmt. Die Antikörper-Assays wurden mit Hilfe der Standard-ELISA-Verfahren durchgeführt. Die cytotoxischen Assays wurden wie in TEST-BEISPIEL 7 durchgeführt. Die Ergebnisse dieses Experiments sind in den Tabellen 23 bis 26 gezeigt.

Tabelle 23

Cytotoxische T-Lymphozytenantwort auf behandelte Zellen

Material	% Cytotoxizität (d16, nach 2°)				
	E/T	50:1	25:1	12,5:1	6,25:1
B25	36	20	13	9	
B15	13	5	4	4	
B19	26	20	11	9	
B4	28	17	9	7	
B3	43	26	17	11	
B5	43	30	20	11	
B22	33	21	15	8	
Vehikel	3	2	0	0	
Normale Zellen	3	3	0	0	

Tabelle 24

Cytotoxische T-Lymphozytenantwort auf behandelte Zellen

Material	% Cytotoxizität (d8, nach 3°)				
	E/T	50:1	25:1	12,5:1	6,25:1
B25	30	19	13	8	
B15	56	42	25	16	
B19	71	54	33	24	
B4	23	15	9	5	
B3	54	45	32	20	
B5	44	30	19	12	

B22	22	13	7	5
Vehikel	5	2	1	1
Normale Zellen	7	5	3	3

Tabelle 25 Anti-Hepatitis Antikörper-Titer in behandelten Mäusen

Material	Anti-HbsAg-Titer ^{-1,*}		
	IgG ₁	IgG _{2a}	IgA
B25	256K#	500K	3.200
B15	256K	500K	6.400
B19	500K	64K	1.600
B4	500K	1.000K	6.400
B3	1.000K	500K	6.400
B5	256K	500K	3.200
B22	256K	64K	1.600
Vehikel	<2K	<2K	<200

* Tag 22 nach 2°, #K = 10³

Tabelle 26 Anti-Hepatitis Antikörper-Titer in behandelten Mäusen

Material	Anti-HbsAg-Titer ⁻¹ *		
	IgG ₁	IgG _{2a}	IgA
B25	1.000K#	1.000K	25.600
B15	2.000K	2.000K	25.600
B19	2.000K	500K	12.800
B4	1.000K	2.000K	25.600

B3	1.000K	1.000K	25.600
B5	500K	1.000K	12.800
B22	500K	500K	12.800
Vehikel	<2K	<2K	<200

* Tag 21 nach 3°, #K = 10^3

Gruppen von BALB/c-Mäusen wurden mit 2,5 µg HBsAg + 10 µg AGP-AF intranasal immunisiert und 21 Tage später intranasal die erhöhte Menge von 7,5 µg HBsAg + 10 µg AGP-AF verabreicht. Die Vaginal-Proben wurden 10 Tage nach der erhöhten zweiten Immunisierung gesammelt und mittels eines Assays auf anti-HBsAg-Antikörper untersucht. Die Ergebnisse dieses Assays sind in Tabelle 27 gezeigt.

Tabelle 27

Material	Vaginale Wasch-Proben	
	Anti-HbsAg-Titer ⁻¹	
Material	IgG	IgA
B25	100	800
B15	50	3.200
B19	<50	400
B4	1.600	6.400
B3	800	1.600
B5	1.600	1.600
B22	100	800
Vehikel	<50	<50

[0045] Die intranasale Verabreichung von HBsAg mit den Verbindungen der vorliegenden Erfindung stimuliert sowohl eine humorale als auch eine cellulare Immunantwort auf das Antigen. Die intranasale Immunisierung mit dem in AGP-AF formulierten Antigen induzierte eine cytotoxische T-Lymphozyten-Antwort (Tabelle 23 und 24) und Antigenspezifische humorale (Tabelle 25 und 26) und mukosale (Tabelle 27) Immunantworten.

TEST-BEISPIEL 10

Generierung einer schützenden Immunantwort auf Influenza

[0046] Mäuse, die intranasal mit FLUS HIELD-Influenza-Vakzin, welches Hämagglutinin-Antigen und die AGPs der vorliegenden Erfindung enthielt, immunisiert wurden, produzierten sowohl IgG als auch IgA, die durch vaginales Waschen zurückgeworfen wurden. Die immunisierten Mäuse wurden auch vor Influenza geschützt, was im Anschluß daran verabreicht wurde.

[0047] ICR-Mäuse wurden drei mal in Intervallen von 21 Tagen intranasal mit FLUS HIELD-Influenza-Vakzin (Wyeth-Lederle), das 0,3 µg Hämagglutinin-Antigen (HA) + 10 µg AGP-AF oder rekombinantes E. coli hitzelabiles Enterotoxin (LT) enthielt, immunisiert. Das AGP-AF wurde wie in TEST-BEISPIEL 8 hergestellt. LT wurde in Salzlösung mit 1 µg/ml solubilisiert. Die vaginalen Waschproben wurden 14 Tage nach der zweiten und der dritten Immunisierung gesammelt. Die Serumproben wurden 14 Tage nach der dritten Immunisierung gesammelt. 35 Tage nach der letzten Immunisierung wurde den Mäusen 10 LD₅₀ (letale Dosis 50) infektiöse Influenza A/HK/68 verabreicht und die Mäuse wurden im Hinblick auf die Mortalität überwacht. Die Tabellen 28 und 29 zeigen die Ergebnisse der Assays, die mit Hilfe der Standard-ELISA-Verfahren durchgeführt wurden, um die Anti-Influenza Antikörper-Titer in vaginalen Waschproben und Seren zu bestimmen.

Tabelle 28

Vaginale Waschproben					
Material	IgA		IgG		Prozent Schutz
	Zweite	Dritte	Zweite	Dritte	
nicht immunisiert	<20	<20	<20	<20	22

nicht immunisiert	<20	<20	<20	<20	22
Vehikel	80	160	160	160	50
B25	1.280	1.280	640	2.560	100
B19	320	5.120	1.280	1.280	70
B3	1.280	2.560	1.280	1.280	100
B22	640	2.560	320	640	75
LT	2.560	2.560	2.560	640	100

Tabelle 29

Material	Serum-Titer				Prozent Schutz
	Gesamt-IgG	IgG ₁	IgG _{2a}	IgG _{2b}	
nicht immunisiert	<400	<400	<400	<400	22
Vehikel	102.400	256.000	12.800	102.400	50
B25	≥819.200	102.400	819.200	≥819.200	100
B19	819.200	51.200	102.400	819.200	70
B3	≥819.200	51.200	819.200	≥819.200	100
B22	819.200	51.200	102.400	819.200	75
LT	≥819.200	≥819.200	≥819.200	≥819.200	100

[0048] Diese Daten demonstrieren, daß die AGPs in AF bei intranasaler Verabreichung als mukosale Adjuvantien fungieren, die die Produktion von IgA an mukosalen Stellen verursachen. Ein erhöhter Schutz wird auch gegen ein oberes respiratorisches Pathogen, das durch die Schleimhäute eindringt, induziert.

TEST-BEISPIEL 11

Generierung von Immunantworten durch stabile Emulsionsformulierungen

[0049] Die AGP-Verbindungen der vorliegenden Erfindung stimulieren sowohl die humorale Immunantwort als auch die cytotoxische T-Lymphozytenantwort, wenn sie in stabilen Emulsionen (SE) formuliert sind. Die AGPs wurden im Bereich von Dosen von 25 µg getestet, um das Hepatitis B Oberflächenantigen (HBsAg) im Hinblick auf die Induktion von CTL und Antikörperantworten zu unterstützen. BALB/c-Mäuse wurden am Tag 0 und am Tag 21 subkutan mit 2,0 µg HBsAg plus 25 µg von AGP/SE immunisiert. Das CTL-Assay wurde wie in TEST-BEISPIEL 7 durchgeführt. Die AGPs wurden in einer stabilen Emulsion (SE) formuliert und die Zubereitungen wurden als AGP-SE gekennzeichnet. Verfahren zur Herstellung der stabilen Emulsionen, die 10 % v/v Squalen, 0,091 % w/v PLURONIC-F68-Blockcopolymer, 1,909 % w/v Ei-Phosphatidylcholin, 1,8 % v/v Glycerol, 0,05 % w/v α-Tocopherol, 10 % Ammoniumphosphat-Puffer und 78,2 % v/v Wasser zur Injektion enthielten, sollten für den Fachmann offensichtlich sein. Die Emulsion wurde auf eine Partikelgröße von ≤ 0,2 µm homogenisiert. Tabelle 30 zeigt, daß die AGPs der vorliegenden Erfindung eine cytotoxische T-Lymphozytenantwort auf HBsAg induzierten.

Tabelle 30

Cytotoxische T-Lymphozytenantwort von behandelten Zellen

Material	Tag	% Cytotoxizität			
		50: 1	25: 1	12,5: 1	6,25: 1
B25	d17, nach 1°	27	12	9	5
B19		74	48	34	24
B3		28	15	9	5
B22		42	24	17	7
Vehikel-SE	d16, nach 2°	32	16	9	6

B25		49	28	20	13
B19		73	62	42	31
B3		81	47	32	22
B22		78	69	58	39
Vehikel-SE		38	23	14	8

[0050] Die Ergebnisse der Antikörper-Titer auf HBsAg sind in Tabelle 31 gezeigt. Seren, die von den Ausblutungen am Tag 28 nach 2° genommen wurden, wurden auf ELISA-Platten getitert, wobei die ELISA-Platten beschichtet waren entweder mit HBsAg oder einem Peptid mit 28 Aminosäuren (p72), das B-Zell-Epitope enthält, gefunden in der S-Antigen-Region, Reste 110 bis 137 des HBsAg.

Tabelle 31

Anti-HBsAg-Titer von behandelten Mäusen

Material	Anti-HBsAg-Titer ⁻¹			
	HbsAg		p72-Peptide	
	IgG ₁	IgG _{2a}	IgG ₁	IgG _{2a}
B25	2.048 K*	2.048 K	128 K	64 K
B19	1.024 K	1.024 K	64 K	128 K
B3	512 K	1.024 K	16 K	128 K
B22	1.024 K	1.024 K	128 K	128 K
Vehikel-SE	1.024 K	64 K	64 K	4 K

[0051] Mit AGP-SE behandelte Mäuse zeigten sowohl eine humorale (Tabelle 31) als auch eine cytotoxische T-Lymphozytenantwort (Tabelle 30) auf das Hepatitis B Oberflächenantigen. Von Interesse ist, daß mit AGP-SE behandelte Mäuse im Serum einen kräftigen IgG_{2a} spezifischen Antikörper-Titer zeigten, der durch

beide Antigene detektiert wurde, wohingegen die Vehikel-SE-induzierten Mäuse eine nur moderate IgG_{2a}-Antwort induzierten.

[0052] Es ist verständlich, daß die oben aufgeführten Beispiele die vorliegende Erfindung nur veranschaulichen. Es können bestimmte Modifikationen der Zubereitungen und/oder der Verfahren vorgenommen werden und die Aufgaben der vorliegenden Erfindung werden dennoch gelöst. Solche Modifikationen werden als innerhalb des Umfangs der beanspruchten Erfindung angesehen.

Literaturstellen

- Bulusu, M.A.R.C., Waldstätten, P., Hildebrandt, J., Schütze, E. and G. Schulz (1992) Cyclic Analogues of Lipid A: Synthesis and Biological Activities, *J. Med. Chem.* 35: 3463–3469.

Ikeda, K., Asahara, T. and K. Achiwa (1993) Synthesis of Biologically Active N-acylated L-serine-Containing Glucosamine-4-Phosphate Derivates of Lipid A, *Chem. Pharm. Bull.* 41(10): 1879–1881.

Miyajima, K., Ikeda, K. and K. Achiwa (1996) Lipid A and Related Compounds XXXI. Synthesis of Biologically Active N-Acylated L-Serine-Containing D-Glucosamine 4-Phosphate Derivatives of Lipid A, *Chem. Pharm. Bull.* 44(12): 2268–2273.

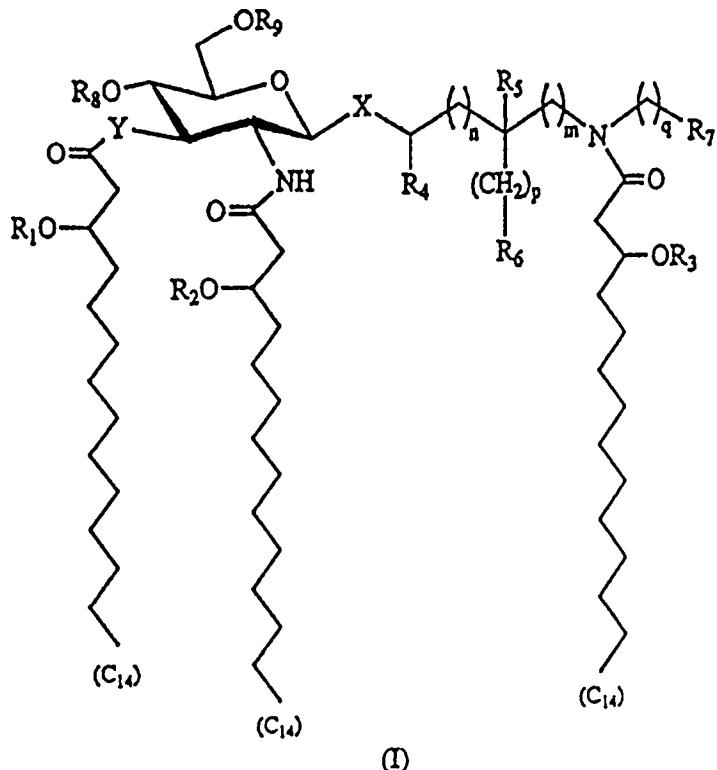
Shimizu, T., Akiyama, S., Masuzawa, T., Yanagihara, Y., Nakamoto, S., Takahashi, T., Ikeda, K. and K. Achiwa (1985) Antitumor Activity and Biological Effects of Chemically Synthesized Monosaccharide Analogues of Lipid A in Mice. *Chem. Pharm. Bull.* 33 (10): 4621–4624.

Shimizu, T., Sugiyama, K., Iwamoto, Y., Yanagihara, Y., Asahara, T., Ikeda, K. and K. Achiwa (1994) Biological Activities of Chemically Synthesized N-acylated Serine-linked Lipid A Analog in Mice, *Int. J. Immunopharmac.*, 16(8): 659–665.

Shimizu, T., Iida, K., Iwamoto, Y., Yanagihara, Y., Ryoyama, K., Asahara, T., Ikeda, K. and K. Achiwa (1995) Biological Activities and Antitumor Effects of Synthetic Lipid A Analogs Linked N-Acylated Serine, *Int. J. Immunopharmac.*, 17(5): 425–431.

Patentansprüche

1. Immuneffektor-Verbindung, welche die folgende Struktur aufweist:



worin X gewählt ist aus der Gruppe, die besteht aus O und S; Y gewählt ist aus der Gruppe, die besteht aus O und N H; n, m, p und q ganze Zahlen von 0 bis 6 sind; R₁, R₂ und R₃ gleich oder verschieden sind und Fettacyl-Reste mit 7 bis 16 Kohlenstoff-Atomen sind; R₄ und R₅ gleich oder verschieden sind und gewählt sind aus der Gruppe, die besteht aus H und Methyl; R₆ und R₇ gleich oder verschieden sind und gewählt sind aus der Gruppe, die besteht aus H, Hydroxy, Alkoxy, Phosphono, Phosphonooxy, Sulfo, Sulfooxy, Amino, Mercapto,

Cyano, Nitro, Formyl und Carboxy und Estern und Amiden davon; und R₈ und R₉ gleich oder verschieden sind und gewählt sind aus der Gruppe, die besteht aus Phosphono und H und wenigstens einer der Reste R₈ und R₉ Phosphono ist.

2. Verbindung nach Anspruch 1, worin R₆ Carboxy ist.

3. Verbindung nach Anspruch 2, worin X für O steht, Y für O steht, n, m, p und q für 0 stehen, R₁, R₂ und R₃ normale Fettacyl-Reste mit 10 Kohlenstoffatomen sind; R₄, R₅ und R₇ für H stehen, R₈ für Phosphono steht, R₉ für H steht, R₁, R₂ und R₃ jeweils an ein stereogenes Zentrum gebunden sind, das R-Konfiguration aufweist, und R₅ an ein stereogenes Zentrum gebunden ist, das S-Konfiguration aufweist.

4. Verbindung nach Anspruch 2, worin X für O steht, Y für O steht, n, m, p und q für 0 stehen, R₁, R₂ und R₃ normale Fettacyl-Reste mit 12 Kohlenstoffatomen sind; R₄, R₅ und R₇ für H stehen, R₈ für Phosphono steht, R₉ für H steht, R₁, R₂ und R₃ jeweils an ein stereogenes Zentrum gebunden sind, das R-Konfiguration aufweist, und R₅ an ein stereogenes Zentrum gebunden ist, das S-Konfiguration aufweist.

5. Verbindung nach Anspruch 2, worin X für O steht, Y für O steht, n, m, p und q für 0 stehen, R₁, R₂ und R₃ normale Fettacyl-Reste mit 10 Kohlenstoffatomen sind; R₄, R₅ und R₇ für H stehen, R₈ für Phosphono steht, R₉ für H steht, R₁, R₂ und R₃ jeweils an ein stereogenes Zentrum gebunden sind, das R-Konfiguration aufweist, und R₅ an ein stereogenes Zentrum gebunden ist, das R-Konfiguration aufweist.

6. Verbindung nach Anspruch 2, worin X für O steht, Y für O steht, n, m, p und q für 0 stehen, R₁, R₂ und R₃ normale Fettacyl-Reste mit 8 Kohlenstoffatomen sind; R₄, R₅ und R₇ für H stehen, R₈ für Phosphono steht, R₉ für H steht, R₁, R₂ und R₃ jeweils an ein stereogenes Zentrum gebunden sind, das R-Konfiguration aufweist, und R₅ an ein stereogenes Zentrum gebunden ist, das S-Konfiguration aufweist.

7. Verbindung nach Anspruch 1, worin R₆ für H steht.

8. Verbindung nach Anspruch 7, worin X für O steht, Y für O steht, n für 2 steht, m, p und q für 0 stehen, R₁, R₂ und R₃ normale Fettacyl-Reste mit 14 Kohlenstoffatomen sind; R₄, R₅ und R₇ für H stehen, R₈ für Phosphono steht, R₉ für H steht, und R₁, R₂ und R₃ jeweils an ein stereogenes Zentrum gebunden sind, das R-Konfiguration aufweist.

9. Verbindung nach Anspruch 7, worin X für O steht, Y für O steht, n für 1 steht, m und p für 0 stehen, q für 1 steht, R₁, R₂ und R₃ normale Fettacyl-Reste mit 10 Kohlenstoffatomen sind; R₄ und R₅ für H stehen, R₇ für Carboxy steht, R₈ für Phosphono steht, R₉ für H steht, und R₁, R₂ und R₃ jeweils an ein stereogenes Zentrum gebunden sind, das R-Konfiguration aufweist.

10. Verbindung nach Anspruch 7, worin X für O steht, Y für O steht, m, n, p und q für 0 stehen, R₁, R₂ und R₃ normale Fettacyl-Reste mit 14 Kohlenstoffatomen sind; R₄, R₅ und R₇ für H stehen, R₈ für Phosphono steht, R₉ für H steht, und R₁, R₂ und R₃ jeweils an ein stereogenes Zentrum gebunden sind, das R-Konfiguration aufweist.

11. Verbindung nach Anspruch 7, worin X für O steht, Y für O steht, m, n, p und q für 0 stehen, R₁, R₂ und R₃ normale Fettacyl-Reste mit 10 Kohlenstoffatomen sind; R₄, R₅ und R₇ für H stehen, R₈ für Phosphono steht, R₉ für H steht, und R₁, R₂ und R₃ jeweils an ein stereogenes Zentrum gebunden sind, das R-Konfiguration aufweist.

12. Verbindung nach Anspruch 7, worin X für O steht, Y für O steht, m, p und q für 0 stehen, n für 1 steht, R₁, R₂ und R₃ normale Fettacyl-Reste mit 14 Kohlenstoffatomen sind; R₄, R₅ und R₇ für H stehen, R₈ für Phosphono steht, R₉ für H steht, und R₁, R₂ und R₃ jeweils an ein stereogenes Zentrum gebunden sind, das R-Konfiguration aufweist.

13. Verbindung nach Anspruch 1, worin R₆ für Hydroxy steht.

14. Verbindung nach Anspruch 13, worin X für O steht, Y für O steht, m, n und q für 0 stehen, p für 1 steht, R₁, R₂ und R₃ normale Fettacyl-Reste mit 12 Kohlenstoffatomen sind; R₄ und R₅ für H stehen, R₇ für H steht, R₈ für Phosphono steht und R₉ für H steht, und R₁, R₂ und R₃ jeweils an ein stereogenes Zentrum gebunden sind, das R-Konfiguration aufweist, und R₅ an ein stereogenes Zentrum gebunden ist, das S-Konfiguration aufweist.

15. Verbindung nach Anspruch 13, worin X für O steht, Y für O steht, m und q für 0 stehen, n und p für 1 stehen, R₁, R₂ und R₃ normale Fettacyl-Reste mit 10 Kohlenstoffatomen sind; R₄, R₅ und R₇ für H stehen, R₈ für Phosphono steht, R₉ für H steht, R₁, R₂ und R₃ jeweils an ein stereogenes Zentrum gebunden sind, das R-Konfiguration aufweist, und R₅ an ein stereogenes Zentrum gebunden ist, das S-Konfiguration aufweist.

16. Verbindung nach Anspruch 13, worin X für O steht, Y für O steht, m, n und q für 0 stehen, p für 2 steht, R₁, R₂ und R₃ normale Fettacyl-Reste mit 10 Kohlenstoffatomen sind; R₄, R₅ und R₇ für H stehen, R₈ für Phosphono steht, R₉ für H steht, R₁, R₂ und R₃ jeweils an ein stereogenes Zentrum gebunden sind, das R-Konfiguration aufweist, und R₅ an ein stereogenes Zentrum gebunden ist, das S-Konfiguration aufweist.

17. Verbindung nach Anspruch 13, worin X für O steht, Y für O steht, m, n und q für 0 stehen, p für 1 steht, R₁, R₂ und R₃ normale Fettacyl-Reste mit 14 Kohlenstoffatomen sind; R₄, R₅ und R₇ für H stehen, R₈ für Phosphono steht, R₉ für H steht, R₁, R₂ und R₃ jeweils an ein stereogenes Zentrum gebunden sind, das R-Konfiguration aufweist, und R₅ an ein stereogenes Zentrum gebunden ist, das R-Konfiguration aufweist.

18. Verbindung nach Anspruch 13, worin X für O steht, Y für O steht, m, n und q für 0 stehen, p für 1 steht, R₁, R₂ und R₃ normale Fettacyl-Reste mit 14 Kohlenstoffatomen sind; R₄, R₅ und R₇ für H stehen, R₈ für Phosphono steht, R₉ für H steht, R₁, R₂ und R₃ jeweils an ein stereogenes Zentrum gebunden sind, das R-Konfiguration aufweist, und R₅ an ein stereogenes Zentrum gebunden ist, das S-Konfiguration aufweist.

19. Verbindung nach Anspruch 13, worin X für O steht, Y für O steht, m, n und q für 0 stehen, p für 1 steht, R₁, R₂ und R₃ normale Fettacyl-Reste mit 11 Kohlenstoffatomen sind; R₄, R₅ und R₇ für H stehen, R₈ für Phosphono steht, R₉ für H steht, R₁, R₂ und R₃ jeweils an ein stereogenes Zentrum gebunden sind, das R-Konfiguration aufweist, und R₅ an ein stereogenes Zentrum gebunden ist, das S-Konfiguration aufweist.

20. Verbindung nach Anspruch 13, worin X für O steht, Y für O steht, m, n und q für 0 stehen, p für 1 steht, R₁, R₂ und R₃ normale Fettacyl-Reste mit 10 Kohlenstoffatomen sind; R₄, R₅ und R₇ für H stehen, R₈ für Phosphono steht, R₉ für H steht, R₁, R₂ und R₃ jeweils an ein stereogenes Zentrum gebunden sind, das R-Konfiguration aufweist, und R₅ an ein stereogenes Zentrum gebunden ist, das S-Konfiguration aufweist.

21. Verbindung nach Anspruch 1, worin X für O steht, Y für O steht, m, n, p und q für 0 stehen, R₁, R₂ und R₃ normale Fettacyl-Reste mit 10 Kohlenstoffatomen sind; R₄ und R₅ für H stehen, R₆ für Aminocarbonyl steht, R₇ für H steht, R₈ für Phosphono steht und R₉ für H steht, R₁, R₂ und R₃ jeweils an ein stereogenes Zentrum gebunden sind, das R-Konfiguration aufweist, und R₅ an ein stereogenes Zentrum gebunden ist, das S-Konfiguration aufweist.

22. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 21, worin die Fettacyl-Reste von R₁, R₂ und R₃ normale Fettacyl-Reste sind.

23. Pharmazeutische Zubereitung, umfassend eine Verbindung nach einem der vorangehenden Ansprüche und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger.

24. Zubereitung nach Anspruch 23, worin der Träger eine wäßrige Zusammensetzung ist, die ein oder mehr Tenside umfaßt, die gewählt sind aus Glycodeoxycholat, Deoxycholat, Sphingomyelin, Sphingosin, Phosphatidylcholin, 1,2-Dimyristoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamin, L- α -phosphatidylethanolamin, 1,2-Dipalmitoyl-sn-glycero-3-phosphocholin und Mischungen daraus, vorzugsweise 1,2-Dipalmitoyl-sn-glycero-3-phosphocholin.

25. Zubereitung nach Anspruch 24, worin das Molverhältnis der Verbindung zu dem Tensid von 10 : 1 bis 2 : 1 ist, z. B. etwa 4 : 1.

26. Zubereitung nach Anspruch 23, worin der Träger eine stabile Emulsion ist, die ein metabolisierbares Öl, ein oder mehr Tenside, einen Oxidationsinhibitor und eine Komponente umfaßt, die die Emulsion isotonisch macht.

27. Zubereitung nach Anspruch 26, worin die stabile Emulsion umfaßt: 10 % (v/v) Squalen, 0,9 % (w/v) Pluronic-F68-Block-Copolymer, 1,9 % (w/v) Ei-Phosphatidylcholin, 1,75 % (v/v) Glycerin und 0,05 % (w/v) α -Tocopherol.

28. Zubereitung nach Anspruch 23, worin der Träger einen festen Träger umfaßt.

29. Zubereitung nach Anspruch 23, worin der Träger umfaßt: Mikrokugeln, Mannitol, Stärke, Lactose, Magnesiumstearat, Natriumsaccharid, Cellulose oder Magnesiumcarbonat, oder worin der Träger Sucrose und/oder Methylcellulose umfaßt.
30. Pharmazeutische Zubereitung zum Abgeben einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 22 im Körper.
31. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 30, die für die orale und/oder intranasale Verabreichung angepaßt ist.
32. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 30 oder Anspruch 31, welche weiter ein Antigen umfaßt.
33. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 32, worin das Antigen Hepatitis-B-Oberflächen-Antigen ist.
34. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 30 oder Anspruch 31 zur Verstärkung der Immun-Antwort.
35. Impfstoff-Zusammensetzung, umfassend eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 22, ein Antigen und einen Träger.
36. Impfstoff-Zusammensetzung nach Anspruch 35, worin das Antigen Hepatitis-B-Oberflächen-Antigen ist.
37. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 22 für die Herstellung eines Medikaments zur Verstärkung der Immun-Antwort.
38. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 22 zur Verwendung als Hilfsstoff.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen