



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 601 31 076 T2 2008.07.31

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 287 006 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 601 31 076.4

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/GB01/02487

(96) Europäisches Aktenzeichen: 01 936 649.1

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 2001/094357

(86) PCT-Anmeldetag: 06.06.2001

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: 13.12.2001

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 05.03.2003

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: 24.10.2007

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 31.07.2008

(51) Int Cl.⁸: C07F 9/22 (2006.01)

C07F 9/28 (2006.01)

C07D 263/20 (2006.01)

A61K 31/045 (2006.01)

A61K 31/13 (2006.01)

A61K 31/16 (2006.01)

A61K 31/42 (2006.01)

A61K 31/66 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

0013783 06.06.2000 GB

0102472 31.01.2001 GB

0104732 26.02.2001 GB

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(73) Patentinhaber:

Pharma Mar, S.A., Tres Cantos, Madrid, ES

(74) Vertreter:

derzeit kein Vertreter bestellt

(72) Erfinder:

ACENA, Jose Luis, Tres Cantos, E-28760 Madrid, ES; ADARIO, Javier, Tres Cantos, E-28760 Madrid, ES; CUEVAS, Carmen, Tres Cantos, E-28760 Madrid, ES; GALLEGOS, Pilar, Tres Cantos, E-28760 Madrid, ES; MANZANARES, Ignacio, Tres Cantos, E-28760 Madrid, ES; MUNT, Simon, Tres Cantos, E-28760 Madrid, ES; RODRIGUEZ, Ignacio, Tres Cantos, E-28760 Madrid, ES

(54) Bezeichnung: ANTITUMORALE VERBINDUNGEN

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 eingereicht, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

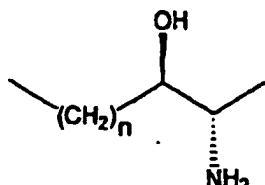
Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft neue antitumorale Derivate von Spisulosin-285.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

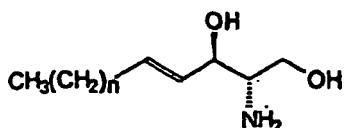
[0002] Spisulosin 285 ist eine bioaktive Verbindung, die sich als eine spezifische Antitumoraktivität aufweisend erwiesen hat und in der internationalen Patentschrift WO 99/52521 beschrieben ist. In der gleichen Patentbeschreibung werden auch die Basen vom Sphingoidtyp Spisulosin 299 und 313 und einige Sphingosinale beschrieben.



1 (Spisulosin-285) n = 14

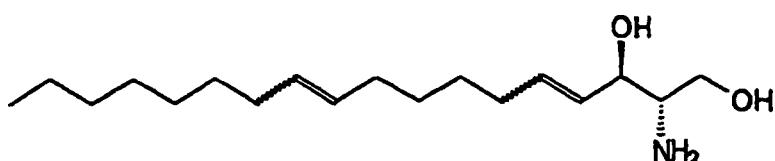
2 (Spisulosin-299) n = 15

3 (Spisulosin-313) n = 16



Sphingosin, n=12 und

Nonadeca-4-sphingenin, n=13; und

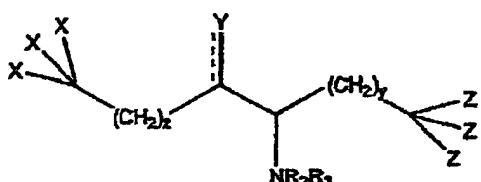


Sphinga-4,10-dien

[0003] Die Spisulosine 285, 299 und 313 wurden von Spisula polynyma, einer genießbaren Venusmuschel, ursprünglich aus Proben isoliert, die vor der Küste Japans aufgefunden worden waren. Die Verbindung, die wir Spisulosin 285 nennen, und das syn-Diastereoisomer wurden zuerst von Forschem aus Kroatien bei der Bestimmung der absoluten Konfiguration von Lipidbasen mit zwei oder mehr asymmetrischen Kohlenstoffatomen synthetisiert (Prostenik, M.; Alaupovic, P. Croat. Chem. Acta. 1957, 29, 393).

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0004] Die vorliegende Erfindung bietet Verbindungen der Formel:



wobei:

die endständige Gruppe -C(X)3 für CH3 steht;

Y für OR1 steht, wobei R1 unter H, C(=O)R'R", P(=O)R'R", S(=O)R'R", substituiertem oder unsubstituiertem C1-18-Alkyl, substituiertem oder unsubstituiertem C2-C18-Alkenyl, substituiertem oder unsubstituiertem C2-C18-Alkynyl, substituiertem oder unsubstituiertem Aryl ausgewählt ist, und wobei die gestrichelte Linie eine wahlweise Doppelbindung anzeigt, derart, dass Y auch oder die Gruppe Y mit NR2R3 sein kann und die intervenierenden Atome einen Heterozyklus bilden können;

die endständige Gruppe $-C(Z)_3$ für CH_3 steht;

z 10 bis 19 beträgt;

y 1 bis 3 beträgt;

R_2 und R_3 gleich oder verschieden sind und jedes für H, $C(=O)R'$, $C(=S)R'$, $P(O=)R'R''$, $S(=O)R'R''$, $S(=O)_2R'$, substituiertes oder unsubstituiertes C_1 - C_{18} -Alkyl, substituiertes oder unsubstituiertes C_2 - C_{18} -Alkenyl, substituiertes oder unsubstituiertes C_2 - C_{18} -Alkynyl, substituiertes oder unsubstituiertes Aryl steht;

jede der R' -, R'' -Gruppen unabhängig aus der Gruppe ausgewählt ist bestehend aus H, OH, NO_2 , NH_2 , NHR' , $NR'R''$, SH, CN, Halogen, $=O$, $C(=O)H$, $C(=O)CH_3$, CO_2H , CO_2CH_3 , substituiertem oder unsubstituiertem C_1 - C_{18} -Alkyl, substituiertem oder unsubstituiertem C_1 - C_{18} -Alkoxy, substituiertem oder unsubstituiertem C_2 - C_{18} -Alkenyl, substituiertem oder unsubstituiertem C_2 - C_{18} -Alkynyl, substituiertem oder unsubstituiertem Aryl; und Salze derselben;

unter Ausschluss einiger bekannter Verbindungen.

[0005] Der Artikel „Necrosaminreihe, 6. Mitt. Über eine einfache Synthese von racemischem Necrosamin“, Bulletin Scientifique, Conseil Des Academies Des Sciences Et Des Arts De La RSF De Vougaslavie, Abschnitt A: Sciences Naturelles, Techniques Et Médicales, Band 17, Nr. 5–6, 1972, Seiten 145–146, beschreibt 4-Hexadecanoylamidoecosan-5-on, 4-Aminoecosan-5-onhydrobromid und 4-Aminoecosan-5-ol.

[0006] Der Artikel „N-Acyl Amino Acids In the Dakin-West Reaction: Replacements of the Acyl Groups (N-Acylaminosäuren bei der Dakin-West-Reaktion: Ersetzen der Acylgruppen)“ Bulletin Scientifique, Conseil Des Academies Des Sciences Et Des Arts De La RSF De Yougaslavie, Abschnitt A: Sciences Naturelles, Techniques Et Médicales, Band 15, Nr. 5–6, 1970, Seite 158, beschreibt 4-Dodecanoylamido-5-hexadecanon, 4-Hexadecanoylamido-5-eicosanon und 4-Hexadecanoylamido-5-eicosanol.

[0007] Der Artikel „Necrosamine Series II. Preparation of 4-(o-Carboxybenzamido)-5-benzylaminoecosane and its Hydrolysis to 4-Amino-5-hydroxyeicosane (Necrosaminserie II. Herstellung von 4-(o-Carboxybenzamido)-5-benzylaminoecosan und seine Hydrolyse zu 4-Amino-5-hydroxyeicosan)“ Croatica Chemica Acta, Band 28, 1956, Seiten 219–223 beschreibt 4-Amin-5-hydroxyeicosanhydrochlorid, 4-Amino-5-hydroxyeicosan und 4-Acetylamino-5-acetoxyeicosan.

[0008] Wir schließen so:

4-Hexadecanoylamidoecosan-5-on,

4-Aminoecosan-5-onhydrobromid,

4-Aminoecosan-5-ol,

4-Dodecanoylamido-5-hexadecanon,

4-Hexadecanoylamido-5-eicosanol,

4-Amino-5-hydroxyeicosanhydrochlorid und

4-Acetylamino-5-acetoxyeicosan

aus.

[0009] R_2 kann unabhängig ein inneres Salz sein. Bevorzugte innere Salze werden mit Hilfe irgendeiner Art von Mineral- oder organischer Säure wie beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Weinsäure, Bernsteinsäure usw. gebildet.

[0010] Die Stereochemie der Gruppen OR_1 und NR_2R_3 kann unabhängig syn oder anti sein.

[0011] Geeignete Halogensubstituenten in den erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen F, Cl, Br und I.

[0012] Bevorzugt weisen Alkylgruppen 1 bis etwa 12 Kohlenstoffatome, noch bevorzugter 1 bis etwa 8 Kohlenstoffatome, noch bevorzugter 1 bis etwa 6 Kohlenstoffatome und am bevorzugtesten 1, 2, 3 oder 4 Kohlenstoffatome auf. Methyl, Ethyl und Propyl, einschließlich Isopropyl, sind in den erfindungsgemäßen Verbindungen besonders bevorzugte Alkylgruppen. Wie hier verwendet, bezieht sich der Begriff Alkyl, es sei denn, er wird auf andere Weise modifiziert, sowohl auf cyclische als auch nichtcyclische Gruppen, obwohl cyclische Gruppen mindestens drei Kohlenstoffringglieder umfassen.

[0013] Bevorzugte Alkenyl- und Alkynylgruppen in den erfindungsgemäßen Verbindungen weisen eine oder mehrere ungesättigte Verknüpfungen und 2 bis etwa 12 Kohlenstoffatome, noch bevorzugter 2 bis etwa 8 Kohlenstoffatome, selbst noch bevorzugter 2 bis etwa 6 Kohlenstoffatome und sogar noch bevorzugter 2, 3 oder 4 Kohlenstoffatome auf. Die Begriffe Alkenyl und Alkynyl, wie sie hier verwendet werden, beziehen sich sowohl auf cyclische als auch nichtcyclische Gruppen, obwohl gerade oder verzweigte nichtcyclische Gruppen im All-

gemeinen bevorzugter sind.

[0014] Bevorzugte Alkoxygruppen in den erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen Gruppen, die eine oder mehrere Sauerstoffverknüpfungen und 1 bis etwa 12 Kohlenstoffatome, noch bevorzugter 1 bis etwa 8 Kohlenstoffatome und selbst noch bevorzugter 1 bis etwa 6 Kohlenstoffatome und am bevorzugtesten 1, 2, 3 oder 4 Kohlenstoffatome aufweisen.

[0015] Bevorzugte Alkylthiogruppen in den erfindungsgemäßen Verbindungen weisen eine oder mehrere Thietherverknüpfungen und 1 bis etwa 12 Kohlenstoffatome, noch bevorzugter 1 bis etwa 8 Kohlenstoffatome und selbst noch bevorzugter 1 bis etwa 6 Kohlenstoffatome auf. Alkylthiogruppen, die 1, 2, 3 oder 4 Kohlenstoffatome aufweisen, sind besonders bevorzugt.

[0016] Bevorzugte Alkylsulfinylgruppen in den erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen diejenigen Gruppen, die eine oder mehrere Sulfoxid-(SO-)Gruppen und 1 bis etwa 12 Kohlenstoffatome, noch bevorzugter 1 bis etwa 8 Kohlenstoffatome und selbst noch bevorzugter 1 bis etwa 6 Kohlenstoffatome aufweisen. Alkylsulfinylgruppen, die 1, 2, 3 oder 4 Kohlenstoffatome aufweisen, sind besonders bevorzugt.

[0017] Bevorzugte Alkylsulfonylgruppen in den erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen diejenigen Gruppen, die eine oder mehrere Sulfonyl-(SO₂-)Gruppen und 1 bis etwa 12 Kohlenstoffatome, noch bevorzugter 1 bis etwa 8 Kohlenstoffatome und selbst noch bevorzugter 1 bis etwa 6 Kohlenstoffatome aufweisen. Alkylsulfonylgruppen, die 1, 2, 3 oder 4 Kohlenstoffatome aufweisen, sind besonders bevorzugt.

[0018] Bevorzugte Aminoalkylgruppen umfassen diejenigen Gruppen, die eine oder mehrere primäre, sekundäre und/oder tertiäre Amingruppen und 1 bis etwa 12 Kohlenstoffatome, noch bevorzugter 1 bis etwa 8 Kohlenstoffatome, selbst noch bevorzugter 1 bis etwa 6 Kohlenstoffatome, sogar noch bevorzugter 1, 2, 3 oder 4 Kohlenstoffatome aufweisen. Sekundäre und tertiäre Amingruppen werden im Allgemeinen primären Aminanteilen vorgezogen.

[0019] Geeignete heteroaromatische Gruppen in den erfindungsgemäßen Verbindungen enthalten ein, zwei oder drei Heteroatome, ausgewählt unter N-, O- oder S-Atomen und umfassen z. B. Cumaryl einschließlich 8-Cumarinyl, Chinolinyl einschließlich 8-Chinolinyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyrimidyl, Furyl, Pyrrolyl, Thienyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Indolyl, Benzofuranyl und Benzothiazolyl. Geeignete heteroalicyclische Gruppen in den erfindungsgemäßen Verbindungen enthalten ein, zwei oder drei Heteroatome ausgewählt unter N-, O- oder S-Atomen und umfassen z. B. Tetrahydrofuranyl-, Tetrahydropyran-, Piperidinyl-, Morpholino- und Pyrrolidinyl-Gruppen.

[0020] Geeignete carbocyclische Arylgruppen in den erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen mono- und polycyclische Verbindungen, einschließlich polycyclische Verbindungen, die getrennte und/oder anellierte Arylgruppen enthalten. Typische carbocyclische Arylgruppen enthalten 1 bis 3 getrennte oder anellierte Ringe und 6 bis etwa 18 Kohlenstoffringatome. Spezifisch bevorzugte carbocyclische Arylgruppen umfassen Phenyl, einschließlich substituiertes Phenyl wie beispielsweise 2-substituiertes Phenyl, 3-substituiertes Phenyl, 2,3-substituiertes Phenyl, 2,5-substituiertes Phenyl, 2,3,5-substituiertes und 2,4,5-substituiertes Phenyl, einschließlich des Falls wo ein oder mehrere der Phenylsubstituenten eine elektronenziehende Gruppe, wie beispielsweise Halogen, Cyano, Nitro, Alkanoyl, Sulfonyl, Sulfonyl und dergleichen; Naphthyl, einschließlich 1-Naphthyl und 2-Naphthyl; Biphenyl; Phenanthryl; und Anthracyl ist.

[0021] Hier erfolgende Bezugnahmen auf substituierte R'-Gruppen in den erfindungsgemäßen Verbindungen beziehen sich auf den angegebenen Anteil, der an einer oder mehreren zur Verfügung stehenden Positionen durch eine oder mehrere geeignete Gruppen, z. B. Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom und Iod; Cyano; Hydroxyl; Nitro; Azido; Alkanoyl wie eine C1-6-Alkanoylgruppe wie Acyl und dergleichen; Carboxamido; Alkylgruppen, einschließlich derjenigen Gruppen, die 1 bis etwa 12 Kohlenstoffatome oder 1 bis etwa 6 Kohlenstoffatome und noch bevorzugter 1-3 Kohlenstoffatome aufweisen; Alkenyl- und Alkynylgruppen, einschließlich Gruppen, die eine oder mehrere ungesättigte Verknüpfungen und 2 bis etwa 12 Kohlenstoffatome oder 2 bis etwa 6 Kohlenstoffatome aufweisen; Alkoxygruppen, die diejenigen aufweisen, die eine oder mehrere Sauerstoffverknüpfungen und 1 bis etwa 12 Kohlenstoffatome oder 1 bis etwa 6 Kohlenstoffatome aufweisen; Aryloxy wie Phenoxy; Alkylthiogruppen, einschließlich derjenigen Anteile, die eine oder mehrere Thietherverknüpfungen und 1 bis etwa 12 Kohlenstoffatome oder 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweisen; Alkylsulfinylgruppen, einschließlich derjenigen Anteile, die eine oder mehrere Sulfinylverknüpfungen und 1 bis etwa 12 Kohlenstoffatome oder 1 bis etwa 6 Kohlenstoffatome aufweisen; Alkylsulfonylgruppen, einschließlich derjenigen Anteile, die eine oder mehrere Sulfonylverknüpfungen und 1 bis etwa 12 Kohlenstoffatome oder 1 bis etwa 6 Kohlenstoffatome auf-

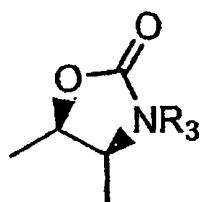
weisen; Aminoalkylgruppen, wie beispielsweise Gruppen, die ein oder mehrere N-Atome und 1 bis etwa 12 Kohlenstoffatome oder 1 bis etwa 6 Kohlenstoffatome aufweisen; carbocyclisches Aryl, das 6 oder mehr Kohlenstoffatome aufweist, insbesondere Phenyl (wobei R z. B. ein substituierter oder unsubstituierter Biphenylanteil ist); und Aralkyl wie Benzyl substituiert sein können. Substituentengruppen können selbst, wie bei einer Trifluormethylcinnamoylgruppe oder einer Aminosäureacylgruppe beispielsweise mit Valin oder Boc-Valin substituiert sein.

[0022] Typischerweise steht Y für OR₁, wobei R₁ unabhängig unter H, C(=O)R', P(=O)R'R'', substituiertem oder unsubstituiertem C₁₋₁₈-Alkyl ausgewählt ist, und wobei die gestrichelte Linie eine wahlweise Doppelbindung anzeigt, derart, dass Y auch =O oder die Gruppe Y mit NR₂R₃ sein kann und die intervenierenden Atome einen Heterozyklus bilden können.

[0023] Typischerweise sind R₂ und R₃ gleich oder verschieden und jedes steht für H, C(=O)R', C(=S)R', S(=O)R'R'', S(=O)₂R', substituiertes oder unsubstituiertes C₁-C₁₈-Alkyl; jede der R'-, R''-Gruppen ist unabhängig aus der Gruppe ausgewählt bestehend aus H, OH, NO₂, NH₂, NHR', NR'R'', SH, CN, Halogen, =O, C(O)H, C(=O)CH₃, CO₂H, CO₂CH₃, substituiertem oder unsubstituiertem C₁-C₁₈-Alkyl, substituiertem oder unsubstituiertem C₁-C₁₈-Alkoxy, substituiertem oder unsubstituiertem C₂-C₁₈-Alkenyl, substituiertem oder unsubstituiertem C₂-C₁₈-Alkynyl, substituiertem oder unsubstituiertem Aryl; wobei die Auswahl der jeweiligen Klassen von Definitionen wie geeignet gemacht wird, um für die bevorzugten, im Folgenden gegebenen Definitionen geeignet zu sein.

[0024] Erfindungsgemäße Verbindungen umfassen Salze, insbesondere pharmazeutisch akzeptable Salze. Derartige Salze können mit organischen oder anorganischen Säuren gebildet werden und Beispiele sind in diesem Text angegeben.

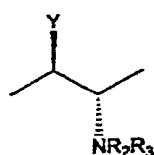
[0025] Geeignete Verbindungen umfassen diejenigen, wobei Y für OH, O(C=O)R' steht, wobei R' für wahlweise halogensubstituiertes Alkyl steht, OR', wobei R' für Alkyl, Halogen steht, OP(=O)R₂, wobei R' für Alkoxy, NH₂, =O, =NOH oder die Gruppe Y steht, wenn OH mit NR₂R₃ und den intervenierenden Atomen einen Heterozyklus der Formel



bildet.

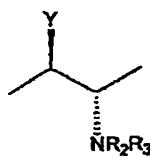
[0026] Falls erwünscht, sind R₂ und R₃ die gleichen. Typischerweise steht mindestens eines von R₂ und R₃ für Folgendes: Alkyl; durch Aryl substituiertes Alkyl; Wasserstoff; C(=O)R', wobei R' für Alkyl oder Alkoxy, halogensubstituiertes Alkyl, wahlweise substituiertes aminosubstituiertes Alkyl, Aryloxy, Alkoxy, wahlweise substituiertes arylsubstituiertes Alkenyl steht; (C=S)NHR', wobei R' für Aryl steht; (C=O)NHR', wobei R' für Aryl oder Alkyl steht; SO₂R', wobei R' für Alkyl steht, oder (C=O)R', wobei R' wahlweise für substituiertes Aminoalkyl steht, wodurch eine wahlweise substituierte Aminosäureacylgruppe bereitgestellt wird.

[0027] Die Stereochemie ist gewöhnlich:



Besonders bevorzugte Verbindungen erfüllen zwei oder mehrere der folgenden Kriterien:

- (a) Y steht für OR₁, wobei R₁ für H, Methyl, Acetyl, PO(OMe)₂, COCF₃ oder =O steht;
- (b) R₂ und R₃ sind unabhängig aus der Gruppe ausgewählt bestehend aus H, Methyl, Acetyl, Benzyl, Boc, CSNPh, CONHPh, CONHⁿBu, SO₂Me, COCF₃, COCH=CHPh, COCH=CHPhCF₃, COC₁₅H₃₂, COCH(NH-Boc)CHMe₂, COCH(NH₃⁺Cl⁻)CHMe₂;
- (c) die Stereochemie ist

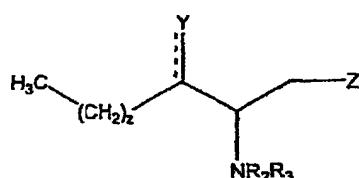


oder

- (d) die Verbindung oder das Salz liegt in Form eines Salzes vor. Mindestens eines der folgenden Kriterien kann zutreffen:
- (e) z beträgt nicht 12, 13 oder 14;
 - (f) steht Y nicht für OH ;
 - (g) mindestens eines von R_2 und R_3 steht nicht für Wasserstoff;
 - (h) die Verbindung oder das Salz liegt in Form eines Salzes vor.

[0028] Bevorzugte Kombinationen dieser Kriterien umfassen (f) mit (g), wahlweise mit (i). Andere bevorzugte Kombinationen, die mit oder ohne diese Kombinationen genommen werden können, umfassen (a), mit (f) genommen, (b) mit (g) genommen.

[0029] Eine bevorzugte Klasse von Verbindungen weist die Formel:



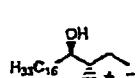
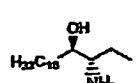
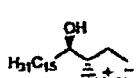
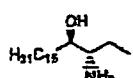
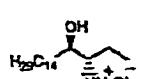
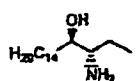
auf, wobei z 10 bis 19 beträgt;

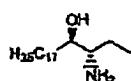
Y für OR_1 steht, wobei R_1 für H, Methyl, Acetyl, $\text{PO}(\text{OMe})_2$ oder COCF_3 steht oder $Y = \text{O}$ ist;

R_2 und R_3 unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind bestehend aus H, Methyl, Acetyl, Benzyl, Boc, CSN-Ph , CONHPh , CONH^nBu , SO_2Me , COCF_3 , $\text{COCH}=\text{CHPh}$, $\text{COCH}=\text{CHPhCF}_3$, $\text{COC}_{15}\text{H}_{32}$, $\text{COCH}(\text{NH-Boc})\text{CHMe}_2$, $\text{COCH}(\text{NH}_3^+\text{Cl}^-)\text{CHMe}_2$;

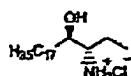
Z H, Methyl oder Ethyl darstellt.

[0030] Typische erfindungsgemäße Verbindungen umfassen die Folgenden:

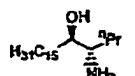




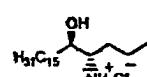
63



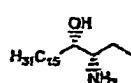
64



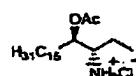
66



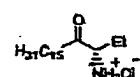
67



93



102



133

[0031] Antitumorale Aktivitäten dieser Verbindungen umfassen Leukämien, Lungenkrebs, Dickdarmkrebs, Nierenkrebs, Prostatakrebs, Ovarialkrebs, Brustkrebs, Sarkomas und Melanomas.

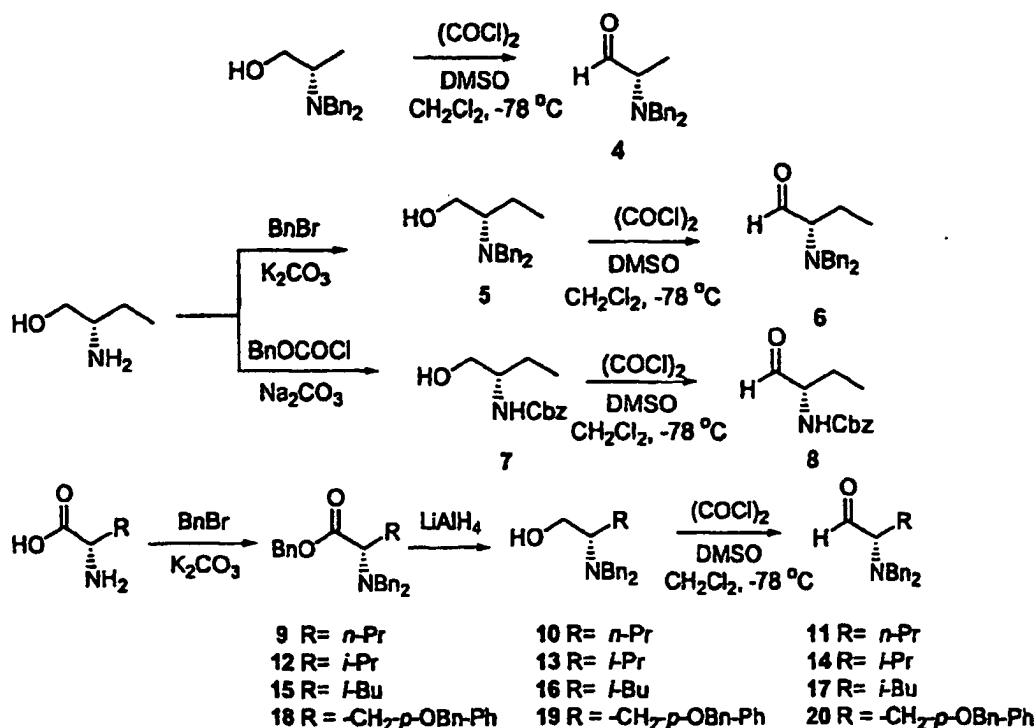
[0032] Eine besonders bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind pharmazeutische Zusammensetzungen, die als Antitumormittel nützlich sind und als aktiven Bestandteil eine erfindungsgemäße Verbindung oder Verbindungen, einschließlich Salze, enthalten sowie die Verfahren für ihre Herstellung.

[0033] Beispiele pharmazeutischer Zusammensetzungen umfassen irgendwelche Feststoffe (Tabletten, Pillen, Kapseln, Granulate usw.) oder Flüssigkeit (Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen) mit einer geeigneten Zusammensetzung für die orale, topische oder parenterale Verabreichung.

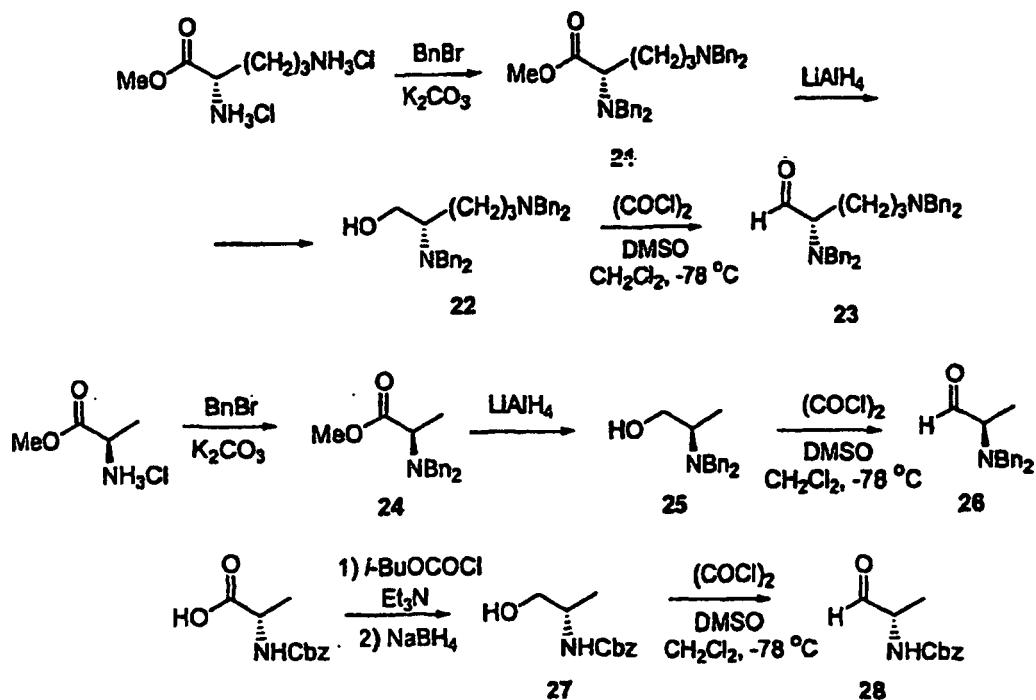
[0034] Die Verabreichung der erfindungsgemäßen Verbindungen oder Zusammensetzungen kann irgendeine geeignete Methode wie beispielsweise intravenöse Infusion, orale Zubereitung, intraperitoneale und intravenöse Zubereitung sein.

GENAUE BESCHREIBUNG DER BEVORZUGTEN AUSFÜHRUNGSFORMEN

[0035] Die erfindungsgemäßen und verwandten Verbindungen können synthetisch hergestellt werden. Die vorliegende Erfindung umfasst die Syntheseverfahren, die in folgenden Schemata beschrieben sind. Schema 1 veranschaulicht die Herstellung der verschiedenen Aldehyde, die als Ausgangsmaterialien für die Synthese von Spisulosinderivaten verwendet werden.

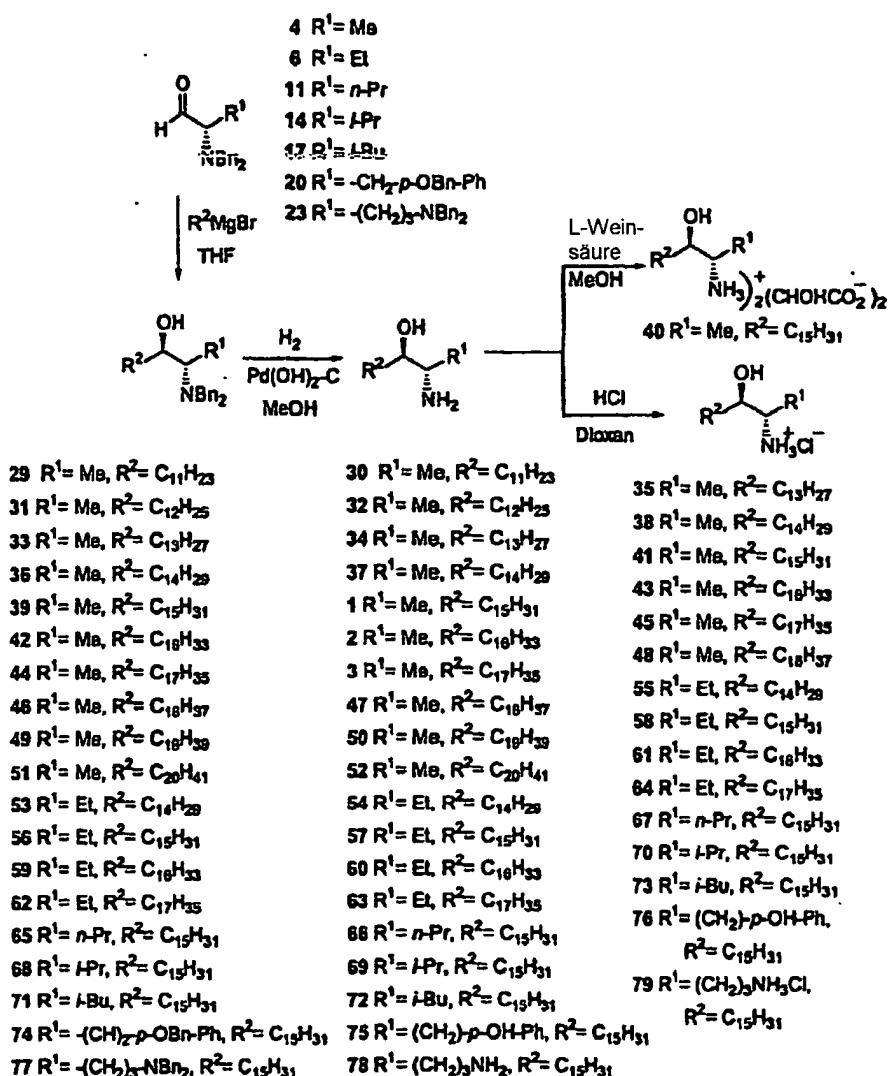


Schema 1



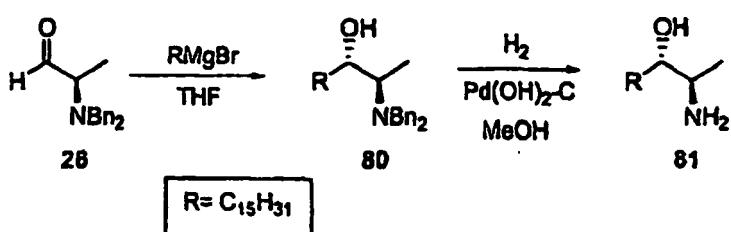
Schema 1 (Fortsetzung)

[0036] Schema 2 zeigt die Herstellung von Spisulosinderivaten, einschließlich erfindungsgemäßer Verbindungen, die die (2S,3R)-Konfiguration aufweisen, unter Anwendung des Aldehyds, das von der entsprechenden L-Aminosäure und Grignard-Reagenzien verschiedener Längen deriviert ist.



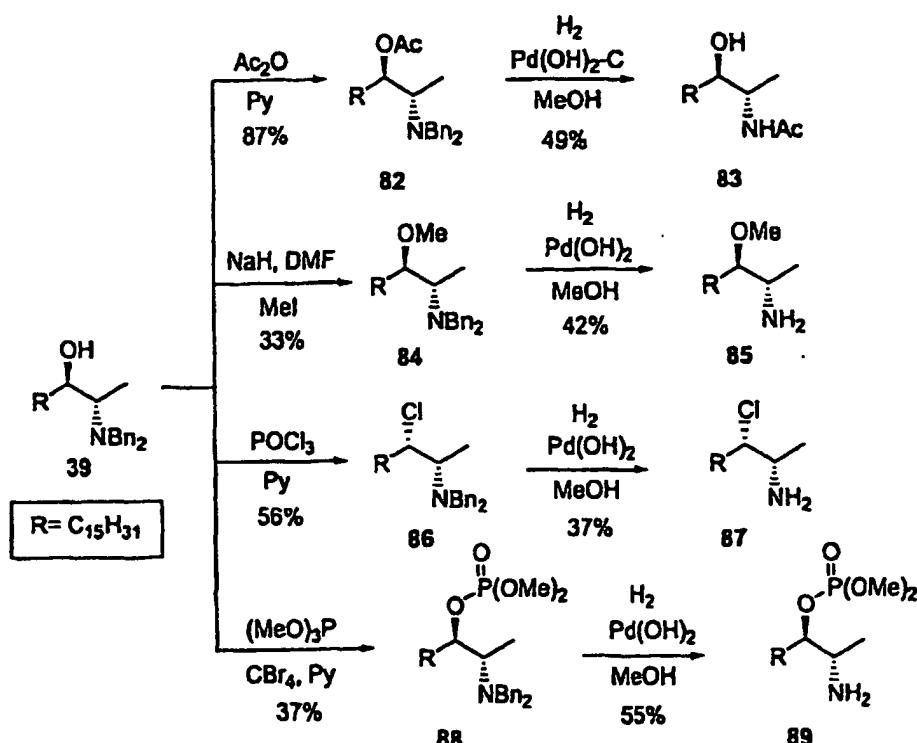
Schema 2

[0037] Schema 3 beschreibt die Synthese der enantiomeren Form der Endprodukte von Spisulosin, vom entsprechenden D-Alaninderivat ausgehend.

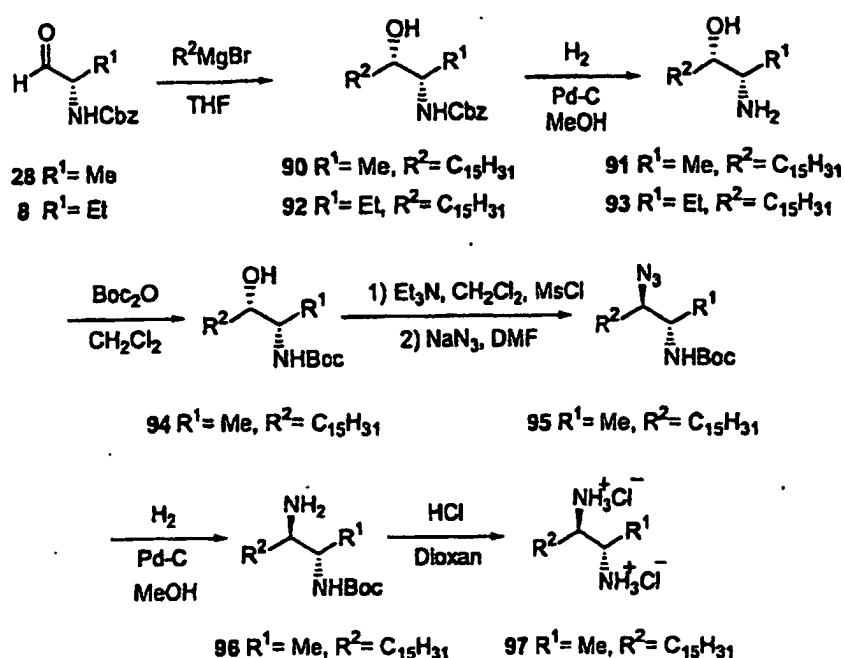


Schema 3

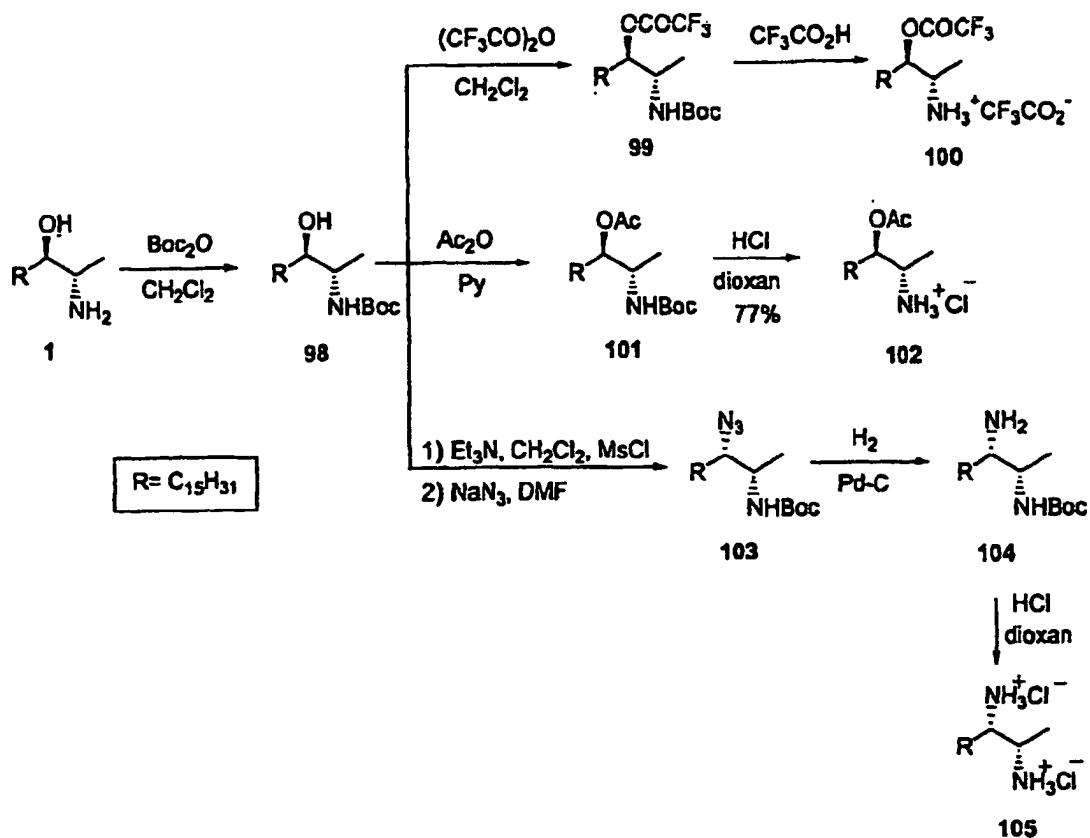
[0038] Die Methoden zur Synthese von N-Acetyl-, O-Methyl-, 3-Halo-3-deoxy- und O-Phosphatderivaten von Spisulosin sind in Schema 4 skizziert.



[0039] Schema 5 zeigt die Herstellung der entsprechenden (2S,3S)-Diastereoisomere von Spisulosin, wobei das endgültige Diamin über das Azidzwischenprodukt hergestellt wird. Die Herstellung der diastereoisomeren Form dieses Diamins ist in Schema 6 skizziert.

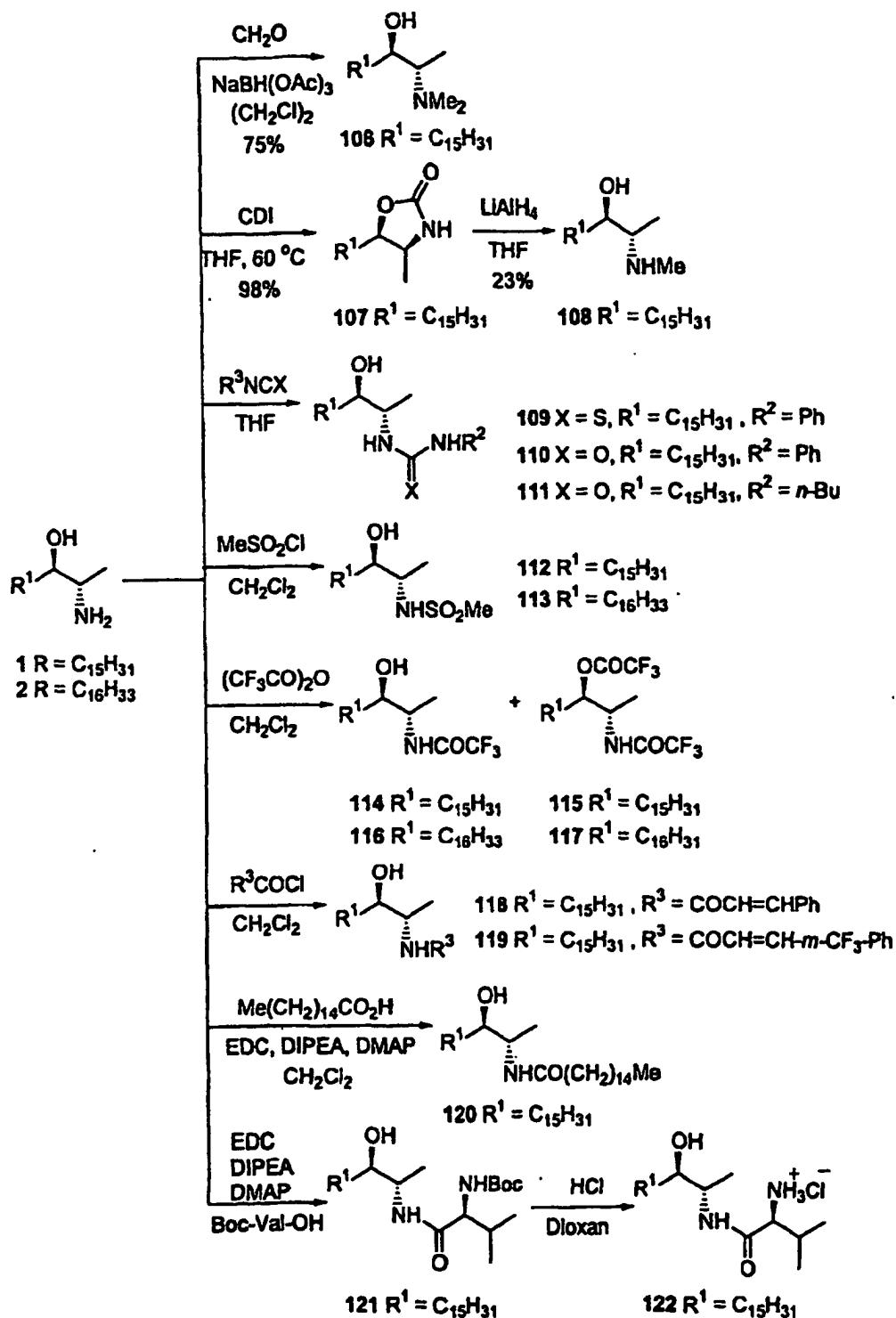


[0040] Zusätzlich dazu sind die Methoden zur Synthese von O-Acetyl- und O-Trifluoracetylderivaten von Spisulosin in Schema 6 gezeigt.



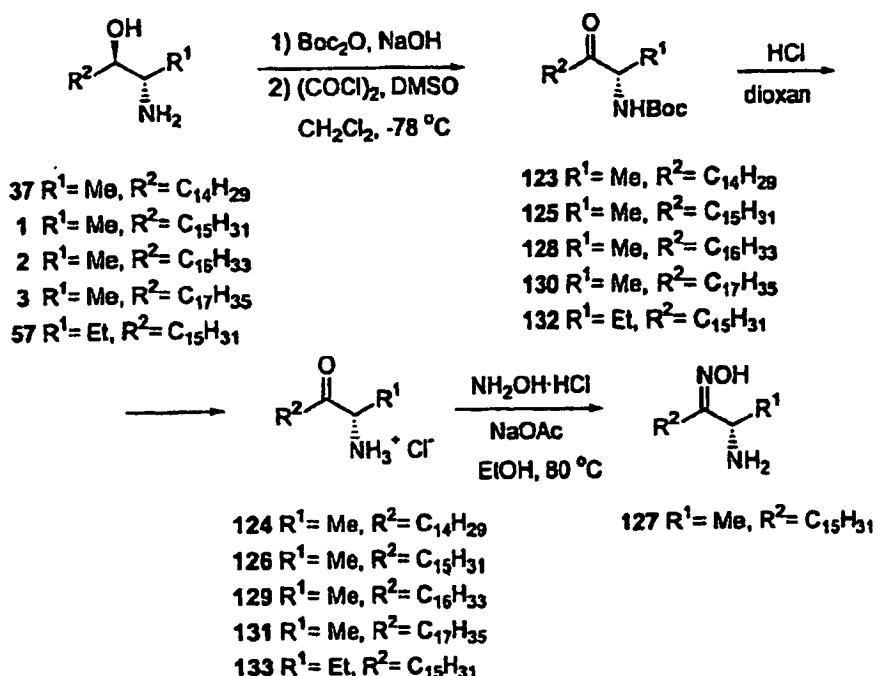
Schema 6

[0041] Andere Spisulosin-285- und -299-Derivate werden folgenden verschiedenen Vorgehensweisen gemäß hergestellt, die in Schema 7 beschrieben sind.



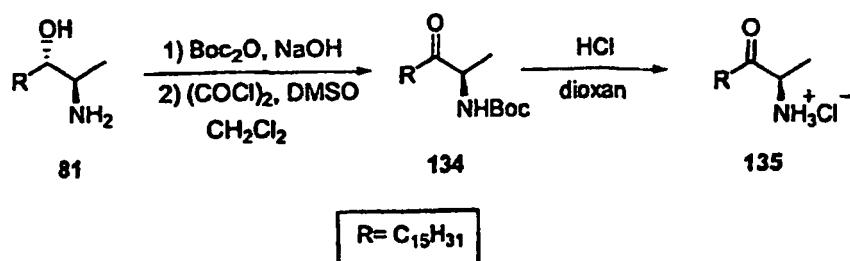
Schema 7

[0042] 3-Ketoderivate von Spisulosin und ihre entsprechenden Oxime können wie in Schema 8 beschrieben hergestellt werden.



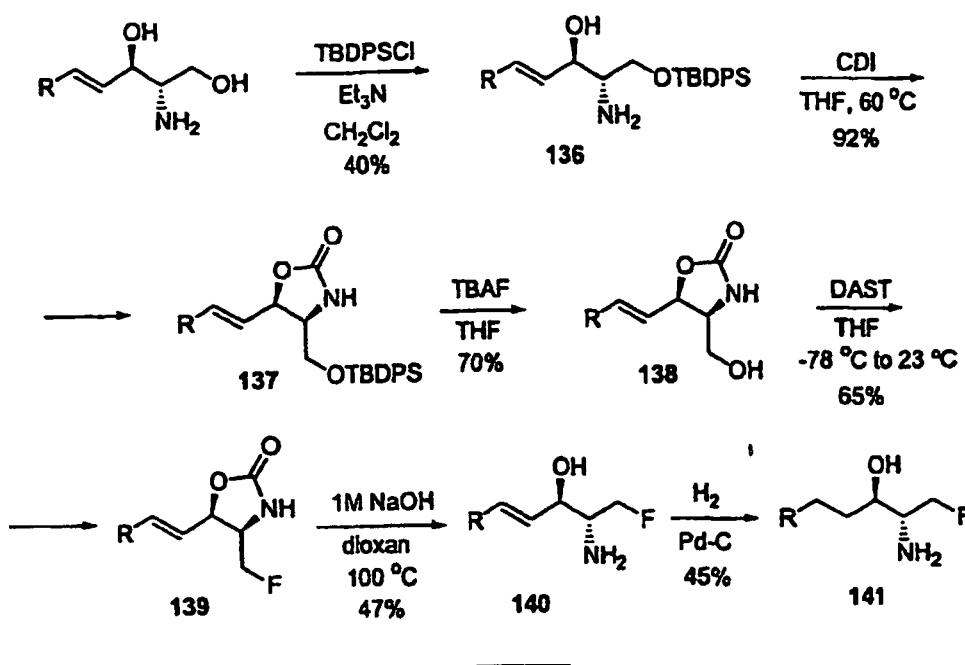
Schema 8

[0043] Die enantiomere Form von Keton 126 wird aus dem entsprechenden Aminoalkohol, wie in Schema 9 angegeben, hergestellt.



Schema 9

[0044] Die Synthese des 1-Fluorderivats von Spisulosin, von D-Erythrosphingosin ausgehend, ist in Schema 10 dargestellt.



Schema 10

TABELLE 1. Cytotoxizität von Spisulosinanalogen (IC50, Molar)

Verbindung	MW	P388	A549	HT29	MEL28	DU145
	285.51		3.50E-09	3.50E-09		
	321.97		1.55E-08	1.55E-08		
	299.53	3,34E-08	3,34E-08	3,34E-08	3,34E-07	3,34E-08
	336.00		2.98E-09	2.98E-09		

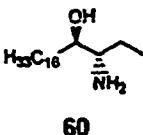
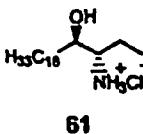
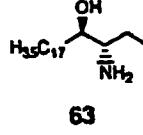
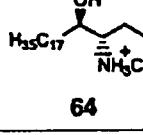
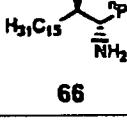
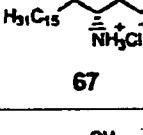
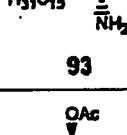
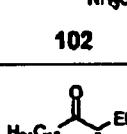
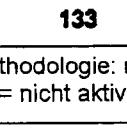
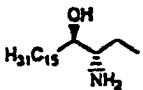
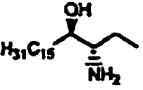
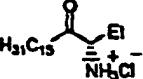
Verbindung	MW	P388	A549	HT29	MEL28	DU145
 60	313.56		3.19E-07	3.19E-07		
 61	350.02		2.86E-08	2.86E-08		
 63	327.59		3.05E-08	3.05E-08		
 64	364.05		2.75E-08	2.75E-08		
 66	313.56		1,59E-07	1,59E-07		
 67	350.02		2.86E-08	2.86E-08		
 93	299.53	3,34E-07	3,34E-07	3,34E-07	3,34E-07	3,34E-07
 102	364.01	2,75E-07	2,75E-07	1,37E-07	2,75E-07	1,37E-07
 133	333.98	2,99E-08	2,99E-08	2,99E-08	2,99E-07	2,99E-08
Methodologie: nach Berjeron et al, Biochem and Bioph. Res. Comm., 1984 121, 3.848-854 NA= nicht aktiv						

TABELLE 2. Cytotoxizität von Spisulosinanalogen (IC50, molar)

Solide Tumore	Linie	
		 57
Blase	5637	7.80E-06
Brust	MX-1	
Dickdarm	HT-29	9.11 E-06
Magen-	Hs746t	
Leber	SK-HEP-1	
NSCL	A549	1.03E-05
Ovarium	SK-OV-3	
Bauchspeicheldrüse	PANC-1	1.86E-07
Rachen	FADU	2.25E-07
Prostata	PC-3	1.02E-05
Prostata	DU-145	7.55E-08
Prostata	LNCAP	6.35E-06
Nieren	786-O	
SCL	NCI-H187	7.29E-06
Retinoblastom	Y-79	9.51 E-06
Melanom	MeI-28	9.4E-06
Fibrosarkom	SW 694	7.57E-06
Chondrosarkom	CHSA	8.94E-06
Osteosarkom	OSA-FH	8.52E-06
Leukämien/Lymphoma	Linie	 57
ALL (promyelozytische Leukämie)	HL-60	
ALL (akute lymphoblastische)	Molt 3	3.76E-08
CML (chronische myelogene)	K562	
ALL (B-Zellen)	CCRF-SB	
Leukämie (Haarzellen B)	Mo-B	
Leukämie (Plasmazellen)	ARH-77	
Lymphom (T-Zelle)	H9	
Lymphom (kutane T-Zelle)	Hut 78	9.15E-06
Lymphom (undifferenziert)	MC116	NA

Leukämien/Lymphome	Linie	 133
ALL (promyelozytische Leukämie)	HL-60	
ALL (akute lymphoblastische)	Molt 3	5.81E-07
CML (chronische myelogene)	K562	
ALL (B-Zellen)	CCRF-SB	
Leukämie (Haarzellen B)	Mo-B	
Leukämie (Plasmazellen)	ARH-77	
Lymphom (T-Zelle)	H9	5.98E-06
Lymphom (kutane T-Zelle)	Hut 78	
Lymphom (undifferenziert)	MC116	NA
Lymphom (Burkitts B-Zelle)	RAMOS	1.21E-06
Lymphom (histiozytisches)	U-937	NA
Lymphom (B-Zellen)	CCRF-SB	
Lymphom (B-Zellen)	MoB	
Lymphom (Burkitts aszites)	P3HR1	
Methodologie: MTS. 4-Parameterkurvenpassung mit SoftMax. Die Werte sind molare Werte. NA=nicht aktiv.		

ABSCHNITT BEZÜGLICH DER VERSUCHE

ALLGEMEINE VORGEHENSWEISEN

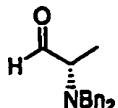
[0045] Alle Lösungsmittel waren analysenrein (bei den Aufarbeitungen verwendet) oder von HPLC-Qualität (als Reaktion- und/oder als Reinigungslösung verwendet). Wasserfreie Lösungsmittel wurden direkt wie vom Hersteller geliefert verwendet. Alle anderen Reagenzien waren handelsübliche Verbindungen der höchsten verfügbaren Reinheit. Alle Aminosäuren und ihre Derivate, die als Ausgangsmaterialien verwendet wurden, waren im Handel erhältlich. Die Verbindungen 1 und 39 waren in der internationalen Patentschrift WO 99/52521 beschrieben. Die analytische Dünnschichtchromatographie (TLC) wurde auf mit Fluoreszenzindikator vorbeschichteten Kieselgelaluminiumplatten (60, F254) von Merck durchgeführt. Das Sichtbarmachen erfolgte unter Anwendung von Ultraviolettsicht (254 nm), Phosphomolybdänsäure (7 Gew./Vol.-%) in 95% Ethanol. Die Protonen- und magnetischen Resonanzkohlenstoffspektren (¹H, ¹³C-NMR) wurden auf einem Varian-300-(300 MHz)Fourier-Transformationsspektrometer aufgezeichnet und die chemischen Verschiebungen wurden in Teilen pro Million (ppm) mit Berg auf CHCl₃ als innere Lösung (7,26 ppm für ¹H und 77,0 für ¹³C) ausgedrückt. Die Multiplizitäten werden als Singulett (s), Dublett (d), Dublett von Dubletten (dd), Dublett von Tripletten (dt), Triplet (t), Quartett (q), Quintett (quint), Multiplett (m) und breites Singulett (br s) bezeichnet. Elektrosprühionisationsmassenspektren (ESI-MS) wurden auf einem Hewlett Packard-MSD der Serie 1100 erhalten. Die Flashsäulenchromatographie wurde auf Kieselgel 60 (240400 Maschen) von E. Merck unter Anwendung der unter den einzelnen Versuchen angegebenen Lösungsmittelsysteme durchgeführt.

BEISPIELE

[0046] Veranschaulichende Beispiele der Synthese erfindungsgemäßer Spisulosinderivate, einschließlich Verbindungen, sind wie folgt:

BEISPIEL 1

(S)-2-(N,N-Dibenzylamino)-propionaldehyd, 4.



[0047] Einer kalten (-78°C) Lösung von $(\text{COCl})_2$ (2M in CH_2Cl , 2,47 ml, 4,94 mMol) in CH_2C_{12} (8 ml) wurde DMSO (0,70 ml, 9,89 mMol) tropfenweise hinzugegeben. Nach 15 min langem Rühren bei -78°C wurde eine Lösung von (S)-2-(N,N-Dibenzylamino)-1-propanol (1,01 g, 3,96 mMol) in CH_2Cl_2 (10 ml) tropfenweise hinzugegeben. Die Mischung wurde 1 h lang bei -78°C gerührt und dann wurde Et_3N (2,76 ml, 19,78 mMol) hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde auf 0°C erwärmt und 15 min lang gerührt, gefolgt vom Zusetzen von NH_4Cl (25 ml, gesättigt, wässrig). Das Rohprodukt wurde mit CH_2Cl_2 (3×25 ml) extrahiert, nacheinander mit NaHCO_3 (50 ml, gesättigt, wässrig) und Sole (50 ml) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und unter Vakuum konzentriert. Aldehyd 4 wurde als gelbes Öl erhalten und ohne weitere Reinigung verwendet (928 mg, Ausbeute: 93%).

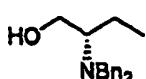
R_f 0,57 (Hexan/EtOAc 5:1);

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,18 (d, 3H, $J = 6,7$ Hz), 3,33 (q, 1H, $J = 6,7$ Hz), 3,57 (d, 2H, $J = 13,8$ Hz), 3,74 (d, 2H, $J = 13,6$ Hz), 7,23–7,42 (m, 10H), 9,73 (s, 1H);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 6,8, 54,9, 62,8, 127,3, 128,4, 128,8, 139,0, 204,5.

BEISPIEL 2

(S)-2-(N,N-Dibenzylamino)-1-butanol, 5.



[0048] Einer Lösung von (S)-2-Amino-1-butanol (1,0 ml, 10,58 mMol) in MeOH (20 ml) wurden BnBr (5,0 ml, 42,32 mMol) und K_2CO_3 (5,85 g, 42,32 mMol) hinzugegeben. Die Mischung wurde 5 h lang bei 60°C gerührt und dann auf Raumtemperatur abgekühlt und filtriert, wobei der Feststoff mit EtOAc gewaschen wurde. Die Filtrate wurden unter Vakuum konzentriert und der Rückstand durch Säulenchromatographie auf Siliciumdioxid (100% Hexan zu Hexan/EtOAc 5:1) gereinigt, um Alkohol 5 als weißen Feststoff zu erhalten (2,7 g, Ausbeute: 95%).

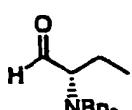
R_f 0,26 (Hexan/EtOAc 5:1);

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0,98 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz), 1,25–1,37 (m, 1H), 1,79–1,89 (m, 1H), 2,74–2,83 (m, 1H), 3,31 (br s, 1H), 3,45–3,52 (m, 1H), 3,50 (d, 2H, $J = 13,1$ Hz), 3,55–3,65 (m, 1H), 3,88 (d, 2H, $J = 13,3$ Hz), 7,26–7,41 (m, 10H);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 11,6, 17,8, 53,0, 60,4, 127,0, 128,3, 128,8, 139,3.

BEISPIEL 3

(S)-2-(N,N-Dibenzylamino)-butyraldehyd, 6.



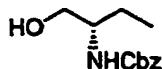
[0049] Der Methode von Beispiel 1 gemäß wurde aus Alkohol 5 (1,0 g, 3,7 mMol) Aldehyd 6 als gelbes Öl erhalten und ohne weitere Reinigung verwendet (1,0 g, Ausbeute: 100%).

R_f 0,73 (Hexan/Et₂O 1:1)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0,97 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz), 1,64–1,85 (m, 2H), 3,08 (t, 1H, $J = 6,8$ Hz), 3,72 (d, 2H, $J = 13,6$ Hz), 3,80 (d, 2H, $J = 13,8$ Hz), 7,22–7,39 (m, 10H), 9,73 (s, 1H).

BEISPIEL 4

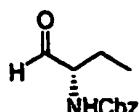
(S)-2-(N-Benzylloxycarbonylamino)-1-butanol, 7.



[0050] Einer kalten (0°C) Lösung von (S)-2-Amino-1-butanol (2,0 g, 22,5 mMol) in Aceton/H₂O 1:1 (50 ml) wurden Na₂CO₃ (8,7 g, 81,9 mMol) und BnOCOCl (5,8 g, 33,8 mMol) hinzugegeben. Nach 1 h langem Rühren bei 0°C wurde der Feststoff abfiltriert und mit Aceton (2 × 30 ml) gewaschen. Die Filtrate wurden unter Vakuum konzentriert und der Rückstand durch Säulenchromatographie auf Siliciumdioxid (100% CH₂Cl₂ zu CH₂Cl₂/MeOH 20:1) gereinigt, um Alkohol 7 als weißen Feststoff zu erhalten (2,14 g, Ausbeute: 43%).

BEISPIEL 6

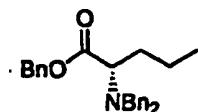
(S)-2-(N-Benzylloxycarbonylamino)-butyraldehyd, 8.



[0051] Der Methode von Beispiel 1 gemäß wurde aus Alkohol 7 (750 mg, 3,4 mMol) Aldehyd 8 als gelbes Öl erhalten und ohne weitere Reinigung verwendet (700 mg, Ausbeute: 94%).
R_f 0,31 (MeOH/CH₂Cl₂ 3:1).

BEISPIEL 6

Benzyl-(s)-2-(N,N-dibenzylamino)-pentanoat, 9.



[0052] Einer Lösung von L-Norvalin (685 mg, 5,85 mMol) in MeCN (15 ml) wurden BnBr (3,48 ml, 29,24 mMol) und K₂CO₃ (4,04 g, 29,24 mMol) hinzugegeben. Die Mischung wurde 9 h lang bei 60°C gerührt und dann auf Raumtemperatur abgekühlt und filtriert, wobei der Feststoff mit EtOAc gewaschen wurde. Die Filtrate wurden unter Vakuum konzentriert und der Rückstand durch Säulenchromatographie auf Siliciumdioxid (100% Hexan zu Hexan/EtOAc 5:1) gereinigt, um Benzylester 9 als farbloses Öl zu erhalten (1,6 g, Ausbeute: 71%).
R_f 0,29 (Hexan/EtOAc 5:1);

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,82 (t, 3H, J = 7,4 Hz), 1,25–1,40 (m, 1H), 1,45–1,60 (m, 1H), 1,70–1,85 (m, 2H), 3,42 (dd, 1H, J = 8,2, 6,7 Hz), 3,55 (d, 2H, J = 13,9 Hz), 3,96 (d, 2H, J = 13,9 Hz), 5,18 (d, 1H, J = 12,3 Hz), 5,30 (d, 1H, J = 12,3 Hz), 7,25–7,45 (m, 15H);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 13,7, 19,3, 31,6, 54,4, 60,5, 65,8, 126,8, 128,1, 128,2, 128,4, 128,5, 128,8, 136,1, 139,7, 173,0.

BEISPIEL 7

(S)-2-N,N-Dibenzylamino)-1-pentanol, 10.

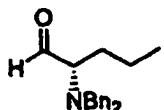


[0053] Einer kalten (0°C) Suspension von LiAlH₄ (184 mg, 4,84 mMol) in THF (10 ml) wurde eine Lösung von Ester 9 (375 mg, 0,97 mMol) in THF (2,5 ml) hinzugegeben. Die Mischung wurde 2 h lang bei 0°C gerührt und dann durch tropfenweise Zugabe von EtOH (3 ml) abgeschräkt. Na-K-Tartratlösung (10% wässrig, 30 ml) wurde hinzugegeben und das Rohprodukt mit EtOAc (3 × 30 ml) extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet, im Vakuum konzentriert und durch Säulenchromatographie auf Siliciumdioxid (Hexan/EtOAc 5:1) gereinigt, um Alkohol 10 als farbloses Öl zu erhalten (170 mg, Ausbeute: 62%).
R_f 0,31 (Hexan/EtOAc 5:1);

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,97 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 1,17–1,42 (m, 3H), 1,71–1,76 (m, 1H), 2,80–2,86 (m, 1H), 3,25 (br s, 1H), 3,41–3,56 (m, 2H), 3,44 (d, 2H, J = 13,3 Hz), 3,85 (d, 2H, J = 13,3 Hz), 7,24–7,37 (m, 10H);
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 14,3, 20,3, 27,2, 53,1, 58,7, 60,8, 127,1, 128,4, 129,0, 139,3.

BEISPIEL 8

(S)-2-(N,N-Dibenzylamino)pentanal, 11.



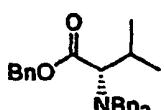
[0054] Der Methode von Beispiel 1 gemäß wurde aus Alkohol 10 (163 mg, 0,58 mMol) Aldehyd 11 als gelbes Öl erhalten und ohne weitere Reinigung verwendet (140 g, Ausbeute: 87%).

R_f 0,73 (Hexan/EtOAc 10:1);

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,89 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,34–1,44 (m, 2H), 1,60–1,76 (m, 2H), 3,17 (t, 1H, J = 6,7 Hz), 3,73 (d, 2H, J = 13,8 Hz), 3,81 (d, 2H, J = 13,8 Hz), 7,23–7,40 (m, 10H), 9,74 (s, 1H).

BEISPIEL 9

Benzyl-(S)-2-N,N-dibenzylamino)-3-methylbutyrate, 12.



[0055] Der Methode von Beispiel 6 gemäß wurde aus L-Valin (927 mg, 7,91 mMol) Benzylester 12 als farbloses Öl erhalten (2,58 g, Ausbeute: 84%).

R_f 0,31 (Hexan/EtOAc 10:1);

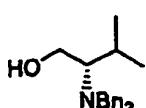
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,86 (d, 3H, J = 6,4 Hz), 1,11 (d, 3H, J = 6,5 Hz), 2,20–2,35 (m, 1H), 3,02 (d, 1H, J = 10,7 Hz), 3,39 (d, 2H, J = 13,9 Hz), 4,07 (d, 2H, J = 13,9 Hz), 5,25 (d, 1H, J = 12,3 Hz), 5,39 (d, 1H, J = 12,1 Hz), 7,27–7,54 (m, 15H);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 19,5, 19,9, 27,2, 54,5, 65,6, 68,0, 126,9, 128,2, 128,3, 128,5, 128,6, 128,7, 136,1, 139,4, 171,8;

ESMS für C₂₆H₃₀NO₂ (M+H) berechnet 388,2, gefunden 388,2.

BEISPIEL 10

(S)-2-(N,N-Dibenzylamino)-3-methyl-1-butanol, 13.



[0056] Der Methode von Beispiel 7 gemäß wurde aus Ester 12 (2,3 g, 5,93 mMol) Alkohol 13 als farbloses Öl erhalten (1,55 g, Ausbeute: 92%).

R_f 0,24 (Hexan/EtOAc 10:1);

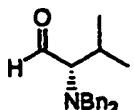
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,97 (dd, 3H, J = 6,5, 1,2 Hz), 1,17 (dd, 3H, J = 6,7, 1,2 Hz), 2,05–2,12 (m, 1H), 2,52–2,60 (m, 1H), 3,05 (br s, 1H), 3,47 (td, 1H, J = 10,2, 1,3 Hz), 3,61 (br d, 1H, J = 10,1 Hz), 3,71 (d, 2H, J = 13,3 Hz), 3,91 (d, 2H, 13,3 Hz), 7,23–7,36 (m, 10H);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 20,1, 22,6, 27,5, 54,1, 59,1, 64,6, 127,1, 128,4, 129,1, 139,6;

ESMS für C₁₉H₂₆NO (M+H) berechnet 284,2, gefunden 284,2.

BEISPIEL 11

(S)-2-(N,N-Dibenzylamino)-3-methylbutyraldehyd, 14.



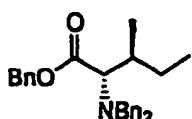
[0057] Der Methode von Beispiel 1 gemäß wurde aus Alkohol 13 (450 mg, 1,59 mMol) Aldehyd 14 als gelbes Öl erhalten und ohne weitere Reinigung verwendet (447 mg, Ausbeute: 100%).

R_f 0,57 (Hexan/EtOAc 5:1);

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0,87 (d, 3H, J = 6,5 Hz), 1,08 (d, 3H, J = 6,5 Hz), 2,25–2,32 (m, 1H), 2,72 (dd, 1H, J = 10,2, 3,7 Hz), 3,70 (d, 2H, J = 13,6 Hz), 4,02 (d, 2H, J = 13,8 Hz), 7,24–7,38 (m, 10H), 9,85 (d, 1H, J = 3,5 Hz).

BEISPIEL 12

Benzyl(2S,3S)-2-(N,N-dibenzylamino)-3-methylpentanoat, 15.



[0058] Der Methode des Beispiels 6 gemäß wurde aus L-Isoleucin (1,0 g, 7,6 mMol) Benzylester 15 als farbloses Öl erhalten (2,4 g, Ausbeute: 80%).

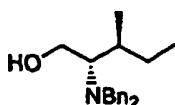
R_f 0,62 (Hexan/EtOAc 20:1);

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0,71–0,79 (m, 6H), 1,09–1,21 (m, 1H), 1,82–2,01 (m, 2H), 3,02 (d, 1H, J = 6,5 Hz), 3,23 (d, 2H, J = 9,5 Hz), 3,89 (d, 2H, J = 9,5 Hz), 5,15 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 5,24 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,11–7,46 (m, 15H);

ESMS für $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{NO}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) berechnet 402,2, gefunden 402,5.

BEISPIEL 13:

(2S,3S)-2-(N,N-Debenzylamino)-3-methyl-1-pentanol, 16.



[0059] Der Methode des Beispiels 7 gemäß wurde aus Ester 15 (0,50 g, 1,23 mMol) Alkohol 16 als farbloses Öl erhalten (0,36 g, Ausbeute 99%).

R_f 0,43 (Hexan/EtOAc 9:1);

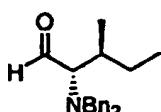
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0,92–0,99 (m, 6H), 1,13–1,18 (m, 1H), 1,63–1,67 (m, 1H), 1,88–1,97 (m, 1H), 2,63–2,67 (m, 1H), 3,45 (d, 2H, J = 6,5 Hz), 3,49 (d, 2H, J = 9,5 Hz), 3,88 (d, 2H, J = 9,5 Hz), 7,18–7,42 (m, 10H);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 11,4, 15,8, 28,2, 32,7, 53,9, 58,7, 62,7, 127,0, 128,3, 129,0, 139,7;

ESMS für $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{NO}$ ($\text{M}+\text{H}$) berechnet 298,4, gefunden 298,4.

BEISPIEL 14

(2S,3S)-2-(N,N-Dibenzylamino)-3-methylpentanal, 17.



[0060] Der Methode des Beispiels 1 gemäß wurde aus Alkohol 16 (479 g, 1,61 mMol) Aldehyd 17 als gelbes Öl erhalten und ohne weitere Reinigung verwendet (470 mg, Ausbeute 98%).

R_f 0,71 (Hexan/EtOAc 9:1);

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0,78–0,82 (m, 6H), 1,13–1,20 (m, 1H), 1,80–1,85 (m, 1H), 2,02–2,10 (m, 1H), 2,71 (dd, 1H, J = 7,8, 3,5 Hz), 3,61 (d, 2H, J = 11,8 Hz), 3,99 (d, 2H, J = 11,8 Hz), 7,15–7,29 (m, 10H), 9,77 (d, 1H, J = 2,0 Hz).

BEISPIEL 15:

Benzyl(S-3-(4'-benzyloxyphenyl)-2-(N,N-dibenzylamino)-propionat, 18.



[0061] Der Methode des Beispiels 6 gemäß wurde aus L-Tyrosin (1,49 g, 8,22 mMol) Ester 18 als farbloses Öl erhalten (2,10 g, Ausbeute 47%).

R_f 0,25 (Hexan/EtOAc 10:1);

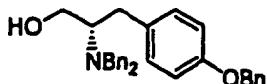
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3,06 (dd, 1H, J = 14,0, 8,1 Hz), 3,20 (dd, 1H, J = 14,0, 7,6 Hz), 3,65 (d, 2H, J = 13,9 Hz), 3,79 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 4,04 (d, 2H, J = 13,9 Hz), 5,15 (s, 2H), 5,22 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 5,33 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 6,94 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,03 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,26–7,57 (m, 20H);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 34,7, 54,3, 62,5, 65,9, 69,9, 102,1, 114,5, 126,8, 127,4, 127,8, 128,1, 128,2, 128,4, 128,5, 128,5, 128,6, 130,3, 135,9, 137,1, 139,2, 157,3, 172,1;

ESMS für C₃₇H₃₆NO₃ (M+H) berechnet 542,3, gefunden 542,3.

BEISPIEL 16:

(S)-3-(4'-Benzylxyphenyl)-2-(N,N-dibenzylamino)-1-propanol, 19.



[0062] Der Methode des Beispiels 7 gemäß wurde aus Ester 18 (1,90 g, 3,51 mMol) Alkohol 19 als farbloses Öl erhalten (1,20 g, Ausbeute 78%).

R_f 0,15 (Hexan/EtOAc 5:1);

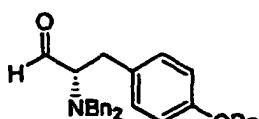
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2,45 (dd, 1H, J = 14,6, 10,7 Hz), 3,05–3,15 (m, 3H), 3,44 (br s, 1H), 3,52–3,60 (m, 1H), 3,55 (d, 2H, J = 13,3 Hz), 3,98 (d, 2H, J = 13,3 Hz), 5,10 (s, 2H), 6,97 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 7,08 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,29–7,52 (m, 15H);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 30,8, 53,1, 60,3, 60,8, 69,9, 114,9, 127,2, 127,3, 127,8, 128,4, 128,5, 128,9, 129,8, 131,3, 137,0, 139,1, 157,2;

ESMS für C₃₀H₃₂NO₂ (M+H) berechnet 438,2, gefunden 438,3.

BEISPIEL 17:

(S)-2-(N,N-Dibenzylamino)-3-(4'-benzyloxyphenyl)-propionaldehyd, 20.



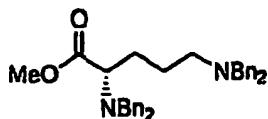
[0063] Der Methode des Beispiels 1 gemäß wurde aus Alkohol 19 (600 g, 1,37 mMol) Aldehyd 20 als gelbes Öl erhalten und ohne weitere Reinigung verwendet (597 mg, Ausbeute 100%).

R_f 0,38 (Hexan/EtOAc 5:1);

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2,89 (dd, 1H, J = 14,1, 6,1 Hz), 3,09 (dd, 1H, J = 14,1, 7,2 Hz), 3,51 (t, 1H, J = 6,8 Hz), 3,67 (d, 2H, J = 13,8 Hz), 3,82 (d, 2H, J = 13,8 Hz), 5,06 (s, 2H), 6,88 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,06 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 7,22–7,45 (m, 15H), 9,72 (s, 1H).

BEISPIEL 18:

Methyl(S)-2,5-bis-(N,N-dibenzylamino)-pentanoat, 21.



[0064] Der Methode des Beispiels 6 gemäß wurde aus L-Ornitinmethylester (1,20 g, 5,48 mMol) Ester 21 als farbloses Öl erhalten (2,18 g, Ausbeute 79%).

R_f 0,27 (Hexan/EtOAc 5:1);

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,50–1,60 (m, 1H), 1,75–1,90 (m, 3H), 2,41 (t, 2H, J = 6,7 Hz), 3,36 (t, 1H, J = 7,3 Hz), 3,55 (d, 2H, J = 13,8 Hz), 3,63 (d, 2H, J = 13,9 Hz), 3,65 (d, 2H, J = 13,6 Hz), 3,84 (s, 3H), 4,02 (d, 2H, J = 13,8 Hz), 7,29–7,45 (m, 20H);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 23,6, 27,2, 50,8, 52,9, 54,5, 58,2, 60,6, 126,7, 126,9, 128,0, 128,1, 128,7, 128,8, 139,6, 139,7, 173,4;

ESMS für $\text{C}_{34}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) berechnet 507,3, gefunden 507,3.

BEISPIEL 19:

(S)-2,5-Bis-(N,N-dibenzylamino)-1-pentanol, 22.



[0065] Der Methode des Beispiels 7 gemäß wurde aus Ester 21 (1,75 g, 3,45 mMol) Alkohol 22 als farbloses Öl erhalten (1,50 g, Ausbeute 91%).

R_f 0,27 (Hexan/EtOAc 5:1);

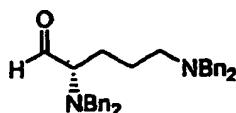
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,25–1,35 (m, 1H), 1,53–1,63 (m, 2H), 1,78–1,89 (m, 1H), 2,60 (t, 2H, J = 6,8 Hz), 2,83–2,93 (m, 1H), 3,35 (br s, 1H), 3,53 (d, 2H, J = 13,3 Hz), 3,54–3,64 (m, 2H), 3,70 (d, 2H, J = 13,6 Hz), 3,76 (d, 2H, J = 13,8 Hz), 3,93 (d, 2H, J = 13,3 Hz), 7,36–7,59 (m, 20H);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 22,7, 24,6, 53,0, 53,6, 58,4, 58,9, 60,7, 126,7, 127,0, 128,0, 128,2, 128,6, 128,8, 139,2, 139,6;

ESMS für $\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$) berechnet 479,3, gefunden 479,3.

BEISPIEL 20:

(S)-2,5-BiS(N,N-dibenzylamino)-pentanal, 23.



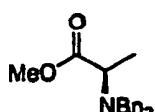
[0066] Der Methode des Beispiels 1 gemäß wurde aus Alkohol 22 (505 mg, 1,05 mMol) Aldehyd 23 als gelbes Öl erhalten und ohne weitere Reinigung verwendet (503 mg, Ausbeute 100%).

R_f 0,57 (Hexan/EtOAc 5:1),

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,30–1,40 (m, 1H), 1,55–1,70 (m, 2H), 1,75–1,85 (m, 1H), 2,35–2,45 (m, 2H), 3,02–3,08 (m, 1H), 3,52 (d, 2H, J = 13,6 Hz), 3,62 (d, 2H, J = 13,6 Hz), 3,71 (d, 2H, J = 13,8 Hz), 3,81 (d, 2H, J = 13,8 Hz), 7,28–7,41 (m, 20H), 9,69 (s, 1H).

BEISPIEL 21:

Methyl(R)-2-(N,N-dibenzylamino)-propionat, 24.



[0067] Der Methode des Beispiels 6 gemäß wurde aus D-Alaninmethylester (536 mg, 3,84 mMol) Ester 24

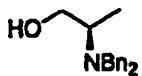
als farbloses Öl erhalten (625 mg, Ausbeute 57%).

R_f 0,40 (Hexan/EtOAc 10:1);

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,35 (d, 3H, J = 7,1 Hz), 3,53 (q, 1H, J = 7,0 Hz), 3,65 (d, 2H, J = 13,8 Hz), 3,75 (s, 3H), 3,85 (d, 2H, J = 13,8 Hz), 7,22–7,42 (m, 10H).

BEISPIEL 22:

(R)-2-(N,N-Dibenzylamino)-1-propanol, 25.



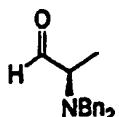
[0068] Der Methode des Beispiels 7 gemäß wurde aus Ester 24 (625 mg, 2,20 mMol) Alkohol 25 als farbloses Öl erhalten (450 mg, Ausbeute 80%).

R_f 0,21 (Hexan/EtOAc 5:1);

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0,98 (d, 3H, J = 7,1 Hz), 2,95–3,05 (m, 1H), 3,13 (br s, 1H), 3,35 (d, 2H, J = 13,8 Hz), 3,40–3,55 (m, 2H), 3,81 (d, 2H, J = 13,8 Hz), 7,19–7,41 (m, 10H).

BEISPIEL 23:

(R)-2-(N,N-Dibenzylamino)-propionaldehyd, 26.



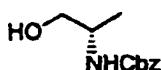
[0069] Der Methode des Beispiels 1 gemäß wurde aus Alkohol 25 (475 mg, 1,86 mMol) Aldehyd 26 als gelbes Öl erhalten und ohne weitere Reinigung verwendet (445 mg, Ausbeute 94%).

R_f 0,57 (Hexan/EtOAc 5:1);

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,18 (t, 3H, J = 6,7 Hz), 3,33 (q, 1H, J = 6,7 Hz), 3,57 (d, 2H, J = 13,8 Hz), 3,74 (d, 2H, J = 13,6 Hz), 7,23–7,42 (m, 10H), 9,73 (s, 1H).

BEISPIEL 24:

(S)-2-(N-Benzylloxycarbonylamino)-1-propanol, 27.

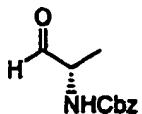


[0070] Einer kalten (-15°C) Lösung von N-Cbz-L-Alanin (1,0 g, 4,5 mMol) in THF (15 ml) wurden Et_3N (360 mg, 4,5 mMol) und i-BuOCOCl (610 mg, 4,5 mMol) hinzugegeben. Nach 20 min langem Rühren bei Raumtemperatur wurde das feste $\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HCl}$ abfiltriert und mit THF gewaschen. Die Filtrate wurden auf -15°C gekühlt und eine Lösung von NaBH_4 (260 mg, 6,75 mMol) in H_2O (10 ml) wurde hinzugegeben. Nach 1 h wurde die Reaktionsmischung mit H_2O (70 ml) abgeschreckt und das THF unter Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde mit EtOAc (3×30 ml) extrahiert, mit Sole (100 ml) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und unter Vakuum konzentriert, um Alkohol 27 als weißen Feststoff zu erhalten (780 mg, Ausbeute: 82%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1,15 (d, 3H, J = 6,8 Hz), 2,75–2,80 (m, 2H), 3,45–3,55 (m, 1H), 3,60–3,65 (m, 1H), 3,80–3,85 (m, 1H), 5,09 (s, 2H), 7,30–7,35 (m, 5H).

BEISPIEL 25

(S)-2-(N-Benzylloxycarbonylamino)propionaldehyd, 28.

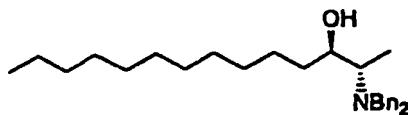


[0071] Der Methode des Beispiels 1 gemäß wurde aus Alkohol 27 (750 mg, 3,6 mMol) Aldehyd 28 als gelbes Öl erhalten und ohne weitere Reinigung verwendet (680 mg, Ausbeute 92%).

R_f 0,31 (MeOH/CH₂Cl₂ 3:1);

BEISPIEL 26:

(2S,3R)-2-(N,N-Dibenzylamino)-3-tetradecanol, 29.



[0072] Einer Aufschämmung von Mg (155 mg, 6,38 mMol) und einigen wenigen Kristallen von I₂ in THF (3,1 ml) wurde eine aliquote Menge von 1-Bromundecan (0,25 ml, 1,12 mMol) hinzugegeben und die Mischung wurde bei 60°C gerührt, bis die rote Farbe der Lösung verschwand. Dann wurde der Rest von 1-Bromundecan (0,46 ml, 2,07 mMol) hinzugegeben und die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur 1 h lang gerührt. Die Grignard-Lösung, die sich daraus gebildet hatte, wurde auf 0°C abgekühlt und eine Lösung von Aldehyd 4 (323,5 mg, 1,28 mMol) in THF (1,6 ml) wurde durch eine Kanüle hinzugegeben. Nach dem Rühren bei Raumtemperatur über Nacht wurde die Reaktionsmischung mit HCl (3N, 10 ml) abgeschreckt, mit EtOAc (3 × 10 ml) extrahiert, nacheinander mit NaHCO₃ (20 ml, gesättigt, wässrig) und Sole (20 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und unter Vakuum konzentriert. Das rohe Produkt wurde durch Säulenchromatographie auf Siliciumdioxid (100% Hexan, Hexan/EtOAc 10:1) gereinigt, um eine Mischung von Diastereoisomeren zu erhalten. Die weitere Reinigung durch HPLC auf Siliciumdioxid (95:5 bis 80:20 Hexan/MTBE) ergab reinen Antialkohol 29 als farbloses Öl (205 mg, Ausbeute: 39%).

 R_f 0,50 (Hexan/EtOAc 5:1);

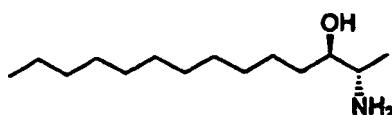
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,92 (t, 3H, J = 6,9 Hz), 1,13 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 1,20–1,40 (m, 18H), 1,65–1,80 (m, 2H), 1,87 (br s, 1H), 2,74 (quint, 1H, J = 6,7 Hz), 3,49 (d, 2H, J = 13,9 Hz), 3,57–3,65 (m, 1H), 3,79 (d, 2H, J = 13,8 Hz), 7,22–7,38 (m, 10H);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 8,6, 14,1, 22,7, 25,9, 29,3, 29,6, 29,6, 29,7, 31,9, 34,3, 54,8, 57,3, 73,7, 126,9, 128,2, 128,8, 140,2;

ESMS für C₂₈H₄₄NO (M+H) berechnet 410,3, gefunden 410,6.

BEISPIEL 27

(2S,3R)-2-Amino-3-tetradecanol, 30.



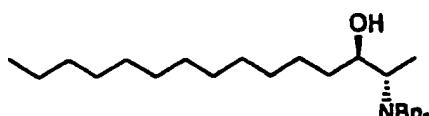
[0073] Einer Lösung von N,N-Dibenzylamin 29 (182 mg, 0,44 mMol) in MeOH (4,5 ml) wurde bei Raumtemperatur Pd(OH)₂-C (20 Gew.-%, 24 mg, 0,04 mMol) hinzugegeben. Die Mischung wurde mit einem Strom von trockenem Ar und daraufhin H₂ gespült. Die Reaktionsmischung wurde unter einer H₂-Atmosphäre (1 atm) über Nacht gerührt. Der Katalysator wurde durch ein Teflonfilter von 0,45 µm in einem Polypropylengehäuse abfiltriert, das Filter wurde mit MeOH (30 ml) gewaschen und das Lösungsmittel wurde unter Vakuum verdampft. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie auf Siliciumdioxid (90:10 CH₂Cl₂/MeOH zu 100% MeOH) gereinigt, um Aminoalkohol 30 als weißen Feststoff zu erhalten (87 mg, Ausbeute 85%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,87 (t, 3H, J = 6,7 Hz), 1,03 (d, 3H, J = 6,5 Hz), 1,20–1,40 (m, 18H), 1,45–1,55 (m, 2H), 2,66 (br s, 3H), 2,95–3,05 (m, 1H), 3,45–3,55 (m, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 14,1, 16,2, 22,7, 26,2, 29,3, 29,6, 29,8, 31,9, 32,5, 50,5, 74,2;

ESMS für C₁₄H₃₂NO (M+H) berechnet 230,2, gefunden 230,4.

BEISPIEL 28

(2S,3R)-2-(N,N-Dibenzylamino)-3-pentadecanol, 31.



[0074] Der Methode des Beispiels 26 gemäß wurde aus Aldehyd 4 (273 mg, 1,08 mMol) und 1-Bromdodecan

(671 mg, 2,69 mMol) Alkohol 31 als farbloses Öl erhalten (195 mg, Ausbeute 43%).

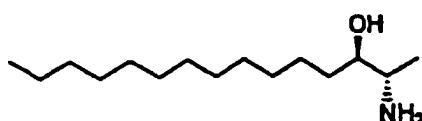
R_f 0,50 (Hexan/EtOAc 5:1);

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,90 (t, 3H, J = 6,9 Hz), 1,12 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 1,20–1,40 (m, 20H), 1,65–1,75 (m, 2H), 1,82 (br s, 1H), 2,73 (quint, 1H, J = 6,7 Hz), 3,48 (d, 2H, J = 13,8 Hz), 3,57–3,65 (m, 1H), 3,78 (d, 2H, J = 13,8 Hz), 7,21–7,37 (m, 10H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 8,6, 14,1, 22,7, 25,9, 29,3, 29,6, 29,6, 29,7, 31,9, 34,3, 54,8, 57,3, 73,7, 126,9, 128,2, 128,8, 140,2;

ESMS für $C_{29}H_{50}NO$ ($M+H$) berechnet 424,4, gefunden 424,7.

BEISPIEL 29

(2S,3R)-2-Amino-3-pentadecanol, 32.



[0075] Der Methode des Beispiels 27 gemäß wurde aus N,N-Dibenzylamin 31 (145 mg, 0,34 mMol) Amino-alkohol 32 als weißen Feststoff erhalten (65 mg, Ausbeute 78%).

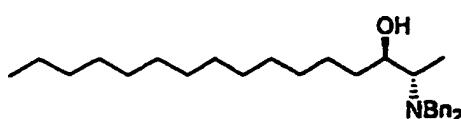
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,87 (t, 3H, J = 6,9 Hz), 1,02 (d, 3H, J = 6,4 Hz), 1,20–1,40 (m, 20H), 1,45–1,55 (m, 2H), 2,38 (br s, 3H), 2,93–3,03 (m, 1H), 3,42–3,52 (m, 1H);

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 14,1, 16,4, 22,7, 26,2, 29,3, 29,6, 29,8, 31,9, 32,5, 50,5, 74,4;

ESMS für $C_{15}H_{34}NO$ ($M+H$) berechnet 244,3, gefunden 244,4.

BEISPIEL 30

(2S,3R)-2-(N,N-Dibenzylamino)-3-hexadecanol, 33.



[0076] Der Methode des Beispiels 26 gemäß wurde aus Aldehyd 4 (332 mg, 1,31 mMol) und 1-Bromtridecan (863 mg, 3,28 mMol) Alkohol 33 als farbloses Öl erhalten (172 mg, Ausbeute 30%) erhalten.

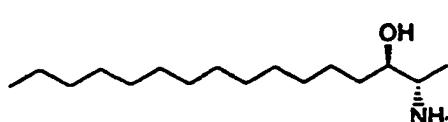
R_f 0,50 (Hexan/EtOAc 5:1), 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,90 (t, 3H, J = 6,9 Hz), 1,12 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 1,20–1,40 (m, 22H), 1,65–1,75 (m, 2H), 1,84 (br s, 1H), 2,73 (quint, 1H, J = 6,5 Hz), 3,49 (d, 2H, J = 13,8 Hz), 3,57–3,65 (m, 1H), 3,78 (d, 2H, J = 13,8 Hz), 7,23–7,38 (m, 10H);

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 8,6, 14,1, 22,7, 25,9, 29,3, 29,6, 29,7, 31,9, 34,3, 54,8, 57,3, 73,6, 126,8, 128,2, 128,7, 140,2;

ESMS für $C_{30}H_{48}NO$ ($M+H$) berechnet 438,4, gefunden 438,7.

BEISPIEL 31

(2S,3R)-2-Amin-3-hexadecanol, 34.



[0077] Der Methode des Beispiels 27 gemäß wurde aus N,N-Dibenzylamin 33 (149 mg, 0,34 mMol) Amino-alkohol 34 als weißen Feststoff erhalten (62 mg, Ausbeute 71%).

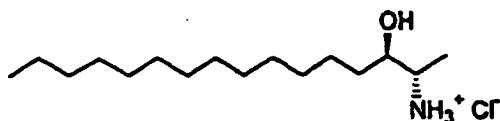
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,87 (t, 3H, J = 7,0 Hz), 1,05 (d, 3H, J = 6,5 Hz), 1,20–1,40 (m, 22H), 1,45–1,55 (m, 2H), 2,95–3,10 (m, 4H), 3,48–3,58 (m, 1H);

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 14,1, 15,9, 22,7, 26,2, 29,3, 29,6, 29,7, 29,7, 31,9, 32,6, 50,6, 73,9;

ESMS für $C_{16}H_{36}NO$ ($M+H$) berechnet 258,3, gefunden 258,5.

BEISPIEL 32

(2S,3R)-2-Amino-3-hexadecanolhydrochlorid, 35.



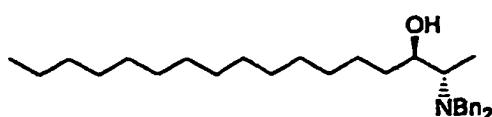
[0078] Einer Lösung von Amin 34 (26 mg, 0,10 mMol) in Dioxan (0,5 ml) wurde eine wasserfreie HCl-Lösung in Dioxan (5,3 M, 0,38 ml, 2,02 mMol) hinzugegeben. Nach 5 h langem Rütteln bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Der so gebildete Feststoff wurde mit Dioxan gewaschen, um Hydrochlorid 35 als weißen Feststoff zu erhalten (19 mg, Ausbeute 64%).

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0,90 (t, 3H, J = 6,7 Hz), 1,21 (d, 3H, J = 6,7 Hz), 1,25–1,40 (m, 22H), 1,45–1,60 (m, 2H), 3,27 (qd, 1H, J = 6,7, 3,0 Hz), 3,65–3,73 (m, 1H);

¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD) δ 12,1, 14,4, 23,7, 27,0, 30,5, 30,6, 30,7, 30,7, 30,8, 33,1, 34,0, 52,6, 71,6; ESMS für C₁₆H₃₅NO (M+Cl) berechnet 258,3, gefunden 258,5.

BEISPIEL 33

(2S,3R)-2-(N,N-Dibenzylamino)-3-heptadecanol, 36.



[0079] Der Methode des Beispiels 26 gemäß wurde aus Aldehyd 4 (309 mg, 1,21 mMol) und 1-Bromtetradekan (1,34 g, 4,84 mMol) Alkohol 36 als farbloses Öl erhalten (270 mg, Ausbeute 49%).

R_f 0,50 (Hexan/EtOAc 5:1);

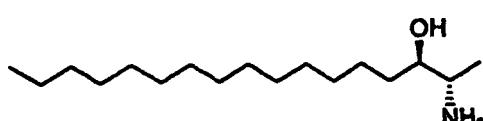
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,91 (t, 3H, J = 6,9 Hz), 1,12 (d, 3H, J = 6,7 Hz), 1,20–1,40 (m, 24H), 1,65–1,75 (m, 2H), 1,85 (br s, 1H), 2,73 (quint, 1H, J = 6,4 Hz), 3,49 (d, 2H, J = 13,9 Hz), 3,57–3,65 (m, 1H), 3,78 (d, 2H, J = 13,8 Hz), 7,21–7,38 (m, 10H);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 8,6, 14,1, 22,7, 25,9, 29,3, 29,6, 29,7, 31,9, 34,4, 54,8, 57,3, 73,6, 126,9, 128,2, 128,8, 140,2;

ESMS für C₃₁H₅₀NO (M+H) berechnet 452,4, gefunden 452,5.

BEISPIEL 34

2S,3R)-2-Amino-3-heptadecanol, 37.



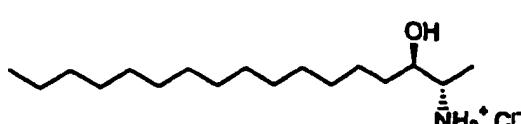
[0080] Der Methode des Beispiels 27 gemäß wurde aus N,N-Dibenzylamin 36 (182 mg, 0,40 mMol) Aminoalkohol 37 als weißen Feststoff erhalten (81 mg, Ausbeute 74%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,88 (t, 3H, J = 7,0 Hz), 1,02 (d, 3H, J = 6,5 Hz), 1,20–1,40 (m, 24H), 1,45–1,55 (m, 2H), 1,85 (br s, 3H), 2,94–3,04 (m, 1H), 3,42–3,52 (m, 1H);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 14,1, 16,3, 22,7, 26,2, 29,3, 29,7, 31,9, 32,5, 50,4, 74,2;

ESMS für C₁₇H₃₈NO (M+H) berechnet 272,3, gefunden 272,3.

BEISPIEL 35 (2S,3R)-2-Amino-3-heptadecanolhydrochlorid, 38.

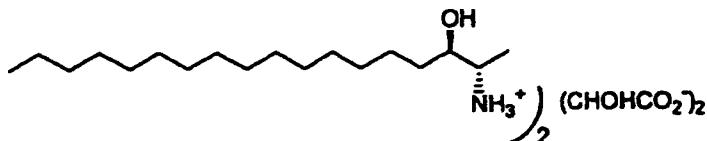


[0081] Der Methode des Beispiels 32 gemäß wurde aus Aminoalkohol 37 (50 mg, 0,18 mMol) Hydrochlorid 38 als weißen Feststoff erhalten (41 mg, Ausbeute 73%).

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD δ 0,80 (t, 3H, J = 6,8 Hz), 1,22 (d, 3H, J = 6,8 Hz), 1,21–1,40 (m, 24H), 1,41–1,51 (m, 2H), 3,22–3,31 (m, 1H), 3,63–3,74 (m, 1H).

BEISPIEL 36

Bis-((2S,3R)-2-ammonium-3-octadecanol)-L-tartrat, 40.



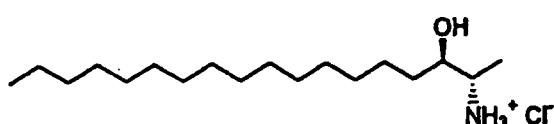
[0082] Einer Lösung von Aminoalkohol 1 (63 mg, 0,221 mMol) in MeOH (1,1 ml) bei Raumtemperatur wurde L-Weinsäure (66 mg, 0,442 mMol) hinzugegeben. Nach 16 h langem Rühren wurde das Lösungsmittel unter Vakuum verdampft. Der so gebildete Feststoff wurde mit H₂O gewaschen und unter Vakuum 8 h lang getrocknet, um Tartrat 40 als weißen Feststoff zu erhalten (53 mg, Ausbeute 67%).

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD δ 0,90 (t, 3H, J = 6,7 Hz), 1,21 (d, 3H, J = 6,7 Hz), 1,25–1,40 (m, 26H), 1,40–1,55 (m, 2H), 3,26 (qd, 1H, J = 6,7, 3,0 Hz), 3,62–3,72 (m, 1H), 4,43 (d, 21–1, J = 1,8 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD δ 12,0, 14,4, 23,7, 27,0, 30,5, 30,8, 33,1, 34,0, 52,6, 71,7, 73,9;

ESMS für C₁₈H₄₀NO (M-CHOHCO₂) berechnet 286,3, gefunden 286,2.

BEISPIEL 37

(2S,3R)-2-Amino-3-octadecanolhydrochlorid, 41.



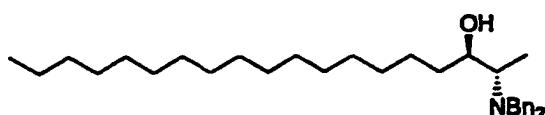
[0083] Der Methode des Beispiels 32 gemäß wurde aus Aminoalkohol 1 (52,5 mg, 0,184 mMol) Hydrochlorid 41 als weißen Feststoff erhalten (52 mg, Ausbeute 88%).

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD δ 0,90 (t, 3H, J = 6,7 Hz), 1,21 (d, 3H, J = 6,7 Hz), 1,25–1,40 (m, 26H), 1,40–1,55 (m, 2H), 3,26 (qd, 1H, J = 6,7, 3,0 Hz), 3,62–3,72 (m, 1H);

¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD δ 12,1, 14,5, 23,7, 27,0, 30,5, 30,7, 30,7, 30,8, 33,1, 34,0, 52,6, 71,6; ESMS für C₁₈H₄₀NO (M-Cl) berechnet 286,3, gefunden 286,2.

BEISPIEL 38

(2S,3R)-2-(N,N-Dibenzylamino)-3-nonadecanol, 42.



[0084] Der Methode des Beispiels 26 gemäß wurde aus Aldehyd 4 (294 mg, 1,16 mMol) und 1-Bromhexadecan (1,42 g, 4,64 mMol) Alkohol 42 als farbloses Öl erhalten (283 mg, Ausbeute 51%).

R_f 0,50 (Hexan/EtOAc 5:1);

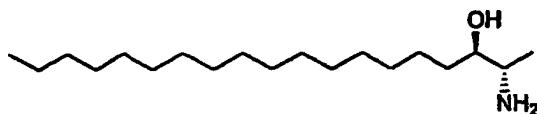
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,93 (t, 3H, J = 6,9 Hz), 1,14 (d, 3H, J = 6,7 Hz), 1,20–1,40 (m, 28H), 1,65–1,80 (m, 2H), 1,95 (br s, 1H), 2,75 (quint, 1H, J = 6,5 Hz), 3,50 (d, 2H, J = 13,8 Hz), 3,57–3,65 (m, 1H), 3,80 (d, 2H, J = 13,8 Hz), 7,23–7,40 (m, 10H);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 8,6, 14,1, 22,7, 25,9, 29,3, 29,6, 29,7, 31,9, 34,3, 54,7, 57,2, 73,6, 126,8, 128,2, 128,7, 140,1;

ESMS für C₃₃H₅₄NO (M+H) berechnet 480,4, gefunden 480,5.

BEISPIEL 39

(2S,3R)-2-Amino-3-nonadecanol, 2.



[0085] Der Methode des Beispiels 27 gemäß wurde aus N,N-Dibenzylamin 42 (204 mg, 0,43 mMol) Aminoalkohol 2 als weißen Feststoff erhalten (91 mg, Ausbeute 72%).

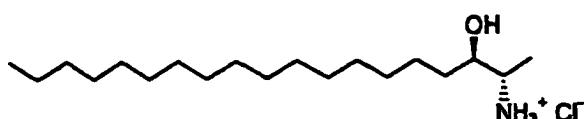
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0,88 (t, 3H, J = 6,9 Hz), 1,01 (d, 3H, J = 6,4 Hz), 1,20–1,40 (m, 28H), 1,45–1,55 (m, 2H), 1,77 (br s, 3H), 2,92–3,02 (m, 1H), 3,39–3,49 (m, 1H);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 14,1, 16,7, 22,7, 26,2, 29,3, 29,6, 29,7, 29,8, 31,9, 32,4, 50,3, 74,6;

ESMS für $\text{C}_{19}\text{H}_{42}\text{NO}$ ($\text{M}+\text{H}$) berechnet 300,3, gefunden 300,3.

BEISPIEL 40

(2S,3R)-2-Amino-3-nonadecanolhydrochlorid, 43.

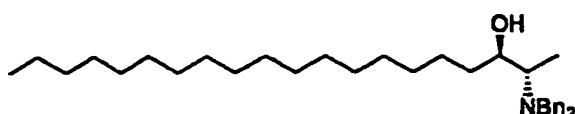


[0086] Der Methode des Beispiels 32 gemäß wurde aus Aminoalkohol 2 (530 mg, 1,70 mMol) Hydrochlorid 43 als weißen Feststoff erhalten (454 mg, Ausbeute 76%).

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 0,86 (t, 3H, J = 6,8 Hz), 1,35 (d, 3H, J = 6,8 Hz), 1,20–1,41 (m, 28H), 1,41–1,51 (m, 2H), 3,24–3,37 (m, 1H), 3,65–3,73 (m, 1H);

BEISPIEL 41

(2S,3R)-2-(N,N-Dibenzylamino)-3-eicosanol, 44.



[0087] Der Methode des Beispiels 26 gemäß wurde aus Aldehyd 4 (410 mg, 1,62 mMol) und 1-Bromheptadecan (2,07 g, 6,47 mMol) Alkohol 44 als farbloses Öl erhalten (427 mg, Ausbeute 53%).

R_f 0,50 (Hexan/EtOAc 5:1);

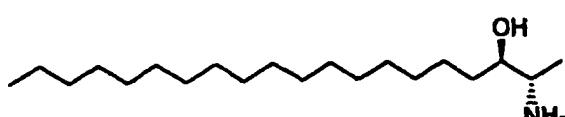
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0,93 (t, 3H, J = 6,9 Hz), 1,14 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 1,20–1,40 (m, 30H), 1,65–1,80 (m, 2H), 1,94 (br s, 1H), 2,75 (quint, 1H, J = 6,7 Hz), 3,51 (d, 2H, J = 13,8 Hz), 3,56–3,64 (m, 1H), 3,80 (d, 2H, J = 13,8 Hz), 7,23–7,40 (m, 10H);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 8,6, 14,1, 22,7, 25,9, 29,3, 29,6, 29,6, 29,7, 31,9, 34,3, 54,8, 57,3, 73,6, 126,8, 128,2, 128,7, 140,2;

ESMS für $\text{C}_{34}\text{H}_{56}\text{NO}$ ($\text{M}+\text{H}$) berechnet 494,4, gefunden 494,5.

BEISPIEL 42

(2S,3R)-2-Amino-3-eicosanol, 3.



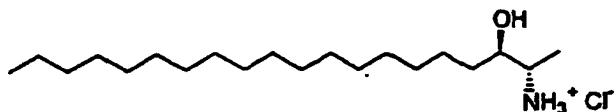
[0088] Der Methode des Beispiels 27 gemäß wurde aus N,N-Dibenzylamin 44 (294 mg, 0,60 mMol) Aminoalkohol 3 als weißen Feststoff erhalten (140 mg, Ausbeute 75%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0,88 (t, 3H, J = 6,7 Hz), 1,00 (d, 3H, J = 6,4 Hz), 1,20–1,40 (m, 30H), 1,45–1,55 (m, 2H), 1,70 (br s, 3H), 2,92–3,02 (m, 1H), 3,39–3,49 (m, 1H);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 14,1, 16,8, 22,7, 26,2, 29,3, 29,7, 29,8, 31,9, 32,5, 50,4, 74,7;
ESMS für $\text{C}_{20}\text{H}_{44}\text{NO}$ ($\text{M}+\text{H}$) berechnet 314,3, gefunden 314,3.

BEISPIEL 43

(2S,3R)-2-Amino-3-eicosanolhydrochlorid, 45.



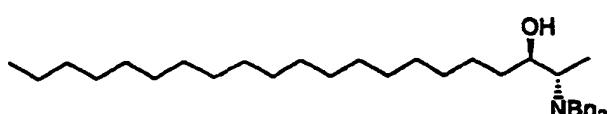
[0089] Der Methode des Beispiels 32 gemäß wurde aus Aminoalkohol 3 (12 mg, 0,04 mMol) Hydrochlorid 45 als weißen Feststoff erhalten (11 mg, Ausbeute 82%).

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 0,90 (t, 3H, $J = 6,5$ Hz), 1,21 (d, 3H, $J = 6,7$ Hz), 1,25–1,40 (m, 30H), 1,45–1,60 (m, 2H), 3,26 (qd, 1H, $J = 6,9, 3,0$ Hz), 3,63–3,73 (m, 1H);

^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 12,1, 14,4, 23,7, 27,8, 30,5, 30,6, 30,8, 33,1, 34,0, 52,6, 71,7;
ESMS für $\text{C}_{20}\text{H}_{44}\text{NO}$ ($\text{M}-\text{Cl}$) berechnet 314,3, gefunden 314,5.

BEISPIEL 44

(2S,3R)-2-(N,N-Dibenzylamino)-3-heneicosanol, 46.



[0090] Der Methode des Beispiels 26 gemäß wurde aus Aldehyd 4 (350 mg, 1,38 mMol) und 1-Bromoctadecan (1,15 g, 3,45 mMol) Alkohol 46 als farbloses Öl erhalten (395 mg, Ausbeute 56%).

R_f 0,50 (Hexan/EtOAc 5:1);

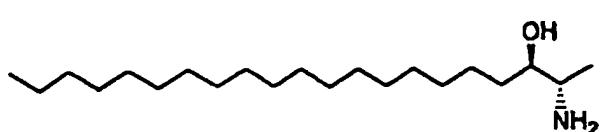
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0,91 (t, 3H, $J = 6,9$ Hz), 1,14 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz), 1,20–1,40 (m, 32H), 1,65–1,75 (m, 2H), 1,80 (br s, 1H), 2,75 (quint, 1H, $J = 6,7$ Hz), 3,51 (d, 2H, $J = 13,9$ Hz), 3,56–3,64 (m, 1H), 3,80 (d, 2H, $J = 13,8$ Hz), 7,23–7,40 (m, 10H);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 8,6, 14,1, 22,7, 25,9, 29,3, 29,7, 31,9, 34,3, 54,8, 57,2, 73,6, 126,8, 128,2, 128,7, 140,1;

ESMS für $\text{C}_{35}\text{H}_{58}\text{NO}$ ($\text{M}+\text{H}$) berechnet 508,4, gefunden 508,4.

BEISPIEL 45

(2S,3R)-2-Amino-3-heneicosanol, 47.



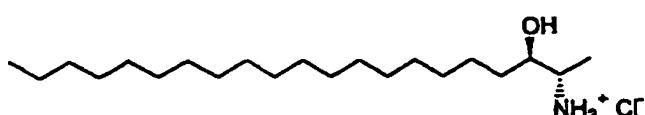
[0091] Der Methode des Beispiels 27 gemäß wurde aus N,N-Dibenzylamin 46 (228 mg, 0,45 mMol) Aminoalkohol 47 als weißen Feststoff erhalten (125 mg, Ausbeute 85%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0,87 (t, 3H, $J = 6,9$ Hz), 1,00 (d, 3H, $J = 6,5$ Hz), 1,20–1,40 (m, 32H), 1,45–1,55 (m, 2H), 1,86 (br s, 3H), 2,92–3,02 (m, 1H), 3,39–3,49 (m, 1H);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 14,1, 16,8, 22,7, 26,2, 29,3, 29,7, 29,8, 31,9, 32,5, 50,4, 74,7;
ESMS für $\text{C}_{21}\text{H}_{46}\text{NO}$ ($\text{M}+\text{H}$) berechnet 328,3, gefunden 328,3.

BEISPIEL 46

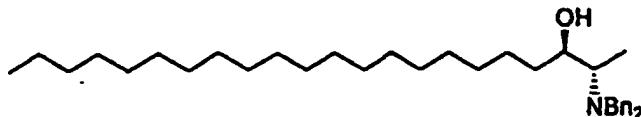
(2S,3R)-2-Amino-3-heneicosanolhydrochlorid 48.



[0092] Der Methode des Beispiels 32 gemäß wurde aus Aminoalkohol 47 (32,5 mg, 0,10 mMol) Hydrochlorid 48 als weißen Feststoff erhalten (32 mg, Ausbeute 89%).
 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 0,90 (t, 3H, J = 6,6 Hz), 1,21 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 1,25–1,40 (m, 32H), 1,45–1,60 (m, 2H), 3,27 (qd, 1H, J = 6,9, 3,0 Hz), 3,65–3,73 (m, 1H);
 ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 12,1, 14,5, 23,8, 27,0, 30,5, 30,7, 30,7, 30,8, 33,1, 34,0, 52,6, 71,6; ESMS für $\text{C}_{21}\text{H}_{46}\text{NO}$ ($\text{M}-\text{Cl}$) berechnet 328,3, gefunden 328,5.

BEISPIEL 47

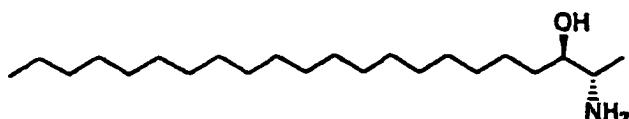
(2S,3R)-2-(N,N-Dibenzylamino)-3-docosanol, 49.



[0093] Der Methode des Beispiels 26 gemäß wurde aus Aldehyd 4 (380 mg, 1,50 mMol) und 1-Bromnonadecan (1,30 g, 3,75 mMol) Alkohol 49 als farbloses Öl erhalten (349 mg, Ausbeute 45%).
 R_f 0,50 (Hexan/EtOAc 5:1);
 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0,91 (t, 3H, J = 6,9 Hz), 1,14 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 1,20–1,40 (m, 34H), 1,65–1,75 (m, 2H), 1,81 (br s, 1H), 2,75 (quint, 1H, J = 6,7 Hz), 3,51 (d, 2H, J = 13,9 Hz), 3,56–3,64 (m, 1H), 3,80 (d, 2H, J = 13,8 Hz), 7,23–7,40 (m, 10H);
 ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 8,6, 14,1, 22,7, 25,9, 29,3, 29,7, 31,9, 34,3, 54,8, 57,2, 73,6, 126,8, 128,2, 128,7, 140,1; ESMS für $\text{C}_{36}\text{H}_{60}\text{NO}$ ($\text{M}+\text{H}$) berechnet 522,5, gefunden 522,4.

BEISPIEL 48

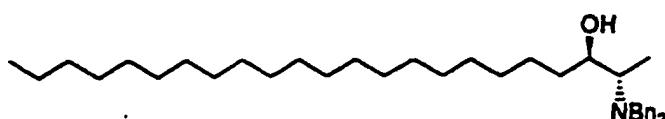
(2S,3R)-2-Amino-3-docosanol, 50.



[0094] Der Methode des Beispiels 27 gemäß wurde aus N,N-Dibenzylamin 49 (206 mg, 0,39 mMol) Aminoalkohol 50 als weißen Feststoff erhalten (100 mg, Ausbeute 74%).
 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0,87 (t, 3H, J = 6,9 Hz), 1,00 (d, 3H, J = 6,5 Hz), 1,20–1,40 (m, 34H), 1,45–1,55 (m, 2H), 1,65 (br s, 3H), 2,92–3,02 (m, 1H), 3,39–3,49 (m, 1H);
 ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 14,1, 16,8, 22,7, 26,2, 29,3, 29,7, 29,8, 31,9, 32,5, 50,4, 74,7; ESMS für $\text{C}_{22}\text{H}_{48}\text{NO}$ ($\text{M}+\text{H}$) berechnet 342,4, gefunden 342,4.

BEISPIEL 49

(2S,3R)-2-(N,N-Dibenzylamino)-3-tricosanol, 51.



[0095] Der Methode des Beispiels 26 gemäß wurde aus Aldehyd 4 (365 mg, 1,44 mMol) und 1-Bromeicosadecan (1,30 g, 3,60 mMol) Alkohol 51 als farbloses Öl erhalten (317 mg, Ausbeute 41%).
 R_f 0,50 (Hexan/EtOAc 5:1);
 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0,91 (t, 3H, J = 6,9 Hz), 1,14 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 1,20–1,40 (m, 36H), 1,65–1,75 (m, 2H), 1,81 (br s, 1H), 2,75 (quint, 1H, J = 6,7 Hz), 3,51 (d, 2H, J = 13,9 Hz), 3,56–3,64 (m, 1H), 3,80 (d, 2H, J = 13,8 Hz), 7,23–7,40 (m, 10H);
 ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 8,6, 14,1, 22,6, 25,8, 29,3, 29,7, 31,9, 34,3, 54,7, 57,2, 73,6, 126,8, 128,2, 128,7, 140,1; ESMS für $\text{C}_{37}\text{H}_{62}\text{NO}$ ($\text{M}+\text{H}$) berechnet 536,5, gefunden 536,5.

BEISPIEL 50

(2S,3R)-2-Amino-3-tricosanol, 52.



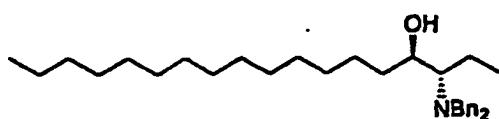
[0096] Der Methode des Beispiels 27 gemäß wurde aus N,N-Dibenzylamin 51 (191 mg, 0,36 mMol) Aminoalkohol 52 als weißen Feststoff erhalten (103 mg, Ausbeute 81%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0,87 (t, 3H, $J = 6,9$ Hz), 1,00 (d, 3H, $J = 6,5$ Hz), 1,20–1,40 (m, 36H), 1,45–1,55 (m, 2H), 1,65 (Br s, 3H), 2,92–3,02 (m, 1H), 3,39–3,49 (m, 1H);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 14,1, 16,8, 22,7, 26,2, 29,3, 29,7, 29,8, 31,9, 32,5, 50,4, 74,7; ESMS für $\text{C}_{23}\text{H}_{50}\text{NO}$ ($\text{M}+\text{H}$) berechnet 356,4, gefunden 356,4.

BEISPIEL 51

(3S,4R)-3-(N,N-Dibenzylamino)-4-octadecanol, 53.



[0097] Der Methode des Beispiels 26 gemäß wurde aus Aldehyd 6 (660 mg, 2,47 mMol) und 1-Bromtetradecan (1,71 g, 6,17 mMol) Alkohol 53 als farbloses Öl erhalten (535 mg, Ausbeute 47%).

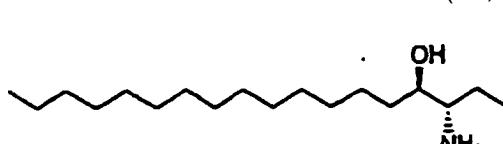
R_f 0,50 (Hexan/EtOAc 5:1);

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0,92 (t, 3H, $J = 6,6$ Hz), 1,02 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz), 1,20–1,40 (m, 24H), 1,45–1,60 (m, 3H), 1,70–1,85 (m, 1H), 2,27 (Br s, 1H), 2,62 (td, 1H, $J = 7,0, 4,2$ Hz), 3,60–3,75 (m, 5H), 7,22–7,38 (m, 10H);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 12,3, 14,1, 18,1, 22,7, 26,6, 29,4, 29,6, 29,7, 31,9, 34,4, 55,2, 62,8, 70,6, 126,9, 128,2, 128,9, 140,1; ESMS für $\text{C}_{32}\text{H}_{52}\text{NO}$ ($\text{M}+\text{H}$) berechnet 466,4, gefunden 466,4.

BEISPIEL 52

(3S,4R)-3-Amin-4-octadecanol, 54.



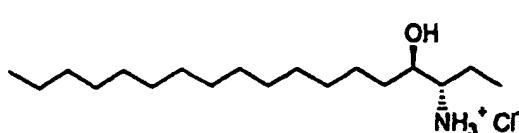
[0098] Der Methode des Beispiels 27 gemäß wurde aus N,N-Dibenzylamin 53 (166 mg, 0,36 mMol) Aminoalkohol 54 als weißen Feststoff erhalten (100 mg, Ausbeute 98%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0,89 (t, 3H, $J = 6,6$ Hz), 1,00 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz), 1,20–1,40 (m, 26H), 1,45–1,60 (m, 2H), 2,05 (br s, 3H), 2,64–2,70 (m, 1H), 3,42–3,50 (m, 1H);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 11,0, 14,1, 22,7, 24,8, 26,2, 29,3, 29,6, 29,7, 29,8, 31,5, 31,9, 57,1, 74,0; ESMS für $\text{C}_{18}\text{H}_{40}\text{NO}$ ($\text{M}+\text{H}$) berechnet 286,3, gefunden 286,2.

BEISPIEL 53

(3S,4R)-3-Amino-4-octadecanolhydrochlorid, 55.

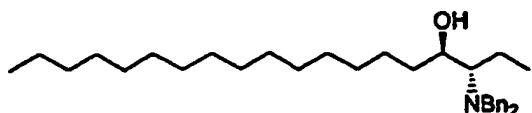


[0099] Der Methode des Beispiels 32 gemäß wurde aus Aminoalkohol 54 (52 mg, 0,18 mMol) Hydrochlorid 55 als weißen Feststoff erhalten (38 mg, Ausbeute 65%).

¹H NMR (300 MHz, CD₃ OD) δ 0,90 (t, 3H, J = 6,7 Hz), 1,04 (t, 3H, J = 7,4 Hz), 1,25–1,50 (m, 26H), 1,55–1,80 (m, 2H), 3,04–3,12 (m, 1H), 3,70–3,80 (m, 1H);
¹³C NMR (75 MHz, CD₃ OD) δ 10,6, 14,5, 21,4, 23,8, 27,1, 30,5, 30,6, 30,7, 30,8, 33,0, 33,1, 59,0, 71,4; ESMS für C₁₈H₄₀NO (M-Cl) berechnet 286,3, gefunden 286,2.

BEISPIEL 54

(3S,4R)-3-(N,N-Dibenzylamino)-4-nonadecanol, 56.

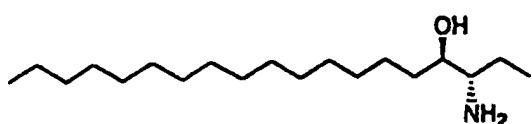


[0100] Der Methode des Beispiels 26 gemäß wurde aus Aldehyd 6 (1,0 g, 3,7 mMol) und 1-Brompentadecan (6,55 g, 22,5 mMol) Alkohol 56 als farbloses Öl erhalten (800 mg, Ausbeute 45%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,88 (t, 3H, J = 6,8 Hz), 0,99 (t, 3H, J = 7,4 Hz), 1,20–1,35 (m, 26H), 1,40–1,55 (m, 3H), 1,70–1,80 (m, 1H), 2,56–2,62 (m, 1H), 3,60–3,75 (m, 5H), 7,26–7,46 (m, 10H).

BEISPIEL 55

(3S,4R)-3-Amino-4-nonadecanol, 57.



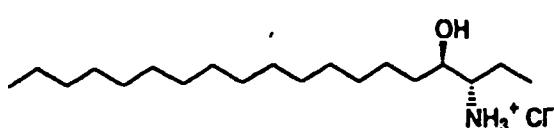
[0101] Der Methode des Beispiels 27 gemäß wurde aus N,N-Dibenzylamin 56 (400 mg, 0,83 mMol) Aminoalkohol 57 als weißen Feststoff erhalten (220 mg, Ausbeute 88%).

¹H NMR (500 MHz, CD₃ OD) δ 0,80 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 0,91 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,15–1,25 (m, 26H), 1,30–1,40 (m, 2H), 1,40–1,50 (m, 1H), 1,55–1,65 (m, 1H), 2,70–2,75 (m, 1H), 3,45–3,50 (m, 1H);

¹³C NMR (125 MHz, CD₃ OD) δ 11,8, 15,4, 24,5, 24,7, 28,1, 31,4, 31,7, 33,9, 34,0, 59,8, 74,3; ESMS für C₁₉H₄₂NO (M+H) berechnet 300,3, gefunden 300,4.

BEISPIEL 56

(3S,4R)-3-Amino-4-nonadecanolhydrochlorid 58.



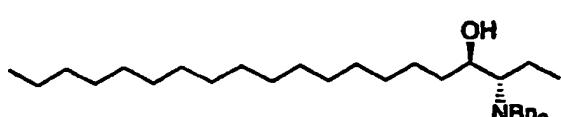
[0102] Der Methode des Beispiels 32 gemäß wurde aus Aminoalkohol 57 (20 mg, 0,07 mMol) Hydrochlorid 58 als weißen Feststoff erhalten (6 mg, Ausbeute 27%).

¹H NMR (300 MHz, CD₃ OD) δ 0,90 (t, 3H, J = 6,6 Hz), 1,04 (t, 3H, J = 7,6 Hz), 1,25–1,50 (m, 28H), 1,55–1,80 (m, 2H), 3,04–3,12 (m, 1H), 3,70–3,80 (m, 1H);

¹³C NMR (75 MHz, CD₃ OD) δ 10,6, 14,4, 21,4, 23,8, 27,1, 30,5, 30,6, 30,8, 33,0, 33,1, 59,0, 71,4; ESMS für C₁₉H₄₂NO (M-Cl) berechnet 300,3, gefunden 300,5.

BEISPIEL 57

(3S,4R)-3-(N,N-Dibenzylamino)-4-eicosanol, 59.



[0103] Der Methode des Beispiels 26 gemäß wurde aus Aldehyd 6 (600 mg, 2,24 mMol) und 1-Bromhexadecan (1,37 g, 4,49 mMol) Alkohol 59 als farbloses Öl erhalten (775 mg, Ausbeute 70%).

R_f 0,50 (Hexan/EtOAc 9:1);

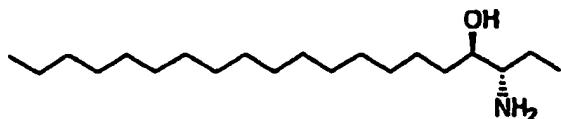
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0,87 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 0,95 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 1,20–1,40 (m, 28H), 1,45–1,60 (m, 3H), 1,70–1,85 (m, 1H), 2,22 (br s, 1H), 2,62–2,68 (m, 1H), 3,62–3,73 (m, 5H), 7,24–7,34 (m, 10H);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 12,3, 14,1, 18,1, 22,6, 26,6, 29,3, 29,6, 29,7, 31,9, 34,4, 55,1, 62,7, 70,5, 126,9, 128,2, 128,9, 140,1;

ESMS für $\text{C}_{34}\text{H}_{56}\text{NO}$ ($\text{M}+\text{H}$) berechnet 494,4, gefunden 494,5.

BEISPIEL 58

(3S,4R)-3-Amin-4-eicosanol, 60.



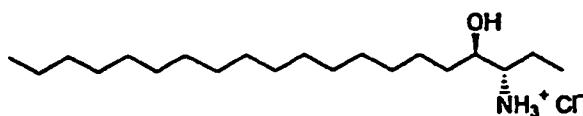
[0104] Der Methode des Beispiels 27 gemäß wurde aus N,N-Dibenzylamin 59 (200 mg, 0,40 mMol) Aminoalkohol 60 als weißen Feststoff erhalten (104 mg, Ausbeute 83%).

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 0,87 (t, 3H, J = 6,9 Hz), 0,89 (t, 3H, J = 6,9 Hz), 1,20–1,40 (m, 30H), 1,45–1,53 (m, 2H), 2,55–3,20 (m, 4H), 3,50–3,61 (m, 1H);

ESMS für $\text{C}_{20}\text{H}_{44}\text{NO}$ ($\text{M}+\text{H}$) berechnet 314,3, gefunden 314,4.

BEISPIEL 59

(3S,4R)-3-Amin-4-eicosanolhydrochlorid, 61.



[0105] Der Methode des Beispiels 32 gemäß wurde aus Aminoalkohol 60 (30,0 mg, 0,17 mMol) Hydrochlorid 61 als weißen Feststoff erhalten (20,4 mg, Ausbeute 61%).

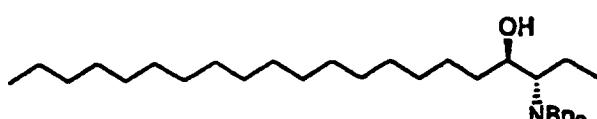
^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 0,90 (t, 3H, J = 7,4 Hz), 1,04 (t, 3H, J = 7,4 Hz), 1,25–1,50 (m, 30H), 1,55–1,80 (m, 2H), 3,04–3,12 (m, 1H), 3,70–3,80 (m, 1H);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 10,5, 14,4, 21,3, 23,7, 27,1, 30,4, 30,6, 30,7, 30,8, 32,9, 33,0, 59,0, 71,4;

ESMS für $\text{C}_{20}\text{H}_{44}\text{NO}$ ($\text{M}-\text{Cl}$) berechnet 314,3, gefunden 314,5.

BEISPIEL 60

(3S,4R)-3-(N,N-Dibenzylamino)-4-heneicosanol, 62.



[0106] Der Methode des Beispiels 26 gemäß wurde aus Aldehyd 6 (610 mg, 2,28 mMol) und 1-Bromheptadecan (1,82 g, 5,70 mMol) Alkohol 62 als farbloses Öl erhalten (620 mg, Ausbeute 54%).

R_f 0,50 (Hexan/EtOAc 5:1);

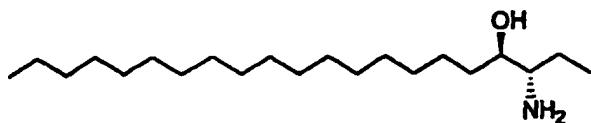
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0,86 (t, 3H, J = 6,9 Hz), 0,94 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,20–1,40 (m, 30H), 1,45–1,55 (m, 3H), 1,70–1,85 (m, 1H), 2,24 (br s, 1H), 2,73 (td, 1H, J = 7,0, 4,2 Hz), 3,60–3,75 (m, 5H), 7,22–7,36 (m, 10H);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 12,3, 14,1, 18,1, 22,7, 26,7, 29,4, 29,6, 29,7, 31,9, 34,4, 55,2, 62,8, 70,6, 126,9, 128,3, 128,9, 140,1;

ESMS für $\text{C}_{35}\text{H}_{58}\text{NO}$ ($\text{M}+\text{H}$) berechnet 508,4, gefunden 508,5.

BEISPIEL 61

(3S,4R)-3-Amino-4-heneicosanol, 63.



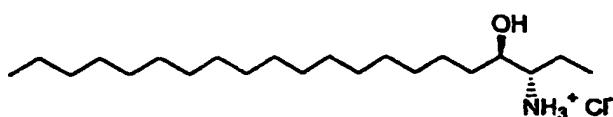
[0107] Der Methode des Beispiels 27 gemäß wurde aus N,N-Dibenzylamin 62 (295 mg, 0,58 mMol) Aminoalkohol 63 als weißen Feststoff erhalten (184 mg, Ausbeute 97%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0,87 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz), 0,94 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz), 1,20–1,40 (m, 32H), 1,45–1,60 (m, 2H), 1,79 (br s, 3H), 2,62–2,70 (m, 1H), 3,42–3,50 (m, 1H);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 11,0, 14,1, 22,7, 25,0, 26,2, 29,3, 29,7, 29,8, 31,4, 31,9, 57,1, 74,1; ESMS für $\text{C}_{21}\text{H}_{46}\text{NO}$ ($\text{M}+\text{H}$) berechnet 328,3, gefunden 328,4.

BEISPIEL 62

(3S,4R)-3-Amino-4-heneicosanolhydrochlorid 64.



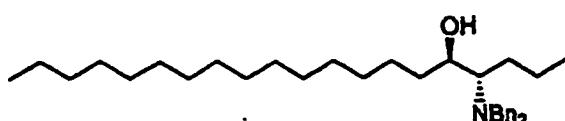
[0108] Der Methode des Beispiels 32 gemäß wurde aus Aminoalkohol 63 (74 mg, 0,23 mMol) Hydrochlorid 64 als weißen Feststoff erhalten (51 mg, Ausbeute 62%).

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 0,90 (t, 3H, $J = 6,9$ Hz), 1,04 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz), 1,25–1,50 (m, 32H), 1,55–1,80 (m, 2H), 3,04–3,12 (m, 1H), 3,70–3,80 (m, 1H);

^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 10,6, 14,5, 21,4, 23,7, 27,1, 30,5, 30,6, 30,7, 30,8, 33,0, 33,1, 59,0, 71,4; ESMS für $\text{C}_{21}\text{H}_{46}\text{NO}$ ($\text{M}-\text{Cl}$) berechnet 328,3, gefunden 328,4.

BEISPIEL 63

(4S,5R)-4-(N,N-Dibenzylamino)-5-eicosanol, 65.



[0109] Der Methode des Beispiels 26 gemäß wurde aus Aldehyd 11 (123 mg, 0,44 mMol) und 1-Brompentadecan (318 mg, 1,09 mMol) Alkohol 65 als farbloses Öl erhalten (161 mg, Ausbeute 75%).

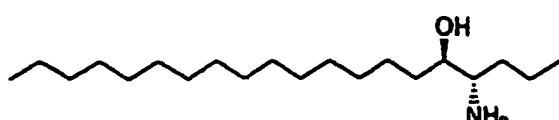
R_f 0,53 (Hexan/EtOAc 5:1);

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0,89 (t, 3H, $J = 6,9$ Hz), 0,91 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz), 1,20–1,40 (m, 28H), 1,40–1,55 (m, 3H), 1,70–1,80 (m, 1H), 2,22 (br s, 1H), 2,65–2,72 (m, 1H), 3,60–3,75 (m, 5H), 7,21–7,35 (m, 10H);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 14,1, 14,4, 20,6, 22,7, 26,7, 27,5, 29,4, 29,6, 29,7, 31,9, 34,4, 55,2, 60,7, 70,7, 127,0, 128,3, 128,9, 140,1; ESMS für $\text{C}_{34}\text{H}_{56}\text{NO}$ ($\text{M}+\text{H}$) berechnet 494,4, gefunden 494,4.

BEISPIEL 64

(4S,5R)-4-Amino-5-eicosanol, 66.



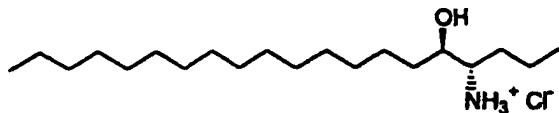
[0110] Der Methode des Beispiels 27 gemäß wurde aus N,N-Dibenzylamin 65 (37 mg, 0,075 mMol) Aminoalkohol 66 als weißen Feststoff erhalten (17 mg, Ausbeute 72%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0,87 (T, 3H, $J = 6,7$ Hz), 0,93 (T, 3H, $J = 6,7$ Hz), 1,20–1,40 (M, 30H), 1,45–1,55

(M, 2H), 2,75–2,80 (M, 1H), 3,40–3,45 (M, 1H);
 ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 14,1, 19,7, 22,7, 26,2, 29,4, 29,7, 31,4, 31,9, 34,4, 55,0, 74,4;
 ESMS für $\text{C}_{20}\text{H}_{44}\text{NO}$ ($\text{M}+\text{H}$) berechnet 314,3, gefunden 314,3.

BEISPIEL 65

(4S,5R)-4-Amino-4-eicosanolhydrochlorid, 64.

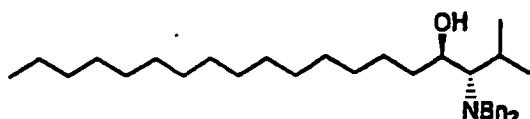


[0111] Der Methode des Beispiels 32 gemäß wurde aus Aminoalkohol 66 (9 mg, 0,03 mMol) Hydrochlorid 67 als weißen Feststoff erhalten (3 mg, Ausbeute 30%).

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 0,90 (t, 3H, $J = 6,9$ Hz), 0,99 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz), 1,20–1,40 (m, 28H), 1,40–1,65 (m, 4H), 3,08–3,18 (m, 1H), 3,65–3,75 (m, 1H);
 ESMS für $\text{C}_{20}\text{H}_{44}\text{NO}$ ($\text{M}-\text{Cl}$) berechnet 314,3, gefunden 314,5.

BEISPIEL 66

3S,4R-3-(N,N-Dibenylamino)-2-methyl-4-nonadecanol, 68.

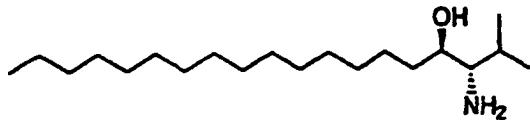


[0112] Der Methode des Beispiels 26 gemäß wurde aus Aldehyd 14 (447 mg, 1,59 mMol) und 1-Brompentadecan (1,16 g, 4,0 mMol) Alkohol 68 als farbloses Öl erhalten (340 mg, Ausbeute 43%).

R_f 0,50 (Hexan/EtOAc 5:1);
 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0,93 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz), 0,96 (d, 3H, $J = 6,5$ Hz), 1,25–1,40 (m, 29H), 1,55–1,70 (m, 2H), 2,19–2,27 (m, 1H), 2,56 (dd, 1H, $J = 9,7, 4,7$ Hz), 2,84 (br d, 1H, $J = 7,9$ Hz), 3,55–3,65 (m, 1H), 3,79 (d, 2H, $J = 13,4$ Hz), 3,90 (d, 2H, $J = 13,4$ Hz), 7,25–7,38 (m, 10H);
 ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 14,1, 20,8, 22,7, 23,2, 27,1, 28,2, 29,3, 29,6, 29,6, 31,9, 33,2, 56,3, 67,2, 70,3, 127,2, 128,4, 129,1, 139,9;
 ESMS für $\text{C}_{34}\text{H}_{56}\text{NO}$ ($\text{M}+\text{H}$) berechnet 494,4, gefunden 494,4.

BEISPIEL 67

(3S,4R)-3-Amino-2-methyl-4-nonadecanol, 69.

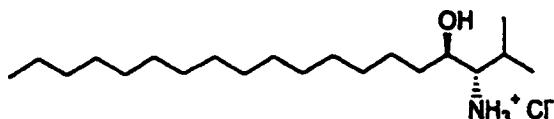


[0113] Der Methode des Beispiels 27 gemäß wurde aus N,N-Dibenzylamin 68 (171 mg, 0,35 mMol) Aminoalkohol 69 als weißen Feststoff erhalten (90 mg, Ausbeute 83%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0,85 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz), 0,88 (d, 3H, $J = 6,7$ Hz), 0,95 (d, 3H, $J = 6,7$ Hz), 1,20–1,40 (m, 26H), 1,50–1,65 (m, 3H), 2,02 (br s, 3H), 2,41 (dd, 1H, $J = 7,9, 4,7$ Hz), 3,54–3,62 (m, 1H);
 ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 14,1, 19,2, 19,8, 22,6, 26,1, 29,3, 29,6, 29,7, 29,7, 30,4, 30,8, 31,9, 61,7, 71,5;
 ESMS für $\text{C}_{20}\text{H}_{44}\text{NO}$ ($\text{M}+\text{H}$) berechnet 314,3, gefunden 314,3.

BEISPIEL 68

(3S,4R)-3-Amino-2-methyl-4-nonadecanolhydrochlorid, 70.

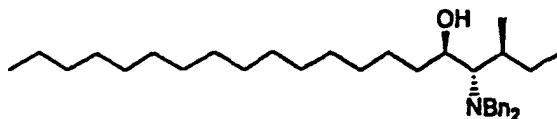


[0114] Der Methode des Beispiels 32 gemäß wurde aus Aminoalkohol 69 (68,5 mg, 0,22 mMol) Hydrochlorid 70 als weißen Feststoff erhalten (55,5 mg, Ausbeute 73%).

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD δ 0,90 (t, 3H, J = 6,7 Hz), 1,01 (d, 3H, J = 6,7 Hz), 1,05 (d, 3H, J = 6,7 Hz), 1,25–1,40 (m, 26H), 1,55–1,70 (m, 2H), 1,88–1,96 (m, 1H), 2,84 (dd, 1H, J = 8,6, 4,1 Hz), 3,80–3,85 (m, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDOD₃) δ 14,5, 19,5, 19,9, 23,7, 27,0, 28,7, 30,5, 30,6, 30,7, 30,8, 31,1, 33,1, 63,8, 69,5; ESMS für C₂₀H₄₄NO (M-Cl) berechnet 314,3, gefunden 314,4.

BEISPIEL 69

(3S,4S,5R)-4-(N,N-Dibenzylamino)-3-methyl-5-eicosanol, 71.



[0115] Der Methode des Beispiels 26 gemäß wurde aus Aldehyd 17 (470 mg, 1,59 mMol) und 1-Brompentadecan (0,63 ml, 3,18 mMol) Alkohol 71 als farbloses Öl erhalten (499 mg, Ausbeute 60%).

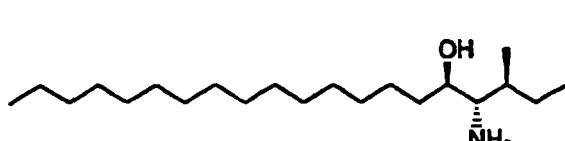
R_f 0,60 (Hexan/EtOAc 9:1);

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,85–0,90 (m, 6H), 0,98 (d, 3H, J = 7,4 Hz), 1,25–1,40 (m, 27H), 1,55–1,60 (m, 2H), 1,86–1,97 (m, 2H), 2,54–2,60 (m, 2H), 3,58–3,68 (m, 1H), 3,70 (d, 2H, J = 13,7 Hz), 3,85 (d, 2H, J = 13,7 Hz), 7,25–7,38 (m, 10H);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 11,3, 14,1, 16,1, 22,6, 26,8, 28,1, 29,3, 29,5, 29,6, 31,8, 33,4, 34,2, 56,1, 65,5, 70,3, 127,1, 128,3, 129,1, 138,9; ESMS für C₃₅H₅₈NO (M+H) berechnet 508,4, gefunden 508,8.

BEISPIEL 70

(3S,4S,5R)-4-Amin-3-methyl-5-eicosanol, 72.



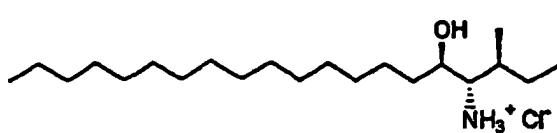
[0116] Der Methode des Beispiels 27 gemäß wurde aus N,N-Dibenzylamin 71 (70 mg, 0,13 mMol) Aminoalkohol 72 als weißen Feststoff erhalten (40 mg, Ausbeute 89%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,91–1,10 (m, 6H), 1,15–1,46 (m, 31H), 2,45–2,51 (m, 2H), 1,65–1,69 (m, 1H), 2,68–2,72 (m, 1H), 3,62–3,69 (m, 1H), 4,25–4,60 (m, 2H);

ESMS für C₂₁H₄₆NO (M+H) berechnet 328,3, gefunden 328,4.

BEISPIEL 71

(3S,4S,5R)-4-Amin-3-methyl-5-eicosanolhydrochlorid, 73.



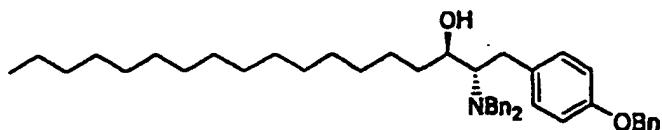
[0117] Der Methode des Beispiels 32 gemäß wurde aus Aminoalkohol 72 (40 mg, 0,11 mMol) Hydrochlorid 73 als weißen Feststoff erhalten (32 mg, Ausbeute 78%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,87 (t, 3H, J = 6,9 Hz), 0,95 (t, 3H, J = 6,9 Hz), 1,20–1,40 (m, 31H), 1,45–1,60 (m, 2H), 1,75–1,85 (m, 1H), 3,18–3,23 (m, 1H), 3,90–3,95 (m, 1H), 7,90–8,05 (br s, 3H);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 10,5, 14,1, 15,6, 22,6, 25,3, 26,1, 29,3, 29,6, 29,7, 31,9, 33,7, 61,6, 70,1; ESMS für C₂₁H₄₆NO (M-Cl) berechnet 328,3, gefunden 328,4.

BEISPIEL 72

(2S,3R)-1-(4'-Benzoyloxyphenyl)-2-(N,N-Dibenzylamino)-3-octadecanol, 74.

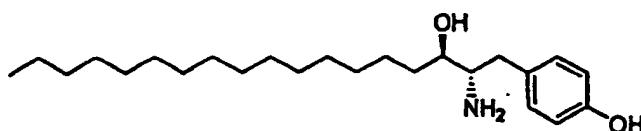


[0118] Der Methode des Beispiels 26 gemäß wurde aus Aldehyd 20 (597 mg, 1,37 mMol) und 1-Brompentadecan (999 mg, 3,43 mMol) Alkohol 74 als farbloses Öl erhalten (496 mg, Ausbeute 56%).
 R_f 0,50 (Hexan/EtOAc 10:1);

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0,90 (t, 3H, J = 6,7 Hz), 1,25–1,40 (m, 26H), 1,55–1,70 (m, 2H), 1,96 (br s, 1H), 2,43 (dd, 1H, J = 12,4, 5,2 Hz), 2,95–3,07 (m, 2H), 3,65 (d, 2H, J = 13,8 Hz), 3,65–3,75 (m, 1H), 3,78 (d, 2H, J = 13,8 Hz), 5,09 (s, 2H), 6,92 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 7,07 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 7,20–7,49 (m, 15H);
 ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 14,1, 22,7, 26,4, 29,4, 29,5, 29,6, 29,7, 31,0, 31,9, 34,6, 55,1, 63,2, 70,1, 71,6, 114,8, 126,9, 127,4, 127,9, 128,2, 128,6, 128,8 130,2, 132,8, 137,2, 139,8, 157,1;
ESMS für $\text{C}_{45}\text{H}_{62}\text{NO}$ ($\text{M}+\text{H}$) berechnet 648,5, gefunden 648,5.

BEISPIEL 73

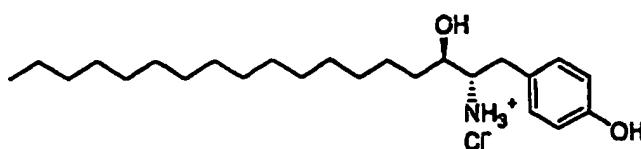
(2S,3R)-2-Amino-1-(4'-hydroxyphenyl)-3-octadecanol, 75.



[0119] Der Methode des Beispiels 27 gemäß wurde aus N,N-Dibenzylamin 74 (140 mg, 0,22 mMol) Aminoalkohol 75 als weißen Feststoff erhalten (80 mg, Ausbeute 98%).
 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 0,89 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 1,25–1,40 (m, 26H), 1,50–1,65 (m, 2H), 2,35–2,44 (m, 1H), 2,81–2,92 (m, 2H), 3,45–3,50 (m, 1H), 6,73 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,03 (d, 2H, J = 8,2 Hz);
 ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 14,5, 23,7, 27,2, 30,5, 30,8, 30,8, 33,1, 33,4, 38,3, 58,7, 74,8, 116,4, 130,9, 131,2, 157,1;
ESMS für $\text{C}_{24}\text{H}_{44}\text{NO}$ ($\text{M}+\text{H}$) berechnet 378,3, gefunden 378,3.

BEISPIEL 74

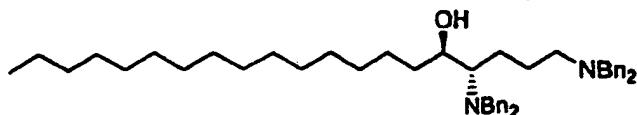
(2S,3R)-2-Amino-1-(4'-hydroxyphenyl)-3-octadecanolhydrochlorid, 76.



[0120] Der Methode des Beispiels 32 gemäß wurde aus Aminoalkohol 75 (43 mg, 0,11 mMol) Hydrochlorid 76 als weißen Feststoff erhalten (10 mg, Ausbeute 21%).
 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 0,90 (d, 3H, J = 6,7 Hz), 1,20–1,40 (m, 26H), 1,45–1,60 (m, 2H), 2,72 (dd, 1H, J = 14,3, 9,3 Hz), 2,92 (dd, 1H, J = 14,3, 5,4 Hz), 3,39 (ddd, 1H, J = 9,1, 5,5, 3,2 Hz), 3,66–3,75 (m, 1H), 6,78 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 7,10 (d, 2H, J = 8,6 Hz);
 ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 14,5, 23,8, 27,1, 30,5, 30,6, 30,7, 30,7, 30,8, 33,1, 33,6, 59,0, 71,3, 116,8, 127,9, 131,3, 157,9;
ESMS für $\text{C}_{24}\text{H}_{44}\text{NO}_2$ ($\text{M}-\text{Cl}$) berechnet 378,3, gefunden 378,3.

BEISPIEL 75

(4S,5R)-1,4-Bis-(N,N-Dibenzylamino)-5-eicosanol, 77.



[0121] Der Methode des Beispiels 26 gemäß wurde aus Aldehyd 23 (503 mg, 1,05 mMol) und 1-Brompentadecan (768 mg, 2,64 mMol) Alkohol 77 als farbloses Öl erhalten (350 mg, Ausbeute 48%).
 R_f 0,50 (Hexan/EtOAc 5:1);

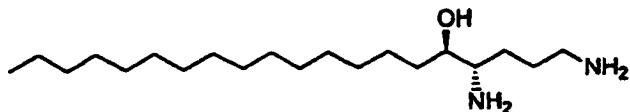
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0,90 (t, 3H, J = 6,7 Hz), 1,25–1,40 (m, 28H), 1,40–1,60 (m, 2H), 1,60–1,75 (m, 2H), 1,97 (br s, 1H), 2,43 (t, 2H, J = 6,7 Hz), 2,56–2,62 (m, 1H), 3,57 (s, 4H), 3,61 (d, 2H, J = 13,8 Hz), 3,65–3,75 (m, 1H), 3,67 (d, 2H, J = 13,8 Hz), 7,20–7,40 (m, 20H);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 14,1, 22,7, 23,1, 25,1, 26,6, 29,4, 29,6, 29,7, 31,9, 34,6, 53,9, 55,1, 58,4, 61,2, 70,9, 126,8, 127,0, 128,1, 128,3, 128,8, 128,9, 139,8, 140,1;

ESMS für $\text{C}_{48}\text{H}_{69}\text{N}_2\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$) berechnet 689,5, gefunden 689,5.

BEISPIEL 76

(4S,5R)-1,4-Diamino-5-eicosanol, 78.



[0122] Der Methode des Beispiels 27 gemäß wurde aus Bis-(N,N-dibenzylamin 77 (105 mg, 0,15 mMol) Diaminoalkohol 78 als weißen Feststofferhalten (45 mg, Ausbeute 91%).

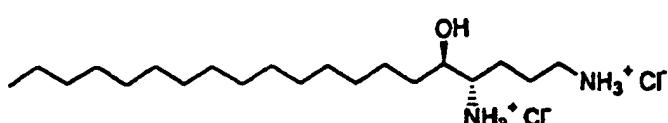
^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 0,88 (d, 3H, J = 6,7 Hz), 1,25–1,45 (m, 28H), 1,60–1,75 (m, 4H), 2,65–2,85 (m, 3H), 3,42–3,52 (m, 1H);

^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 14,4, 23,7, 26,9, 27,2, 28,8, 30,5, 30,8, 33,1, 33,4, 41,1, 56,9, 74,6;

ESMS für $\text{C}_{20}\text{H}_{45}\text{N}_2\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$) berechnet 329,3, gefunden 329,3.

BEISPIEL 77

(4S,5R)-1,4-Diamino-5-eicosanolhydrochlorid, 79.



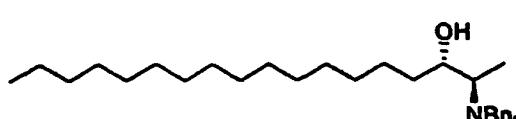
[0123] Der Methode des Beispiels 32 gemäß wurde aus Diaminoalkohol 78 (40 mg, 0,12 mMol) Dihydrochlorid 79 als weißen Feststofferhalten (30 mg, Ausbeute 61%).

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 0,89 (d, 3H, J = 6,5 Hz), 1,25–1,40 (m, 26H), 1,45–1,60 (m, 3H), 1,70–1,95 (m, 3H), 2,98 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 3,20–3,25 (m, 1H), 3,72–3,80 (m, 1H);

^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 14,5, 23,7, 25,1, 25,5, 27,1, 30,5, 30,7, 30,8, 30,8, 33,1, 33,3, 40,4, 56,9, 71,5; ESMS für $\text{C}_{20}\text{H}_{45}\text{N}_2\text{O}$ ($\text{M}-\text{HCl}_2$) berechnet 329,3, gefunden 329,4.

BEISPIEL 78

(2R,3S)-2-(N,N-Dibenzylamino)-3-octadecanol, 80.



[0124] Der Methode des Beispiels 26 gemäß wurde aus Aldehyd 26 (445 mg, 1,76 mMol) und 1-Brompentadecan (1,28 g, 4,39 mMol) Alkohol 80 als farbloses Öl erhalten (422 mg, Ausbeute 52%).

R_f 0,50 (Hexan/EtOAc 5:1);

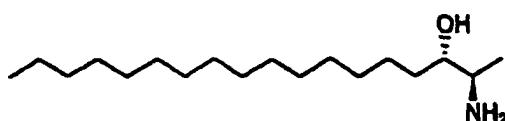
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0,91 (t, 3H, J = 6,9 Hz), 1,12 (d, 3H, J = 6,7 Hz), 1,20–1,40 (m, 26H), 1,65–1,75 (m, 2H), 1,85 (br s, 1H), 2,73 (quint, 1H, J = 6,4 Hz), 3,49 (d, 2H, J = 13,9 Hz), 3,57–3,65 (m, 1H), 3,78 (d, 2H, J = 13,8 Hz), 7,21–7,38 (m, 10H);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 8,6, 14,1, 22,7, 25,9, 29,3, 29,6, 29,7, 31,9, 34,4, 54,8, 57,3, 73,6, 126,9, 128,2, 128,8, 140,2;

ESMS für $\text{C}_{32}\text{H}_{52}\text{NO}$ ($\text{M}+\text{H}$) berechnet 466,4, gefunden 466,4.

BEISPIEL 79

(2R,3S)-2-Amino-3-octadecanol, 81.



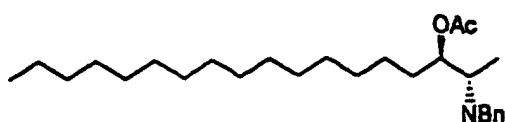
[0125] Der Methode des Beispiels 27 gemäß wurde aus N,N-Dibenzylamin 80 (256 mg, 0,55 mMol) Amino-alkohol 81 als weißen Feststoff erhalten (175 mg, Ausbeute 92%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0,88 (t, 3H, J = 7,0 Hz), 1,02 (d, 3H, J = 6,5 Hz), 1,20–1,40 (m, 26H), 1,45–1,55 (m, 2H), 1,85 (br s, 3H3H), 2,94–3,04 (m, 1H), 3,42–3,52 (m, 1H);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 14,1, 16,3, 22,7, 26,2, 29,3, 29,7, 31,9, 32,5, 50,4, 74,2;

ESMS für $\text{C}_{18}\text{H}_{40}\text{NO}$ ($\text{M}+\text{H}$) berechnet 286,3, gefunden 286,2.

BEISPIEL 80

(2S,3R)-O-Acetyl-2-(N,N-dibenzylamino)-3-octadecanol, 82.



[0126] Einer Lösung von Alkohol 39 (48,5 mg, 0,104 mMol) in CH_2Cl_2 (1,0 ml) wurden bei Raumtemperatur Pyridin (25 μl , 0,313 mMol), Ac_2O (29 μl , 0,313 mMol) und DMAP (etwa 5 mg, kat) hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 4 h lang gerührt und dann wurden die Lösungsmittel unter Vakuum verdampft. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie auf Siliciumdioxid (Hexan/EtOAc 10:1) gereinigt, um Acetat 82 als farbloses Öl zu erhalten (46 mg, Ausbeute 87%).

R_f 0,62 (Hexan/EtOAc 5:1);

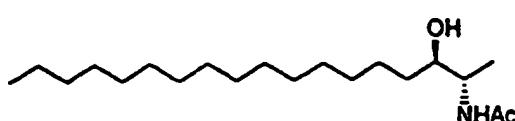
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0,91 (t, 3H, J = 6,8 Hz), 1,07 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 1,20–1,35 (m, 26H), 1,40–1,50 (m, 1H), 1,75–1,85 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 2,81 (quint, 1H, J = 7,1 Hz), 3,46 (d, 2H, J = 13,9 Hz), 3,76 (d, 2H, J = 13,9 Hz), 5,11 (dt, 1H, J = 7,5, 4,2 Hz), 7,22–7,39 (m, 10H);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 8,7, 14,1, 21,2, 22,7, 24,8, 29,3, 29,5, 29,6, 29,7, 31,9, 32,0, 54,2, 54,7, 75,2, 126,8, 128,1, 128,8, 140,0, 170,8;

ESMS für $\text{C}_{34}\text{H}_{54}\text{NO}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) berechnet 508,4, gefunden 508,5.

BEISPIEL 81

(2S,3R)-2-(N-Acetylamino)-3-octadecanol, 83.



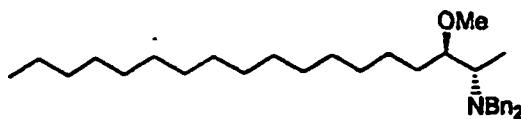
[0127] Der Methode des Beispiels 27 gemäß wurde aus N,N-Dibenzylamin 82 (41 mg, 0,081 mMol) Acetamid 83 als weißen Feststoff erhalten (13 mg, Ausbeute 49%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3), δ 0,89 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 1,09 (d, 3H, J = 6,8 Hz), 1,20–1,35 (m, 26H), 1,45–1,55 (m, 2H), 1,99 (s, 3H), 2,15 (br s, 1H), 3,60–3,65 (m, 1H), 4,00 (dquint, 1H, J = 7,4, 2,4 Hz), 5,84 (br d, 1H, J = 7,1 Hz);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 13,9, 14,1, 22,7, 23,5, 26,0, 29,4, 29,6, 29,7, 31,9, 33,6, 49,5, 74,2, 82,4, 170,0; ESMS für $\text{C}_{20}\text{H}_{41}\text{NO}_2\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) berechnet 350,3, gefunden 350,3.

BEISPIEL 82

(2S,3R)-2-(N,N-Dibenzylamino)-3-(methoxy)-octadecan, 82.



[0128] (Einer Lösung von Alkohol 39 (322 mg, 0,69 mMol) in DMF (3,5 ml) wurden bei Raumtemperatur NaH (60%-ige Mineraldispersion, 69 mg, 1,73 mMol) und MeI (0,22 ml, 3,46 mMol) hinzugegeben. Nach 16 h langem Rühren wurde die Mischung mit H₂O (15 ml) abgeschreckt, mit Et₂O (3 × 15 ml) extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet und unter Vakuum konzentriert. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie auf Siliciumdioxid (Hexan/EtOAc 15:1) gereinigt, um 84 als farbloses Öl zu erhalten (110 mg, Ausbeute 33%).

R_f 0,56 (Hexan/EtOAc 10:1);

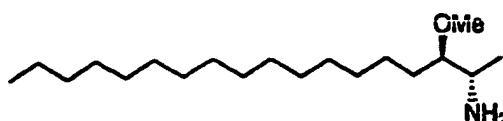
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,94 (t, 3H, J = 6,7 Hz), 1,08 (d, 3H, J = 6,7 Hz), 1,20–1,40 (m, 26H), 1,55–1,70 (m, 2H), 2,74 (quint, 1H, J = 6,7 Hz), 3,27 (q, 1H, J = 6,4 Hz), 3,36 (s, 3H), 3,50 (d, 2H, J = 13,8 Hz), 3,77 (d, 2H, J = 13,8 Hz), 7,23–7,42 (m, 10H);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 8,2, 14,1, 22,7, 24,4, 29,4, 29,7, 29,7, 29,7, 30,0, 30,6, 31,9, 54,3, 54,7, 57,4, 83,7, 126,7, 128,1, 128,8, 140,4;

ESMS für C₃₃H₅₄NO (M+H) berechnet 480,4, gefunden 480,7.

BEISPIEL 83

(2S,3R)-2-Amino-3-(methoxy)-octadecan, 85.



[0129] Der Methode des Beispiels 27 gemäß wurde aus N,N-Dibenzylamin 84 (54 mg, 0,11 mMol) Amin 85 als weißen Feststoff erhalten (14 mg, Ausbeute 42%).

R_f 0,10 (Hexan/EtOAc 1:1);

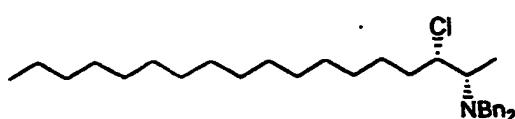
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,87 (t, 3H, J = 6,6 Hz), 1,03 (d, 3H, J = 6,7 Hz), 1,20–1,35 (m, 26H), 1,40–1,55 (m, 2H), 1,96 (br s, 2H), 2,94–3,00 (m, 1H), 3,03–3,10 (m, 1H), 3,38 (s, 3H);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 14,1, 18,3, 22,7, 26,0, 29,1, 29,3, 29,6, 29,6, 29,7, 29,9, 31,9, 47,9, 57,9, 75,0, 85,7;

ESMS für C₁₉H₄₂NO (M+H) berechnet 300,3, gefunden 300,5.

BEISPIEL 84

(2S,3S)-2-(N,N-Dibenzylamino)-3-chlorooctadecan, 86.



[0130] Einer kalten (0°C) Lösung von Alkohol 39 (24 mg, 0,051 mMol) in 1 ml Pyridin wurde POCl₃ (0,019 ml, 0,206 mMol) tropfenweise hinzugegeben. Nach 3 h langem Rühren bei Raumtemperatur wurden 0,2 ml H₂O hinzugegeben und das Lösungsmittel unter Vakuum verdampft. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie auf Siliciumdioxid (Hexan/EtOAc 15:1) gereinigt, um Chlorid 86 als farbloses Öl zu erhalten (14 mg, Ausbeute 56%).

R_f 0,56 (Hexan/EtOAc 10:1);

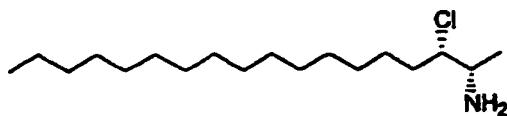
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,89 (t, 3H, J = 6,6 Hz), 1,20–1,55 (m, 30H), 2,00–2,10 (m, 1H), 2,87 (quint, 1H, J = 7,0 Hz), 3,47 (d, 2H, J = 13,8 Hz), 3,75 (d, 2H, J = 13,6 Hz), 3,98 (td, 1H, J = 8,1, 3,5 Hz), 7,21–7,36 (m, 10H);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 10,2, 14,1, 22,7, 26,0, 29,2, 29,4, 29,5, 29,6, 29,7, 31,9, 35,6, 54,3, 57,3, 66,9, 126,9, 128,2, 128,8, 139,8;

ESMS für C₃₂H₅₁CIN (M+H) berechnet 484,4, gefunden 484,3.

BEISPIEL 85

(2S,3R)-2-Amino-3-chlorooctadecan, 87.



[0131] Der Methode des Beispiels 27 gemäß wurde aus N,N-Dibenzylamin 86 (13 mg, 0,027 mMol) Amin 87 als weißen Feststoff erhalten (3 mg, Ausbeute 37%).

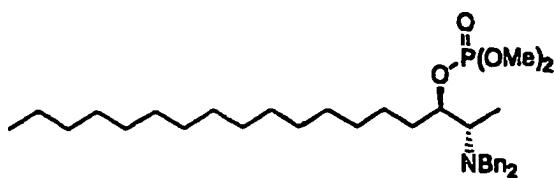
R_f 0,10 (EtOAc);

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,88 (t, 3H, J = 6,6 Hz), 1,12 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 1,20–1,70 (m, 30H), 3,09 (qd, 1H, J = 6,2, 3,4 Hz), 3,90 (td, 1H, J = 6,5, 3,5 Hz);

ESMS für $C_{18}H_{38}N$ ($M-Cl$) berechnet 268,3, gefunden 268,2.

BEISPIEL 86

(2S,3R)-2-(N,N-Dibenzylamino)-O-(dimethylphosphat)-3-octadecanol, 88.



[0132] Einer Lösung von Alkohol 39 (44 mg, 0,095 mMol) und CBr_4 (47 mg, 0,142 mMol) in 0,3 ml Pyridin wurde $(MeO)_3P$ (0,022 ml, 0,189 mMol) tropfenweise hinzugegeben. Nach 24 h langem Rühren bei Raumtemperatur wurde die Mischung mit EtOAc (10 ml) verdünnt, nacheinander mit 5% HCl (10 ml), $NaHCO_3$ (10 ml, gesättigt, wässrig) und Sole (10 ml) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und unter Vakuum konzentriert. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie auf Siliciumdioxid (Hexan/EtOAc 10:1 bis 2:1) gereinigt, um Dimethylphosphat 88 als farbloses Öl (20 mg, Ausbeute 37%) zusammen mit unreaktiertem Alkohol zu ergeben (25 mg, Ausbeute 57%).

R_f 0,31 (Hexan/EtOAc 2:1);

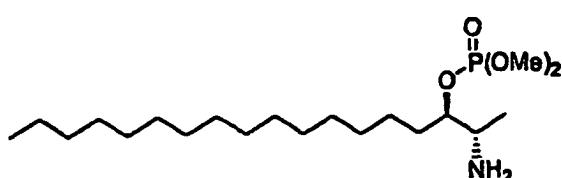
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,88 (t, 3H, J = 6,5 Hz), 1,16 (d, 3H, J = 6,5 Hz), 1,20–1,40 (m, 26H), 1,65–1,80 (m, 2H), 2,84 (quint, 1H, J = 6,9 Hz), 3,40 (d, 2H, J = 13,8 Hz), 3,69 (dd, 3H, J = 2,3, 0,5 Hz), 3,73 (dd, 3H, J = 2,3, 0,5 Hz), 3,73 (d, 2H, J = 13,6 Hz), 4,47 (ddd, 1H, J = 12,8, 7,4, 4,9 Hz), 7,20–7,34 (m, 10H);

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 8,5, 14,1, 22,7, 23,4, 29,3, 29,5, 29,6, 29,6, 29,7, 31,9, 32,6, 54,0 (d), 54,1 (d), 54,2, 81,7 (d), 126,9, 128,2, 128,9, 139,8;

ESMS für $C_{34}H_{57}NO_4P$ ($M+H$) berechnet 574,4, gefunden 574,4.

BEISPIEL 87

(2S,3R)-2-Amino-O-(dimethylphosphat)-3-octadecanol, 89.



[0133] Der Methode des Beispiels 27 gemäß wurde aus N,N-Dibenzylamin 88 (16 mg, 0,028 mMol) Amin 89 als weißen Feststoff erhalten (6 mg, Ausbeute 55%)

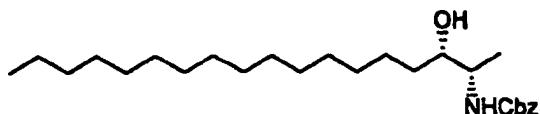
R_f 0,32 (EtOAc/MeOH 5:1);

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,88 (t, 3H, J = 6,6 Hz), 1,08 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 1,20–1,40 (m, 26H), 1,45–1,55 (m, 1H), 1,60–1,70 (m, 1H), 1,97 (br s, 2H), 3,12–3,20 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,24–4,34 (m, 1H);

ESMS für $C_{20}H_{45}NO_4P$ ($M+H$) berechnet 394,3, gefunden 394,3.

BEISPIEL 88

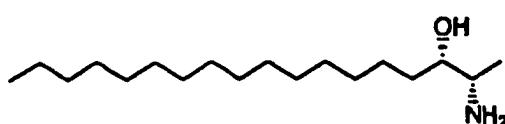
(2S,3S)-2-(N-Benzylloxycarbonylamino)-3-octadecanol, 90.



[0134] Der Methode des Beispiels 26 gemäß wurde aus Aldehyd 28 (640 mg, 3,1 mMol) und 1-Brompentadecan (5,0 g, 17,2 mMol) Alkohol 90 als farbloses Öl erhalten (690 mg, Ausbeute 53%).
 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0,88 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 1,20 (d, 3H, J = 6,8 Hz), 1,20–1,35 (m, 26H), 1,40–1,50 (m, 2H), 1,74 (br s, 1H), 3,48–3,52 (m, 1H), 3,70–3,75 (m, 1H), 4,90–4,95 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 7,30–7,36 (m, 5H).

BEISPIEL 89

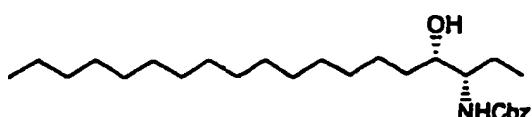
(2S,3S)-2-Amino-3-octadecanol, 91.



[0135] Einer Lösung von N-Benzylloxycarbonylamin 90 (330 mg, 0,79 mMol) in MeOH (40 ml) wurde bei Raumtemperatur Pd-C (10 Gew.-%, 100 mg, 0,09 mMol) hinzugegeben. Die Mischung wurde mit einem Strom von trockenem Ar und dann H_2 gespült. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht unter einer H_2 -Atmosphäre (1 atm) gerührt. Der Katalysator wurde durch ein Teflonfilter von 0,45 μm in einem Polypropylengehäuse abfiltriert, das Filter wurde mit MeOH (50 ml) gewaschen und das Lösungsmittel unter Vakuum verdampft. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie auf Siliciumdioxid (90:10 CH_2Cl_2 /MeOH zu 100% MeOH) gereinigt, um Aminoalkohol 91 als weißen Feststoff zu erhalten (200 mg, Ausbeute 89%). ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 0,80 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 0,98 (d, 3H, J = 6,5 Hz), 1,15–1,30 (m, 26H); 1,40–1,45 (m, 2H), 2,62–2,65 (m, 1H), 3,10–3,15 (m, 1H);
 ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD) δ 14,8, 19,2, 24,1, 27,2, 20,9, 31,1, 33,5, 35,0, 53,0, 77,1;
ESMS für $\text{C}_{18}\text{H}_{40}\text{NO}$ ($\text{M}+\text{H}$) berechnet 286,3, gefunden 286,4.

BEISPIEL 90

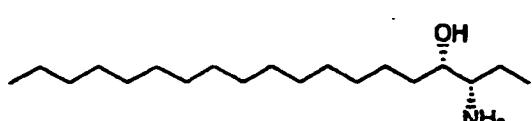
(3S,4S)-3-(N-Benzylloxycarbonylamino)-4-nonadecanol, 92.



[0136] Der Methode des Beispiels 26 gemäß wurde aus Aldehyd 8 (680 mg, 3,1 mMol) und 1-Brompentadecan (6,55 g, 22,5 mMol) Alkohol 92 als farbloses Öl erhalten (800 mg, Ausbeute 60%).
 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0,88 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 0,96 (t, 3H, J = 7,4 Hz), 1,20–1,35 (m, 26H), 1,40–1,45 (m, 2H), 1,55–1,60 (m, 1H), 1,65–1,70 (m, 1H), 3,46–3,52 (m, 1H), 3,60–3,65 (m, 1H), 4,91 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 5,11 (s, 2H), 7,30–7,36 (m, 5H).

BEISPIEL 91

(3S,4S)-3-Amin-4-nonadecanol, 93.

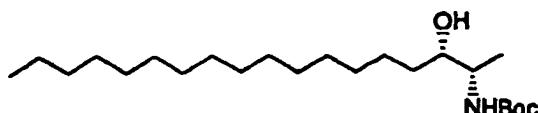


[0137] Der Methode des Beispiels 89 gemäß wurde aus N-benzylloxycarbonylamin 92 (230 mg, 0,53 mMol) Aminoalkohol 93 als weißen Feststoff erhalten (140 mg, Ausbeute 89%).

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 0,80 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 0,93 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,15–1,25 (m, 26H), 1,30–1,40 (m, 2H), 1,40–1,50 (m, 1H), 1,65–1,75 (m, 1H), 2,80–2,85 (m, 1H), 3,45–3,50 (m, 1H);
¹³C NMR (125 MHz, CD₃OD) δ 10,0, 14,4, 23,7, 24,1, 26,6, 30,5, 30,6, 30,8, 33,1, 34,9, 58,8, 70,5;
ESMS für C₁₉H₄₂NO (M+H) berechnet 300,3, gefunden 300,4.

BEISPIEL 92

(2S,3S)-2-(N-tert-Butoxycarbonylamino)-3-octadecanol, 94.



[0138] Einer Lösung von Aminoalkohol 91 (46 mg, 0,16 mMol) in CH₂Cl₂ (1,6 ml) wurde bei Raumtemperatur Boc₂O (42 mg, 0,19 mMol) hinzugegeben. Nach 3,5 h langem Rühren wurde das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt, um 94 als weißen Feststoff zu erhalten (62 mg, Ausbeute 100%).

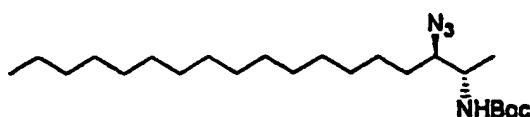
R_f 0,35 (Hexan/EtOAc 5:1)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,86 (t, J = 6,5 Hz, 3H), 1,15 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,20–1,40 (m, 26H), 1,43 (s, 9H), 1,45–1,60 (m, 2H), 3,40–3,50 (m, 1H), 3,55–3,65 (m, 1H), 4,75 (d, 1H, J = 8,8 Hz);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 14,1, 18,3, 22,7, 25,6, 27,4, 28,4, 29,3, 29,6, 29,6, 29,7, 31,9, 34,2, 50,5, 74,9, 156,2.

BEISPIEL 93

(2S,3R)-3-Azido-2-(N-tert-butoxycarbonylamino)-octadecan, 95.



[0139] Einer kalten (0°C) Lösung von Alkohol 94 (48 mg, 0,12 mMol) in CH₂Cl₂ (1,25 ml) wurden Et₃N (52 µl, 0,37 mMol) und MsCl (24 µl, 0,31 mMol) hinzugegeben. Nach 2 h langem Rühren wurde die Mischung mit H₂O (10 ml) abgeschreckt, mit CH₂Cl₂ (3 × 10 ml) extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet und unter Vakuum konzentriert. Das rohe Mesylat wurde in DMF (0,65 ml) gelöst und NaN₃ (40,5 mg, 0,62 mMol) wurde hinzugefügt. Die Mischung wurde 3 h lang bei 120°C gerührt und dann mit H₂O (10 ml) abgegeben, mit Et₂O (3 × 10 ml) extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet und unter Vakuum konzentriert. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie auf Siliciumdioxid (Hexan/EtOAc 10:1 bis 5:1) gereinigt, um Azid 95 als farbloses Öl zu erhalten (25 mg, Ausbeute 49%).

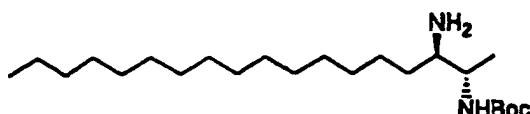
R_f 0,31 (Hexan/EtOAc 10:1);

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,87 (t, 3H, J = 6,6 Hz), 1,06 (d, 3H, J = 6,7 Hz), 1,20–1,40 (m, 26H), 1,44 (s, 9H), 1,45–1,55 (m, 2H), 3,50–3,58 (m, 1H), 3,70–3,80 (m, 1H), 4,68 (br d, 1H, J = 7,7 Hz);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 14,1, 14,4, 22,7, 26,5, 28,2, 28,4, 29,3, 29,4, 29,4, 29,5, 29,6, 29,6, 29,7, 31,4, 31,9, 49,3, 66,5, 155,0.

BEISPIEL 94

(2S,3R)-3-Amino-2-(N-tert-butoxycarbonylamino)-octadecan, 96.



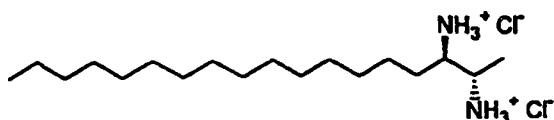
[0140] Einer Lösung von Azid 95 (25 mg, 0,06 mMol) in MeOH (0,1 ml) wurde bei Raumtemperatur Pd-C (10 Gew.-%, 16 mg, 0,015 mMol) hinzugegeben. Die Mischung wurde mit einem Strom von trockenem Ar und dann H₂ gespült. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht unter einer H₂-Atmosphäre (1 atm) gerührt. Der Katalysator wurde durch ein Teflonfilter von 0,45 µm in einem Polypropylengehäuse abfiltriert, das Filter wurde mit MeOH (15 ml) gewaschen und das Lösungsmittel unter Vakuum verdampft, um Amin 96 als weißen Feststoff zu erhalten (22 mg, Ausbeute 94%).

R_f 0,12 (Hexan/EtOAc 1:10);

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,86 (t, 3H, J = 6,5 Hz), 1,02 (d, 3H, J = 6,7 Hz), 1,20–1,40 (m, 26H), 1,43 (s, 9H), 1,45–1,55 (m, 2H), 2,05 (br s, 2H), 2,72–2,82 (m, 1H), 3,60–3,70 (m, 1H), 5,00–5,10 (m, 1H);
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 14,1, 22,7, 26,5, 28,4, 29,3, 29,7, 31,9, 34,8, 49,7, 54,8, 155,4;
ESMS für C₂₃H₄₉N₂O₂ (M+H) berechnet 385,4, gefunden 385,4.

BEISPIEL 95

(2S,3R)-2,3-Diaminooctadecandihydrochlorid, 97.



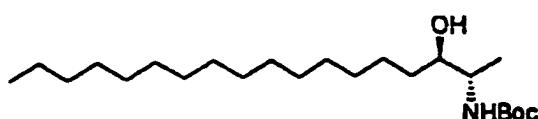
[0141] Einer Lösung von N-Boc-Derivat 96 (22 mg, 0,057 mMol) in Dioxan (0,4 ml) wurde eine wasserfreie HCl-Lösung in Dioxan (5,3 M, 0,43 ml, 2,29 mMol) hinzugegeben. Nach 5 h langem Rühren bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Der so gebildete Feststoff wurde mit Dioxan gewaschen, um Dihydrochlorid 97 als weißen Feststoff zu erhalten (11,5 mg, Ausbeute 56%).

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0,89 (t, 3H, J = 6,4 Hz), 1,20–1,45 (m, 26H), 1,42 (d, 3H, J = 7,0 Hz), 1,65–1,80 (m, 2H), 3,42–3,48 (m, 1H), 3,58–3,66 (m, 1H);

¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD) δ 14,3, 14,4, 23,7, 26,3, 30,4, 30,5, 30,7, 30,7, 30,8, 33,1, 55,1;
ESMS für C₁₈H₄₁N₂ (M-HCl₂) berechnet 285,3, gefunden 285,3.

BEISPIEL 96

(2S,3R)-2-(N-tert-Butoxycarbonylamino)-3-octadecanol, 98.



[0142] Der Methode des Beispiels 92 gemäß wurde aus Aminoalkohol 1 (82,5 mg, 0,30 mMol) N-Boc-Derivat 98 als weißen Feststoff erhalten (110 mg, Ausbeute 95%).

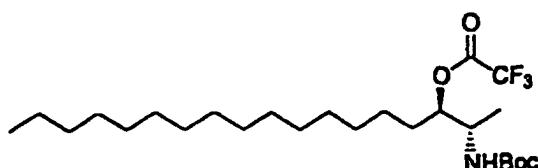
R_f 0,35 (Hexan/EtOAc 5:1);

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0,89 (t, 3H, J = 6,9 Hz), 1,09 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 1,20–1,40 (m, 26H), 1,45 (s, 9H), 1,49–1,60 (m, 2H), 2,01–2,09 (m, 1H), 3,55–3,69 (m, 3H), 4,61–4,72 (m, 1H);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 14,1, 14,2, 22,6, 26,0, 28,3, 29,3, 29,6, 31,9, 33,4, 50,5, 74,4, 172,1;
ESMS für C₂₃H₄₇NO₃Na (M+Na) berechnet 408,4, gefunden 408,3.

BEISPIEL 97

(2S,3R)-2-(N-tert-Butoxycarbonylamino)-O-(2,2,2-trifluoracetyl)-3-octadecanol, 99.



[0143] Lösung von Alkohol 98 (54 mg, 0,14 mMol) in CH₂Cl₂ (6,0 ml) wurdeN bei Raumtemperatur Trifluoresigsäureanhydrid (28 μ l, 0,14 mMol), Pyridin (22 μ l, 0,42 mMol) und DMAP (1,7 mg, 0,01 mMol) hinzugegeben. Nach 1 h langem Rühren wurde die Reaktionsmischung mit H₂O (10 ml) abgeschreckt, mit CH₂Cl₂ (3 × 10 ml) extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet und unter Vakuum konzentriert. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie auf Siliciumdioxid (Hexan/AcOEt 9:1) gereinigt, um Trifluoracetat 99 als weißen Feststoff zu erhalten (17 mg, Ausbeute 25%).

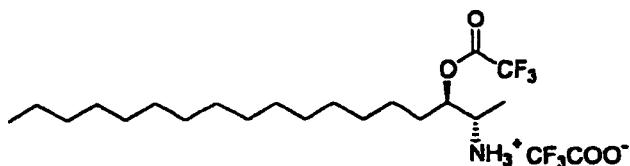
R_f 0,24 (Hexan/AcOEt 9:1);

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0,80 (t, 3H, J = 6,5 Hz), 1,08 (d, 3H, J = 6,5 Hz), 1,18–1,36 (m, 26H), 1,41 (s, 9H), 1,52–1,61 (m, 2H), 3,87–3,92 (m, 1H), 4,39–4,44 (m, 1H), 4,98–5,21 (m, 1H);

ESMS für C₂₅H₄₆F₃NO₄Na (M+Na) berechnet 504,3, gefunden 504,4.

BEISPIEL 98

(2S,3R)-2-Ammonium-O-(2,2,2-trifluoracetyl)-3-octadecanoltrifluoracetat, 100.



[0144] Einer Lösung von N-Boc-Derivat 99 (17 mg, 0,03 mMol) in CH₂Cl₂ (4 ml) wurde bei Raumtemperatur Trifluoressigsäure (1,0 ml) hinzugegeben. Nach 1 h langem Rühren wurden die Lösungsmittel unter Vakuum entfernt, um 100 als weißen Feststoff zu erhalten (16 mg, Ausbeute 94%).

R_f 0,24 (Hexan/AcOEt 9:1);

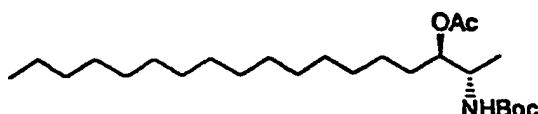
¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0,80 (t, 3H, J = 6,1 Hz), 1,18–1,25 (m, 26H), 1,28 (d, 3H, J = 6,5 Hz), 1,49–1,56 (m, 1H), 1,64–1,69 (m, 1H), 3,51 (m, 1H), 5,27 (m, 1H), 7,94 (m, 1H);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 12,1, 21,4, 22,7, 25,9, 26,2, 26,3, 26,4, 26,6, 27,4, 28,9, 49,7, 79,0, 101,3, 1H, 4 161,1;

ESMS für C₁₈H₃₉NO (M-C₄F₆O₃) berechnet 286,5, gefunden 286,2.

BEISPIEL 99:

(2S,3R)-O-Acetyl-2-(N-tert.-Butoxycarbonylamino)-3-octadecanol, 101.



[0145] Der Methode des Beispiels 80 gemäß wurde aus Alkohol 98 (20 mg, 0,052 mMol) Acetat 101 als weißen Feststoff erhalten (18,5 mg, Ausbeute: 83%).

R_f 0,47/Hexan/EtOAc 5:1);

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,87 (t, 3H, J = 6,9 Hz), 1,08 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 1,20–1,35 (m, 26H), 1,43 (s, 9H),

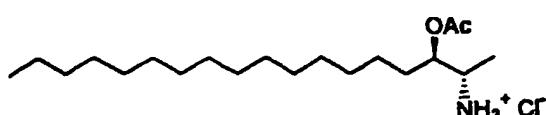
1,45–1,55 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 3,79–3,89 (m, 1H), 4,60 (br d, 1H, J = 7,7 Hz), 4,85 (dt, 1H, J = 7,2, 4,9 Hz);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 14,1, 15,3, 21,1, 22,7, 25,5, 28,4, 29,3, 29,4, 29,5, 29,6, 29,6, 29,7, 30,7, 31,9, 48,3, 79,3, 155,1, 171,0;

ESMS für C₂₅H₄₉NO₄Na (M+Na) berechnet 450,4; gefunden 450,4.

BEISPIEL 100:

(2S,3R)-O-Acetyl-2-amino-3-octadecanolhydrochlorid, 102.



[0146] Der Methode des Beispiels 95 gemäß wurde aus N-Boc-Derivat 101 (13,7 mg, 0,032 mMol) Hydrochlorid 102 als weißen Feststoff erhalten (9 mg, Ausbeute: 77%).

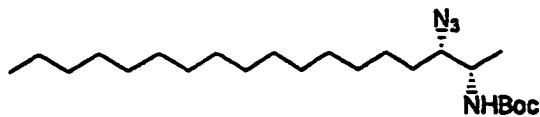
¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0,89 (t, 3H, J = 6,6 Hz), 1,20–1,40 (m, 29H), 1,55–1,65 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 3,49 (qd, 1H, J = 6,7, 2,4 Hz), 5,07 (ddd, 1H, J = 8,7, 5,0, 2,6 Hz);

¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD) δ 12,9, 14,5, 20,9, 23,8, 26,5, 30,3, 30,5, 30,5, 30,7, 30,8, 31,3, 33,1, 51,1, 74,3, 172,5;

ESMS für C₂₀H₄₂NO₂ (M+Cl) berechnet 328,3, gefunden 328,3.

BEISPIEL 101:

(2S,3R)-3-Azido-2-(N-tert.-butoxycarbonylamino)-octadecan, 103.



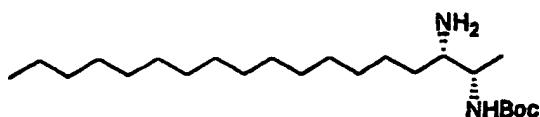
[0147] Der Methode des Beispiels 93 gemäß wurde aus Alkohol 98 (50 mg, 0,13 mMol) Azid 103 als farbloses Öl erhalten (39 mg, Ausbeute: 73%).

R_f 0,64/Hexan/EtOAc 10:1;

1H NMR (300 MHz, CD₃ OD) δ 0,87 (t, 3H, J = 6,8 Hz), 1,18 (d, 3H, J = 6,8 Hz), 1,20–1,39 (m, 26H), 1,43 (s, 9H), 1,53–1,61 (m, 2H), 3,30–3,36 (m, 1H), 3,55–3,97 (m, 1H), 4,50 (d, 1H, J = 9,2 Hz);
ESMS für CH₄₆N₄O₂Na (M+Na) berechnet 433,3, gefunden 433,4.

BEISPIEL 102:

(2S,3S)-3-Amino-2-(N-tert.-butoxycarbonylamino)-octadecan, 104.

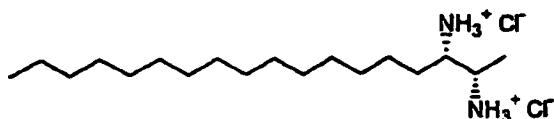


[0148] Der Methode des Beispiels 94 gemäß wurde aus Azid 103 (15 mg, 0,03 mMol) Amin 104 als farbloses Öl erhalten (13 mg, Ausbeute: 92%).

1H NMR (300 MHz, CD₃ OD) δ 0,87 (t, 3H, J = 6,8 Hz), 1,10 (d, 3H, J = 6,8 Hz), 1,21–1,40 (m, 26H), 1,43 (s, 9H), 1,45–1,47 (m, 2H), 2,70–2,75 (m, 1H), 3,60–3,55 (m, 1H), 4,90 (d, 1H, J = 6,8 Hz);
ESMS für C₂₃H₄₉N₂O₂ (M+H) berechnet 385,4, gefunden 385,4.

BEISPIEL 103:

(2S,3S)-2,3-Diaminoctadecandihydrochlorid, 105.



[0149] Der Methode des Beispiels 95 gemäß wurde aus N-Boc-Derivat 104 (13 mg, 0,03 mMol) Dihydrochlorid 105 als weißen Feststoff erhalten (11 mg, Ausbeute: 75%).

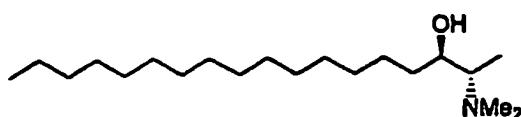
1H NMR (300 MHz, CD₃ OD) δ 0,89 (t, 3H, J = 6,8 Hz), 1,35 (d, 3H, J = 6,8 Hz), 1,25–1,40 (m, 26H), 1,56–1,72 (m, 2H), 3,49–3,56 (m, 1H), 3,70–3,74 (m, 1H);

^{13}C NMR (75 MHz, CD₃ OD) δ 13,1, 14,4, 22,7, 26,5, 27,8, 30,5, 30,8, 33,1, 54,1;

ESMS für C₁₈H₄₁N₂ (M+HCl₂) berechnet 285,3, gefunden 285,4.

BEISPIEL 104:

(2S,3R)-2-(N,N-Dimethylamino)-3-octadecanol, 106.



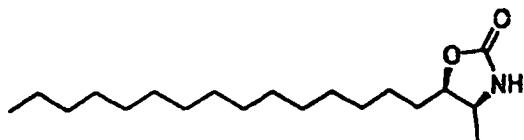
[0150] Eine Mischung von Aminoalkohol 1 (100 mg, 0,35 mMol), Formaldehyd (37 Gew.-%, wässrig, 142 mg, 1,75 mMol), NaB(OAc)_aH (370 mg, 1,75 mMol) und (CH₂Cl)₂ (2 ml) wurde bei Raumtemperatur 3 h lang geführt. Die Reaktionsmischung wurde durch Zugabe von NaHCO₃ (15 ml, gesättigt, wässrig) abgescrekt und mit EtOAc (3 x 25 ml) extrahiert. Die kombinierten Extrakte wurden über Na₂SO₄ getrocknet und unter Vakuum konzentriert, um 106 als weißen Feststoff zu ergeben (83 mg, Ausbeute 75%).

1H NMR (500 MHz, CD₃ OD) δ 0,80 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 0,92 (d, 3H, J = 6,7 Hz), 1,15–1,25 (m, 26H), 1,30–1,40

(m, 2H), 2,19 (s, 6H), 2,30–2,35 (m, 1H), 3,60–3,65 (m, 1H);
¹³C NMR (125 MHz, CD₃OD) δ 8,7, 14,9, 24,2, 27,7, 30,9, 31,2, 33,5, 36,8, 42,2, 65,0, 73,3;
ESMS für C₂₀H₄₄NO (M+H) berechnet 314,3, gefunden 314,4.

BEISPIEL 105

(4S,5R)-4-Methyl-5-(n-pentadecyl)-1,3-oxazolidinon, 107.



[0151] Eine Mischung von Aminoalkohol 1 (150 mg, 0,53 mMol) und Carbonyldiimidazol (94 mg, 0,58 mMol) in THF (10 ml) wurde bei 60°C 3 h lang gerührt. Dann wurde das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt und der Rückstand wurde in CH₂Cl₂ (40 ml) gelöst, nach einander mit HCl (2N, 40 ml), H₂O (40 ml) und Sole (40 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und unter Vakuum konzentriert, um Oxazolidinon 107 als weißen Feststoff zu ergeben (160 mg, Ausbeute: 98%).

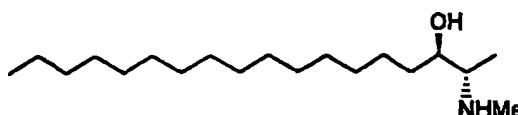
R_f 0,21 (Hexan/EtOAc 2:1);

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0,80 (t, 3H, J = 7,0 Hz), 1,02 (d, 3H, J = 6,5 Hz), 1,15–1,30 (m, 26H), 1,40–1,55 (m, 2H), 3,81 (quint, 1H, J = 6,5 Hz), 4,44–4,52 (m, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 14,1, 20,7, 22,7, 24,8, 29,3, 29,4, 29,4, 29,5, 29,7, 31,9, 34,1, 53,5, 84,2, 158,7;

ESMS für C₁₉H₃₇NO₂Na (M+Na) berechnet 334,3, gefunden 334,3.

BEISPIEL 106

(2S,3R)-2-(N-Methylamino)-3-octadecanol, 108.



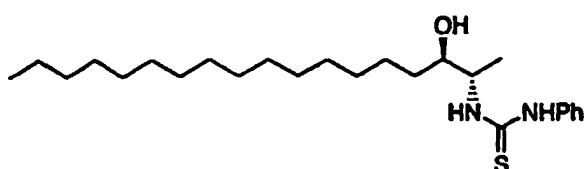
[0152] Einer kalten (0°C) Lösung von 107 (160 mg, 0,52 mMol) in THF (20 ml) wurde LiAlH₄ (1M in THF, 1,04 ml, 1,04 mMol) tropfenweise hinzugegeben. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Eine weitere Portion LiAlH₄ (1,04 ml, 1,04 mMol) wurde hinzugegeben und die Reaktionsmischung weitere 2 Tage stehengelassen. Die Reaktionsmischung wurde mit H₂O, das eine wenige Tropfen NH₄OH (20 ml) enthielt, abgeschreckt und mit EtOAc (3 × 20 ml) extrahiert. Die kombinierten Extrakte wurden nacheinander mit H₂O (30 ml) und Sole (30 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und unter Vakuum konzentriert. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie auf Siliciumdioxid (50% bis 75% CH₂Cl₂/(Hexan zu 100% CH₂Cl₂ zu 10% MeOH/CHCl₃ und einige Tropfen NH₄OH) gereinigt, um 108 als weißen Feststoff zu ergeben (35 mg, Ausbeute: 23%).

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 0,80 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 0,92 (d, 3H, J = 6,7 Hz), 1,15–1,25 (m, 26H), 1,30–1,45 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,50–2,55 (m, 1H), 3,55–3,60 (m, 1H);

¹³C NMR (125 MHz, CD₃OD) δ 13,3, 14,9, 24,2, 27,8, 30,9, 31,2, 33,5, 34,7, 36,8, 42,3, 60,5, 73,1;
ESMS für C₁₉H₄₂NO (M+H) berechnet 300,3, gefunden 300,3.

BEISPIEL 107:

(2S,3R)-2-Amino-N-(phenylthiocarbamoyl)-3-octadecanol, 109.



[0153] (Einer Lösung von Aminoalkohol 1 (197 mg, 0,69 mMol) in THF (3,5 ml) wurde bei Raumtemperatur PhNCS (0,165 1, 1,38 mMol) hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 1 h lang gerührt und dann wurden die Lösungsmittel unter Vakuum verdampft. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie auf Siliciumdioxid (Hexan/EtOAc 5:1 bis 2:1) gereinigt, um Phenylthioharnstoff 109 als weißen Feststoff zu ergeben

(246 mg, Ausbeute: 85%).

R_f 0,29 (Hexan/EtOAc 2:1);

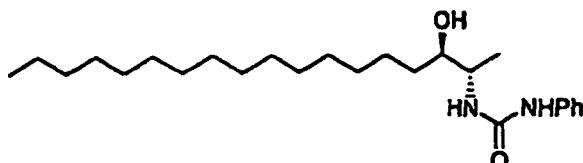
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0,85 (t, 3H, J = 6,7 Hz), 1,08 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 1,20–1,30 (m, 26H), 1,35–1,45 (m, 2H), 2,20 (br s, 1H), 3,72–3,82 (m, 1H) 4,45–4,60 (m, 1H), 6,58 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,18–7,38 (m, 5H), 8,39 (br s, 1H);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 12,9, 14,0, 22,6, 25,8, 29,2, 29,4, 29,5, 29,5, 29,6, 31,8, 33,7, 54,5, 73,5, 124,4, 126,6, 129,9, 136,4, 179,0;

ESMS für $\text{C}_{25}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{OS}$ ($\text{M}-\text{H}$) berechnet 419,3, gefunden 419,2.

BEISPIEL 108:

(2S,3R)-2-Amin-N-(phenylcarbamoyl)-3-octadecanol, 110.



[0154] Der Methode des Beispiels 107 gemäß wurde aus Aminoalkohol 1 (23 mg, 0,08 mMol) und PhNCO (18 μl , 0,16 mMol) Phenylharnstoff 110 als weißen Feststoff erhalten (15 mg, Ausbeute 46%).

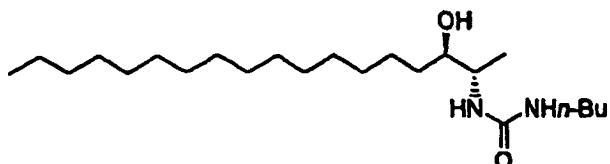
R_f 0,50 (Hexan/EtOAc 5:1);

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0,87 (t, 3H, J = 6,7 Hz), 1,11 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 1,20–1,30 (m, 26H), 1,35–1,45 (m, 2H), 2,17 (br s, 1H), 3,63–3,73 (m, 1H) 3,90–4,00 (m, 1H), 5,02 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 6,58 (br s, 1H), 7,05–7,12 (m, 1H), 7,25–7,34 (m, 4H);

ESMS für $\text{C}_{25}\text{H}_{45}\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) berechnet 405,3, gefunden 405,4.

BEISPIEL 109:

(2S,3R)-2-Amino-N-(n-butylcarbamoyl)-3-octadecanol, 111.



[0155] Der Methode des Beispiels 107 gemäß wurde aus Aminoalkohol 1 (27 mg, 0,09 mMol) und n-BuNCO (21 μl , 0,19 mMol) und n-Butylharnstoff 111 als weißen Feststoff erhalten (13 mg, Ausbeute 36%).

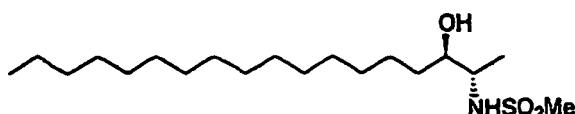
R_f 0,25 (Hexan/EtOAc 2:1);

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0,87 (t, 3H, J = 6,9 Hz), 0,92 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,08 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 1,20–1,40 (m, 28H), 1,40–1,55 (m, 4H), 2,91 (br s, 1H), 3,14 (q, 2H, J = 6,5 Hz), 3,61 (br s, 1H), 3,78–3,88 (m, 1H), 4,56–4,66 (m, 2H);

ESMS für $\text{C}_{23}\text{H}_{49}\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) berechnet 385,4, gefunden 385,4.

BEISPIEL 110:

(2S,3R)-2-(Methansulfonamid)-3-octadecanol, 112.



[0156] Einer Lösung von Aminoalkohol 1 (40 mg, 0,14 mMol) in CH_2Cl_2 (5,0 ml) wurde bei Raumtemperatur CISO_2Me (11 μl , 0,14 mMol) hinzugegeben. Nach 1 h langem Rühren wurde die Reaktionsmischung mit H_2O (10 ml) abgeschreckt, mit CH_2Cl_2 (3×10 ml) extrahiert, über Na_2SO_4 getrocknet und unter Vakuum konzentriert. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie auf Siliciumdioxid (Hexan/EtOAc 4:1) gereinigt, um Sulfonamid 112 als weißen Feststoff zu erhalten (49 mg, Ausbeute: 96%).

R_f 0,13 (Hexan/EtOAc 4:1);

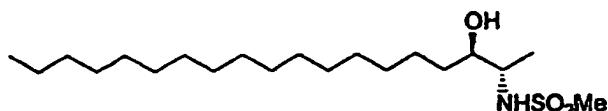
^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 0,85 (t, 3H, J = 6,8 Hz), 1,19 (t, 3H J = 6,8 Hz), 1,20–1,40 (m, 26H), 1,47–1,53

(m, 2H), 1,86 (d, 1H, $J = 5,1$ Hz), 3,00 (s, 3H), 3,53 (t, 1H, $J = 6,1$ Hz), 3,66–3,72 (m, 1H), 4,66 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 12,0, 14,5, 16,4, 23,2, 26,9, 27,2, 30,6, 30,7, 30,8, 33,1, 34,2, 41,6, 55,3, 71,5; ESMS für $\text{C}_{18}\text{H}_{38}\text{NO}$ ($\text{M}-\text{SO}_2\text{Me}$) berechnet 286,2, gefunden 286,5.

BEISPIEL 111:

(2S,3R)-2-(Methansulfonamid)-3-nonadecanol, 113.



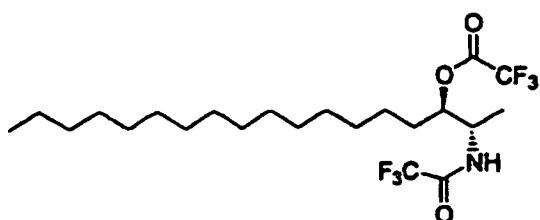
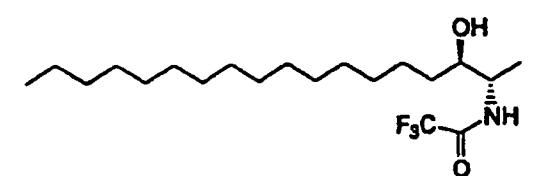
[0157] Der Methode des Beispiels 110 gemäß wurde aus Aminoalkohol 2 (25 mg, 0,08 mMol) Sulfonamid 113 als weißen Feststoff erhalten (29 mg, Ausbeute 94%).

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 0,87 (t, 3H, $J = 6,4$ Hz), 1,17 (d, 3H, $J = 6,4$ Hz), 1,20–1,40 (m, 28H), 1,46–1,53 (m, 2H), 1,98–2,05 (m, 1H), 2,97–3,03 (m, 1H), 3,47–3,58 (m, 1H), 3,68–3,74 (m, 1H), 4,77–4,83 (m, 1H);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 14,3, 15,5, 22,9, 26,2, 29,5, 29,7, 29,8, 29,9, 32,1, 33,4, 42,0, 54,0, 74,6; ESMS für $\text{C}_{19}\text{H}_{40}\text{NO}$ ($\text{M}-\text{SO}_2\text{Me}$) berechnet 300,3, gefunden 300,3.

BEISPIEL 112:

(2S,3R)-2-(2,2,2-Trifluoracetylamino)-3-octadecanol, 114 und (2S,3R)-2-(2,2,2-Trifluoracetylamino)-O-(2,2,2-trifluoracetyl)-octadecanol, 115.



[0158] Einer Lösung von Aminoalkohol 1 (27 mg, 0,09 mMol) in CH_2Cl_2 (5,0 ml) wurde bei Raumtemperatur Trifluoressigsäureanhydrid (12,8 μl , 0,09 mMol) hinzugegeben. Nach 1 h langem Röhren wurden die Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie auf Siliciumdioxid (Hexan/ CH_2Cl_2 (1:1) gereinigt, um 114 (9 mg, Ausbeute: 25%), R_f 0,34 (Hexan/ CH_2Cl_2 1:1), und 115 (11 mg, Ausbeute 24%), R_f 0,52 (Hexan/ CH_2Cl_2 1:1) als weiße Feststoffe zu erhalten.

114: ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 0,85 (t, 3H, $J = 6,9$ Hz), 1,05 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz), 1,19–1,38 (m, 26H), 1,45–1,53 (m, 2H), 3,60–3,66 (m, 1H), 3,93–3,98 (m, 1H), 6,65 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz);

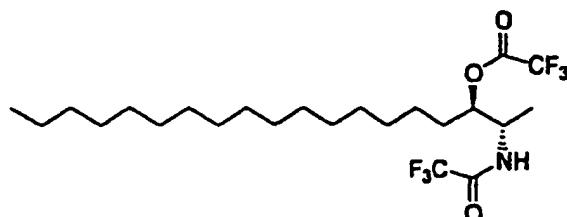
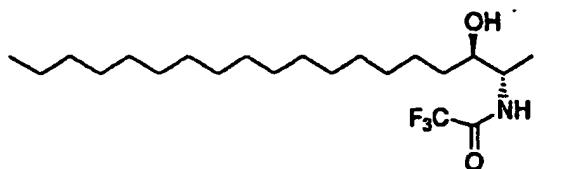
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 12,9, 14,3, 15,4, 22,9, 25,9, 29,5, 29,7, 29,8, 31,8, 32,1, 34,2, 49,6, 73,2, 76,8, 114,4, 118,2, 121,8, 151,4, 156,9;

ESMS für $\text{C}_{20}\text{H}_{38}\text{F}_3\text{NO}_2\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) berechnet 404,3, gefunden 404,8.

115: ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 0,89 (t, 3H, $J = 7,6$ Hz), 1,20–1,39 (m, 26H), 2,46–2,55 (m, 2H), 4,01–4,43 (m, 1H), 4,95–5,24 (m, 1H), 6,00–6,34 (m, 1H).

BEISPIEL 113:

(2S,3R)-2-(2,2,2-Trifluoracetylamino)-3-nonadecanol, 116 und (2S,3R)-2-(2,2,2-Trifluoracetylamino)-O-(2,2,2-trifluoracetyl)-nonadecanol, 117.



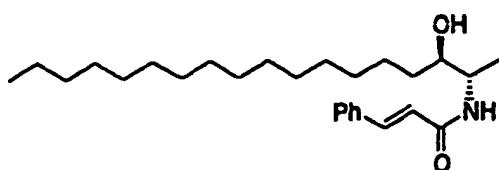
[0159] Der Methode des Beispiels 112 gemäß wurden aus Aminoalkohol 2 (22 mg, 0,07 mMol) 116 (6mg, Ausbeute 22%) und 117 (8 mg, 23%) als weiße Feststoffe erhalten.

116: ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 0,85 (t, 3H, J = 6,8 Hz), 1,01 (d, 3H, J = 6,8 Hz), 1,23–1,41 (m, 28H), 1,45–1,53 (m, 2H), 3,65–3,73 (m, 1H), 3,96–4,06 (m, 1H), 6,68–6,73 (m, 1H).

117: ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 0,88 (t, 3H, J = 7,6 Hz), 1,25–1,38 (m, 26H), 2,47–2,60 (m, 21), 4,00–4,40 (m, 1H), 4,97–5,28 (m, 1H), 6,01–6,35 (m, 1H).

BEISPIEL 114:

(2S,3R)-2-Amino-N-(trans-cinnamoyl)-3-octadecanol, 118.



[0160] Einer Lösung von Aminoalkohol 1 (30 mg, 0,10 mMol) in CH_2Cl_2 (3,0 ml) wurden bei Raumtemperatur Pyridin (58 ml, 0,11 mMol) und Cinnamoylchlorid (16,6 mg, 0,36 mMol) hinzugegeben. Nach 1 h langem Rühren wurden die Reaktionsmischung mit H_2O (10 ml) abgeschreckt, mit CH_2Cl_2 (3 × 10 ml) extrahiert, über Na_2SO_4 getrocknet und unter Vakuum konzentriert. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie auf Siliciumdioxid (Hexan/ CH_2Cl_2 4:1) gereinigt, um 118 als weißen Feststoff zu erhalten (32 mg, Ausbeute 74%). R_f 0,31 (Hexan/EtOAc 2:1)

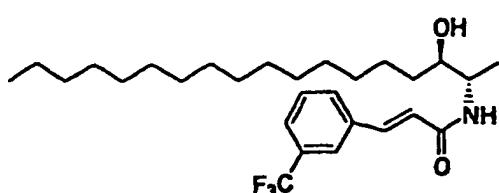
^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 0,87 (t, 3H, J = 6,9 Hz), 1,16 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 1,21–1,40 (m, 26H), 1,33–1,40 (m, 2H), 2,28–2,35 (m, 1H), 3,64–3,71 (m, 1H), 4,06–4,18 (m, 1H), 5,92 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 6,40 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 7,31–7,36 (m, 3H), 7,41–7,50 (m, 2H), 7,62 (d, 1H, J = 15,6 Hz);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 14,9, 25,3, 26,2, 29,5, 29,9, 33,8, 49,9, 74,3, 124,2, 126,8, 129,8, 130,9, 136,1, 165,1;

ESMS für $\text{C}_{27}\text{H}_{45}\text{NO}_2\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) berechnet 438,3, gefunden 438,3.

BEISPIEL 115:

(2S,3R)-2-Amino-N-(trans-3-(trifluormethyl)cinnamoyl)-3-octadecanol, 119.



[0161] Der Methode des Beispiels 114 gemäß wurde aus Aminoalkohol 1 (30 mg, 0,10 mMol) und 3-(Trifluoromethyl)-cinnamoylchlorid (24,6 mg, 0,10 mMol) Amid 119 als weißen Feststoff erhalten (28 mg, Ausbeute: 56%).

R_f 0,30 (Hexan/EtOAc 2:1);

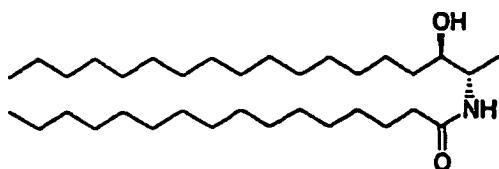
^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 0,87 (t, 3H, J = 6,9 Hz), 1,16 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 1,20–1,40 (m, 26H), 1,35–1,41 (m, 2H), 3,68–3,74 (m, 1H), 3,98–4,20 (m, 1H), 6,06 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 6,45 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,48–7,78 (m, 4H);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 14,1, 22,9, 26,2, 29,6, 29,8, 29,9, 32,1, 33,9, 49,9, 74,4, 122,8, 124,1, 124,2, 126,3, 129,5, 131,3, 135,8, 139,7, 165,2;

ESMS für $\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{F}_3\text{NO}_2\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) berechnet 506,3, gefunden 506,4.

BEISPIEL 116:

(2S,3R)-2-Amino-N-(palmitoyl)-3-octadecanol, 120.



[0162] Einer Lösung von Aminoalkohol 1 (30 mg, 0,10 mMol) in CH_2Cl_2 (3,0 ml) wurden bei Raumtemperatur Palmitinsäure (28 mg, 0,11 mMol), EDC (50,2 mg, 0,26 mMol), DIPEA (39 μl , 0,15 mMol) und DMAP (1,2 mg, 0,01 mMol) hinzugegeben. Nach 2 h langem Rühren wurden die Reaktionsmischung mit H_2O (10 ml) abgeschreckt, mit CH_2Cl_2 (3 \times 10 ml) extrahiert, über Na_2SO_4 getrocknet und unter Vakuum konzentriert. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie auf Siliciumdioxid (Hexan/EtOAc 4:1) gereinigt, um 120 als weißen Feststoff zu erhalten (48 mg, Ausbeute: 87%).

R_f 0,21 (Hexan/EtOAc 4:1);

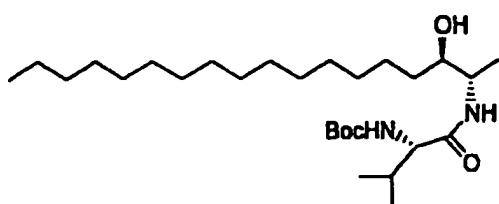
^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 0,85–0,94 (m, 6H), 1,08 (d, 3H, J = 7,1 Hz), 1,20–1,40 (m, 52H), 1,58–1,65 (m, 2H) 2,16 (t, 2H, J = 7,1 Hz), 2,29–2,33 (m, 1H), 3,58–3,64 (m, 1H), 3,93–4,13 (m, 1H), 5,72 (d, 1H, J = 7,1 Hz);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 14,1, 15,2, 22,7, 25,8, 25,9, 29,2, 29,3, 29,5, 29,6, 29,7, 31,9, 33,5, 36,9, 49,4, 65,8, 74,4, 173,1;

ESMS für $\text{C}_{34}\text{H}_{69}\text{NO}_2\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) berechnet 546,5, gefunden 546,8.

BEISPIEL 117:

(2S,3R)-242-(tert.-Butoxycarbonylamino)-3-methylbutyramid]-3-octadecanol, 121.



[0163] Einer Lösung von Aminoalkohol 1 (30 mg, 0,10 mMol) in CH_2Cl_2 (3,0 ml) wurden bei Raumtemperatur N-Boc-Valin (23 mg, 0,11 mMol), EDC (50,2 mg, 0,26 mMol), DIPEA (39 μl , 0,15 mMol) und DMAP (1,2 mg, 0,01 mMol) hinzugegeben. Nach 2 h langem Rühren wurden die Reaktionsmischung mit H_2O (10 ml) abgeschreckt, mit CH_2Cl_2 (3 \times 10 ml) extrahiert, über Na_2SO_4 getrocknet und unter Vakuum konzentriert. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie auf Siliciumdioxid (Hexan/EtOAc 4:1) gereinigt, um 121 als weißen Feststoff zu erhalten (48 mg, Ausbeute: 87%).

R_f 0,13 (Hexan/EtOAc 4:1);

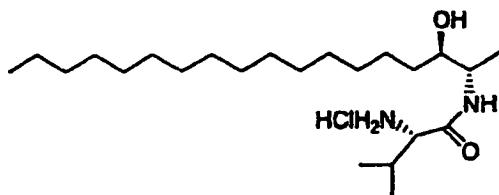
^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 0,86 (t, 3H, J = 6,9 Hz), 0,91 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 0,96 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 1,08 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 1,20–1,40 (m, 26H), 1,38–1,46 (m, 1H), 1,99–2,23 (m, 1H), 2,33–2,78 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,83 (t, 1H, J = 6,3 Hz), 3,98 (m, 1H), 5,06 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 6,29 (d, 1H, J = 7,8 Hz);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 13,7, 14,1, 17,8, 19,3, 22,7, 26,0, 28,3, 29,3, 29,5, 29,7, 30,6, 31,9, 33,5, 49,6, 60,4, 73,8, 157,4, 171,3;

ESMS für $\text{C}_{28}\text{H}_{57}\text{N}_2\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{Ha}$) berechnet 485,4, gefunden 485,7.

BEISPIEL 118:

(2S,3R)-2-[2-Amino-3-methylbutyramid]-3-octadecanolhydrochlorid, 122.



[0164] Der Methode des Beispiels 95 gemäß wurde aus N-Boc-Derivat 121 (24 mg, 0,05 mMol) Hydrochlorid 122 als weißen Feststoff erhalten (15 mg, Ausbeute 75%).

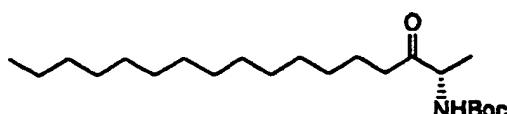
^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 0,87 (t, 3H, $J = 6,8$ Hz), 1,07–1,11 (m, 6H), 1,13 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz), 1,21–1,40 (m, 26H), 1,41–1,52 (m, 2H), 2,09–2,11 (m, 1H), 3,40–3,47 (m, 1H), 3,66–3,77 (m, 1H), 3,87–3,93 (m, 1H);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 12,7, 13,1, 16,7, 17,8, 18,3, 21,6, 25,2, 27,2, 28,3, 28,7, 29,6, 30,9, 32,3, 49,6, 66,0, 72,5, 166,7;

ESMS für $\text{C}_{23}\text{H}_{49}\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M}-\text{Cl}$) berechnet 385,3, gefunden 385,3.

BEISPIEL 119:

(2S)-2-(N-tert.-Butoxycarbonylamino)-3-heptadecanon, 123.



[0165] Einer Lösung von Aminoalkohol 37 (82 mg, 0,274 mMol) in Dioxan (0,7 ml) und H_2O (0,4 ml) wurde bei Raumtemperatur NaOH (1M, wässrig, 0,3 ml), gefolgt von Boc_2O (66 mg, 0,301 mMol) hinzugegeben. Nach 2 h langem Rühren wurden die Reaktionsmischung mit EtOAc (10 ml) verdünnt und KHSO_4 (10% wässrig, 10 ml) wurde hinzugegeben. Die Schichten wurden getrennt und die wässrige Schicht mit EtOAc (3×10 ml) extrahiert. Die organischen Schichten wurden über Na_2SO_4 getrocknet und unter Vakuum konzentriert, um das rohe N-Boc-Derivat als weißen Feststoff zu erhalten. Einer kalten (-78°C) Lösung von $(\text{COCl})_2$ (2M in CH_2Cl_2 , 0,22 ml, 0,447 mMol) in CH_2Cl_2 (4,5 ml) wurde DMSO (0,063 ml, 0,894 mMol) tropfenweise hinzugegeben. Nach 15 min langem Rühren bei -78°C wurde eine Lösung des N-Boc-Derivats (69 mg, 0,179 mMol) in CH_2Cl_2 (2 ml) tropfenweise hinzugegeben. Die Mischung wurde bei -78°C 1 h lang gerührt und dann wurde Et_3N (0,187 ml, 1,34 mMol) hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde auf 0°C erwärmt und 15 min lang gerührt, gefolgt von der Zugabe von NH_4Cl (15 ml, gesättigt, wässrig). Das Rohprodukt wurde mit CH_2Cl_2 (3×15 ml) extrahiert, nacheinander mit NaHCO_3 (30 ml, gesättigt, wässrig) und Sole (30 ml) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und unter Vakuum konzentriert. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie auf Siliciumdioxid (Hexan/ EtOAc 5:1) gereinigt, um Keton 123 als weißen Feststoff (40 mg, Ausbeute 56%) zusammen mit unreakiertem Ausgangsmaterial (30 mg) zu erhalten.

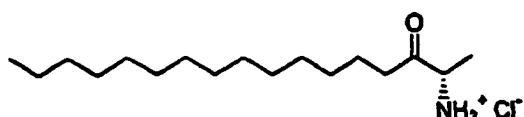
R_f 0,42 (Hexan/ EtOAc 5:1);

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0,85 (t, 3H, $J = 6,4$ Hz), 1,20–1,37 (m, 25H), 1,42 (s, 9H), 1,54–1,62 (m, 2H), 2,38–2,56 (m, 2H), 4,29 (quint, 1H, $J = 6,5$ Hz), 5,28 (br d, 1H, $J = 5,2$ Hz);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 14,0, 17,9, 22,6, 23,5, 28,3, 29,2, 29,3, 29,4, 29,5, 29,6, 31,9, 39,1, 55,0, 209,7; ESMS für $\text{C}_{22}\text{H}_{43}\text{NO}_3\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) berechnet 392,3, gefunden 392,3.

BEISPIEL 120:

(2S)-2-Amino-3-heptadecanonhydrochlorid, 124.



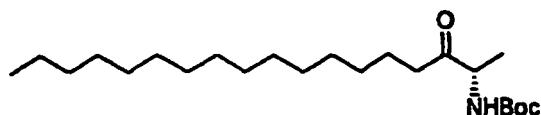
[0166] Der Methode des Beispiels 95 gemäß wurde aus Keton 123 (33,5 mg, 0,091 mMol) Hydrochlorid 124 als weißen Feststoff erhalten (22 mg, Ausbeute: 79%).

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 0,89 (t, 3H, $J = 6,9$ Hz), 1,20–1,35 (m, 22H), 1,51 (d, 3H, $J = 7,4$ Hz), 1,55–1,65

(m, 2H), 2,50–2,72 (m, 2H), 4,13 (q, 1H, $J = 7,4$ Hz);
 ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 14,4, 15,7, 23,7, 24,3, 30,1, 30,5, 30,5, 30,6, 30,7, 30,8, 33,1, 39,2, 55,8, 207,4;
ESMS für $\text{C}_{17}\text{H}_{36}\text{NO}$ (M-Cl) berechnet 270,3, gefunden 270,2.

BEISPIEL 121:

(2S)-2-(N-tert.-Butoxycarbonylamino)-3-octadecanon, 125.



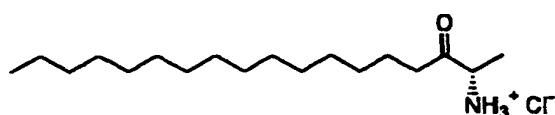
[0167] Der Methode des Beispiels 119 gemäß wurde aus Aminoalkohol 1 (53 mg, 0,186 mMol) Keton 125 als weißer Feststoff (27 mg, Ausbeute 38%) zusammen mit unreagiertem Ausgangsalkohol (24 mg) erhalten. R_f 0,42 (Hexan/EtOAc 5:1);

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0,87 (t, 3H, $J = 6,4$ Hz), 1,20–1,37 (m, 27H), 1,43 (s, 9H), 1,54–1,62 (m, 2H), 2,38–2,56 (m, 2H), 4,30 (quint, 1H, $J = 6,8$ Hz), 5,27 (br s, 1H);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 14,1, 17,9, 22,7, 23,6, 28,3, 29,2, 29,3, 29,4, 29,6, 29,7, 31,9, 39,2, 55,0, 209,7;
ESMS für $\text{C}_{23}\text{H}_{45}\text{NO}_3\text{Na}$ (M+NA) berechnet 406,3, gefunden 406,3.

BEISPIEL 122:

(2S)-2-Amino-3-octadecanonhydrochlorid, 126.



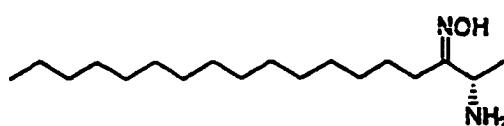
[0168] Der Methode des Beispiels 95 gemäß wurde aus Keton 125 (24 mg, 0,063 mMol) Hydrochlorid 126 als weißen Feststoff erhalten (17 mg, Ausbeute 85%).

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 0,89 (t, 3H, $J = 6,9$ Hz), 1,20–1,35 (m, 24H), 1,51 (d, 3H, $J = 7,4$ Hz), 1,55–1,65 (m, 2H), 2,50–2,72 (m, 2H), 4,13 (q, 1H, $J = 7,4$ Hz);

^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 14,4, 15,7, 23,7, 24,3, 30,1, 30,5, 30,5, 30,6, 30,8, 33,1, 39,2, 55,8, 207,4;
ESMS für $\text{C}_{18}\text{H}_{38}\text{NO}$ (M-Cl) berechnet 284,3, gefunden 284,3.

BEISPIEL 123:

(2S)-2-Amin-3-octadecanonoxim, 127.



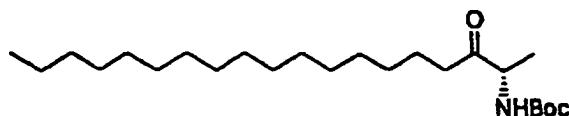
[0169] Einer Lösung von Keton 126 (108 mg, 0,34 mMol) in 2,5 ml EtOH wurden $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (117 mg, 1,69 mMol) und AcONa (249 mg, 3,04 mMol) hinzugegeben. Die Mischung wurde 8 h lang bei 80°C gerührt und dann wurde das Lösungsmittel unter Vakuum verdampft. Der Rückstand wurde in H_2O suspendiert, filtriert und mit H_2O gewaschen. Der aufgefangene Feststoff wurde aus EtOAc umkristallisiert, um Oxim 127 als weißen Feststoff zu erhalten (70 mg, Ausbeute 69%).

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 0,90 (t, 3H, $J = 6,7$ Hz), 1,20–1,35 (m, 27H), 1,55–1,65 (m, 2H), 2,18 (ddd, 1H, $J = 12,9, 10,1, 6,0$ Hz), 2,47 (ddd, 1H, $J = 12,9, 9,6, 6,4$ Hz), 3,72 (q, 1H, $J = 6,7$ Hz);

^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 14,5, 18,3, 23,7, 24,0, 26,6, 26,7, 30,4, 30,5, 30,7, 30,8, 31,0, 33,1, 50,2, 158,0;
ESMS für $\text{C}_{18}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}$ (M+H) berechnet 299,3, gefunden 299,3.

BEISPIEL 124:

(2S)-2-(N-tert.-Butoxycarbonylamino)-3-nonadecanon, 128.



[0170] Der Methode des Beispiels 119 gemäß wurde aus Aminoalkohol 2 (59 mg, 0,197 mMol) Keton 128 als weißen Feststoff erhalten (44 mg, Ausbeute 56%).

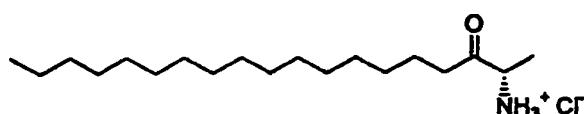
R_f 0,42 (Hexan/EtOAc 5:1);

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0,85 (t, 3H, J = 6,4 Hz), 1,20–1,37 (m, 2914), 1,42 (s, 914), 1,54–1,62 (m, 214), 2,38–2,56 (m, 214), 4,28 (quint, 1H, J = 6,7 Hz), 5,29 (br d, 1H, J = 6,2 Hz);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 14,0, 17,8, 22,6, 23,5, 28,3, 29,2, 29,3, 29,4, 29,5, 29,6, 31,9, 39,1, 55,0, 209,7; ESMS für $\text{C}_{24}\text{H}_{47}\text{NO}_3\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) berechnet 420,4, gefunden 420,2.

BEISPIEL 125:

(2S)-2-Amino-3-nonadecanonhydrochloridm, 129.



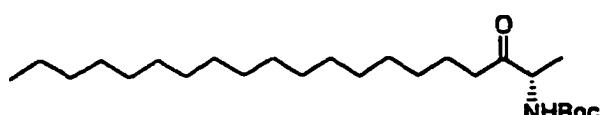
[0171] Der Methode des Beispiels 95 gemäß wurde aus Keton 128 (33 mg, 0,083 mMol) Hydrochlorid 129 als weißen Feststoff erhalten (25 mg, Ausbeute 90%).

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 0,89 (t, 3H, J = 6,9 Hz), 1,20–1,35 (m, 2614), 1,51 (d, 3H, J = 7,4 Hz), 1,55–1,65 (m, 214), 2,50–2,72 (m, 214), 4,13 (q, 1H, J = 7,4 Hz);

^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 14,4, 15,7, 23,7, 24,3, 30,1, 30,5, 30,5, 30,6, 30,8, 33,1, 39,2, 55,8, 207,4; ESMS für $\text{Cl}_{19}\text{H}_{40}\text{NO}$ ($\text{M}-\text{Cl}$) berechnet 298,3, gefunden 298,3.

BEISPIEL 126:

(2S)-2-(N-tert.-Butoxycarbonylamino)-3-eicosadecanon, 130.



[0172] Der Methode des Beispiels 119 gemäß wurde aus Aminoalkohol 3 (81 mg, 0,258 mMol) Keton 130 als weißen Feststoff erhalten (75 mg, Ausbeute 70%).

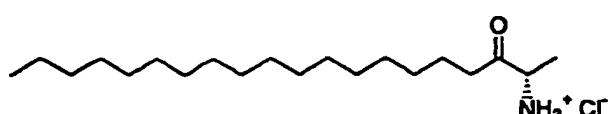
R_f 0,42 (Hexan/EtOAc 5:1);

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0,86 (t, 3H, J = 6,2 Hz), 1,20–1,37 (m, 31H), 1,42 (s, 9H), 1,54–1,62 (m, 2H), 2,38–2,56 (m, 2H), 4,29 (quint, 1H, J = 6,5 Hz), 5,29 (br d, 1H, J = 5,4 Hz);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 14,0, 17,8, 22,6, 23,5, 28,3, 29,2, 29,3, 29,4, 29,5, 29,6, 31,9, 39,1, 55,0, 209,6; ESMS für $\text{C}_{25}\text{H}_{49}\text{NO}_3\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) berechnet 434,4, gefunden 434,3.

BEISPIEL 127:

(2S)-2-Amin-3-eicosadecanonhydrochlorid, 131.



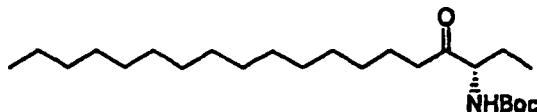
[0173] Der Methode des Beispiels 95 gemäß wurde aus Keton 130 (47 mg, 0,114 mMol) Hydrochlorid 131 als weißen Feststoff erhalten (30,5 mg, Ausbeute 77%).

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 0,89 (t, 3H, J = 6,9 Hz), 1,20–1,35 (m, 28H), 1,50 (d, 3H, J = 7,2 Hz), 1,55–1,65 (m, 2H), 2,50–2,72 (m, 2H), 4,13 (q, 1H, J = 7,2 Hz);

^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 14,4, 15,7, 23,7, 24,3, 30,1, 30,5, 30,5, 30,6, 30,7, 30,8, 33,1, 39,2, 55,8, 207,4; ESMS für $\text{C}_{20}\text{H}_{42}\text{NO}$ (M-Cl) berechnet 312,3, gefunden 312,3.

BEISPIEL 128:

(3S)-3-(N-tert.-Butoxycarbonylamino)-4-nonadecanon, 132.



[0174] Der Methode des Beispiels 119 gemäß wurde aus Aminoalkohol 57 (82 mg, 0,274 mMol) Keton 132 als weißen Feststoff erhalten (54 mg, Ausbeute 50%).

R_f 0,42 (Hexan/EtOAc 5:1);

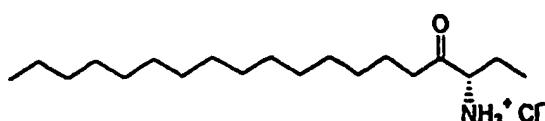
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0,86 (t, 6H, J = 7,0 Hz), 1,20–1,35 (m, 24H), 1,43 (s, 9H), 1,55–1,65 (m, 3H), 1,84–1,96 (m, 1H), 2,38–2,56 (m, 2H), 4,28 (q, 1H, J = 5,5 Hz), 5,24 (br d, 1H, J = 6,9 Hz);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 9,2, 14,0, 22,6, 23,5, 24,8, 28,3, 29,2, 29,3, 29,4, 29,6, 29,6, 31,9, 39,8, 60,1, 209,4;

ESMS für $\text{C}_{24}\text{H}_{47}\text{NO}_3\text{Na}$ (M+Na) berechnet 420,4, gefunden 420,3.

BEISPIEL 129

(3S)-3-Amin-4-nonadecanonhydrochlorid, 133.



[0175] Der Methode des Beispiels 95 gemäß wurde aus Keton 132 (36,5 mg, 0,092 mMol) Hydrochlorid 133 als weißen Feststofferhalten (29 mg, Ausbeute 95%).

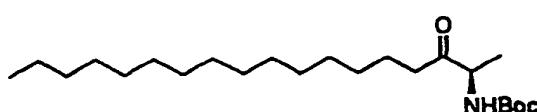
^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 0,89 (t, 3H, 6,7 Hz), 1,00 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,20–1,35 (m, 24H), 1,55–1,65 (m, 2H), 1,82–1,96 (m, 1H), 2,00–2,12 (m, 1H), 2,50–2,72 (m, 2H), 4,11 (dd, 1H, J = 7,2, 4,5 Hz);

^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 9,3, 14,5, 23,8, 23,9, 24,3, 30,1, 30,5, 30,5, 30,6, 30,7, 30,8, 33,1, 39,8, 61,0, 207,1;

ESMS für $\text{C}_{19}\text{H}_{40}\text{NO}$ (M-Cl) berechnet 298,3, gefunden 298,3.

BEISPIEL 130:

(2R)-2-(N-tert.-Butoxycarbonylamino)-3-octadecanon, 134.



[0176] Der Methode des Beispiels 119 gemäß wurde aus Aminoalkohol 81 (53 mg, 0,186 mMol) Keton 134 als weißen Feststoff erhalten (40 mg, Ausbeute 56%).

R_f 0,42 (Hexan/EtOAc 5:1);

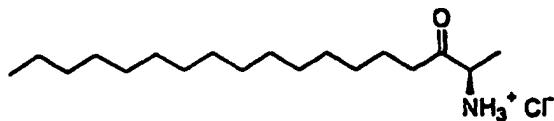
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0,87 (t, 3H, J = 6,4 Hz), 1,20–1,37 (m, 27H), 1,43 (s, 9H), 1,54–1,62 (m, 2H), 2,38–2,56 (m, 2H), 4,30 (quint, 1H, J = 6,8 Hz), 5,27 (br s, 1H);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 14,1, 17,9, 22,7, 23,6, 28,3, 29,2, 29,3, 29,4, 29,6, 29,7, 31,9, 39,2, 55,0, 209,7;

ESMS für $\text{C}_{23}\text{H}_{45}\text{NO}_3\text{Na}$ (M+Na) berechnet 406,3, gefunden 406,2.

BEISPIEL 131:

(2R)-2-Amino-3-octadecanonhydrochlorid, 135.



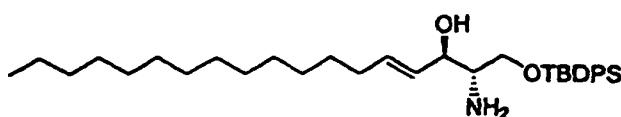
[0177] Der Methode des Beispiels 95 gemäß wurde aus Keton 134 (30 mg, 0,078 mMol) Hydrochlorid 135 als weißen Feststoff erhalten (24 mg, Ausbeute 96%).

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 0,89 (t, 3H, $J = 6,9$ Hz), 1,20–1,35 (m, 24H), 1,51 (d, 3H, $J = 7,4$ Hz), 1,55–1,65 (m, 2H), 2,50–2,72 (m, 2H), 4,13 (q, 1H, $J = 7,4$ Hz);

^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 14,4, 15,7, 23,7, 24,3, 30,1, 30,5, 30,5, 30,6, 30,8, 33,1, 39,2, 55,8, 207,4; ESMS für $\text{C}_{18}\text{H}_{38}\text{NO}$ ($\text{M}-\text{Cl}$) berechnet 284,3, gefunden 284,2.

BEISPIEL 132:

(2S,3R)-2-Amino-1-(tert.-butyldiphenylsilyloxy)-octadec-4-en-3-ol, 136.



[0178] Einer Lösung von D-Erythrospingosin (46 mg, 0,153 mMol) in CH_2Cl_2 (1,5 ml) wurden bei Raumtemperatur Et_3N (32 μl , 0,230 mMol), TBDPSCl (44 μl , 0,169 mMol) und 4-DMAP (etwa. 5 mg, kat.) hinzugegeben. Nach 4 h langem Rühren wurde die Reaktionsmischung mit H_2O (10 ml) abgeschreckt, mit EtOAc (3×10 ml) extrahiert, über Na_2SO_4 getrocknet und unter Vakuum konzentriert. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie auf Siliciumdioxid (Hexan/EtOAc 5:1 bis 100% EtOAc) gereinigt, um 136 als farbloses Öl zu erhalten (33 mg, Ausbeute: 40%).

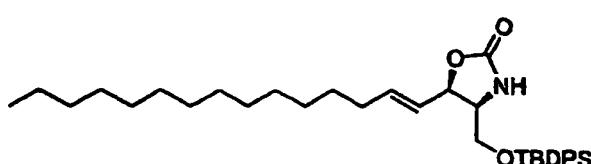
R_f 0,20 (Hexan/EtOAc 1:5);

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0,88 (t, 3H, $J = 6,9$ Hz), 1,06 (s, 9H), 1,20–1,40 (m, 22H), 1,91 (br s, 3H), 2,01 (q, 2H, $J = 6,5$ Hz), 2,93 (q, 1H, $J = 5,5$ Hz), 3,69 (d, 2H, $J = 4,5$ Hz), 4,09 (t, 1H, $J = 6,1$ Hz), 5,40 (dd, 1H, $J = 15,3, 6,9$ Hz), 5,73 (dt, 1H, $J = 15,4, 6,5$ Hz), 7,35–7,46 (m, 6H), 7,64–7,68 (m, 4H);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 14,1, 19,2, 22,7, 26,8, 29,2, 29,2, 29,3, 29,5, 29,6, 29,7, 31,9, 32,3, 56,3, 66,2, 74,6, 127,7, 128,9, 129,8, 133,1, 134,1, 135,5; ESMS für $\text{C}_{34}\text{H}_{56}\text{NO}_2\text{Si}$ ($\text{M}+\text{H}$) berechnet 538,4, gefunden 538,4.

BEISPIEL 133:

(4S,5R)-4-(tert.-Butyldimethylsilyloxyethyl)-5-(n-pentadec-2'-enyl)-1,3-oxazolidinon, 137.



[0179] Der Methode des Beispiels 105 gemäß wurde aus Aminoalkohol 136 (33 mg, 0,061 mMol) Oxazolidinon 137 als farbloses Öl erhalten (32 mg, Ausbeute 92%).

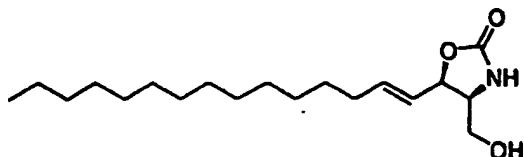
R_f 0,60 (Hexan/EtOAc 1:1);

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0,86 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz), 1,06 (s, 9H), 1,20–1,40 (m, 22H), 2,00 (q, 2H, $J = 6,9$ Hz), 3,58 (dd, 1H, $J = 10,6, 4,7$ Hz), 3,64 (dd, 1H, $J = 10,6, 6,7$ Hz), 3,82–3,88 (m, 1H), 5,02 (t, 1H, $J = 8,1$ Hz), 5,32 (br s, 1H), 5,51 (dd, 1H, $J = 15,4, 8,1$ Hz), 5,83 (dt, 1H, $J = 15,4, 6,5$ Hz), 7,37–7,46 (m, 6H), 7,61–7,65 (m, 4H);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 14,1, 19,1, 22,7, 26,7, 28,7, 29,1, 29,3, 29,4, 29,5, 29,6, 31,9, 32,1, 57,2, 63,1, 79,4, 122,1, 127,9, 130,0, 132,7, 135,5, 138,4, 158,9; ESMS für $\text{C}_{35}\text{H}_{53}\text{NO}_3\text{SiNa}$ ($\text{M}+\text{Na}$) berechnet 586,4, gefunden 586,5.

BEISPIEL 134:

(4S,5R)-4-(Hydroxymethyl)-5-(n-pentadec-2'-enyl)-1,3-oxazolidinon, 138.



[0180] Einer Lösung von 137 (32 mg, 0,057 mMol) in THF (0,6 ml) wurde bei Raumtemperatur TRAF (1M in THF, 113 µl, 0,113 mMol) hinzugegeben. Nach 30 min langem Rühren wurde die Reaktionsmischung mit H₂O (10 ml) abgeschreckt, mit AtOAc (3 × 10 ml) extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet und unter Vakuum konzentriert. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie auf Siliciumdioxid (Hexan/EtOAc 1:1) gereinigt, um Alkohol 138 als weißen Feststoff zu erhalten (13 mg, Ausbeute: 70%).

R_f 0,27 (Hexan/EtOAc 1:5);

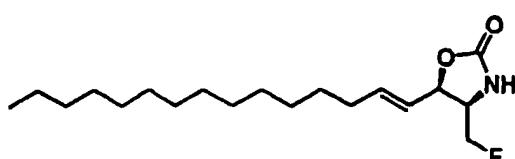
¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0,90 (t, 3H, J = 6,7 Hz), 1,25–1,50 (m, 22H), 2,12 (q, 2H, J = 6,9 Hz), 3,51 (dd, 1H, J = 11,6, 5,9 Hz), 3,58 (dd, 1H, J = 11,6, 4,0 Hz), 3,84 (ddd, 1H, J = 8,4, 5,9, 4,2 Hz), 5,10 (t, 1H, J = 8,2 Hz), 5,67 (dd, 1H, J = 15,4, 8,2 Hz), 5,90 (dt, 1H, J = 15,4, 6,7 Hz);

¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD) δ 14,5, 23,8, 30,0, 30,2, 30,5, 30,6, 30,8, 33,1, 33,3, 58,7, 62,2, 81,5, 124,4, 139,1, 168,1;

ESMS für C₁₉H₃₅NO₃Na (M+Na) berechnet 348,3, gefunden 348,2.

BEISPIEL 135:

(4S,5R)-4-(Fluormethyl)-5-(n-pentadec-2'-enyl)-1,3-oxazolidinon, 139.



[0181] Einer kalten (−78°C) Lösung von 138 (11,5 mg, 0,035 mMol) in THF (0,35 ml) wurde DAST (14 µl, 0,106 mMol) hinzugegeben. Nach 30 min langem Rühren wurde die Mischung auf Raumtemperatur erwärmt und 2 h lang gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit NaHCO₃ (5 ml) abgeschreckt, mit EtOAc (3 × 10 ml) extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet und unter Vakuum konzentriert. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie auf Siliciumdioxid (Hexan/EtOAc 1:1) gereinigt, um Fluorid 139 als weißen Feststoff zu erhalten (7,5 mg, Ausbeute: 65%).

R_f 0,22 (Hexan/EtOAc 1:1);

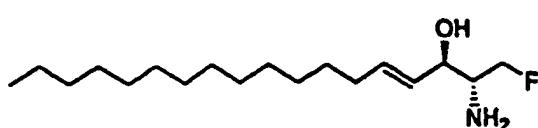
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,88 (t, 3H, J = 7,0 Hz), 1,20–1,40 (m, 22H), 2,09 (q, 2H, J = 6,9 Hz), 4,03–4,13 (m, 1H), 4,41 (dm, 2H, J = 46,5 Hz), 5,11 (t, 1H, J = 7,9 Hz), 5,44 (br s, 1H), 5,48 (dd, 1H, J = 15,3, 8,1 Hz), 5,95 (dt, 1H, J = 15,3, 7,0 Hz);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 14,1, 22,6, 28,6, 29,1, 29,3, 29,4, 29,5, 29,6, 31,9, 32,2, 55,3 (d), 79,0 (d), 81,8 (d), 121,4, 139,4, 159,3;

ESMS für C₁₉H₃₄FNO₂Na (M+Na) berechnet 350,3, gefunden 350,2.

BEISPIEL 136:

(2S,3R)-2-Amino-1-fluor-octadec-4-en-3-ol, 140.



[0182] Einer Lösung von 139 (46 mg, 0,140 mMol) in Dioxan (2,5 ml) wurde NaOH (1M, 1,40 ml, 1,405 mMol) hinzugegeben. Nach 4 h langem Rühren bei 100°C wurde die Reaktionsmischung mit H₂O (10 ml) abgeschreckt, mit EtOAc (3 × 10 ml) extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet und unter Vakuum konzentriert. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie auf Siliciumdioxid (Hexan/EtOAc 1:1 auf 100% EtOAc) gereinigt, um Aminoalkohol 140 als weißen Feststoff zu erhalten (20 mg, Ausbeute: 47%).

R_f 0,18 (Hexan/EtOAc 1:5);

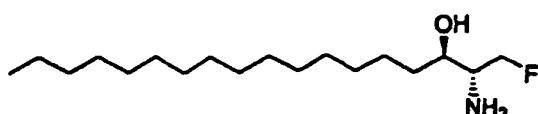
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0,87 (t, 3H, J = 6,2 Hz), 1,20–1,40 (m, 22H), 1,79 (br s, 3H), 2,05 (q, 2H, J = 6,9 Hz), 3,03–3,13 (m, 1H), 4,05 (t, 1H, J = 6,4 Hz), 4,40 (ddd, 1H, J = 47,5, 9,2, 6,9 Hz), 4,51 (ddd, 1H, J = 47,0, 9,2, 4,2 Hz), 5,44 (dd, 1H, J = 15,6, 7,4 Hz), 5,76 (dt, 1H, J = 15,4, 6,9 Hz);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 14,1, 22,7, 29,1, 29,2, 29,3, 29,4, 29,6, 29,6, 31,9, 32,3, 55,2 (d), 73,1 (d), 85,2 (d), 128,4, 135,2;

ESMS für $\text{C}_{18}\text{H}_{37}\text{FNO}$ ($\text{M}+\text{H}$) berechnet 302,3, gefunden 302,2.

BEISPIEL 137:

(2S,3R)-2-Amino-1-fluor-3-octadecanol, 141.



[0183] Der Methode des Beispiels 89 gemäß wurde aus Olefin 140 (4 mg, 0,013 mMol) Aminoalkohol 141 als weißen Feststoff erhalten (1,8 mg, Ausbeute 45%).

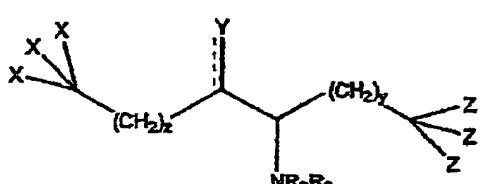
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0,87 (t, 3H, J = 6,7 Hz), 1,20–1,40 (m, 26H), 1,50–1,60 (m, 2H), 1,87 (br s, 3H), 3,04–3,14 (m, 1H), 3,54–3,62 (m, 1H), 4,40 (ddd, 1H, J = 48,0, 9,2, 7,4 Hz), 4,56 (ddd, 1H, J = 46,8, 9,2, 3,9 Hz);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 14,1, 22,7, 26,0, 29,3, 29,6, 29,7, 31,9, 32,9, 55,0 (d), 72,5 (d), 85,1 (d);

ESMS für $\text{C}_{18}\text{H}_{39}\text{FNO}$ ($\text{M}+\text{H}$) berechnet 304,3, gefunden 304,3.

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel:



wobei:

die endständige Gruppe $-\text{C}(\text{X})_3$ für CH_3 steht;

Y für OR_1 steht, wobei R_1 unter H, $\text{C}(\text{=O})\text{R}'$, $\text{P}(\text{=O})\text{R}'\text{R}''$, $\text{S}(\text{=O})\text{R}'\text{R}''$, substituiertem oder unsubstituiertem C_{1-18} -Alkyl, substituiertem oder unsubstituiertem $\text{C}_2\text{-C}_{18}$ -Alkenyl, substituiertem oder unsubstituiertem $\text{C}_2\text{-C}_{18}$ -Alkynyl, substituiertem oder unsubstituiertem Aryl ausgewählt ist, und wobei die gestrichelte Linie eine wahlweise Doppelbindung anzeigt, derart, dass Y auch =O oder die Gruppe Y mit NR_2R_3 sein kann und die intervenierenden Atome einen Heterozyklus bilden können;

die endständige Gruppe $-\text{C}(\text{Z})_3$ für CH_3 steht;

z 10 bis 19 beträgt;

y 1 bis 3 beträgt;

R_2 und R_3 gleich oder verschieden sind und jedes für H, $\text{C}(\text{=O})\text{R}'$, $\text{C}(\text{=S})\text{R}'$, $\text{P}(\text{O}=\text{)}\text{R}'\text{R}''$, $\text{S}(\text{=O})\text{R}'\text{R}''$, $\text{S}(\text{=O})_2\text{R}'$, substituiertes oder unsubstituiertes $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ -Alkyl, substituiertes oder unsubstituiertes $\text{C}_2\text{-C}_{18}$ -Alkenyl, substituiertes oder unsubstituiertes $\text{C}_2\text{-C}_{18}$ -Alkynyl, substituiertes oder unsubstituiertes Aryl steht;

jede der R' -, R'' -Gruppen unabhängig aus der Gruppe ausgewählt ist bestehend aus H, OH, NO_2 , NH_2 , NHR' , $\text{NR}'\text{R}''$, SH, CN, Halogen, =O, $\text{C}(\text{=O})\text{H}$, $\text{C}(\text{=O})\text{CH}_3$, CO_2H , CO_2CH_3 , substituiertem oder unsubstituiertem $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ -Alkyl, substituiertem oder unsubstituiertem $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ -Alkoxy, substituiertem oder unsubstituiertem $\text{C}_2\text{-C}_{18}$ -Alkenyl, substituiertem oder unsubstituiertem $\text{C}_2\text{-C}_{18}$ -Alkynyl, substituiertem oder unsubstituiertem Aryl; und Salze derselben;

unter Ausschluss von

4-Hexadecanoylamidoecosan-5-on,

4-Aminoeicosan-5-onhydrobromid,

4-Aminoeicosan-5-ol,

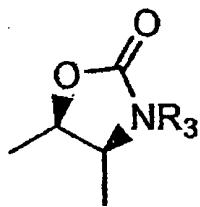
4-Dodecanoylamido-5-hexadecanon,

4-Hexadecanoylamido-5-eicosanol,

4-Amin-5-hydroxyeicosanhydrochlorid und

4-Acetylamino-5-acetoxyeicosan.

2. Verbindung oder Salz nach Anspruch 1, wobei Y für OH, O(C=O)R' steht, wobei R' wahlweise halogen-substituiertes Alkyl, OP(=O)R'₂, wobei R' für Alkoxy, NH₂, =O, =NOH steht, oder die Gruppe Y steht, wenn OH mit NR₂R₃ und den intervenierenden Atomen einen Heterozyklus der Formel

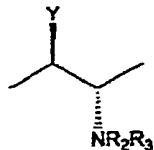


bildet.

3. Verbindung oder Salz nach Anspruch 1 oder 2, wobei R₂ und R₃ gleich sind.

4. Verbindung oder Salz nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei mindestens eines von R₂ und R₃ für Folgendes steht: Alkyl; durch Aryl substituiertes Alkyl; Wasserstoff; C(=O)R', wobei R' für Alkyl oder Alkoxy, halogensubstituiertes Alkyl, wahlweise substituiertes aminosubstituiertes Alkyl, Aryloxy, Alkoxy, wahlweise substituiertes arylsubstituiertes Alkyenyl steht; (C=S)NHR', wobei R' für Aryl steht; (C=O)NHR', wobei R' für Aryl oder Alkyl steht; SO₂R', wobei R' für Alkyl steht, oder (C=O)R', wobei R' wahlweise für substituiertes Aminoalkyl steht, wodurch eine wahlweise substituierte Aminosäureacylgruppe bereitgestellt wird.

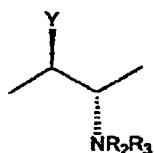
5. Verbindung oder Salz nach einem der vorhergehenden Ansprüche, die bzw. das die Stereochemie



aufweist.

6. Verbindung oder Salz nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zwei oder mehrere der folgenden Kriterien erfüllt sind:

Y für OR₁ steht, wobei R₁ für H, Methyl, Acetyl, PO(OMe)₂, COCF₃ steht, oder Y für =O steht;
R₂ und R₃ unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind bestehend aus H, Methyl, Acetyl, Benzyl, Boc, CSN-HPh, CONHPh, CONHⁿBu, SO₂Me, COCF₃, COCH=CHPh, COCH=CHPhCF₃, COC₁₅H₃₂, COCH(NH-Boc)CHMe₂, COCH(NH₃⁺Cl⁻)CHMe₂;
die Stereochemie



ist oder

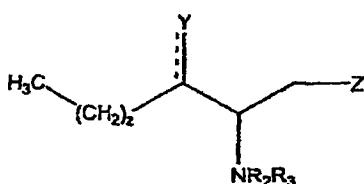
die Verbindung oder das Salz in Form eines Salzes vorliegt.

7. Verbindung oder Salz nach Anspruch 6, die bzw. das eines der Folgenden Kriterien erfüllt:
z nicht 12, 13 oder 14 beträgt;

Y nicht für OH steht;

mindestens eines von R₂ und R₃ nicht für Wasserstoff steht;
die Verbindung oder das Salz in Form eines Salzes vorliegt.

8. Verbindung oder Salz nach einem der vorhergehenden Ansprüche, die bzw. das die Formel:



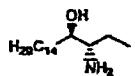
aufweist, wobei z 10 bis 19 beträgt;

Y für OR₁ steht, wobei R₁ für H, Methyl, Acetyl, PO(OMe)₂, COCF₃ oder =O steht;

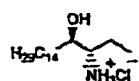
R₂ und R₃ unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind bestehend aus H, Methyl, Acetyl, Benzyl, Boc, CSN-
HPh, CONHPh, CONHⁿBu, SO₂Me, COCF₃, COCH=CHPh, COCH=CHPhCF₃, COC₁₅H₃₂, COCH(NH-Boc)CHMe₂, COCH(NH₃⁺Cl⁻)CHMe₂;

Z Methyl oder Ethyl darstellt.

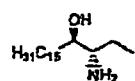
9. Verbindung oder Salz nach einem der vorhergehenden Ansprüche, die bzw. das eine der folgenden Verbindungen ist:



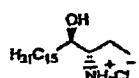
54



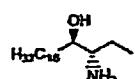
55



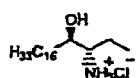
57



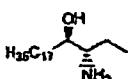
58



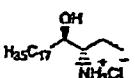
60



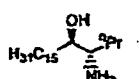
61



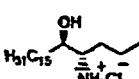
63



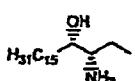
64



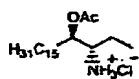
66



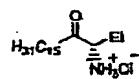
67



93



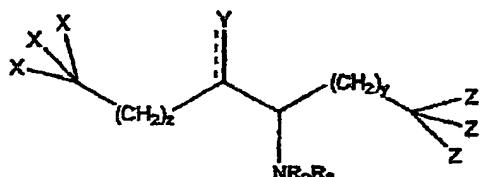
102



133

10. Pharmazeutische Zusammensetzung umfassend eine Verbindung oder ein Salz nach einem der vorhergehenden Ansprüche in Verbindung mit einem pharmazeutisch akzeptablen Träger.

11. Verwendung einer Verbindung der Formel:



wobei die endständige Gruppe $-C(X)_3$ für CH_3 steht;

Y für OR_1 steht, wobei R_1 unter H, $C(=O)R'$, $P(=O)R'R''$, $S(=O)R'R''$, substituiertem oder unsubstituiertem C_1 - C_{18} -Alkyl, substituiertem oder unsubstituiertem C_2 - C_{18} -Alkenyl, substituiertem oder unsubstituiertem C_2 - C_{18} -Alkynyl, substituiertem oder unsubstituiertem Aryl ausgewählt ist, und wobei die gestrichelte Linie eine wahlweise Doppelbindung anzeigt, derart, dass Y auch oder die Gruppe Y mit NR_2R_3 sein kann und die intervenierenden Atome einen Heterozyklus bilden können;

die endständige Gruppe $-C(Z)_3$ für CH_3 steht;

z 10 bis 19 beträgt;

y 1 bis 3 beträgt;

R_2 und R_3 gleich oder verschieden sind und jedes für H, $C(=O)R'$, $C(=S)R'$, $P(=R'R''$, $S(=O)R'R''$, $S(=O)_2R'$, substituiertes oder unsubstituiertes C_1 - C_{18} -Alkyl, substituiertes oder unsubstituiertes C_2 - C_{18} -Alkenyl, substituiertes oder unsubstituiertes C_2 - C_{18} -Alkynyl, substituiertes oder unsubstituiertes Aryl steht;

jede der R' -, R'' -Gruppen unabhängig aus der Gruppe ausgewählt ist bestehend am H, OH, NO_2 , NH_2 , NHR' , $NR'R''$, SH, CN, Halogen, $=O$, $C(=O)H$, $C(=O)CH_3$, CO_2H , CO_2CH_3 , substituiertem oder unsubstituiertem C_1 - C_{18} -Alkyl, substituiertem oder unsubstituiertem C_1 - C_{18} -Alkoxy, substituiertem oder unsubstituiertem C_2 - C_{18} -Alkenyl, substituiertem oder unsubstituiertem C_2 - C_{18} -Alkynyl, substituiertem oder unsubstituiertem Aryl; und Salzen derselben; oder Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 2 bis 9 bei der Herstellung eines Medikaments für die Behandlung eines Tumors.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen