

PATENTSCHRIFT 141616

Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

				Int. Cl. ³
(11)	141 616	(44)	14.05.80	3(51) A 61 K 39/00
(21)	AP A 61 K / 211 204	(22)	23.02.79	
(31)	2035/78-0	(32)	24.02.78	(33) CH
	3777/78-5		07.04.78	
	5394/78-0		18.05.78	

(71) siehe (73)

(72) Baschang, Gerhard, Dr., DE; Dietrich, Felix M., Prof. Dr., CH; Gisler, Roland, Dr., CH; Hartmann, Albert, Dr., DE; Stanek, Jaroslav, Dr., CS; Tarcsay, Lajos, Dr., DE

(73) CIBA-GEIGY AG, Basel, CH

(74) Internationales Patentbüro Berlin, 1020 Berlin, Wallstraße 23/24

(54) Verfahren zur Herstellung neuer Antigenderivate

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer Antigenderivate, bestehend aus einem Antigen und mindestens einem damit, gegebenenfalls über ein Brückenglied, kovalent verbundenen Muramylpeptid der Formel I, worin A den Rest eines Antigens, Z ein Brückenglied, MP der Rest eines Muramylpeptids und n eine ganze Zahl größer als 0 ist. Die neuen Antigenderivate werden erfindungsgemäß in der Weise hergestellt, daß man ein gegebenenfalls mit Brückengliedern verknüpftes Antigen mit gegebenenfalls mit Brückengliedern verknüpften Muramylpeptiden, wobei einer der beiden Teile freie Amino-, Hydroxy- oder Mercaptogruppe und der andere Carbonsäuregruppe aufweist, miteinander kondensiert. Insbesondere wird so verfahren, daß man die eine Verbindung in Form einer aktivierten Carbonsäure mit der anderen als freie Amino-, Hydroxy- oder Mercaptoverbindung umsetzt. Die neuen Antigenderivate bringen eine ausgeprägte Steigerung der Immunantwort auf das Antigen, insbesondere auch eine zellvermittelte Immunität unter klinisch akzeptablen Verabreichungsbedingungen. - Formel I -



211 204 - 1 -

Berlin, d. 12. 7. 1979

AP A 61 K/211 204

55 084 18

Verfahren zur Herstellung neuer Antigenderivate

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer Antigenderivate. Diese neuen Antigenderivate werden verwendet zur Herstellung pharmazeutischer Präparate zur Stimulierung der Immunität. Die Erfindung betrifft weiterhin Verfahren zur Herstellung neuer Zwischenprodukte.

Die Erfindung betrifft insbesondere Verfahren zur Herstellung neuer Antigenderivate bestehend aus einem A_n tigen und mindestens einem damit, gegebenenfalls über ein Brückenglied, kovalent verbundenen Muramyl-peptid. Diese neuen Antigenderivate lassen sich beispielsweise durch die Formel (I)



näher charakterisieren. Darin ist A der Rest eines Antigens, Z ein Brückenglied (Spacer), MP der Rest eines Muramylpeptids und n eine ganze Zahl größer als 0.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Als Antigen wird ein organischer Stoff verstanden, der vom physiologischen Medium, d.h. dem menschlichen oder tierischen Organismus, als immunologisch fremd erkannt wird oder unter geeigneten Voraussetzungen als fremd erkannt werden kann.

Zu den Antigenen gehören in erster Linie sämtliche, die spezifische Immunisierung eines lebenden Organismus gegen infektiöse Krankheitserreger oder unerwünschte Reaktionen, wie allergische Sensibilisierung oder Abstoßung von transplantiertem Fremdgewebe, verursachenden Stoffe. Insbesondere sind darin Antigene als Inhaltsstoffe von Vakzinen einbezogen.

Als Vakzine kommen einerseits solche in Betracht, die im Rahmen klassischer Impfverfahren zum spezifischen immunologischen Schutz gegen Infektionskrankheiten eingesetzt werden können. Als Antigene, die in solchen Vakzinen enthalten sind, kommen die abgeschwächten lebenden oder abgetöteten, modifizierten oder abgebauten Erreger der Infektionskrankheiten, die von diesen Erregern gebildeten Toxoide oder natürliche bzw. synthetisch hergestellte Teilkomponenten von Erregern und Toxoiden in Frage. Als Klassen von Erregern sind namentlich zu nennen: Viren, Chlamydien, Rickettsien, Bakterien, Protozoen und metazoische Parasiten. Bevorzugte Antigene sind solche, die als Bestandteile von Vakzinen zur Behandlung von z.B. Influenza A und B, Parainfluenza 1-3, durch respiratorisches Syncytial-Virus, Rhinoviren oder Adenoviren hervorgerufene respiratorische Erkrankungen, Cytomegalie, Röteln, Masern, Mumps, Pertussis, Poliomyelitis, Herpes simplex 1 und 2, Varizellen und Herpes zoster, Rotavirus-Erkrankungen, Hepatitis A, B und andere, Tollwut, Maul- und Klauenseuche, Trachom, Karies, durch Meningokokken A, B und C verursachte Meningitiden, Erkrankungen durch Pneumokokken, H. influenzae, Strepto-

kokken (insbesondere rheumatisches Fieber), Pseudomonas und Proteus, Typhus, Paratyphus und andere durch Enterobacteriaceen hervorgerufene Durchfallkrankheiten, Gonorrhoe, Syphillis, Malaria, Trypanosomiasen (Schlafkrankheiten und Chagas-Krankheit), Leishmaniosen, Filariosen, Schistosomiasen, Ankylostomiasen und andere Wurmerkrankungen, geeignet sind.

Andererseits sind neuartige Vakzine zu nennen, die nicht gegen Erreger von Infektionskrankheiten, sondern entweder gegen körpereigene Bestandteile, d.h. normale und aberrante Autoantigene oder gegen sensibilisierende Umweltsantigene, d.h. Allergene gerichtet sind.

In einem Fall wird angestrebt, durch Immunisierung gegen normale oder abartige Autoantigene die Funktion körpereigener Moleküle (z.B. von Hormonen, von anderen Mediatoren und von humoralen und zellständigen Rezeptoren) auszuschalten bzw. die Ausbreitung oder Persistenz abartiger, namentlich neoplastischer Zell-Linien aufzuheben. Bevorzugte Antigene als Bestandteile solcher Vakzine sind z.B.: Teilsequenzen des humanen Choriongonadotropins oder Bestandteile von Spermatozoen zur Immunisierung gegen Mediatoren der Fertilität und damit zur immunologischen Ausschaltung von Reproduktionsfunktionen; Mediatoren entzündlicher Prozesse, insbesondere in gereinigter Form, darunter die von Lymphozyten abgesonderten Lymphokine, insbesondere MIF (macrophage migration inhibitory factor) zur immunologischen Unterdrückung von Entzündungskrankheiten; immunologisch spezifische Antigenrezeptoren von Lymphozyten und von Antikörpern (fraktionierte antigenspezifische Lymphozyten, von diesen Lymphozyten extrahierte oder sezernierte Antigenrezeptoren, fraktionierte antigenspezifische Antikörper bzw. Antikörperfragmente) zur Antidiotyphenimmunisierung (Immunisierung gegen die für die Antigenrezeptor-Strukturen

charakteristischen Autoantigene) mit dem Ziel der Ausschaltung spezifischer Immunreaktionen zur Elimination krankmachender Immunprozesse wie Autoimmunität (z.B. gegen Synovialantigene und Immunglobuline bei der primär chronischen Polyarthrit, gegen Myelinkomponenten bei degenerativen Erkrankungen des Zentralnervensystems, gegen TSH-Rezeptoren bei autoimmuner Thyreoiditis, gegen Acetylcholin-Rezeptoren der quergestreiften Muskulatur bei der Myasthenia gravis, gegen Inselzellkomponenten beim juvenilen Diabetes etc.) oder Allergie (z.B. gegen Gräserpollen, Stäube oder Medikamente bei allergischem Asthma, allergischer Rhinitis bzw. Arzneimittelüberempfindlichkeit) oder zur Vermeidung an sich normaler, aber unerwünschter Immunreaktionen (z.B. Induktion von Immuntoleranz zur Verhinderung der Abstoßung transplantierte fremder Organe und Gewebe); autologe oder mit ihnen kreuzreagierende homologe bzw. heterologe Tumorzellen, Tumorzellfragmente oder -membrankomponenten einschließlich Onkornavirus-kodierter Glykoproteine, wie GP 70, zur tumorspezifischen Immunisierung im Rahmen der Prophylaxe und Therapie von Krebskrankheiten.

Im anderen Fall wird versucht, durch Immunisierung gegen Allergene an Stelle der pathogenetisch relevanten IgE-Antikörperantwort vorwiegend bzw. in ausreichendem Maße IgG- und IgA-Antikörper gegen die sensibilisierenden Umweltantigene zu induzieren und dadurch in der Zirkulation und in den Sekreten Allergene durch spezifische Antikörper abzufangen, bevor sie mit den an Mastzellen gebundenen IgE-Antikörper reagieren und damit die Freisetzung allergischer Mediatoren auslösen können. Bei dieser antigenspezifischen Desensibilisierung sind die Allergene selbst, d.h. z.B. Gräserpollen, Stäube oder Medikamente, Antigenbestandteile der Vakzine.

Antigene können, insbesondere wenn sie niedermolekular sind,

durchaus auch und mit Vorteil, an einen hochmolekularen Träger kovalent gebunden sein. Als Träger seien insbesondere Polymere der Milchsäure und deren Derivate, die am Kettenende eine freie Carboxylgruppe tragen, wie ihre Ester mit Glykolsäuren, Polymilchsäureamide oder Milchsäurepolyesteramide wie sie z.B. in der GB-PS Nr. 932,382 beschrieben sind, ferner Alginsäure, Polygalakturonsäure, Pektinsäure, Carboxymethylcellulose oder Agarose genannt. Weiterhin kommen als Träger in Frage basische, neutrale oder saure Polyaminosäuren, die nicht selbst immunogen sind, wie Polyasparaginsäure, Polyglutaminsäure, Polylysin oder Polyornithin. Als Träger kommen im übrigen auch beliebige andere Antigene im Sinne der vorstehend gegebenen Definition bzw. aufgeführten Beispiele in Betracht, insofern als eine Immunreaktion gegen diese in Kauf genommen werden kann oder sogar erwünscht ist. So kann z.B. ein HCG-Peptid an Tetanustoxoid, als Träger, kovalent gebunden sein.

Es ist bekannt, daß Muramylpeptide gute Adjuvantien sind, die in geeigneter Mischung mit Antigenen deren Immunogenität zu steigern vermögen. Es hat sich allerdings gezeigt, daß sie nur eine kurzfristige Wirksamkeit entfalten, da sie relativ rasch aus dem menschlichen oder tierischen Organismus ausgeschieden werden. Vor allem sind sie nur unter bestimmten, für klinische Zwecke nicht geeigneten Bedingungen, nämlich in Mischung mit Antigenen in einer Emulsion mit Mineralöl in der Lage in vivo eine zellvermittelte Immunität gegen lösliche Antigene zu induzieren.

Ziel der Erfindung

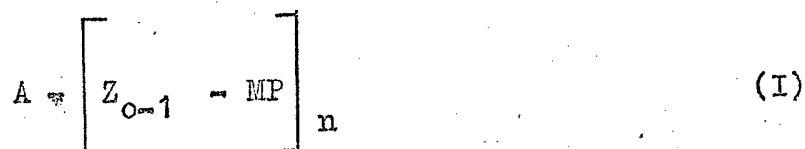
Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung eines einfachen Verfahrens zur Herstellung neuer Antigenderivate zur Verwen-

derung für neuartige Impfverfahren oder zur Vereinfachung gebräuchlicher Impfverfahren.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, geeignete Ausgangsverbindungen und geeignete Reaktionsbedingungen ausfindig zu machen, um neuartige Antigenderivate mit den gewünschten Eigenschaften, insbesondere solchen, die einen Langzeitschutz gewährleisten, herzustellen.

Erfindungsgemäß werden neue Antigenderivate der Formel I



worin A den Rest eines Antigens, Z ein Brückenglied, MP der Rest eines Muramylpeptids und n eine ganze Zahl größer als 0 ist, hergestellt.

Sie lassen sich erhalten, wenn man ein gegebenenfalls mit Brückengliedern verknüpftes Antigen mit gegebenenfalls mit Brückengliedern verknüpften Muramylpeptiden, wobei einer der beiden Teile freie Amino-, Hydroxy oder Mercaptogruppen und der andere Carbonsäuregruppen aufweist, miteinander kondensiert, und wenn erwünscht die erhaltene Verbindung an einen gegebenenfalls mit Brückengliedern verbundenen Träger ankondensiert.

Die Kondensationen erfolgen dabei z.B. in der Weise, daß man die eine Verbindung in Form einer aktivierten Carbonsäure mit der andern Verbindung als freie Amino-, Hydroxy- oder Mercaptoverbindung umsetzt. Die aktivierte Carboxylgruppe kann beispielsweise ein Säureanhydrid, vorzugsweise ein Säureazid,

ein Säureamid, wie ein Imidazolid, Isooxazolid oder ein aktivierter Ester sein. Als aktivierte Ester seien insbesondere genannt: Cyanmethylester, Carboxymethylester, p-Nitrophenylthioester, Methoxyäthylthioester, Acetylaminoäthylthioester, p-Nitrophenylester, 2,4,5-Trichlorphenylester, N-Hydroxysuccinimidester, N-Hydroxyphthalimidester, 8-Hydroxychinolinester, N-Hydroxypiperidinerester, Aktive Ester können auch gegebenenfalls mit einem Carbodiimid unter Zusatz von N-Hydroxysuccinimid oder einem unsubstituierten oder z.B. durch Halogen, Methyl oder Methoxy substituierten 1-Hydroxybenzotriazol oder 3-Hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro-benzo[d]-1,2,3-triazin erhalten werden.

Die bei dieser Kondensation verwendeten Abgangsgruppen müssen ungiftig oder aber gut entfernbar sein, um zu vermeiden, daß die meist hochmolekularen Verbindungen durch Adsorption giftige Teilstücke zurückbehalten.

Man bevorzugt deshalb als aktive Ester solche mit N-Hydroxysuccinimid oder deren C-Substitutionsprodukten, wie N-Hydroxymethyl- oder -dimethylsuccinimid, oder die Umsetzung mit Carbodiimid, wie Carbodiimid selbst oder 1-Äthyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid.

Die obigen Reaktionen werden in üblicher Weise in An- oder Abwesenheit von Verdünnungs-, Kondensations- und/oder katalytischen Mitteln, falls notwendig, bei erniedrigter oder erhöhter Temperatur durchgeführt. Vorzugsweise arbeitet man, um die Antigene nicht zu zerstören, in wäßrigem Milieu und bei einem pH-Bereich von 6-9, in erster Linie von 7-8.

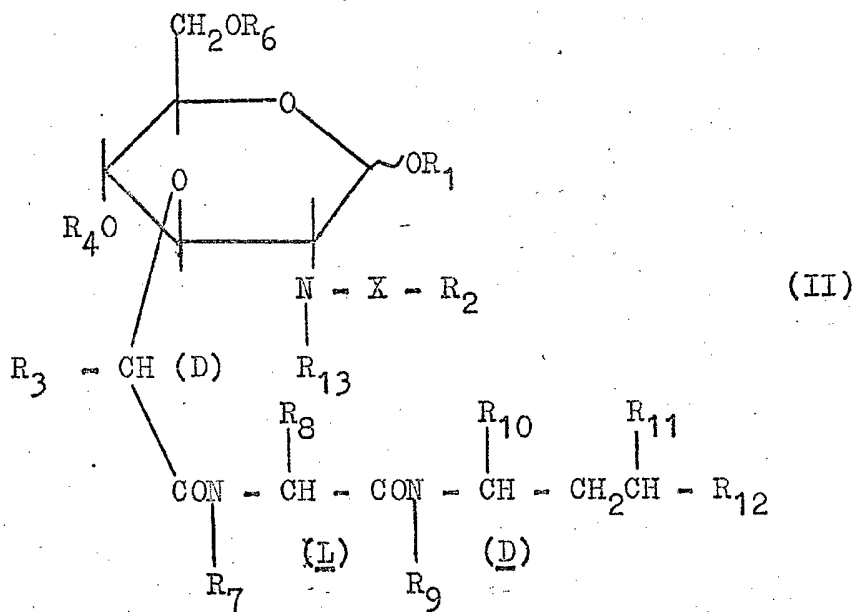
Die Erfindung betrifft auch diejenigen Ausführungsformen des Verfahrens, nach denen man von einer auf irgendeiner Stufe

des Verfahrens als Zwischenprodukt erhältlichen Verbindungen ausgeht und die fehlenden Verfahrensschritte durchführt oder bei denen man Ausgangsstoffe unter den Verfahrensbedingungen herstellt, oder bei denen eine Reaktionskomponente gegebenenfalls in Form ihrer Derivate, wie ihre Salze und/oder in Form von Isomergemischen oder reinen Isomeren einsetzt.

Zweckmäßig verwendet man für die Durchführung der erfindungsgemäßen Kondensationen solche Ausgangsstoffe, die zu den eingangs besonders erwähnten Gruppen von Endstoffen und vor allem zu den speziell beschriebenen oder hervorgehobenen Endstoffen führen.

Die verwendeten Ausgangsstoffe sind bekannt, oder, falls neu, lassen sich nach an sich bekannten Methoden herstellen.

Die erfindungsgemäß mit dem Antigen verknüpften Muramyl-peptide sind insbesondere synthetisch herstellbare Verbindungen der allgemeinen Formel II

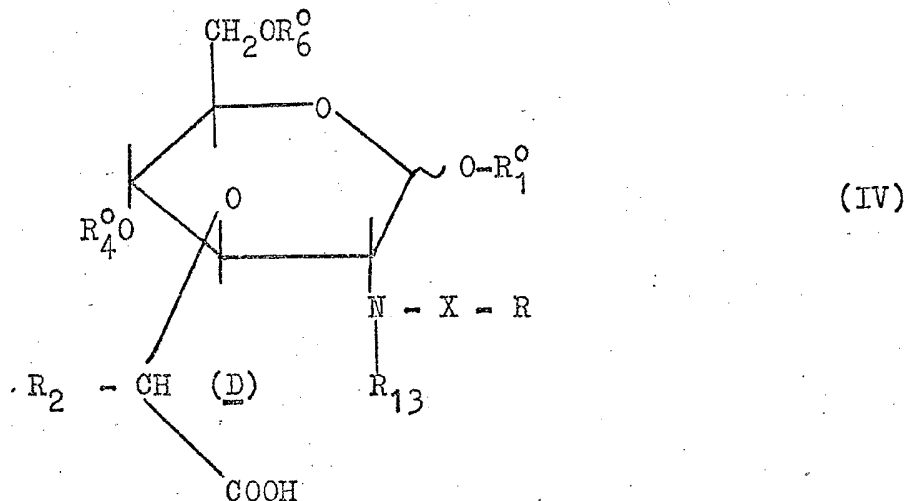


worin X eine Carbonyl-, Carbonyloxy- oder Sulfonylgruppe, R₁

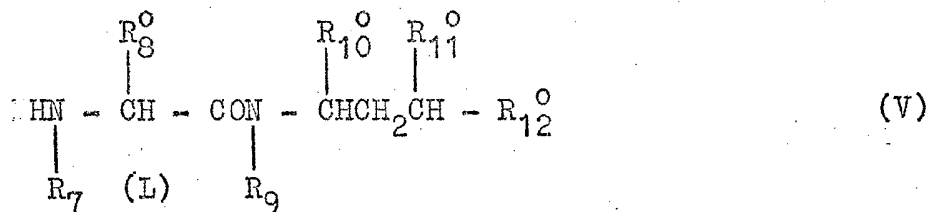
Wasserstoff, Alkyl, gegebenenfalls substituiertes Benzyl oder Acyl, R_2 gegebenenfalls substituiertes Alkyl oder carbocyclisches Aryl, R_4 und R_6 unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl, gegebenenfalls substituiertes Benzyl oder Acyl, R_3 Wasserstoff oder Alkyl, R_7 und R_{13} Wasserstoff oder Niederalkyl, R_8 Wasserstoff, Niederalkyl, freies, verestertes oder veräthertes Hydroxyniederalkyl, freies, verestertes oder veräthertes Mercapto-niederalkyl, freies oder acyliertes Aminoniederalkyl, Cycloalkyl mit 5 oder 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl-niederalkyl, dessen Cycloalkylrest 5 oder 6 Kohlenstoffatome enthält, gegebenenfalls substituiertes Aryl oder Aralkyl, stickstoffhaltiges Heterocyclyl- oder Heterocyclyl-niederalkyl, R_7 und R_8 zusammen auch Alkylen mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen, R_9 Wasserstoff oder Niederalkyl, die Reste R_{10} , R_{11} und R_{12} unabhängig voneinander einen gegebenenfalls veresterten oder amidierten Carboxyrest und R_{11} auch Wasserstoff bedeutet, oder R_1 , R_4 und R_6 Triniederalkylsilyl, insbesondere Trimethylsilyl sind, oder auch Oligomere davon, wie sie z.B. in der DE-OS 2.450.355 beschrieben sind und durch Isolierung aus Mikroorganismen-Zellwänden gewonnen werden können.

Erfindungsgemäß werden die neuen als Ausgangsstoffe zu verwendenden Muramylpeptide der Formel II, worin X eine Carbonylgruppe, R_1 Wasserstoff, Alkyl, gegebenenfalls substituiertes Benzyl oder Acyl, R_2 gegebenenfalls substituiertes Alkyl oder carbocyclisches Aryl, R_4 und R_6 unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl, gegebenenfalls substituiertes Benzyl oder Acyl, R_3 Wasserstoff oder Alkyl, mindestens einer der Reste R_7 , R_9 und R_{13} Niederalkyl, in erster Linie Methyl und die anderen Wasserstoff, R_8 Wasserstoff, Niederalkyl, freies verestertes oder veräthertes Hydroxyniederalkyl, freies verestertes oder veräthertes Mercapto-niederalkyl, freies oder

acyliertes Aminoniederalkyl, Cycloalkyl, mit 5 oder 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl-niederalkyl, dessen Cycloalkylrest 5 oder 6 Kohlenstoffatome enthält, gegebenenfalls substituiertes Aryl oder Aralkyl, stickstoffhaltiges Heterocyclyl- oder Heterocyclyl-niederalkyl, R_7 und R_8 zusammen auch Alkylen mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen, und die Reste R_{10} , R_{11} und R_{12} unabhängig voneinander einen gegebenenfalls veresterten oder amidierten Carboxyrest und R_{11} auch Wasserstoff bedeuten, erhalten, wenn man in an sich bekannter Weise eine Verbindung der Formel



worin X , R , R_2 und R_{13} die obengenannte Bedeutung besitzen und R_1^O , R_4^O und R_6^O für die Reste R_1 , R_4 bzw. R_6 oder für eine leicht abspaltbare Schutzgruppe stehen, oder ein Derivat davon mit einer Verbindung der Formel



worin R_8^O , R_{10}^O , R_{11}^O und R_{12}^O die Bedeutung von R_8 , R_{10} , R_{11} und R_{12} besitzen, mit der Maßgabe, daß in diesen Resten vorhandene

Carboxy- und, wenn erwünscht, freie Hydroxylgruppen durch leicht abspaltbare Schutzgruppen geschützt sind, kondensiert und gegebenenfalls vorhandene Schutzgruppen abspaltet.

Die Kondensation erfolgt dabei z.B. in der Weise, daß man die Verbindung IV in Form der aktivierten Carbonsäure mit der Aminoverbindung V umsetzt oder daß man die Säure IV mit der Verbindung V, deren Aminogruppe in aktivierter Form vorliegt, umsetzt. Die aktivierte Carboxylgruppe kann beispielsweise ein Säureanhydrid, vorzugsweise ein gemischtes Säureanhydrid wie ein Säureazid, ein Säureamid, wie ein Imidazolid, Isoxazolid oder ein aktivierter Ester sein. Als aktivierte Ester seien insbesondere genannt: Cyanmethylester, Carboxymethylester, p-Nitrophenylthioester, p-Nitrophenylester, 2,4,5-Trichlorphenylester, Pentachlorphenylester, N-Hydroxysuccinimidester, N-Hydroxyphthalimidester, 8-Hydroxychinolinester, 2-Hydroxy-1,2-dihydro-1-carboäthoxy-chinolin-ester, N-Hydroxypiperidinester oder Enolester, die mit N-Äthyl-5-phenylisoxazolium-3'-sulfonat gewonnen werden. Aktivierte Ester können auch gegebenenfalls mit einem Carbodiimid unter Zusatz von N-Hydroxysuccinimid oder einem unsubstituierten oder z.B. durch Halogen, Methyl oder Methoxy substituierten 1-Hydroxybenzotriazol, 3-Hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro-benzo[d]-1,2,3-triazin erhalten werden.

Die Aminogruppe ist beispielsweise durch Reaktion mit einem Phosphitamid aktiviert.

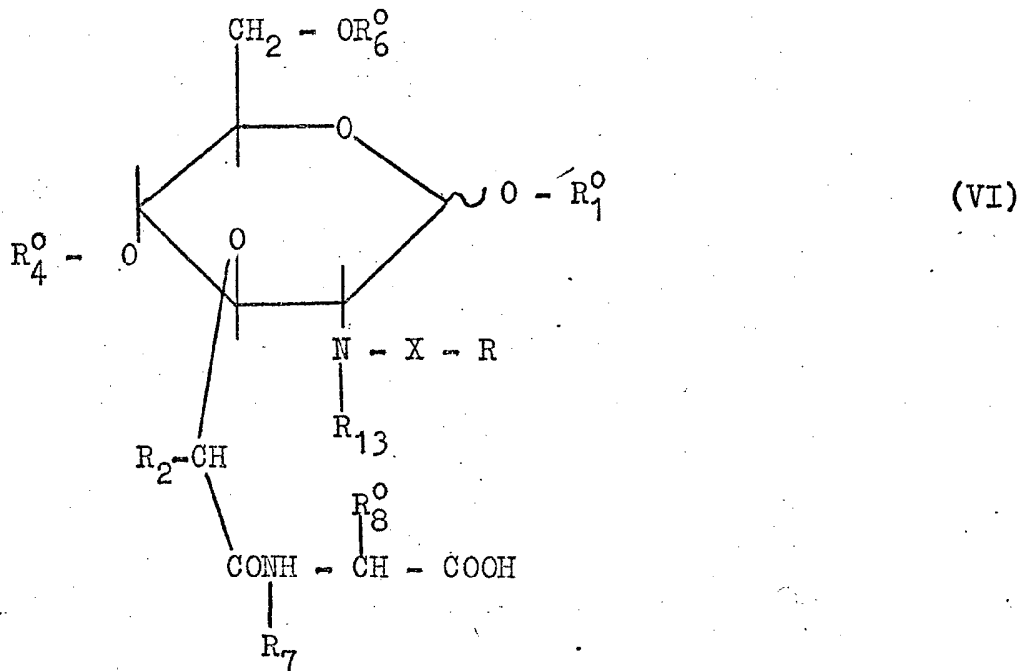
Unter den Methoden der Reaktion mit aktivierten Estern sind insbesondere diejenigen mit N-Äthyl-5-phenylisoxazolium-3'-sulfonat (Woodward Reagens K) oder 2-Äthoxy-1,2-dihydro-1-carboäthoxy-chinolin oder Carbodiimid zu erwähnen.

Leicht abspaltbare Schutzgruppen sind solche die aus der Peptid- bzw. Zuckerchemie bekannt sind. Für Carboxygruppen sollen insbesondere tertiär-Butyl, Benzyl oder Benzhydryl und für Hydroxygruppen insbesondere Acylreste, z.B. Niederalkanoylreste wie Acetyl, Aroylreste, wie Benzoyl und vor allem von der Kohlensäure sich ableitende Reste wie Benzyl-oxycarbonyl oder Niederalkoxycarbonyl, oder Alkyl, insbesondere tert.-Butyl, gegebenenfalls durch Nitro, Niederalkoxy oder Halogen substituiertes Benzyl oder Tetrahydropyranyl oder gegebenenfalls substituierte Alkylidenreste, die die Sauerstoffatome in 4- und 6-Stellung verbinden, genannt werden. Solche Alkylidenreste sind insbesondere ein Niederalkyliden-, in erster Linie der Äthyliden-, Isopropyliden- oder Propylidenrest oder auch ein gegebenenfalls substituierter, vorzugsweise in p-Stellung substituierter Benzylidenrest.

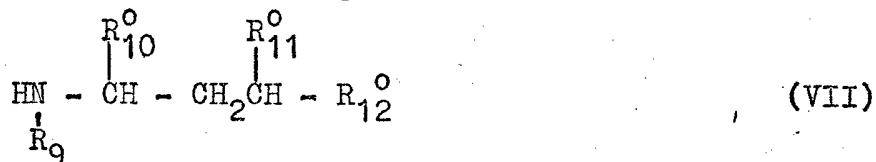
Diese Schutzgruppen können in an sich bekannter Weise abgespalten werden. So kann man sie hydrogenolytisch z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Edelmetall-, wie Palladium- oder Platin-katalysators oder durch saure Hydrolyse entfernen.

Die verwendeten Ausgangsstoffe sind bekannt, oder lassen sich in an sich bekannter Weise herstellen.

Eine andere Verfahrensweise zur Herstellung dieser neuen Ausgangsstoffe besteht darin, daß man in an sich bekannter Weise eine Verbindung der Formel VI



worin R, R₁^o, R₂, R₄^o, R₆^o, R₇ und R₈^o die obengenannte Bedeutung haben, mit einer Verbindung der Formel



worin R₁₀^o, R₁₁^o und R₁₂^o die obengenannte Bedeutung haben, mit der Maßgabe, daß in den Resten R₈^o, R₁₀^o, R₁₁^o und R₁₂^o vorhandene Carboxyl- und, wenn erwünscht, freie Hydroxygruppen durch leicht abspaltbare Schutzgruppen geschützt sind, kondensiert und gegebenenfalls vorhandene Schutzgruppen abspaltet.

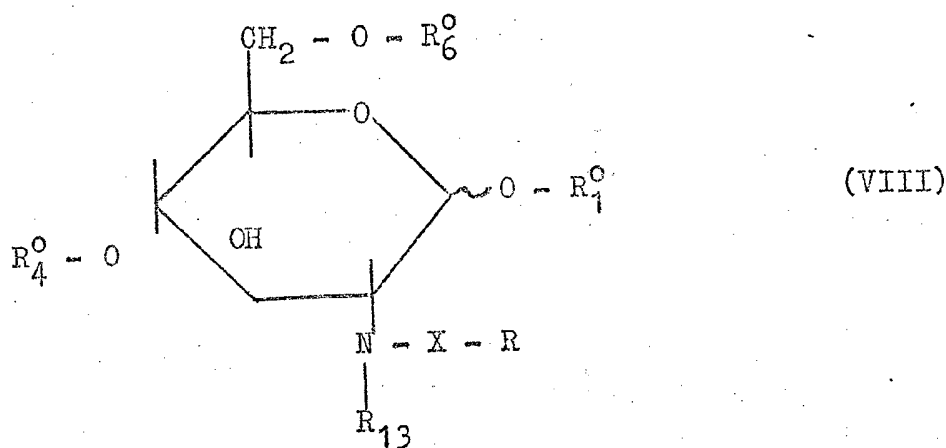
Die Kondensation erfolgt dabei z.B. in der Weise, daß man die Verbindung VI in Form der aktivierten Carbonsäure mit der Aminoverbindung VII umsetzt, oder daß man die Säure VI mit der Verbindung VII, deren Aminogruppen in aktivierter Form vorliegt, umsetzt. Die aktivierte Carboxylgruppe kann beispielsweise ein Säureanhydrid, vorzugsweise ein gemischtes

Säureanhydrid, ein Säureamid oder ein aktivierter Ester sein. Als solche kommen insbesondere die oben genannten Säureanhydride, Amide oder Ester in Frage. Die Aminogruppe ist beispielsweise durch Reaktion mit einem Phosphitamid aktiviert.

Auch die leicht abspaltbaren Schutzgruppen entsprechen den bereits oben genannten. Sie können in an sich bekannter Weise abgespalten werden; z.B. hydrogenolytisch, beispielsweise mit Wasserstoff in Gegenwart eines Edelmetall- wie Palladium- oder Platin-katalysators oder durch saure Hydrolyse.

Die Ausgangsstoffe lassen sich in an sich bekannter Weise erhalten. So kann man z.B. entsprechende in 3-Stellung unsubstituierte Zucker mit einer Halogen- R_2 -acetamido- R_7^O -essigsäure umsetzen, oder eine Verbindung der Formel III mit einer Amino- R_7 -essigsäure, deren Carboxylgruppe geschützt ist in der oben gezeigten Weise umsetzen, und die Schutzgruppe abspalten.

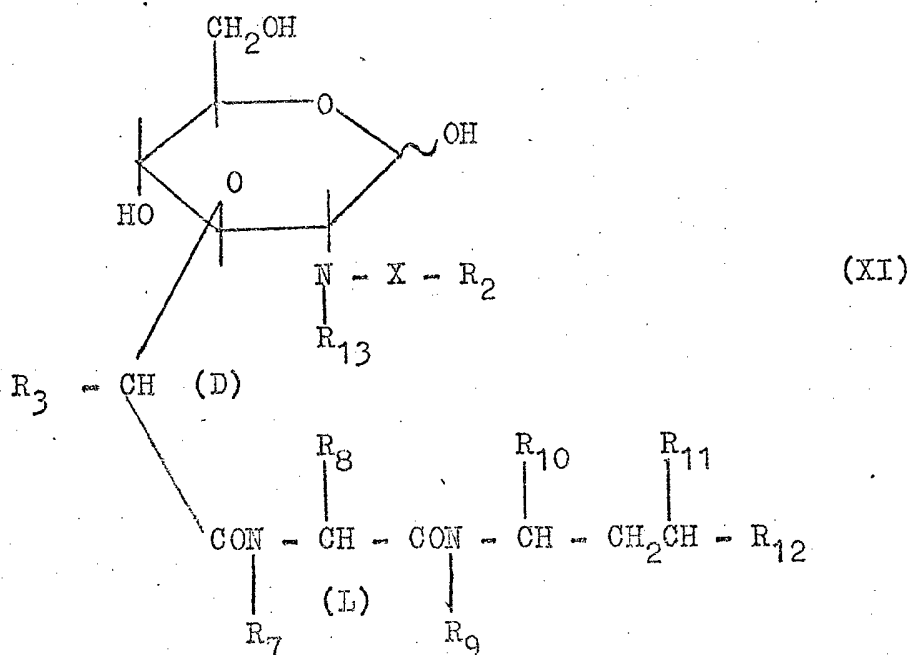
Eine weitere Verfahrensmethode zur Einführung der in 3-Stellung des Zuckerrestes sitzenden Seitenkette besteht darin, daß man eine Verbindung



worin X, R, R_1^O , R_4^O , R_6^O und R_{13} die obengenannte Bedeutung haben, und gegebenenfalls darin vorhandene Hydroxygruppen mit

freies, verestertes oder veräthertes Mercapto-niederalkyl, freies oder acyliertes Aminoniederalkyl, Cycloalkyl mit 5 oder 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl-niederalkyl, dessen Cycloalkylrest 5 oder 6 Kohlenstoffatome enthält, gegebenenfalls substituiertes Aryl oder Aralkyl, stickstoffhaltiges Heterocyclyl- oder Heterocyclyl-niederalkyl, R_7 und R_8 zusammen auch Alkylen mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen, R_9 Wasserstoff oder Niederalkyl und die Reste R_{10} , R_{11} und R_{12} unabhängig voneinander einen gegebenenfalls veresterten oder amidierten Carboxyrest und R_{11} auch Wasserstoff bedeuten.

Diese Verbindungen können erhalten werden, wenn man in an sich bekannter Weise eine Verbindung der Formel



mit einem reaktionsfähigen Ester einer Triniederalkylsilylverbindung, umgesetzt.

Als reaktionsfähige Ester einer Triniederalkylsilylverbindung seien insbesondere genannt: Triniederalkyl-silyl-halogenide,

besonders -Chloride oder -Bromide, Bis-niederalkyl-silyl-acetamid oder -sulfamid.

Die Reaktion wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel, das keine reaktionsfähigen Hydroxy- oder Aminogruppen enthält, wie Dimethylformamid, Dioxan, Tetrahydrofuran, Dimethoxy-äthan oder Chloroform vorgenommen.

Die verschiedenen Teile der erfindungsgemäß hergestellten neuen Verbindungen sind kovalent miteinander verbunden, d.h., das Antigen ist mit mindestens einer seiner funktionellen Gruppen über eine in der Peptidchemie üblichen Verknüpfung mit dem Rest des Muramyl-peptids, direkt oder über ein Brückenglied (Spacer) verbunden.

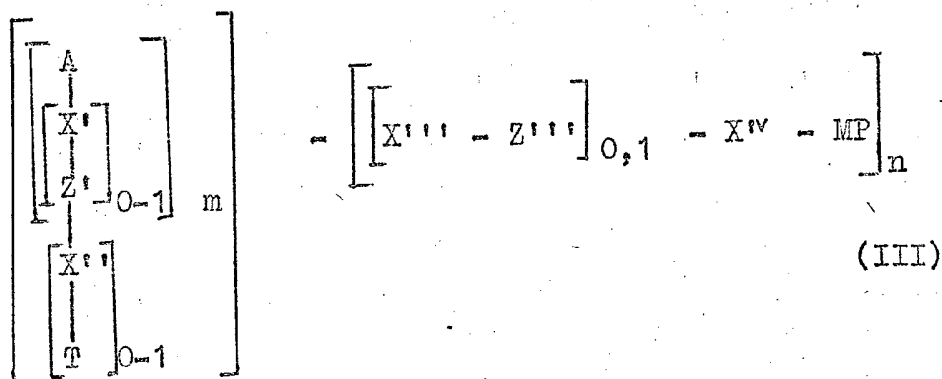
Als Brückenglieder (Spacer) dienen insbesondere bivalente Reste von aliphatischen Verbindungen, z.B. von solchen, die mindestens zwei Aminogruppen, mindestens eine Aminogruppe und eine Carboxy- oder Thiocarboxygruppe, oder mindestens zwei Carboxy- oder Thiocarboxygruppen besitzen, wie aliphatische Diamine, Amino-thiocarbonsäuren, neutrale, basische oder saure aliphatische Aminosäuren, Di- oder Oligopeptide.

Als Brückenglieder seien in erster Linie genannt, ω, Ω -Diamino-alkane, insbesondere α, Ω -Diamino-niederalkane, wie Äthylendiamin, Propylendiamin, Tetramethyldiamin, Alkyl-dicarbonsäuren, wie Bernsteinsäure oder Glutarsäure, α, β oder γ -Aminoalkancarbonsäuren, vorzugsweise α -Amino-niederalkancarbonsäuren, insbesondere die natürlichen α -Amino-niederalkancarbonsäuren, wie Glycin, β -Alanin, L-Alanin, ω -Aminoisobuttersäure, Valin oder Leucin.

Als kovalente Verknüpfungselemente seien insbesondere Carbon-

säureester-, Carbonsäureamid-, Thiocarbonsäureester- oder Thiocarbonsäureamidgruppen genannt.

Die erfindungsgemäß hergestellten neuen Verbindungen können mehrere kovalente Verknüpfungselemente besitzen, je nach der Art der verwendeten Brückenglieder. Somit kann die obige Formel I z.B. die folgende ausführlichere Form erhalten



worin A der Rest des Antigens, T der Rest des Trägers, MP der Rest des Muramylpeptids, Z' und Z''' bi-valente Brückenglieder, und X', X'', X''' und X^{IV} kovalente Verknüpfungselemente darstellen, und m und n ganze Zahlen größer als 0 bedeuten.

Alkyl ist geradkettiges oder verzweigtes, in beliebiger Stellung gebundenes Alkyl mit bis zu 18 Kohlenstoffatomen, in erster Linie jedoch Niederalkyl.

Als Substituenten der gegebenenfalls substituierten Alkylgruppe kommen in erster Linie freie oder funktionell abgewandelte Hydroxy- oder Mercaptogruppen, wie verätherte oder veresterte Hydroxy- oder Mercaptogruppen, z.B. Niederalkoxy oder Niederalkylmercaptogruppen, oder Halogenatome oder freie oder funktionell abgewandelte Carboxyl-, wie Carbo-niederalkoxy- oder Carbamoylgruppen in Frage. Dabei kann der substituierte Alkylrest, wie Niederalkylrest einen, zwei oder

mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten, insbesondere freie Hydroxygruppen oder Halogenatome tragen.

Carbocyclische Arylreste sind insbesondere monocyclische, sowie bicyclische Arylreste, in erster Linie Phenyl, aber auch Naphthyl. Sie können gegebenenfalls, z.B. durch Niederalkylgruppen, freie, verätherte oder verestertes Hydroxy, z.B. Niederalkoxy oder Niederalkylendioxy oder Halogenatome, und/oder Trifluormethylgruppen, mono-, di- oder polysubstituiert sein.

Aralkyl ist insbesondere Aryl-niederalkyl, worin Aryl die oben gegebene Bedeutung hat. In erster Linie steht Arylniederalkyl für Benzyl oder Phenyläthyl, worin der Phenylkern mono-, di- oder polysubstituiert sein kann.

Gegebenenfalls substituierte Benzylreste sind insbesondere solche Benzylreste, die im aromatischen Kern gegebenenfalls, z.B. durch Niederalkyl, freie, verätherte oder veresterte Hydroxy- oder Mercaptogruppen, z.B. Niederalkoxy oder Niederalkylendioxy, sowie Niederalkylmercapto- oder Trifluormethylgruppen und/oder Halogenatome, mono-, di- oder polysubstituiert sind.

Stickstoffhaltiges Heterocyclyl ist insbesondere der Rest einer 5- oder 6-gliedrigen, ein oder 2-Stickstoffatome im Ring enthaltenden heterocyclischen Verbindung. Er kann ungesättigt oder auch gesättigt sein, und z.B. einen ankondensierten Phenylrest enthalten. Als solche seien z.B. der Pyrrol-, Indan-, Pyridyl- oder Imidazolring genannt.

Eine gegebenenfalls veresterte oder amidierete Carboxylgruppe ist in erster Linie die Carboxylgruppe selbst, oder eine mit

einem Niederalkanol veresterte Carboxylgruppe oder auch die Carbamoylgruppe, die am Stickstoffatom unsubstituiert ist oder mit Alkyl, insbesondere Niederalkyl, Aryl, in erster Linie Phenyl, oder Aralkyl, wie Benzyl, mono- oder di-substituiert ist. Die Carbamoylgruppe kann aber auch einen Alkylen-, wie den Tetra- oder Pentamethylenrest tragen. Die Carbamoylgruppe R_G kann am Stickstoff auch durch die Carbamoyl-methylgruppe substituiert sein.

Acyl ist insbesondere ein Acylrest einer organischen Säure, insbesondere einer organischen Carbonsäure. So ist Acyl insbesondere Alkanoyl, vor allem mit 2-18 Kohlenstoffatomen, in erster Linie jedoch Niederalkanoyl, oder auch Aroyl, wie Naphthoyl-1, Naphthoyl-2 und insbesondere Benzoyl oder durch Halogen, Niederalkyl, Niederalkoxy, Trifluormethyl, Hydroxy oder Niederalkanoyloxy substituiertes Benzoyl oder Naphthoyl, oder auch ein Acylrest einer organischen Sulfonsäure, z.B. einer Alkansulfonsäure, insbesondere einer Niederalkansulfonsäure, oder einer Arylsulfonsäure, insbesondere einer gegebenenfalls Niederalkyl- oder Halogen-substituierten Phenylsulfonsäure, wie der Benzolsulfonsäure oder p-Toluolsulfonsäure, sowie Carbamoyl, z.B. unsubstituiertes Carbamoyl, Niederalkylcarbamoyl oder Arylcarbamoyl, wie Methyl- oder Phenyl-carbamoyl.

Verestertes oder veräthertes Hydroxy ist insbesondere Niederalkoxy oder Niederacyloxy, wie Niederalkanoyloxy.

Verestertes oder veräthertes Mercapto ist insbesondere Niederalkylmercapto- oder Niederacyl-, wie Niederalkanoylmercapto.

Acyliertes Amino ist insbesondere Niederalkanoylamino oder Carbamoylamino.

Die im Zusammenhang mit der vorliegenden Beschreibung "Nieder" bezeichneten Reste und Verbindungen enthalten vorzugsweise bis und mit 7 und in erster Linie bis und mit 4 Kohlenstoffatome.

Vorstehend, wie nachfolgend können die Allgemeinbegriffe folgende Bedeutung haben:

Niederalkyl ist z.B. n-Propyl, n-Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner n-Pentyl, n-Hexyl, Isohexyl oder n-Heptyl und in erster Linie Methyl oder Äthyl. In Aryl-, Cycloalkyl- oder Heterocyclniederalkyl ist der Niederalkylrest insbesondere Methyl oder Äthyl, wobei der Aryl-, Cycloalkyl- oder Heterocyclrest die obengenannte Bedeutung besitzt.

Niederalkoxy ist z.B. n-Propoxy, n-Butoxy, Isobutoxy, sek.-Butoxy oder tert.-Butoxy und in erster Linie Methoxy oder Äthoxy.

Niederalkylmercapto ist z.B. n-Propyl-, n-Butyl-, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butylmercapto und in erster Linie Methylmercapto oder Äthylmercapto.

Niederalkylendioxy ist insbesondere Methylendioxy, Äthylen- oder Propylendioxy.

Halogen steht für Fluor oder Brom, vorzugsweise jedoch für Chlor.

Niederalkanoyl ist insbesondere Propionyl oder Butyryl, in erster Linie jedoch Acetyl.

Die erfindungsgemäß hergestellten neuen Verbindungen können in Form von Gemischen von Isomeren oder von reinen Isomeren vorliegen.

Brückenglieder in den obigen Definitionen sind insbesondere ω, Ω -Diamino-niederalkane, Niederalkyl-dicarbonsäuren, natürliche ω -Amino-niederalkancarbonsäuren.

Insbesondere betrifft die Erfindung die neuen, in den Beispielen beschriebenen Antigenderivate.

Die erfindungsgemäß hergestellten neuen Antigenderivate sind neuartige oder verbesserte bekannte Impfstoffe und dienen zu neuartigen Impfverfahren oder zur Vereinfachung gebräuchlicher Impfverfahren (indem z.B. die Zahl der Impfungen, die zur Aufrechterhaltung des Schutzes über längere Zeitspannen notwendig ist, gesenkt werden kann).

Erfindungsgemäß werden insbesondere neue Antigenderivate hergestellt, die Antigen als Inhaltsstoffe von Vakzinen gegen Parasiten, Bakterien, Viren, Tumorzellen, physiologische körpereigene Bestandteile, ihre modifizierten Formen oder Untereinheiten davon, gegebenenfalls über Brückenglieder an Muramylpeptide der Formel II kovalent gebunden enthalten, worin R_1 , R_3 , R_4 , R_6 und R_7 Wasserstoff, X-Carbonyl und R_2 gegebenenfalls durch Hydroxy oder Niederalkoxy substituiertes Niederalkyl oder gegebenenfalls durch Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkyl oder Halogen substituiertes Phenyl bedeuten, und R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} und R_{13} die oben angegebene Bedeutung besitzen.

Erfindungsgemäß werden insbesondere neue Antigenderivate hergestellt, die Antigen als Inhaltsstoffe von Vakzinen gegen

Parasiten, Bakterien, Viren, Tumorzellen, physiologische körpereigene Bestandteile, ihre modifizierten Formen oder Untereinheiten davon, gegebenenfalls über Brückenglieder an Muramyl-peptide der Formel II kovalent gebunden enthalten, worin R_1 , R_4 , R_6 und R_7 Wasserstoff, X Carbonyl, R_2 gegebenenfalls durch Hydroxy oder Niederalkoxy substituiertes Niederalkyl oder gegebenenfalls Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkyl oder Halogen substituiertes Phenyl und R_3 Methyl bedeuten und R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} und R_{13} die oben angegebene Bedeutung besitzen.

Erfindungsgemäß werden in erster Linie neue Antigenderivate hergestellt, die Antigene als Inhaltsstoffe von Vakzinen gegen Parasiten, Bakterien, Viren oder Tumorzellen, physiologische körpereigene Bestandteile, ihre modifizierten Formen oder Untereinheiten davon, gegebenenfalls über Brückenglieder, an Muramylpeptide der Formel II kovalent gebunden enthalten, worin R_1 , R_4 , R_6 und R_{13} Wasserstoff, X Carbonyl, R_2 gegebenenfalls durch Hydroxy oder Methoxy substituiertes Niederalkyl oder gegebenenfalls durch Hydroxy, Methoxy, Methyl, Äthyl oder Halogen substituiertes Phenyl, R_3 Wasserstoff oder Methyl, R_7 und R_9 Wasserstoff, R_8 Niederalkyl, Niederalkylmercapto-niederalkyl, Hydroxyniederalkyl, Benzyl, p-Hydroxybenzyl oder Phenyl und R_{10} , R_{11} und R_{12} Carboxyl, Carboniederalkoxy, oder Carbamoyl und R_{11} auch Wasserstoff bedeuten.

Erfindungsgemäß werden vor allem neue Antigenderivate hergestellt, die Antigene als Inhaltsstoffe von Vakzinen gegen Parasiten, Bakterien, Viren, Tumorzellen, physiologische körpereigene Bestandteile, ihre modifizierten Formen oder Untereinheiten davon, gegebenenfalls über Brückenglieder an Muramylpeptide der Formel II kovalent gebunden enthalten, worin R_1 , R_4 , R_6 und R_{13} Wasserstoff, X Carbonyl, R_2 gegebenenfalls durch Hydroxy oder Methoxy substituiertes Niederalkyl

oder gegebenenfalls durch Hydroxy, Methoxy, Methyl, Äthyl oder Halogen substituiertes Phenyl, R_3 und R_9 Wasserstoff oder Methyl, R_8 Methyl, Äthyl, n-Propyl, i-Propyl, 2-Methylpropyl, Methylmercaptomethyl, Hydroxymethyl, Hydroxyäthyl, Phenyl, Benzyl oder p-Hydroxybenzyl und R_{10} , R_{11} und R_{12} Carboxy, Carboxyniederalkyl oder Carbamoyl, R_{11} auch Wasserstoff bedeuten.

Erfindungsgemäß werden auch neue Antigenderivate hergestellt, die Antigene als Inhaltsstoffe von Vakzinen gegen Bakterien, Viren, Tumorzellen, physiologische körpereigene Bestandteile, ihre modifizierte Formen oder Untereinheiten davon, gegebenenfalls über Brückenglieder, an Muramylpeptide der Formel II kovalent gebunden enthalten, worin R_1 , R_4 , R_6 und R_{13} Wasserstoff, X Carbonyl, R_7 und R_8 zusammen Propylen oder Butylen bedeuten und R_2 , R_3 , R_9 , R_{10} , R_{11} und R_{12} die oben genannte Bedeutung besitzen.

Erfindungsgemäß werden neue Antigenderivate hergestellt, derart, daß Antigen den Inhaltsstoff einer Vakzine gegen Malaria, Cholera, Typhus, Meningitis, rheumatisches Fieber als Folge von Streptokokkeninfekten, Influenza, Tollwut, Maul- und Klauenseuche, sowie eines Impfstoffs zur Prophylaxe und Therapie von Tumorkrankheiten, zur Induktion von Immunität gegen Komponenten des Fortpflanzungssystems, zur Desensibilisierung oder Induktion spezifischer Immuntoleranzen gegen Allergien, zur Wiederherstellung der Toleranz gegen körpereigene Gewebestandteile und zirkulierende Moleküle, ist.

Weiterhin werden neue Antigenderivate hergestellt, in denen Antigene Inhaltsstoffe von Malaria-Merzoiten, typenspezifische Meningokokkenpolysaccharide, A, B oder C, M-Proteine von Streptokokken, Influenzavirushaemagglutinine, autolysierte Tumorzellen oder Tumorzellenmembranbestandteile, Partialsequenzen

von humanen Choriongonadotropin, Gräserpollenextrakte, anti-spezifische T-Zell-Lymphoblasten und deren Rezeptoren für Antigene, oder antigenspezifische Immunglobuline sind.

Aus den erfindungsgemäß hergestellten Antigenderivaten werden pharmazeutische Präparate hergestellt, welche die neuen Antigenderivate enthalten. Bei den erfindungsgemäßen pharmazeutischen Präparaten handelt es sich um solche zur enteralen, wie oralen oder rektalen, sowie parenteralen Verabreichung an Warmblüter, welche den pharmakologischen Wirkstoff allein oder zusammen mit einem pharmazeutisch anwendbaren Trägermaterial enthalten.

Die neuen pharmazeutischen Präparate enthalten von etwa 10% bis etwa 95%, vorzugsweise von etwa 20% bis etwa 90% des Wirkstoffes. Erfindungsgemäße pharmazeutische Präparate in Dosisform, wie Dragées, Tabletten, Kapseln, Suppositorien oder Ampullen.

Die pharmazeutischen Präparate werden in an sich bekannter Weise, z.B. mittels konventioneller Misch-, Granulier-, Dragier-, Lösungs- oder Lyophilisierungsverfahren hergestellt. So kann man pharmazeutische Präparate zur oralen Anwendung erhalten, indem man den Wirkstoff mit festen Trägerstoffen kombiniert, ein erhaltenes Gemisch gegebenenfalls granuliert, und das Gemisch bzw. Granulat, wenn erwünscht oder notwendig nach Zugabe von geeigneten Hilfsstoffen, zu Tabletten oder Dragée-Kernen verarbeitet.

Geeignete Trägerstoffe sind insbesondere Füllstoffe, wie Zucker, z.B. Lactose, Saccharose, Mannit oder Sorbit, Cellulosepräparate und/oder Calciumphosphate, z.B. Tricalciumphosphat oder Calciumhydrogenphosphat, ferner Bindemittel, wie

Stärkekleister unter Verwendung z.B. von Mais-, Weizen-, Reis- oder Kartoffelstärke, Gelatine, Traganth, Methylcellulose, Hydroxypropyl-methylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose, und/oder Polyvinylpyrrolidon, und/oder, wenn erwünscht, Sprengmittel, wie die obengenannten Stärken, ferner Carboxymethylstärke, quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, Agar, Alginsäure oder ein Salz davon, wie Natriumalginat, Hilfsmittel sind in erster Linie Fließ-, Reglier- und Schmiermittel, z.B. Kieselsäure, Talk, Stearinsäure oder Salze davon, wie Magnesium oder Calciumstearat, und/oder Polyäthylenglykol. Dragée-Kerne werden mit geeigneten, gegebenenfalls Magensaft-resistenten Überzügen versehen, wobei man u.a. konzentrierte Zuckerlösungen, welche gegebenenfalls arabischen Gummi, Talk, Polyvinylpyrrolidon, Polyäthylenglykol und/oder Titandioxid enthalten, Lacklösungen in geeigneten organischen Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemischen oder, zur Herstellung von Magensaft-resistenten Überzügen, Lösungen von geeigneten Cellulosepräparaten, wie Acetylcellulosephthalat oder Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, verwendet. Den Tabletten oder Dragée-Überzügen können Farbstoffe oder Pigmente, z.B. zur Identifizierung oder zur Kennzeichnung verschiedener Wirkstoffe beigelegt werden.

Weitere, oral anwendbare pharmazeutische Präparate sind Stechkapseln aus Gelatine, sowie weiche, geschlossene Kapseln aus Gelatine und einem Weichmacher, wie Glycerin oder Sorbitol. Die Stechkapseln können den Wirkstoff in Form eines Granulats, z.B. im Gemisch mit Füllstoffen, wie Lactose, Bindemitteln, wie Stärken, und/oder Gleitmitteln, wie Talk oder Magnesiumstearat, und gegebenenfalls von Stabilisatoren, enthalten. In weichen Kapseln ist der Wirkstoff vorzugsweise in geeigneten Flüssigkeiten, wie fetten Ölen, Paraffinöl oder

flüssigen Polyäthylenglykolen, gelöst oder suspendiert, wobei ebenfalls Stabilisatoren zugefügt sein können.

Zur parenteralen Verabreichung eignen sich in erster Linie wässrige Lösungen eines Wirkstoffes in wasserlöslicher Form, z.B. eines wasserlöslichen Salzes, ferner Suspensionen des Wirkstoffs, wie entsprechende ölige Injektionssuspensionen, wobei man geeignete liophile Lösungsmittel oder Vehikel, wie fette Öle, z.B. Sesamöl, oder synthetische Fettsäureester, z.B. Äthyloleat oder Triglyceride, verwendet, oder wässrige Injektionssuspensionen, welche viskositätserhöhende Stoffe, z.B. Natrium-Carboxymethylcellulose, Sorbit und/oder Dextran und gegebenenfalls Stabilisatoren enthalten.

Eine bevorzugte Applikationsart besteht in einer Lösung oder Suspension der neuen Antigenderivate enthaltend, vorzugsweise bis zu 10 Gew. Prozent, Carboxymethylcellulose,

Die Erfindung umfaßt ebenfalls die Verwendung der neuen Antigenderivate, als pharmakologisch wirksame Stoffe, insbesondere als Immunisierungsmittel, vorzugsweise in Form von pharmazeutischen Präparaten. Die Dosierung des Wirkstoffs hängt vom Warmblüter-Spezies, dem Körpergewicht und Alter und vom individuellen Zustand, sowie von der Applikationsweise ab.

Dabei werden die neuen Impfstoffe in Anlehnung an die bei bekannten Impfverfahren erkannten und bekannten Dosierungen in Gewichts- oder internationalen Einheiten appliziert, z.B. gibt man Lymphoblasten enthaltende Antigenderivate in einer Menge die pro Injektion 10^6 - 10^{10} Zellorganismen enthalten, in Abständen von 2-8 Wochen 1-6 mal. Dabei sollen vorzugsweise pro mg Protein 5-200 mikro-g Muramylpeptide enthalten sein.

Vorzugsweise verwendet man zur Immunisierung mit löslichen Verbindungen die entsprechende Menge Antigenderivat in einer Falz-Lösung (BSS) bestehend aus 0,14 g Calciumchlorid, 8,0 g Kochsalz, 0,2 g Magnesiumsulfat. $7H_2O$, 0,2 g Magnesiumchlorid. $6H_2O$, 0,6 g Kaliumhydrogenphosphat und 0,24 g Dinatriumhydrogenphosphat. $2H_2O$ per 1 Liter Wasser. Falls eine Depotwirkung angestrebt wird, (z.B. bei lokaler, intradermaler oder intramolekularer Applikation) kann dem so gelösten Antigenderivat noch Carboxymethylzellulose (Endkonzentration vorzugsweise 5%) zugegeben werden.

Nicht-lösliche makromolekulare Antigenderivate appliziert man vorzugsweise als Suspension in BSS und Carboxymethylzellulose als Stabilisator (Endkonzentration vorzugsweise 5%). Dabei wird, zur Herstellung einer stabilen Suspension das auf Eis gekühlte Gemisch bevorzugt konzentriert mit Ultraschall behandelt.

Antigenderivate mit Zellen werden in erster Linie in einem für vom jeweiligen Zelltyp besonders geeigneten GewebekulturmEDIUM (z.B. für Lymphozyten EAGLE'S high amino acid medium) [vg. Click et al. Cell. Immunol. vol. 3, p. 264-276 (1972)] appliziert.

Die erfindungsgemäß hergestellten neuen Verbindungen bringen eine ausgeprägte Steigerung der Immunantwort auf das Antigen, insbesondere auch eine zellvermittelte Immunität unter klinisch akzeptablen Verabreichungsbedingungen, wie dies an Hand der nachstehend beschriebenen Versuchsanordnungen gezeigt werden kann.

1. Potenzierung der zellvermittelten Immunität in vivo:
Steigerung der Spättyp-Überempfindlichkeit gegen bovines

Serumalbumin (BSA) und gegen Schaferythrocyten (SRBC) beim Meerschweinchen.

Pirbright Meerschweinchen werden am Tag 0 mit 1 mg BSA oder mit 1 mg SRBC-'Ghosts' (SRBCG) in komplettem Freund'schem Adjuvans durch Injektion von je 0.1 ml eines Antigen-Adjuvans-Gemisches in die beiden Hinterpfoten immunisiert. 3 Wochen später werden Hautreaktionen durch intrakutane Injektion von 100 µg BSA bzw. 100 µg SRBCG in 0.1 ml gepufferter physiologischer Salzlösung ausgelöst und aufgrund des 24 Stunden danach anhand der Erythemfläche und der Hautdickenzunahme berechneten Reaktionsvolumens quantifiziert. Die nach 24 Stunden (Spättypreaktion) beobachtete antigenspezifische Zunahme des Reaktionsvolumens gilt als ein Maß für zellvermittelte Immunität. BSA und SRBCG sind zu schwache Immunogene, um für sich allein oder in einer Wasser-Öl-Emulsion mit inkomplettem Freund'schem Adjuvans (10 Teile BSA-Lösung resp. SRBCG Suspension in 0.9% NaCl gemischt mit 8.5 Teilen Bayol F und 1.5 Teilen Arlacel A) eine Spättypreaktion zu induzieren, sondern müssen für eine effektive Immunisierung in komplettem Adjuvans, dem Mycobakterien zugesetzt (5 mg abgetötete und lyophilisierte *M. butyricum* pro 10 ml Bayol F/Arlacel A) sind, appliziert werden.

An Stelle der Mycobakterien wurden die neuen Verbindungen enthaltend als Antigen BSA (1 mg BSA, 60 µg MDP pro Tier) oder als Antigen SRBCG (1 mg SRBCG, 25 µg MDP pro Tier) entweder als Antigen-Öl-Gemisch oder in Carboxymethylcellulose (CMC) suspendiert appliziert. Die neuen Verbindungen induzieren, in Abwesenheit von Mycobakterien in der beschriebenen Versuchsanordnung Spättypreaktionen.

Eine signifikante Potenzierung der Spättypreaktivität gegen

BSA und gegen SRBCG kann auch dadurch erreicht werden, daß die neuen Verbindungen nicht in inkomplettes Freund'sches Adjuvans inkorporiert, sondern in CMC suspendiert appliziert werden. Als besonders wirksam erwies sich in diesem Falle die intramuskuläre Applikation. Unter diesen Umständen war eine gleiche Menge von freiem Muramylpeptid, die dem CMC-Gemisch beigemischt wurde, wesentlich weniger aktiv als die neue Wirksubstanz. Damit wird gezeigt, daß die neuen Verbindungen unter klinisch akzeptablen Verabreichungsbedingungen, d.h. bei Applikation mit körperfreundlichen Begleitstoffen, zellvermittelte Immunität sogar gegenüber einem löslichen Proteinantigen zu induzieren vermögen.

2. Potenzierung der zellvermittelten Immunität in vivo:
Steigerung der Spättyp-Überempfindlichkeit gegen BSA
und gegen SRBCG bei der Maus.

Männliche MAG-Mäuse werden am Tag 0 mit abgestuften Dosen von nicht mit Muramylpeptid konjugierten Antigenen (BSA-Agarose oder SRBCG) oder von mit Muramylpeptid konjugierten Antigenen (BSA-Agarose oder SRBCG) immunisiert. Die BSA-Agarose-Präparate werden in einer Dosierung von 0.1 bis 100 µg (entspricht bei den neuen Verbindungen mit Muramylpeptiden einer Wirksubstanzdosis von 0.0029-6 µg pro Tier) in einem Volumen von 0.2 ml gepufferter physiologischer Kochsalzlösung subcutan appliziert. Die SRBCG-Präparate werden in einer Dosierung von 0.01 - 3 mg (entspricht bei den neuen Verbindungen mit Muramylpeptiden einer Wirksubstanzdosis von 0.25 - 75 µg pro Tier) in einem Volumen von 0.5 ml gepufferter physiologischer Salzlösung intraperitoneal oder 0.05 ml intradermal resp. in 3 Fußpfoten verteilt appliziert.

4 bis 20 Tage später werden Spättypreaktionen durch Injektion von 100 µg BSA resp. 10^8 SRBC in 20 µl gepufferter physiolo-

gischer Sälzlösung in die linke hintere Fußpfote ausgelöst und aufgrund des 24 und 48 Stunden danach anhand der Fußpfortenschwellung ermittelten Reaktionsvolumens quantifiziert. Die beobachtete antigenspezifische Zunahme des Fußpfortenvolumens gilt als Maß für zellvermittelte Immunität.

Ab Tag 14 nach Immunisierung mit BSA-Agarose-MDP-Verbindungen treten auch schon bei sehr niedriger Dosierung (0.1 μg ; entspricht 0.006 μg Wirksubstanz) ausgeprägte Spättypreaktionen auf. Im Gegensatz dazu ist freie BSA-Agarose nicht in der Lage, für Spättypreaktionen zu sensibilisieren. Ebenso sind SRBCG-MDP-Verbindungen - vor allem nach intradermaler Applikation - fähig, Spättypreaktivität zu induzieren, die signifikant ausgeprägter ist, als diejenige, die man nach Sensibilisierung mit SRBCG erhalten kann, das nicht mit Muramylpeptid verbunden ist.

Damit wird ebenfalls gezeigt, daß die neuen Verbindungen zelluläre Immunität erheblich zu steigern vermögen.

3. Potenzierung der humoralen Immunität in vivo: Steigerung der Antikörperproduktion gegen BSA bei der Maus.

NMRI Mäuse werden durch intraperitoneale Injektion von 0.1 bis 100 μg BSA verbunden mit Muramylpeptiden (0.0014 bis 6.0 μg Wirksubstanz) am Tag 0 immunisiert. 10, 17 und 28 Tage später werden Serumproben entnommen und auf ihren Gehalt an anti-BSA Antikörpern mit einer passiven Haemagglutinationstechnik untersucht. In der verwendeten Dosis ist freies BSA für die Empfängertiere subimmunogen, d.h. es vermag keine oder nur eine ganz geringfügige Produktion von Antikörpern auszulösen. Die Verbindung von BSA mit einem Muramylpeptid

211 204

.-32-

Berlin, d. 12.7.1979

AP A 61 K/211 204

55 084 18

ermöglicht einen 2-3-fachen Anstieg der Antikörpertiter im Serum (Titer-Summe der \log_2 Titerdifferenzen an drei Blutungstagen). Bemerkenswert ist außerdem, daß die neuen Verbindungen, die zudem noch an Agarose als Träger gekuppelt wurden, nach intraperitonealer oder subcutaner Verabreichung noch stärker immunogen sind.

Anhand der geschilderten Versuche wird gezeigt, daß die erfindungsgemäßen neuen Verbindungen auch die humorale Immunität erheblich zu steigern vermögen.

Ausführungsbeispiel :

Die nachfolgenden Beispiele illustrieren die obenbeschriebene Erfindung; sie sollen jedoch diese in ihrem Umfang in keiner Weise einschränken, Temperaturen werden in Celsiusgraden angegeben.

Beispiel 1

Zu einer Lösung von 1 g Rinderserumalbumin in 100 ml einer 0,1 M Natriumhydrogencarbonat-0,5 M Kochsalzlösung werden unter Rühren 500 mg _____ 2-Acetamido-3-O- $\{[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-succinimidooxy-carbonyl-propyl})\text{-carbamoyl-äthyl}]\text{-carbamoyl-methyl}\}$ -2-deoxy-D-glucose zugegeben. Die Lösung wird 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschliessend sterilfiltriert (MF-Milipore, 0,45 μm Filter). Das konjugierte Rinderserumalbumin wird im Dialfiltrationsverfahren durch einen Amikon UM-10 Filter von niedermolekularen Reaktionsprodukten bzw. von Salzen abgetrennt und gefriergetrocknet.

Die quantitative Bestimmung des an das Rinderserum Albumin gebundenen Muramylpeptids erfolgt mit der Morgan-Elson Reaktion nach der Modifikation von J.M. Ghuysen et al [in "Methods in Enzymology" 8, (1966) 629]. Durchschnittlich werden 60 μg des Muramylpeptids in 1 mg Rinderserumalbumin-Verbindung gefunden.

Der Succinimidoester, der als Ausgangsstoff verwendet wird, lässt sich z.B. wie folgt herstellen;

1 mMol 2-Acetamido-3-O- $\{[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-äthyl}]\text{-carbamoyl-methyl}\}$ -2-deoxy-D-glucose, 1 mMol Dicyclohexylcarbodiimid und 1.1 mMol N-Hydroxy succinimid werden in 3 ml absolutem Dimethylformamid gelöst und im geschlossenen Gefäss unter Wasserausschluss 20 Stunden gerührt. Der ausgefallene Dicyclohexylharnstoff wird abgetrennt, das Lösungsmittel im Hochvakuum abgedampft und der Rückstand mit Aether behandelt, dann abgesaugt und getrocknet. Der so erhaltene Succinimidooxyester kann unter Feuchtigkeitsausschluss, z.B. in Stickstoffampulle, aufbewahrt werden.

Beispiel 2

Kondensation des im Beispiel 1 erhaltenen Antigenderivats an aktivierte Agarose; dabei verwendet man ein kommerziell erhältliches Agarosederivat von BIO-RAD, das Affi-Gel 10. Es enthält auf einem Agarosegerüst, Aether-Seitenketten ("spacer arms") von N-Alkyl-succinamiden, die mit N-Hydroxysuccinimid verestert sind.

Man löst 120 mg des nach Beispiel 1 erhaltenen Rinderserumalbumin-Derivats in 12,5 ml 0.1 M Phosphatpuffer, pH 7.3, bei 4°C. 500 mg Affi-Gel 10 werden dann in der Lösung durch Schütteln suspendiert und 4 Stunden bei 4°C weitergeschüttelt. Die noch verbliebenen aktiven Estergruppen werden durch 30 minutige Behandlung mit einer 1 M Aethanolamin.HCl-0,1 M Phosphatpuffer-Lösung (pH 7.3) umgesetzt. Danach wird das Gel in eine Säule gefüllt und zuerst mit 200 ml 0.1 M Phosphatpuffer-1 M Kochsalz-Lösung (pH 7.3) danach mit 20 ml physiologischer Kochsalzlösung gewaschen.

Die Bestimmung von an das Affi-Gel 10 ankondensierten Rinderserumalbumin-Muramylpeptid-Verbindungen erfolgt durch die quantitative Analyse von repräsentativen Rinderserumalbumin-Aminosäuren in Totalhydrolysaten von definierten Gel-Aliquoten. Durchschnittlich werden 9-10 mg des Rinderserumalbumin-Muramylpeptid-Derivats an 1 ml gequollenes Affi-Gel 10 gebunden.

Beispiel 3

Schaferythrocytenmembranen werden aus frischem Schafsblut nach der Methode von Dodge, J. I. et al [Arch. Biochem. Biophys. 100, (1963) p. 114-180] gewonnen. Zu einer Suspension von 500 mg Schaferythrocytenmembranen in 50 ml 0.1 M Natriumhydrogencarbonat - 0.1 M Kochsalzlösung

werden unter Rühren 400 mg 2-Acetamido-3-O- $\{L-1-(D-1-carbamoyl-3-succinimidooxycarbonyl-propyl)-carbamoyl-äthyl\}$ -2-deoxy-D-glucose zugegeben, und das Gemisch 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach werden das Erythrocytenmembran-Konjugat durch eine einstündige Ultrazentrifugation bei 90'000 g und 4°C sedimentiert. Das Sediment wird dreimal - jeweils durch Resuspendieren und Ultrazentrifugieren - mit Phosphat-gepufferter Kochsalzlösung und einmal mit destilliertem Wasser gewaschen. Das gewaschene Erythrocytenmembran-Konjugat wird in 100 ml destilliertem Wasser suspendiert und gefriergetrocknet.

Die quantitative Bestimmung von an die Schaferythrocyten gebundenem Muramyldipeptid erfolgt mit der Morgan-Elson Reaktion und ergibt 25 µg Muramyldipeptid pro 1 mg Erythrocytenmembran.

Beispiel 4

100 mg Gruppe C Polysaccharid von *Neisseria meningitidis* und 110 mg (0.2 mMol) 2-Acetamido-3-O- $\{L-1-(D-1-carbamoyl-3-N-aminoäthyl-carbamoyl-propyl)-carbamoyl-äthyl\}$ -2-deoxy-D-glucose-HCl werden in 10 ml destilliertem Wasser gelöst, der pH-Wert der Lösung wird mit verdünnter Salzsäure auf 5 eingestellt.

19,2 mg 1-Aethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid.HCl werden unter Rühren zu der Lösung gegeben. Die Mischung wird 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt, der pH-Wert wird - unter Zugabe von verdünnter Natronlauge - bei 5 gehalten, danach werden 5 ml 2 M Natriumacetat-Pufferlösung, pH 5, zugegeben und 30 Minuten weitergerührt. Anschliessend wird der pH-Wert mit Natronlauge auf 7 eingestellt. Die Lösung wird sterilfiltriert und bei 4°C gegen destilliertem Wasser dialysiert und anschliessend gefriergetrocknet.

Die quantitative Bestimmung von an das C Polysaccharid gekupeltem Desmethylmuramyldipeptid erfolgt wie in Beispiel 1 beschrieben mit der Morgan-Elson Reaktion und ergibt 80 ug Desmethylmuramyldipeptid pro 1 mg Polysaccharid.

Das verwendete 2-Acetamino-3-O- $\{[L-1-(D-1-carbamoyl-3-N-amino\ddot{a}thyl-carbamoyl-propyl)-carbamoyl-\ddot{a}thyl]-methyl\}$ -2-desoxy-D-glucose-hydrochlorid l\dd{a}sst sich z.B. wie folgt herstellen:

1 mMol 2-Acetamino-3-O- $\{[L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-\ddot{a}thyl]-carbamoyl-methyl\}$ -2-desoxy-D-glucose und 2 mMol N-Aethyl-N'-(3-dimethyl-aminopropyl)-carbodiimid.HCl werden in 10 ml Wasser gel\dd{ost} und das pH mit Salzs\dd{a}ure auf pH 5.0 eingestellt; danach wird eine L\dd{os}ung von 5 mMol Aethylendiamindihydrochlorid in 10 ml Wasser zugegeben. Der Ansatz wird bei pH 5.0 und Raumtemperatur 6 Stunden ger\dd{u}hrt. Das Gemisch wird auf eine schwach saure Kationenaustauschers\dd{a}ule-Amberlite CG 50 II, 2,5 x 45 cm- aufgetragen und mit einem linearen Gradienten von 0,05 M Pyridinacetat, pH 6 (300 ml) zu 0,5 M Pyridinacetat, pH 3.7 (300 ml) eluiert. Die, das erhaltene 2-Acetamino-3-O- $\{[L-1-(D-1-carbamoyl-3-N-amino\ddot{a}thyl-carbamoyl-propyl)-carbamoyl-\ddot{a}thyl]-carbamoyl-methyl\}$ -2-desoxy-D-glucose-acetat enthaltenden Fraktionen - die Fraktionen werden mit Ninhydrin bzw. Hochspannungselektrophorese getestet und charakterisiert - werden gefriergetrocknet. Die Umwandlung in die Hydrochloridform geschieht folgendermassen: das Lyophilisat l\dd{ost} man in 6 ml 0.2 N HCl und chromatographiert an einer Bio-Gel P2-S\dd{a}ule, 2,5 x 90 cm, mit Wasser als Elutionsmittel. Die 2-Acetamino-3-O- $\{[L-1-(D-1-carbamoyl-3-N-amino\ddot{a}thyl-carbamoyl-propyl)-carbamoyl-\ddot{a}thyl]-carbamoyl-methyl\}$ -2-desoxy-D-glucose-hydrochlorid haltigen Fraktionen werden gefriergetrocknet. Das Pr\dd{a}parat ist einheitlich in der Hochspannungselektrophorese. Bei der

Bestimmung der Konstituenten in Totalhydrolysaten wird das molekulare Verhältnis 1 Muraminsäure: 1 L-Alanin: 1 D-Glutaminsäure: 1 Äthylendamin gefunden.

In analoger Weise erhält man ausgehend von entsprechenden Muramyldipeptiden die entsprechenden β' -Aminoäthylamid. HCl-Verbindungen, nämlich:

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \underline{D}$ -1- $\left[\underline{L}$ -1- $\left(\underline{D}$ -1-carbamoyl-3-N-aminoäthyl-carbamoyl-propyl)-carbamoyl-äthyl]-carbamoyl-äthyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.HCl,

2-Benzoylamino-3-O- $\left\{ \underline{D}$ -1- $\left[\underline{L}$ -1- $\left(\underline{D}$ -1-carbamoyl-3-N-aminoäthyl-carbamoyl-propyl)-carbamoyl-äthyl]-carbamoyl-äthyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.HCl,

2-Benzoylamino-3-O- $\left\{ \left[\underline{L}$ -1- $\left(\underline{D}$ -1-carbamoyl-3-N-aminoäthyl-carbamoyl-propyl)-carbamoyl-äthyl]-carbamoyl-methyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.HCl,

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\underline{L}$ -1- $\left(\underline{D}$ -1-N-carbamoyl-methyl-carbamoyl-3-N-aminoäthyl-carbamoyl-propyl)-carbamoyl-äthyl]-carbamoyl-methyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.HCl.

2-Benzoylamino-3-O- $\left\{ \left[\underline{L}$ -1- $\left(\underline{D}$ -1-carbamoyl-3-N-aminoäthyl-carbamoyl-propyl)-carbamoyl-propyl]-carbamoyl-methyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.HCl,

2-Propionylamino-3-O- $\left\{ \left[\underline{L}$ -1- $\left(\underline{D}$ -1-carbamoyl-3-N-aminoäthyl-carbamoyl-propyl)-carbamoyl-äthyl]-carbamoyl-methyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.HCl,

2-Acetylamino-3-O- $\left\{ \left[\underline{L}$ -1- $\left(\underline{D}$ -1-carbamoyl-3-N-aminoäthyl-carbamoyl-propyl)-carbamoyl-propyl]-carbamoyl-methyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.HCl,

2-Acetylamino-3-O- $\left\{ \left[\underline{L}$ -1- $\left(\underline{D}$ -1-carbamoyl-3-N-aminoäthyl-carbamoyl-propyl)-carbamoyl-2-hydroxyäthyl]-carbamoyl-methyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.HCl,

2-Propionylamino-3-O- $\left\{ \left[\underline{L}$ -1- $\left(\underline{D}$ -1 (oder 3)-carboxy-3 (oder 1)-N-aminoäthyl-carbamoyl-propyl)-carbamoyl-äthyl]-carbamoyl-methyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.HCl,

- 2-Benzoylamino-3-O- $\left\{ \left[\underline{L}\text{-1-(D-1-N-carbamoyl-methyl-carbamoyl-3-N-aminoäthyl-carbamoyl-propyl)-carbamoyl-äthyl} \right] \text{-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose.HCl,
- 2-Benzoylamino-3-O- $\left\{ \left[\underline{L}\text{-1-(D-1-carboxy-3-N-aminoäthyl-carbamoyl-propyl)-carbamoyl-äthyl} \right] \text{-carbamoylmethyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose.HCl,
- 2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\underline{L}\text{-1-(D-1-carbamoyl-3-N-aminoäthyl-carbamoyl-propyl)-carbamoyl-2'-methyl-propyl} \right] \text{-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose.HCl,
- 2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\underline{D}\text{-1-} \left[\underline{L}\text{-1-(D-1-carbamoyl-3-(1-N-aminoäthyl-carbamoyl)-äthyl-carbamoyl-propyl)-carbamoyl-äthyl} \right] \text{-carbamoyl-äthyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose.HCl,
- 2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\underline{L}\text{-1-(D-1-carboxy-3-N-aminoäthyl-carbamoyl-propyl)-carbamoyl-2'-methyl-propyl} \right] \text{-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose.HCl,
- 2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\underline{L}\text{-1-(D-1-carbamoyl-3-N-aminoäthyl-carbamoyl-propyl)-carbamoyl-N.N-tetramethylen} \right] \text{-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose.HCl,
- 2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\underline{L}\text{-1-(D-1-carbamoyl-3-N-aminoäthyl-carbamoyl-propyl)-carbamoyl-äthyl} \right] \text{-N-methyl-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose.HCl oder
- 2-Benzoylamino-3-O- $\left\{ \left[\underline{L}\text{-1-(D-1-carbamoyl-3-N-aminoäthyl-carbamoyl-propyl)-carbamoyl-2'-methyl-propyl} \right] \text{-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose.HCl.

Diese Verbindungen werden wie oben beschrieben mit Gruppe C Polysaccharid von *Neisseria meningitidis* kondensiert.

Beispiel 5

Unmittelbar nach der Gewinnung werden Merozoiten des Malariaerregers *Plasmodium knowlesi* - die gesamte Ausbeute aus dem Blut eines infizierten Rhesusaffen [Methode der Gewinnung von Merozoiten: siehe G.H. Mitchel et al..(1975), *Immunology*, 29, 397] - in einer

Lösung von 100 mg (0,17 mMol) 2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\underline{L-1-(D-1-carbamoyl-3-succinimidooxy-carbonyl-propyl)-carbamoyl-äthyl} \right] -carbamoyl-methyl \right\}$ -2-deoxy-D-glucose in 15 ml physiologischer Pufferlösung, pH 7.2, suspendiert. Die Suspension wird eine Stunde bei 37°C inkubiert. Danach werden die Konjugate durch Zentrifugation sedimentiert. Das Sediment wird durch Resuspendieren in physiologischer Pufferlösung und erneutes Zentrifugieren gewaschen. Die gewaschenen Merozoiten-Konjugate werden nach G.H. Mitchell (Ref. siehe oben) in 10%-igem autologem Rhesusaffenserum suspendiert und gefrieretrocknet.

Die quantitative Bestimmung von an die Merozoiten gekuppeltem Muramyldipeptid erfolgt mit der Morgan-Elson Reaktion und ergibt 40-60 µg Muramyldipeptid pro 1 mg Merozoiten.

Beispiel 6

In einer Lösung von 200 mg (0,34 mMol) 2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\underline{L-1-(D-1-carbamoyl-3-succinimidooxy-carbonyl-propyl)-carbamoyl-äthyl} \right] -carbamoyl-methyl \right\}$ -2-deoxy-D-glucose in 20 ml Phosphat-gepufferter physiologischer Kochsalzlösung, pH 7,2, suspendiert man 10^9 T-Lymphoblasten von CBA/J Mäusen. (Die T-Lymphoblasten werden in einer "mixed lymphocyte culture" gegen C57BL/6 Maus Stimulatorzellen nach L.C. Anderson et al., (1977), The Journal of Experimental Medicine, 146, 1124, gewonnen). Die Suspension wird 90 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Danach werden die Lymphoblasten-Konjugate durch Zentrifugation sedimentiert und durch Resuspendieren in Phosphat-gepufferter physiologischer Kochsalzlösung und erneutes Zentrifugieren gewaschen.

Die quantitative Bestimmung von an die T-Lymphoblasten gekoppeltem Muramyldipeptid erfolgt mit der Morgan-Elson Reaktion (siehe Beispiel 1) und ergibt 60-70 μg Muramyldipeptid pro 10^7 T-Lymphoblasten.

Beispiel 7

In analoger Weise zu den vorstehenden Beispielen erhält man Rinderserumalbumin gekuppelt mit

2-Acetamido-3-O- $\left\{ \text{D-1} \left[\text{L-1} \left[\text{D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl} \right] \text{-carbamoyl-äthyl} \right] \text{-carbamoyl-äthyl} \right\}$ -2-deoxy-D-glucose,

2-Benzoylamino-3-O- $\left\{ \text{D-1} \left[\text{L-1} \left(\text{D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl} \right) \text{-carbamoyl-äthyl} \right] \text{-carbamoyl-äthyl} \right\}$ -2-deoxy- α, β -D-glucose,

2-Benzoylamino-3-O- $\left\{ \text{L-1} \left(\text{D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl} \right) \text{-carbamoyl-äthyl} \right\}$ -carbamoyl-methyl $\left. \right\}$ -2-deoxy- α, β -D-glucose,

2-Acetamido-3-O- $\left\{ \left[\text{L-1} \left(\text{D-1-carbamoylmethyl-carbamoyl-3-carboxypropyl} \right) \text{-carbamoyläthyl} \right] \text{-carbamoylmethyl} \right\}$ -2-deoxy-D-glucose,

2-Benzamido-2-deoxy-3-O- $\left\{ \left[\text{L-1} \left(\text{D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl} \right) \text{-carbamoyl-propyl} \right] \text{-carbamoylmethyl} \right\}$ -D-glucopyranose,

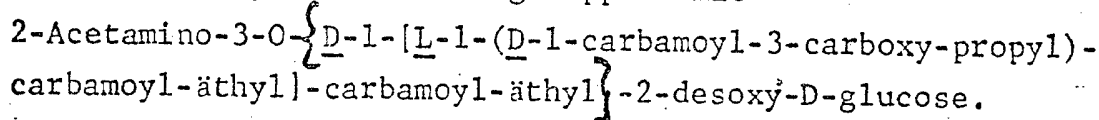
3-O- $\left\{ \left[\text{L-1} \left(\text{D-1-Carbamoyl-3-carboxypropyl} \right) \text{-carbamoyläthyl} \right] \text{-carbamoylmethyl} \right\}$ -2-deoxy-2-propionamido-D-glucose und

2-Acetamido-3-O- $\left\{ \left[\text{L-1} \left(\text{D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl} \right) \text{-carbamoylpropyl} \right] \text{-carbamoylmethyl} \right\}$ -2-deoxy-D-glucose.

- 2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\underline{L}-1-(\underline{D}-1\text{-carbamoyl-3-carboxypropyl})\text{-carbamoyl-2-hydroxyäthyl} \right] \text{-carbamoylmethyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose.
- 2-Propionylamino-3-O- $\left\{ \left[\underline{L}-1-(\underline{D}-1,3\text{-dicarboxy-propyl})\text{-carbamoyläthyl} \right] \text{-carbamoylmethyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose.
- 2-Benzoylamino-3-O- $\left\{ \left[\underline{L}-1-(\underline{D}-1\text{-N-carbamoylmethyl-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-äthyl} \right] \text{-carbamoylmethyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose.
- 2-Acetamino-3-O- $\left\{ \underline{D}-1-\left[\underline{L}-1-(\underline{D}-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-2'-methyl-propyl} \right] \text{-carbamoyläthyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose.
- 2-Benzoylamino-3-O- $\left\{ \left[\underline{L}-1-(\underline{D}-1,3\text{-dicarboxy-propyl})\text{-carbamoyläthyl} \right] \text{-carbamoylmethyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose.
- 2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\underline{L}-1-(\underline{D}-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-2'-methyl-propyl} \right] \text{-carbamoylmethyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose.
- 2-Acetamino-3-O- $\left\{ \underline{D}-1-\left[\underline{L}-1-(\underline{D}-1\text{-carbamoyl-3-(L-1-carboxy-äthyl)})\text{-carbamoyl-propyl} \right] \text{-carbamoyläthyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose.
- 2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\underline{L}-1-(\underline{D}-1,3\text{-dicarboxy-propyl})\text{-carbamoyl-2'-methyl-propyl} \right] \text{-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose.
- 2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\underline{L}-1-(\underline{D}-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-N,N-tetramethylen} \right] \text{-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose.
- 2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\underline{L}-1-(\underline{D}-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-methyl} \right] \text{-N-methyl-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose
- 2-Benzoylamino-3-O- $\left\{ \left[\underline{L}-1-(\underline{D}-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-2'-methyl-propyl} \right] \text{-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

Beispiel 8

In analoger Weise zu Beispiel 3 erhält man Schaferythrocytenmembranen gekuppelt mit



2-Benzoylamino-3-O- $\left\{ \underline{D}$ -1-[\underline{L} -1-(\underline{D} -1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl]-carbamoyl-äthyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Benzoylamino-3-O- $\left\{ [\underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl]-carbamoylmethyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Benzoylamino-3-O- $\left\{ [\underline{L}$ -1-(\underline{D} -1,3-dicarboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl]-carbamoylmethyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Propionylamino-3-O- $\left\{ [\underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl]-carbamoylmethyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Acetamino-3-O- $\left\{ [\underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-N-carbamoylmethylcarbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl]-carbamoylmethyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Benzoylamino-3-O- $\left\{ [\underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-propyl]-carbamoylmethyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Acetyl-amino-3-O- $\left\{ [\underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-propyl]-carbamoyl-methyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Acetamino-3-O- $\left\{ [\underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-carbamoyl-3-carboxypropyl)-carbamoyl-2-hydroxyäthyl]-carbamoylmethyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Propionylamino-3-O- $\left\{ [\underline{L}$ -1-(\underline{D} -1,3-dicarboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl]-carbamoylmethyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Benzoylamino-3-O- $\left\{ [\underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-N-carbamoylmethyl-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl]-carbamoylmethyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Acetamino-3-O- $\left\{ [\underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-2'-methyl-propyl]-carbamoylmethyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \underline{D}$ -1-[\underline{L} -1-(\underline{D} -1-carbamoyl-3-(\underline{L} -1-carboxy-äthyl)-carbamoyl-propyl)-carbamoyl-äthyl]-carbamoyl-äthyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Acetamino-3-O- $\left\{ [\underline{L}$ -1-(\underline{D} -1,3-dicarboxy-propyl)-carbamoyl-2'-methyl-propyl]-carbamoyl-methyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Benzoylamino-3-O- $\left\{ [\underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-2'-methyl-propyl]-carbamoyl-methyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\underline{L}-1-(\underline{D}-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-N,N-tetramethylen} \right]\text{-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\underline{L}-1-(\underline{D}-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-äthyl} \right]\text{-N-methyl-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \underline{D}-1-\left[\underline{L}-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl} \right]\text{-carbamoyl-2'-methyl-propyl} \right\}\text{-carbamoyläthyl}$ -2-desoxy-D-glucose.

Beispiel 9

In analoger Weise zu Beispiel 5 erhält man Merozoiten des Malariaerregers Plasmodium knowlesi gekuppelt mit

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \underline{D}-1-\left[\underline{L}-1-(\underline{D}-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-äthyl} \right]\text{-carbamoyl-äthyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Benzoylamino-3-O- $\left\{ \underline{D}-1-\left[\underline{L}-1-(\underline{D}-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-äthyl} \right]\text{-carbamoyl-äthyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Benzoylamino-3-O- $\left\{ \left[\underline{L}-1-(\underline{D}-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-äthyl} \right]\text{-carbamoylmethyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Benzoylamino-3-O- $\left\{ \left[\underline{L}-1-(\underline{D}-1,3\text{-dicarboxy-propyl})\text{-carbamoyläthyl} \right]\text{-carbamoylmethyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Propionylamino-3-O- $\left\{ \left[\underline{L}-1-(\underline{D}-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyläthyl} \right]\text{-carbamoylmethyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\underline{L}-1-(\underline{D}-1\text{-N-carbamoylmethylcarbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyläthyl} \right]\text{-carbamoylmethyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Benzoylamino-3-O- $\left\{ \left[\underline{L}-1-(\underline{D}-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-propyl} \right]\text{-carbamoylmethyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Acetylamino-3-O- $\left\{ \left[\underline{L}-1-(\underline{D}-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoylpropyl} \right]\text{-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\underline{L}-1-(\underline{D}-1\text{-carbamoyl-3-carboxypropyl})\text{-carbamoyl-2-hydroxyäthyl} \right]\text{-carbamoylmethyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Propionylamino-3-O- $\left\{ \left[\underline{L-1}-(\underline{D-1,3}\text{-dicarboxy-propyl})\text{-carbamoyl-}\underline{\text{äthyl}} \right] \text{-carbamoylmethyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Benzoylamino-3-O- $\left\{ \left[\underline{L-1}-(\underline{D-1-N}\text{-carbamoylmethyl-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-}\underline{\text{äthyl}} \right] \text{-carbamoylmethyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\underline{L-1}-(\underline{D-1}\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-2'-methyl-propyl} \right] \text{-carbamoylmethyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \underline{D-1} - \left[\underline{L-1}-(\underline{D-1}\text{-carbamoyl-3-(L-1-carboxy-}\underline{\text{äthyl}})\text{-carbamoyl-propyl})\text{-carbamoyl-}\underline{\text{äthyl}} \right] \text{-carbamoyl-}\underline{\text{äthyl}} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\underline{L-1}-(\underline{D-1,3}\text{-dicarboxy-propyl})\text{-carbamoyl-2'-methyl-propyl} \right] \text{-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Benzoylamino-3-O- $\left\{ \left[\underline{L-1}-(\underline{D-1}\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-2'-methyl-propyl} \right] \text{-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\underline{L-1}-(\underline{D-1}\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-N,N-tetramethylen} \right] \text{-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\underline{L-1}-(\underline{D-1}\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-}\underline{\text{äthyl}} \right] \text{-N-methyl-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \underline{D-1} - \left[\underline{L-1}\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl} \right] \text{-carbamoyl-2'-methyl-propyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

Beispiel 10

In einer Lösung von 100 mg 2-Acetamino-3-O- $\left\{ \underline{D-1} - \left[\underline{L-1}-(\underline{D-1}\text{-carbamoyl-3-succinimidooxycarbonyl-propyl})\text{-carbamoyl-}\underline{\text{äthyl}} \right] \text{-carbamoyl-}\underline{\text{äthyl}} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose in 10 ml Phosphat-gepufferter physiologischer Kochsalzlösung, pH 7,2, suspendiert man 10^8 Mammacarcinomzellen vom Hund. [Die Tumorzellen werden nach H.H. Sedlacek, H. Messmann and F.R. Seiler, Behring Inst. Mitt., No. 55, 349-355 (1974)

gewonnen]. Die Suspension wird 90 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Danach werden die Tumorzellen-Muramyldipeptid-Konjugate durch Zentrifugation sedimentiert und durch Resuspendieren in Phosphat-gepuffertter physiologischer Kochsalzlösung und erneutes Zentrifugieren gewaschen.

Die quantitative Bestimmung von an die Tumorzellen gekuppeltem Muramyldipeptid erfolgt mit der Morgan-Elson Reaktion (siehe Beispiel 1) und ergibt 60-80 µg Muramyldipeptid pro 10^7 -Mammacarcinomzellen.

Beispiel 11

In analoger Weise zu Beispiel 10 erhält man Mammacarcinomzellen vom Hund gekuppelt mit

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \underline{D}$ -1-[\underline{L} -1-(\underline{D} -1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl]-carbamoyl-äthyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Benzoylamino-3-O- $\left\{ \underline{D}$ -1-[\underline{L} -1-(\underline{D} -1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl]-carbamoyl-äthyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Benzoylamino-3-O- $\left\{ [\underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl]-carbamoylmethyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Benzoylamino-3-O- $\left\{ [\underline{L}$ -1-(\underline{D} -1,3-dicarboxy-propyl)-carbamoyläthyl]-carbamoylmethyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Propionylamino-3-O- $\left\{ [\underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyläthyl]-carbamoylmethyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Acetamino-3-O- $\left\{ [\underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-N-carbamoylmethylcarbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyläthyl]-carbamoylmethyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Benzoylamino-3-O- $\left\{ [\underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-propyl]-carbamoylmethyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Acetyl-amino-3-O- $\left\{ [\underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoylpropyl]-carbamoyl-methyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Acetamino-3-O- $\left\{ [\underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-carbamoyl-3-carboxypropyl)-carbamoyl-2-hydroxyäthyl]-carbamoylmethyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Propionylamino-3-O- $\left\{ \left[\underline{\text{L}}\text{-1-}(\underline{\text{D}}\text{-1,3-dicarboxy-propyl)}\text{-carbamoyl-}\underline{\text{äthyl}} \right] \text{-carbamoylmethyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Benzoylamino-3-O- $\left\{ \left[\underline{\text{L}}\text{-1-}(\underline{\text{D}}\text{-1-N-carbamoylmethyl-carbamoyl-3-carboxy-propyl)}\text{-carbamoyl-}\underline{\text{äthyl}} \right] \text{-carbamoylmethyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\underline{\text{L}}\text{-1-}(\underline{\text{D}}\text{-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)}\text{-carbamoyl-2'-methyl-propyl} \right] \text{-carbamoylmethyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\underline{\text{D}}\text{-1-} \left[\underline{\text{L}}\text{-1-}(\underline{\text{D}}\text{-1-carbamoyl-3-(L-1-carboxy-}\underline{\text{äthyl}})\text{-carbamoyl-propyl)}\text{-carbamoyl-}\underline{\text{äthyl}} \right] \right] \text{-carbamoyl-}\underline{\text{äthyl}} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\underline{\text{L}}\text{-1-}(\underline{\text{D}}\text{-1,3-dicarboxy-propyl)}\text{-carbamoyl-2'-methyl-propyl} \right] \text{-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Benzoylamino-3-O- $\left\{ \left[\underline{\text{L}}\text{-1-}(\underline{\text{D}}\text{-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)}\text{-carbamoyl-2'-methyl-propyl} \right] \text{-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\underline{\text{L}}\text{-1-}(\underline{\text{D}}\text{-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)}\text{-carbamoyl-N,N-tetramethylen} \right] \text{-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\underline{\text{L}}\text{-1-}(\underline{\text{D}}\text{-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)}\text{-carbamoyl-}\underline{\text{äthyl}} \right] \text{-N-methyl-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\underline{\text{D}}\text{-1-} \left[\underline{\text{L}}\text{-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl} \right] \text{-carbamoyl-2'-methyl-propyl} \right] \text{-carbamoyl-}\underline{\text{äthyl}} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

Beispiel 12

Zu 10 ml einer Suspension von Maul- und Klauen-seuche-Kultur Vakzine Beringwerke in Phosphat-gepuffertter physiologischer Kochsalzlösung, werden 100 mg 2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\underline{\text{L}}\text{-1-}(\underline{\text{D}}\text{-1-carbamoyl-3-succinimidooxy-carbonyl-propyl)}\text{-carbamoyl-}\underline{\text{äthyl}} \right] \text{-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose zugegeben. Die Suspension wird 4 Stunden bei 4°C geschüttelt. Danach werden das Virus-Muramyldipeptid-Konjugat sterilfiltriert, durch Dialyse gegen Wasser von nieder-

molekularen Reaktionsprodukten abgetrennt und gefriergetrocknet. Die quantitative Bestimmung von an die Viren gekuppeltem Muramyl-dipeptid erfolgt mit der Morgan-Elson Reaktion (siehe Beispiel 1).

Beispiel 13

In analoger Weise zu Beispiel 12 erhält man Maul- und Klauensäuche Vakzine gekuppelt mit

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \underline{D}$ -1-[\underline{L} -1-(\underline{D} -1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl]-carbamoyl-äthyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Benzoylamino-3-O- $\left\{ \underline{D}$ -1-[\underline{L} -1-(\underline{D} -1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl]-carbamoyl-äthyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Benzoylamino-3-O- $\left\{ \underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl]-carbamoylmethyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Benzoylamino-3-O- $\left\{ \underline{L}$ -1-(D-1,3-dicarboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl)-carbamoylmethyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Propionylamino-3-O- $\left\{ \underline{L}$ -1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl)-carbamoylmethyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \underline{L}$ -1-(D-1-N-carbamoylmethyl-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl)-carbamoylmethyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Benzoylamino-3-O- $\left\{ \underline{L}$ -1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-propyl)-carbamoylmethyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Acetylamin-3-O- $\left\{ \underline{L}$ -1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-propyl)-carbamoyl-methyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \underline{L}$ -1-(D-1-carbamoyl-3-carboxypropyl)-carbamoyl-2-hydroxyäthyl)-carbamoylmethyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Propionylamino-3-O- $\left\{ \underline{L}$ -1-(D-1,3-dicarboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl)-carbamoylmethyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Benzoylamino-3-O- $\left\{ \underline{L}$ -1-(D-1-N-carbamoylmethyl-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl)-carbamoylmethyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \underline{L}$ -1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-2'-methyl-propyl)-carbamoylmethyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

- 2-Acetamino-3-O- $\left\{ \underline{D}$ -1-[\underline{L} -1-(\underline{D} -1-carbamoyl-3-(\underline{L} -1-carboxy-
äthyl)-carbamoyl-propyl)-carbamoyläthyl]-carbamoyläthyl $\}$ -
2-desoxy-D-glucose.
- 2-Acetamino-3-O- $\left\{ \underline{L}$ -1-(\underline{D} -1,3-dicarboxy-propyl)-carbamoyl-
2'-methyl-propyl]-carbamoyl-methyl $\}$ -2-desoxy-D-glucose.
- 2-Benzoylamino-3-O- $\left\{ \underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-
carbamoyl-2'-methyl-propyl]-carbamoyl-methyl $\}$ -2-desoxy-D-
glucose.
- 2-Acetamino-3-O- $\left\{ \underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-
carbamoyl-N,N-tetramethylen]-carbamoyl-methyl $\}$ -2-desoxy-D-
glucose.
- 2-Acetamino-3-O- $\left\{ \underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-
carbamoyl-äthyl]-N-methyl-carbamoyl-methyl $\}$ -2-desoxy-D-glu-
cose.
- 2-Acetamino-3-O- $\left\{ \underline{D}$ -1-[\underline{L} -1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carba-
moyl-2'-methyl-propyl]-carbamoyläthyl $\}$ -2-desoxy-D-glucose.

Beispiel 14

In analoger Weise zu Beispiel 6 erhält man T-
Lymphoblasten von CBA/J Mäusen gekuppelt mit

- 2-Acetamino-3-O- $\left\{ \underline{D}$ -1-[\underline{L} -1-(\underline{D} -1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-
carbamoyl-äthyl]-carbamoyl-äthyl $\}$ -2-desoxy-D-glucose.
- 2-Benzoylamino-3-O- $\left\{ \underline{D}$ -1-[\underline{L} -1-(\underline{D} -1-carbamoyl-3-carboxy-
propyl)-carbamoyl-äthyl]-carbamoyl-äthyl $\}$ -2-desoxy-D-glu-
cose.
- 2-Benzoylamino-3-O- $\left\{ \underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-
carbamoyl-äthyl]-carbamoylmethyl $\}$ -2-desoxy-D-glucose.
- 2-Benzoylamino-3-O- $\left\{ \underline{L}$ -1-(\underline{D} -1,3-dicarboxy-propyl)-carba-
moyläthyl]-carbamoylmethyl $\}$ -2-desoxy-D-glucose.
- 2-Propionylamino-3-O- $\left\{ \underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-carbamoyl-3-carboxy-pro-
pyl)-carbamoyläthyl]-carbamoylmethyl $\}$ -2-desoxy-D-glucose.

- 2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\underline{L-1}-(\underline{D-1-N-carbamoylmethylcarbamoyl-3-carboxy-propyl})-carbamoyläthyl \right]-carbamoylmethyl \right\}$ -2-desoxy-D-glucose.
- 2-Benzoylamino-3-O- $\left\{ \left[\underline{L-1}-(\underline{D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl})-carbamoyl-propyl \right]-carbamoylmethyl \right\}$ -2-desoxy-D-glucose.
- 2-Acetylamino-3-O- $\left\{ \left[\underline{L-1}-(\underline{D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl})-carbamoylpropyl \right]-carbamoyl-methyl \right\}$ -2-desoxy-D-glucose.
- 2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\underline{L-1}-(\underline{D-1-carbamoyl-3-carboxypropyl})-carbamoyl-2-hydroxyäthyl \right]-carbamoylmethyl \right\}$ -2-desoxy-D-glucose.
- 2-Propionylamino-3-O- $\left\{ \left[\underline{L-1}-(\underline{D-1,3-dicarboxy-propyl})-carbamoyläthyl \right]-carbamoylmethyl \right\}$ -2-desoxy-D-glucose.
- 2-Benzoylamino-3-O- $\left\{ \left[\underline{L-1}-(\underline{D-1-N-carbamoylmethyl-carbamoyl-3-carboxy-propyl})-carbamoyl-äthyl \right]-carbamoylmethyl \right\}$ -2-desoxy-D-glucose.
- 2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\underline{L-1}-(\underline{D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl})-carbamoyl-2'-methyl-propyl \right]-carbamoylmethyl \right\}$ -2-desoxy-D-glucose.
- 2-Acetamino-3-O- $\left\{ \underline{D-1}-\left[\underline{L-1}-(\underline{D-1-carbamoyl-3-(L-1-carboxy-äthyl)-carbamoyl-propyl})-carbamoyläthyl \right]-carbamoyläthyl \right\}$ -2-desoxy-D-glucose.
- 2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\underline{L-1}-(\underline{D-1,3-dicarboxy-propyl})-carbamoyl-2'-methyl-propyl \right]-carbamoyl-methyl \right\}$ -2-desoxy-D-glucose.
- 2-Benzoylamino-3-O- $\left\{ \left[\underline{L-1}-(\underline{D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl})-carbamoyl-2'-methyl-propyl \right]-carbamoyl-methyl \right\}$ -2-desoxy-D-glucose.
- 2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\underline{L-1}-(\underline{D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl})-carbamoyl-N,N-tetramethylen \right]-carbamoyl-methyl \right\}$ -2-desoxy-D-glucose.
- 2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\underline{L-1}-(\underline{D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl})-carbamoyl-äthyl \right]-N-methyl-carbamoyl-methyl \right\}$ -2-desoxy-D-glucose.
- 2-Acetamino-3-O- $\left\{ \underline{D-1}-\left[\underline{L-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl} \right]-carbamoyl-2'-methyl-propyl \right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

Beispiel 15

1 mg Rinderserumalbumin-2-Acetamino-3-O- $\{[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-äthyl}]\text{-carbamoyl-methyl}\}$ -2-desoxy-D-glucose-Konjugat wird in 0,1 ml Phosphat-gepufferter physiologischer Kochsalzlösung (PBS) gelöst; zu der Lösung werden 0,1 ml einer 5%-igen Suspension von Carboxymethylcellulose in PBS zugemischt. Das Gemisch wird in zwei gleichen Portionen intramuskulär an Meer-schweinchen appliziert.

Beispiel 16

10^8 T-Lymphoblasten-2-acetamino-3-O- $\{[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-äthyl}]\text{-carbamoyl-methyl}\}$ -2-desoxy-D-glucose-Konjugate (siehe Beispiel 6) werden in 0,5 ml Phosphat-gepufferter physiologischer Kochsalzlösung (PBS) suspendiert; zu der Suspension werden 0,5 ml einer 5%-igen Suspension von Carboxymethylcellulose in PBS zugemischt. Pro Maus werden 0,1 ml des Gemisches subcutan appliziert.

Beispiel 17

Zu 10 ml einer Suspension von Tollwut-HDC-Vaccine Behringwerke in Phosphat-gepufferter physiologischer Kochsalzlösung werden 100 mg (0,17 mMol) 2-Acetamino-3-O- $\{[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-succinimidooxy-carbonyl-propyl})\text{-carbamoyl-äthyl}]\text{-carbamoyl-methyl}\}$ -2-desoxy-D-glucose zugegeben. Die Viruskonzentration beträgt 2×10^7 LD₅₀/Maus in 1 ml Suspension. Die Suspension wird 4 Stunden bei 4°C geschüttelt. Danach wird das Muramyldipeptid-Tollwut-HDC-Vaccine-Konjugat sterilfiltriert, durch Dialyse gegen Wasser von niedermolekularen Reaktionsprodukten abgetrennt und gefriergetrocknet.

Beispiel 18

In analoger Weise zu Beispiel 17 erhält man Tollwut-HDC-Vaccine Behringwerke gekuppelt mit

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \underline{D}$ -1- $\left[\underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl]-carbamoyl-äthyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Benzoylamino-3-O- $\left\{ \underline{D}$ -1- $\left[\underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl]-carbamoyl-äthyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Benzoylamino-3-O- $\left\{ \left[\underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl]-carbamoylmethyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Benzoylamino-3-O- $\left\{ \left[\underline{L}$ -1-(D-1,3-dicarboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl]-carbamoylmethyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Propionylamino-3-O- $\left\{ \left[\underline{L}$ -1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl]-carbamoylmethyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\underline{L}$ -1-(D-1-N-carbamoylmethylcarbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl]-carbamoylmethyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Benzoylamino-3-O- $\left\{ \left[\underline{L}$ -1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-propyl]-carbamoylmethyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Acetyl-amino-3-O- $\left\{ \left[\underline{L}$ -1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-propyl]-carbamoyl-methyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\underline{L}$ -1-(D-1-carbamoyl-3-carboxypropyl)-carbamoyl-2-hydroxyäthyl]-carbamoylmethyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Propionylamino-3-O- $\left\{ \left[\underline{L}$ -1-(\underline{D} -1,3-dicarboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl]-carbamoylmethyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Benzoylamino-3-O- $\left\{ \left[\underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-N-carbamoylmethyl-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl]-carbamoylmethyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-2'-methyl-propyl]-carbamoylmethyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \underline{D}$ -1- $\left[\underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-carbamoyl-3-(\underline{L} -1-carboxy-
äthyl)-carbamoyl-propyl)-carbamoyläthyl]-carbamoyläthyl $\right\}$ -
2-desoxy-D-glucose.

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\underline{L}$ -1-(\underline{D} -1,3-dicarboxy-propyl)-carbamoyl-
2'-methyl-propyl]-carbamoyl-methyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Benzoylamino-3-O- $\left\{ \left[\underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-
carbamoyl-2'-methyl-propyl]-carbamoyl-methyl $\right\}$ -2-desoxy-D-
glucose.

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-
carbamoyl-N,N-tetramethylen]-carbamoyl-methyl $\right\}$ -2-desoxy-D-
glucose.

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-
carbamoyl-äthyl]-N-methyl-carbamoyl-methyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glu-
cose.

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \underline{D}$ -1- $\left[\underline{L}$ -1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carba-
moyl-2'-methyl-propyl]-carbamoyläthyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

Beispiel 19

Zu 10 ml einer Suspension von extrahierten In-
fluenza-Virus-Antigenen vom Typ A/Victoria/3/75 in Phos-
phat-gepuffertter physiologischer Kochsalzlösung werden
100 mg (0,17 mMol) 2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-carbamoyl-
3-succinimidooxy-carbonyl-propyl)-carbamoyl-äthyl]-carba-
moyl-methyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose zugegeben. (Die Virus-An-
tigene werden nach dem Tween/Aether-Spaltverfahren der
Behringwerke, Marburg, BRD - analog zur Herstellung von
Ⓜ Begrivac S - gewonnen; die Konzentration beträgt 4000
I.E. in 1 ml Suspension). Die Suspension wird 4 Stunden
bei 4°C geschüttelt. Danach werden die Virusantigen-Muramyl-
dipeptid-Konjugate durch Dialyse gegen Phosphat-gepufferte
physiologische Kochsalzlösung von niedermolekularen Reak-
tionsprodukten abgetrennt; die dialysierte Suspension wird
eingefroren und bis zum Gebrauch bei -20°C gelagert.

Beispiel 20

In analoger Weise zu Beispiel 20 erhält man
Influenza-Virus-Antigen gekuppelt an

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \underline{D}$ -1-[\underline{L} -1-(\underline{D} -1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-
carbamoyl-äthyl]-carbamoyl-äthyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Benzoylamino-3-O- $\left\{ \underline{D}$ -1-[\underline{L} -1-(\underline{D} -1-carbamoyl-3-carboxy-
propyl)-carbamoyl-äthyl]-carbamoyl-äthyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glu-
cose.

2-Benzoylamino-3-O- $\left\{ [\underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-
carbamoyl-äthyl]-carbamoylmethyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Benzoylamino-3-O- $\left\{ [\underline{L}$ -1-(\underline{D} -1,3-dicarboxy-propyl)-carba-
moyläthyl]-carbamoylmethyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Propionylamino-3-O- $\left\{ [\underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-carbamoyl-3-carboxy-pro-
pyl)-carbamoyläthyl]-carbamoylmethyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Acetamino-3-O- $\left\{ [\underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-N-carbamoylmethylcarbamoyl-3-
carboxy-propyl)-carbamoyläthyl]-carbamoylmethyl $\right\}$ -2-desoxy-
D-glucose.

2-Benzoylamino-3-O- $\left\{ [\underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-
carbamoyl-propyl]-carbamoylmethyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Acetyl-amino-3-O- $\left\{ [\underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-
carbamoylpropyl]-carbamoyl-methyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Acetamino-3-O- $\left\{ [\underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-carbamoyl-3-carboxypropyl)-car-
bamoyl-2-hydroxyäthyl]-carbamoylmethyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Propionylamino-3-O- $\left\{ [\underline{L}$ -1-(\underline{D} -1,3-dicarboxy-propyl)-carba-
moyläthyl]-carbamoylmethyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Benzoylamino-3-O- $\left\{ [\underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-N-carbamoylmethyl-carbamoyl-
3-carboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl]-carbamoylmethyl $\right\}$ -2-de-
soxy-D-glucose.

2-Acetamino-3-O- $\left\{ [\underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-
carbamoyl-2'-methyl-propyl]-carbamoylmethyl $\right\}$ -2-desoxy-D-
glucose.

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \underline{D}$ -1-[\underline{L} -1-(\underline{D} -1-carbamoyl-3-(\underline{L} -1-carboxy-
äthyl)-carbamoyl-propyl)-carbamoyläthyl]-carbamoyläthyl $\right\}$ -
2-desoxy-D-glucose.

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\text{L-1-(D-1,3-dicarboxy-propyl)-carbamoyl-2'-methyl-propyl} \right] \text{-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Benzoylamino-3-O- $\left\{ \left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-2'-methyl-propyl} \right] \text{-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-N,N-tetramethylen} \right] \text{-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl} \right] \text{-N-methyl-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \text{D-1-} \left[\underline{\text{L-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl}} \right] \text{-carbamoyl-2'-methyl-propyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

Beispiel 21

Zu 2 ml einer Lösung von Tetanustoxoid in Phosphat-gepuffertter physiologischer Kochsalzlösung werden 10 mg 2-Acetamido-3-O- $\left\{ \left[\underline{\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-succinimidoxycarbonyl-propyl)}} \right] \text{-carbamoyl-äthyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose zugegeben. Die Toxoidkonzentration beträgt 3 mg/ml. Die Lösung wird 4 Stunden bei 4°C gerührt. Danach wird das Tetanustoxoid-Muramyldipeptid-Konjugat durch Ultrafiltration von niedermolekularen Reaktionsprodukten abgetrennt; die ultrafiltrierte Lösung wird eingefroren und bis zum Gebrauch bei -20°C gelagert. Die quantitative Bestimmung (Morgan-Elson-Reaktion) ergibt ca. 50 µg Muramyldipeptid pro 1 mg Tetanustoxoid-Muramyldipeptid-Konjugat.

Beispiel 22

In analoger Weise zu Beispiel 21 erhält man Tetanustoxoid gekuppelt an

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \underline{D}$ -1- $\left[\underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl]-carbamoyl-äthyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Benzoylamino-3-O- $\left\{ \underline{D}$ -1- $\left[\underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl]-carbamoyl-äthyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Benzoylamino-3-O- $\left\{ \left[\underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl]-carbamoylmethyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Benzoylamino-3-O- $\left\{ \left[\underline{L}$ -1-(\underline{D} -1,3-dicarboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl]-carbamoylmethyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Propionylamino-3-O- $\left\{ \left[\underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl]-carbamoylmethyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-N-carbamoylmethyl-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl]-carbamoylmethyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Benzoylamino-3-O- $\left\{ \left[\underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-propyl]-carbamoylmethyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Acetyl-amino-3-O- $\left\{ \left[\underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-propyl]-carbamoyl-methyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-carbamoyl-3-carboxypropyl)-carbamoyl-2-hydroxyäthyl]-carbamoylmethyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Propionylamino-3-O- $\left\{ \left[\underline{L}$ -1-(\underline{D} -1,3-dicarboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl]-carbamoylmethyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Benzoylamino-3-O- $\left\{ \left[\underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-N-carbamoylmethyl-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl]-carbamoylmethyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-2'-methyl-propyl]-carbamoylmethyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \underline{D}$ -1- $\left[\underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-carbamoyl-3-(\underline{L} -1-carboxy-äthyl)-carbamoyl-propyl)-carbamoyl-äthyl]-carbamoyl-äthyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\text{L-1-(D-1,3-dicarboxy-propyl)-carbamoyl-2'-methyl-propyl} \right] \text{-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Benzoylamino-3-O- $\left\{ \left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-2'-methyl-propyl} \right] \text{-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-N,N-tetramethylen} \right] \text{-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl} \right] \text{-N-methyl-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\text{D-1-} \left[\text{L-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl} \right] \text{-carbamoyl-2'-methyl-propyl} \right] \text{-carbamoyl-äthyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

Beispiel 23

Zu 10 ml einer Lösung von Choleratoxoid aus *Vibrio cholerae* in Phosphat-gepuffertem physiologischer Kochsalzlösung werden 50 mg 2-Acetamido-3-O- $\left\{ \left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-succinimidooxycarbonyl-propyl)-carbamoyl-äthyl} \right] \text{-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-deoxy-D-glucose zugegeben. Die Proteinkonzentration in der Lösung beträgt 0,6 mg/ml. Die Lösung wird 4 Stunden bei 4°C gerührt. Danach wird das Cholera-toxoid-Muramyldipeptid-Konjugat durch Ultrafiltration von niedermolekularen Reaktionsprodukten abgetrennt; die ultrafiltrierte Lösung wird eingefroren und bis zum Gebrauch bei -20°C gelagert. Die quantitative Bestimmung (Morgan-Elson-Reaktion) ergibt 40-50 µg Muramyldipeptid pro 1 mg Choleratoxoid-Muramyldipeptid-Konjugat.

Beispiel 24

In analoger Weise zu Beispiel 23 erhält man Tetanustoxoid gekuppelt an

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \underline{D}$ -1- $\left[\underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-
carbamoyl-äthyl]-carbamoyl-äthyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Benzoylamino-3-O- $\left\{ \underline{D}$ -1- $\left[\underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-carbamoyl-3-carboxy-
propyl)-carbamoyl-äthyl]-carbamoyl-äthyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glu-
cose.

2-Benzoylamino-3-O- $\left\{ \left[\underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-
carbamoyl-äthyl]-carbamoylmethyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Benzoylamino-3-O- $\left\{ \left[\underline{L}$ -1-(\underline{D} -1,3-dicarboxy-propyl)-carba-
moyläthyl)-carbamoylmethyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Propionylamino-3-O- $\left\{ \left[\underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-carbamoyl-3-carboxy-pro-
pyl)-carbamoyläthyl]-carbamoylmethyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-N-carbamoylmethylcarbamoyl-3-
carboxy-propyl)-carbamoyläthyl]-carbämoylemethyl $\right\}$ -2-desoxy-
D-glucose.

2-Benzoylamino-3-O- $\left\{ \left[\underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-
carbamoyl-propyl]-carbamoylmethyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Acetyl-amino-3-O- $\left\{ \left[\underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-
carbamoylpropyl]-carbamoyl-methyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-carbamoyl-3-carboxypropyl)-car-
bamoyl-2-hydroxyäthyl]-carbamoylmethyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Propionylamino-3-O- $\left\{ \left[\underline{L}$ -1-(\underline{D} -1,3-dicarboxy-propyl)-carba-
moyläthyl]-carbamoylmethyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Benzoylamino-3-O- $\left\{ \left[\underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-N-carbamoylmethyl-carbamoyl-
3-carboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl]-carbamoylmethyl $\right\}$ -2-de-
soxy-D-glucose.

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-
carbamoyl-2'-methyl-propyl]-carbamoylmethyl $\right\}$ -2-desoxy-D-
glucose.

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \underline{D}$ -1- $\left[\underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-carbamoyl-3-(\underline{L} -1-carboxy-
äthyl)-carbamoyl-propyl)-carbamoyläthyl]-carbamoyläthyl $\right\}$ -
2-desoxy-D-glucose.

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\text{L-1-(D-1,3-dicarboxy-propyl)-carbamoyl-2'-methyl-propyl} \right] \text{-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Benzoylamino-3-O- $\left\{ \left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-2'-methyl-propyl} \right] \text{-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-N,N-tetramethylen} \right] \text{-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl} \right] \text{-N-methyl-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\text{D-1-} \left[\text{L-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl} \right] \text{-carbamoyl-2'-methyl-propyl} \right] \text{-carbamoyl-äthyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

Beispiel 25

20 mg eines synthetischen Eicosapeptids, welches mit der C-terminalen Sequenz des humanen Choriongonadotropins (HCG) identisch ist [Referenz: C.H. Schneider, K. Blaser, Ch. Pfeuti and E. Gruden, *Febs Letters*, **50**, 272 (1975)] und 30 mg 2-Acetamido-3-O- $\left\{ \left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-succinimidooxy-carbonyl-propyl)-carbamoyl-äthyl} \right] \text{-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-deoxy-D-glucose werden in 2 ml Natriumphosphat-Pufferlösung, pH 7,2, gelöst. Die Lösung wird 6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird das Eicosapeptid-Muramyldipeptid-Konjugat durch Chromatographie an einer Sephadex G-25 Säule (1.4 x 40 cm) mit Wasser als Eluant isoliert und gefriergetrocknet. Die quantitative Aminosäureanalyse zeigt, dass 1-Muramyldipeptid-Molekül an 1-Eicosapeptid-Molekül gebunden ist.

Beispiel 26

In analoger Weise zu Beispiel 25 erhält man das C-terminale Eicosapeptid-Fragment des humanen

Choriongonadotropins gekuppelt an

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \underline{D}$ -1-[\underline{L} -1-(\underline{D} -1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-
carbamoyl-äthyl]-carbamoyl-äthyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Benzoylamino-3-O- $\left\{ \underline{D}$ -1-[\underline{L} -1-(\underline{D} -1-carbamoyl-3-carboxy-
propyl)-carbamoyl-äthyl]-carbamoyl-äthyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glu-
cose.

2-Benzoylamino-3-O- $\left\{ [\underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-
carbamoyl-äthyl]-carbamoylmethyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Benzoylamino-3-O- $\left\{ [\underline{L}$ -1-(\underline{D} -1,3-dicarboxy-propyl)-carba-
moyläthyl]-carbamoylmethyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Propionylamino-3-O- $\left\{ [\underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-carbamoyl-3-carboxy-pro-
pyl)-carbamoyläthyl]-carbamoylmethyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Acetamino-3-O- $\left\{ [\underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-N-carbamoylmethylcarbamoyl-3-
carboxy-propyl)-carbamoyläthyl]-carbamoylmethyl $\right\}$ -2-desoxy-
D-glucose.

2-Benzoylamino-3-O- $\left\{ [\underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-
carbamoyl-propyl]-carbamoylmethyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Acetylamino-3-O- $\left\{ [\underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-
carbamoylpropyl]-carbamoyl-methyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Acetamino-3-O- $\left\{ [\underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-carbamoyl-3-carboxypropyl)-car-
bamoyl-2-hydroxyäthyl]-carbamoylmethyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Propionylamino-3-O- $\left\{ [\underline{L}$ -1-(\underline{D} -1,3-dicarboxy-propyl)-carba-
moyläthyl]-carbamoylmethyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Benzoylamino-3-O- $\left\{ [\underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-N-carbamoylmethyl-carbamoyl-
3-carboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl]-carbamoylmethyl $\right\}$ -2-de-
soxy-D-glucose.

2-Acetamino-3-O- $\left\{ [\underline{L}$ -1-(\underline{D} -1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-
carbamoyl-2'-methyl-propyl]-carbamoylmethyl $\right\}$ -2-desoxy-D-
glucose.

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \underline{D}$ -1-[\underline{L} -1-(\underline{D} -1-carbamoyl-3-(\underline{L} -1-carboxy-
äthyl)-carbamoyl-propyl)-carbamoyläthyl]-carbamoyläthyl $\right\}$ -
2-desoxy-D-glucose.

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\text{L-1-(D-1,3-dicarboxy-propyl)-carbamoyl-2'-methyl-propyl} \right] \text{-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Benzoylamino-3-O- $\left\{ \left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-2'-methyl-propyl} \right] \text{-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-N,N-tetramethylen} \right] \text{-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl} \right] \text{-N-methyl-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\text{D-1-} \left\{ \text{L-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl} \right\} \text{-carbamoyl-2'-methyl-propyl} \right] \text{-carbamoyl-äthyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

Beispiel 27

In analoger Weise zu Beispiel 1 erhält man Rinderserumalbumin gekuppelt mit

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\left(\text{D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl} \right) \text{-carbamoyl-methyl} \right] \text{-N-methyl-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Benzoylamino-3-O- $\left\{ \left[\left(\text{D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl} \right) \text{-carbamoyl-methyl} \right] \text{-N-methyl-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl} \right] \text{-N-äthyl-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-propyl} \right] \text{-N-methyl-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-propyl} \right] \text{-N-äthyl-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Benzamido-3-O- $\left\{ \left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-propyl} \right] \text{-N-äthyl-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

- 2-Acetamino-3-0- $\left\{ \left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl} \right] \text{-N-propyl-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Acetamino-3-0- $\left\{ \left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-N,N-pentamethylen} \right] \text{-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Benzoylamino-3-0- $\left\{ \left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-N,N-pentamethylen} \right] \text{-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Acetamino-3-0- $\left\{ \left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-N-methyl-carbamoyl-äthyl} \right] \text{-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Acetamino-3-0- $\left\{ \text{D-1-} \left[\left(\text{D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl} \right) \text{-carbamoyl-methyl} \right] \text{-N-methyl-carbamoyl-äthyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Benzoylamino-3-0- $\left\{ \text{D-1-} \left[\left(\text{D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl} \right) \text{-carbamoyl-methyl} \right] \text{-N-methyl-carbamoyl-äthyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Acetamino-3-0- $\left\{ \text{D-1-} \left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl} \right] \text{-N-äthyl-carbamoyl-äthyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Acetamino-3-0- $\left\{ \text{D-1-} \left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-propyl} \right] \text{-N-methyl-carbamoyl-äthyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Acetamino-3-0- $\left\{ \text{D-1-} \left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-propyl} \right] \text{-N-äthyl-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Benzamido-3-0- $\left\{ \text{D-1-} \left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-propyl} \right] \text{-N-äthyl-carbamoyl-äthyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Acetamino-3-0- $\left\{ \text{D-1-} \left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl} \right] \text{-N-propyl-carbamoyl-äthyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{D-1-[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-N,N-pentamethylen}]\text{-carbamoyl-äthyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Benzoylamino-3-O- $\left\{D-1-[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-N,N-pentamethylen}]\text{-carbamoyl-äthyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{D-1-[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-N-methyl-carbamoyl-äthyl}]\text{-carbamoyl-äthyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-methyl-phenyl})\text{-carbamoyl-methyl}]\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Benzoylamino-3-O- $\left\{[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-methyl-phenyl})\text{-carbamoyl-methyl}]\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Benzamino-3-O- $\left\{[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-2-methyl-mercapto-äthyl}]\text{-carbamoyl-methyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Benzamino-3-O- $\left\{[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-2-chloräthyl}]\text{-carbamoyl-methyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{D-1-[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3,3-dicarboxy-propyl})\text{-carbamoyl-äthyl}]\text{-carbamoyl-äthyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-(β -Carbomethoxy-succinamido)-3-O- $\left\{[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-äthyl}]\text{-carbamoyl-methyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-(β -Carbomethoxy-succinamido)-3-O- $\left\{D-1-[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-äthyl}]\text{-carbamoyl-äthyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Benzamino-3-O- $\left\{[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-trimethylsilyl-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-äthyl}]\text{-carbamoyl-methyl}\right\}$ -2-desoxy-1,4,6-tris-trimethylsilyl-D-glucose. (Bei Kontakt mit Wasser wird die Trimethylsilylestergruppe rasch verseift),

- 2-Acetamino-2-desoxy-3-O- $\{$ [L-1-(D-1-carbamoyl-3-trimethylsilylcarboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl]-carbamoylmethyl $\}$ -1,4.6-tris-trimethylsilyl-D-glucose,
- 2-Acetamino-3-O- $\{$ D-1-[L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-propyl]-carbamoyl-äthyl $\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Acetamino-3-O- $\{$ D-1-[L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-2'-hydroxy-propyl]-carbamoyl-äthyl $\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Acetamino-3-O- $\{$ D-1-[L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-2'-(p-hydroxy-phenyl)-äthyl]-carbamoyl-äthyl $\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Acetamino-3-O- $\{$ D-1-[L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-N,N-tetramethylen]-carbamoyl-äthyl $\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Glykolylamino-3-O- $\{$ D-1-[L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl]-carbamoyl-äthyl $\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Glykolylamino-3-O- $\{$ [L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl]-carbamoyl-methyl $\}$ -2-desoxy-D-glucose.
- 2-(N-Methyl-acetamino)-3-O- $\{$ [L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl]-carbamoyl-methyl $\}$ -2-desoxy-D-glucose.
- 2-(N-Methyl-acetamino)-3-O- $\{$ D-1-[L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl]-carbamoyl-äthyl $\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Acetamino-3-O- $\{$ D-1-[L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-2'-phenyläthyl]-carbamoyl-äthyl $\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Acetamino-3-O- $\{$ [L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-2'-(p-hydroxyphenyl)-äthyl]-carbamoyl-methyl $\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Acetamino-3-O- $\{$ [L-1-(D-1-[L-1-carboxy-äthyl]-carbamoyl-3-benzylcarboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl]-carbamoylmethyl $\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Acetamino-3-O- $\{$ [L-1-(D-1,3-di-carboxy-propyl)-N-methyl-carbamoyl-äthyl]-carbamoylmethyl $\}$ -2-desoxy-D-glucose.

Beispiel 28

In analoger Weise zu Beispiel 3 erhält man Schaferythrocytenmembranen gekuppelt an

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\left(\text{D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl} \right) \text{-carbamoyl-methyl} \right] \text{-N-methyl-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Benzoylamino-3-O- $\left\{ \left[\left(\text{D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl} \right) \text{-carbamoyl-methyl} \right] \text{-N-methyl-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\text{L-1-} \left(\text{D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl} \right) \text{-carbamoyl-äthyl} \right] \text{-N-äthyl-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\text{L-1-} \left(\text{D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl} \right) \text{-carbamoyl-propyl} \right] \text{-N-methyl-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\text{L-1-} \left(\text{D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl} \right) \text{-carbamoyl-propyl} \right] \text{-N-äthyl-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Benzamido-3-O- $\left\{ \left[\text{L-1-} \left(\text{D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl} \right) \text{-carbamoyl-propyl} \right] \text{-N-äthyl-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\text{L-1-} \left(\text{D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl} \right) \text{-carbamoyl-äthyl} \right] \text{-N-propyl-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\text{L-1-} \left(\text{D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl} \right) \text{-carbamoyl-N,N-pentamethylen} \right] \text{-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Benzoylamino-3-O- $\left\{ \left[\text{L-1-} \left(\text{D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl} \right) \text{-carbamoyl-N,N-pentamethylen} \right] \text{-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\text{L-1-} \left(\text{D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl} \right) \text{-N-methyl-carbamoyl-äthyl} \right] \text{-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

- 2-Acetamino-3-O- $\left\{D-1-[(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-methyl}]-N\text{-methyl-carbamoyl-äthyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Benzoylamino-3-O- $\left\{D-1-[(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-methyl}]-N\text{-methyl-carbamoyl-äthyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Acetamino-3-O- $\left\{D-1-[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-äthyl}]-N\text{-äthyl-carbamoyl-äthyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Acetamino-3-O- $\left\{D-1-[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-propyl}]-N\text{-methyl-carbamoyl-äthyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Acetamino-3-O- $\left\{D-1-[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-propyl}]-N\text{-äthyl-carbamoyl-methyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Benzamido-3-O- $\left\{D-1-[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-propyl}]-N\text{-äthyl-carbamoyl-äthyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Acetamino-3-O- $\left\{D-1-[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-äthyl}]-N\text{-propyl-carbamoyl-äthyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Acetamino-3-O- $\left\{D-1-[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-N,N-pentamethylen}]\text{-carbamoyl-äthyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Benzoylamino-3-O- $\left\{D-1-[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-N,N-pentamethylen}]\text{-carbamoyl-äthyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Acetamino-3-O- $\left\{D-1-[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-N-methyl-carbamoyl-äthyl}]\text{-carbamoyl-äthyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Acetamino-3-O- $\left\{[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-methyl-phenyl})\text{-carbamoyl-methyl}]\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

- 2-Benzoylamino-3-O- $\left\{ \left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-methyl-phenyl)-carbamoyl-methyl} \right] \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Benzamino-3-O- $\left\{ \left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-2-methyl-mercapto-äthyl} \right] \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Benzamino-3-O- $\left\{ \left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-2-chloräthyl} \right] \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\text{D-1-[L-1-(D-1-carbamoyl-3,3-dicarboxy-propyl)-carbamoyläthyl]-carbamoyl-äthyl} \right] \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-(β -Carbomethoxy-succinamido)-3-O- $\left\{ \left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl} \right] \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-(β -Carbomethoxy-succinamido)-3-O- $\left\{ \left[\text{D-1-[L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl]-carbamoyl-äthyl} \right] \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Benzamino-3-O- $\left\{ \left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-trimethylsilyl-carboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl} \right] \right\}$ -2-desoxy-1,4,6-tris-trimethylsilyl-D-glucose. (Bei Kontakt mit Wasser wird die Trimethylsilylestergruppe rasch verseift),
- 2-Acetamino-2-desoxy-3-O- $\left\{ \left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-trimethylsilylcarboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl} \right] \right\}$ -1,4,6-tris-trimethylsilyl-D-glucose,
- 2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\text{D-1-[L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-propyl]-carbamoyl-äthyl} \right] \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\text{D-1-[L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-2'-hydroxy-propyl]-carbamoyl-äthyl} \right] \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\text{D-1-[L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-2'-(p-hydroxy-phenyl)-äthyl]-carbamoyl-äthyl} \right] \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{D-1-[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-N,N-tetramethylen}]\text{-carbamoyl-äthyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Glykolylamino-3-O- $\left\{D-1-[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-äthyl}]\text{-carbamoyl-äthyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Glykolylamino-3-O- $\left\{[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-äthyl}]\text{-carbamoyl-methyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-(N-Methyl-acetamino)-3-O- $\left\{[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-äthyl}]\text{-carbamoyl-methyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-(N-Methyl-acetamino)-3-O- $\left\{D-1-[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-äthyl}]\text{-carbamoyl-äthyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{D-1-[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-2'-phenyläthyl}]\text{-carbamoyl-äthyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-2'-(p-hydroxyphenyl)-äthyl}]\text{-carbamoyl-methyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{[L-1-(D-1-[L-1\text{-carboxy-äthyl}]\text{-carbamoyl-3-benzylcarboxy-propyl})\text{-carbamoyl-äthyl}]\text{-carbamoylmethyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{[L-1-(D-1,3\text{-di-carboxy-propyl})\text{-N-methyl-carbamoyl-äthyl}]\text{-carbamoylmethyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

Beispiel 29

In analoger Weise zu Beispiel 4 erhält man Gruppe C Polysaccharid von Neisseria meningitidis gekuppelt mit

2-Acetamino-3-O- $\left\{[(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-methyl}]\text{-N-methyl-carbamoyl-methyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Benzoylamino-3-O $\left\{[(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-methyl}]\text{-N-methyl-carbamoyl-methyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

- 2-Acetamino-3-O- $\{$ [L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-
 carbamoyl-äthyl]-N-äthyl-carbamoyl-methyl $\}$ -2-desoxy-D-
 glucose,
- 2-Acetamino-3-O- $\{$ [L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-
 carbamoyl-propyl]-N-methyl-carbamoyl-methyl $\}$ -2-desoxy-D-
 glucose,
- 2-Acetamino-3-O- $\{$ [L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-
 carbamoyl-propyl]-N-äthyl-carbamoyl-methyl $\}$ -2-desoxy-D-
 glucose,
- 2-Benzamido-3-O- $\{$ [L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-
 carbamoyl-propyl]-N-äthyl-carbamoyl-methyl $\}$ -2-desoxy-D-
 glucose.
- 2-Acetamino-3-O- $\{$ [L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-
 carbamoyl-äthyl]-N-propyl-carbamoyl-methyl $\}$ -2-desoxy-D-
 glucose,
- 2-Acetamino-3-O- $\{$ [L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-
 carbamoyl-N,N-pentamethylen]-carbamoyl-methyl $\}$ -2-desoxy-
 D-glucose,
- 2-Benzoylamino-3-O- $\{$ [L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-
 carbamoyl-N,N-pentamethylen]-carbamoyl-methyl $\}$ -2-desoxy-
 D-glucose,
- 2-Acetamino-3-O- $\{$ [L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-N-
 methyl-carbamoyl-äthyl]-carbamoyl-methyl $\}$ -2-desoxy-D-glu-
 cose,
- 2-Acetamino-3-O- $\{$ D-1-[(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-
 carbamoyl-methyl]-N-methyl-carbamoyl-äthyl $\}$ -2-desoxy-D-
 glucose,
- 2-Benzoylamino-3-O- $\{$ D-1-[(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-
 carbamoyl-methyl]-N-methyl-carbamoyl-äthyl $\}$ -2-desoxy-D-
 glucose,
- 2-Acetamino-3-O- $\{$ D-1-[L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-
 carbamoyl-äthyl]-N-äthyl-carbamoyl-äthyl $\}$ -2-desoxy-D-glu-
 cose,

- 2-Acetamino-3-O- $\left\{D-1-[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-propyl}]-N\text{-methyl-carbamoyl-äthyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Acetamino-3-O- $\left\{D-1-[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-propyl}]-N\text{-äthyl-carbamoyl-methyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Benzamido-3-O- $\left\{D-1-[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-propyl}]-N\text{-äthyl-carbamoyl-äthyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Acetamino-3-O- $\left\{D-1-[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-äthyl}]-N\text{-propyl-carbamoyl-äthyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Acetamino-3-O- $\left\{D-1-[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-N,N-pentamethylen}]\text{-carbamoyl-äthyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Benzoylamino-3-O- $\left\{D-1-[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-N,N-pentamethylen}]\text{-carbamoyl-äthyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Acetamino-3-O- $\left\{D-1-[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-N-methyl-carbamoyl-äthyl}]\text{-carbamoyl-äthyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Acetamino-3-O- $\left\{[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-methyl-phenyl})\text{-carbamoyl-methyl}]\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Benzoylamino-3-O- $\left\{[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-methyl-phenyl})\text{-carbamoyl-methyl}]\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Benzamino-3-O- $\left\{[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-2-methyl-mercapto-äthyl}]\text{-carbamoyl-methyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Benzamino-3-O- $\left\{[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-2-chloräthyl}]\text{-carbamoyl-methyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{D-1-[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-}3,3\text{-dicarboxy-propyl})\text{-carbamoyl-}\ddot{a}\text{thyl}]\text{-carbamoyl-}\ddot{a}\text{thyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-(β -Carbomethoxy-succinamido)-3-O- $\left\{[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-}3\text{-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-}\ddot{a}\text{thyl}]\text{-carbamoyl-methyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-(β -Carbomethoxy-succinamido)-3-O- $\left\{D-1-[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-}3\text{-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-}\ddot{a}\text{thyl}]\text{-carbamoyl-}\ddot{a}\text{thyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Benzamino-3-O- $\left\{[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-}3\text{-trimethylsilyl-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-}\ddot{a}\text{thyl}]\text{-carbamoyl-methyl}\right\}$ -2-desoxy-1,4,6-tris-trimethylsilyl-D-glucose. (Bei Kontakt mit Wasser wird die Trimethylsilylestergruppe rasch verseift),

2-Acetamino-2-desoxy-3-O- $\left\{[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-}3\text{-trimethylsilylcarboxy-propyl})\text{-carbamoyl-}\ddot{a}\text{thyl}]\text{-carbamoylmethyl}\right\}$ -1,4,6-tris-trimethylsilyl-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{D-1-[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-}3\text{-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-propyl}]\text{-carbamoyl-}\ddot{a}\text{thyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{D-1-[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-}3\text{-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-}2'\text{-hydroxy-propyl}]\text{-carbamoyl-}\ddot{a}\text{thyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{D-1-[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-}3\text{-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-}2'\text{-(p-hydroxy-phenyl)-}\ddot{a}\text{thyl}]\text{-carbamoyl-}\ddot{a}\text{thyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{D-1-[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-}3\text{-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-N,N-tetramethylen}]\text{-carbamoyl-}\ddot{a}\text{thyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Glykolylamino-3-O- $\left\{D-1-[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-}3\text{-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-}\ddot{a}\text{thyl}]\text{-carbamoyl-}\ddot{a}\text{thyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Glykolylamino-3-O- $\left\{[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-}3\text{-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-}\ddot{a}\text{thyl}]\text{-carbamoyl-methyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-(N-Methyl-acetamino)-3-O- $\left\{ [L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-}\ddot{a}\text{thyl}]\text{-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-(N-Methyl-acetamino)-3-O- $\left\{ D-1-[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-}\ddot{a}\text{thyl}]\text{-carbamoyl-}\ddot{a}\text{thyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{ D-1-[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-2'-phenyl}\ddot{a}\text{thyl}]\text{-carbamoyl-}\ddot{a}\text{thyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{ [L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-2'-(p-hydroxyphenyl)-}\ddot{a}\text{thyl}]\text{-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{ [L-1-(D-1-[L-1\text{-carboxy-}\ddot{a}\text{thyl}]\text{-carbamoyl-3-benzylcarboxy-propyl})\text{-carbamoyl-}\ddot{a}\text{thyl}]\text{-carbamoylmethyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{ [L-1-(D-1,3\text{-di-carboxy-propyl})\text{-N-methyl-carbamoyl-}\ddot{a}\text{thyl}]\text{-carbamoylmethyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

Beispiel 30

In analoger Weise zu Beispiel 5 erhalt man Merozoiten des Malariaerregers Plasmodium knowlesi gekuppelt an

2-Acetamino-3-O- $\left\{ [(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-methyl}]\text{-N-methyl-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Benzoylamino-3-O- $\left\{ [(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-methyl}]\text{-N-methyl-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{ [L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-}\ddot{a}\text{thyl}]\text{-N-}\ddot{a}\text{thyl-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{ [L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-propyl}]\text{-N-methyl-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\{[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-propyl}]\text{-N-äthyl-carbamoyl-methyl}\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Benzamido-3-O- $\{[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-propyl}]\text{-N-äthyl-carbamoyl-methyl}\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Acetamino-3-O- $\{[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-äthyl}]\text{-N-propyl-carbamoyl-methyl}\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\{[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-N,N-pentamethylen}]\text{-carbamoyl-methyl}\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Benzoylamino-3-O- $\{[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-N,N-pentamethylen}]\text{-carbamoyl-methyl}\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\{[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-N-methyl-carbamoyl-äthyl}]\text{-carbamoyl-methyl}\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\{D-1-[(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-methyl}]\text{-N-methyl-carbamoyl-äthyl}\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Benzoylamino-3-O- $\{D-1-[(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-methyl}]\text{-N-methyl-carbamoyl-äthyl}\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\{D-1-[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-äthyl}]\text{-N-äthyl-carbamoyl-äthyl}\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\{D-1-[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-propyl}]\text{-N-methyl-carbamoyl-äthyl}\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\{D-1-[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-propyl}]\text{-N-äthyl-carbamoyl-methyl}\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Benzamido-3-O- $\left\{D-1-[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-propyl}]-N\text{-äthyl-carbamoyl-äthyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{D-1-[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-äthyl}]-N\text{-propyl-carbamoyl-äthyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{D-1-[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-N,N-pentamethylen}]\text{-carbamoyl-äthyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Benzoylamino-3-O- $\left\{D-1-[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-N,N-pentamethylen}]\text{-carbamoyl-äthyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{D-1-[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-N-methyl-carbamoyl-äthyl}]\text{-carbamoyl-äthyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-methyl-phenyl})\text{-carbamoyl-methyl}]\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Benzoylamino-3-O- $\left\{[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-methyl-phenyl})\text{-carbamoyl-methyl}]\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Benzamino-3-O- $\left\{[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-2-methyl-mercapto-äthyl}]\text{-carbamoyl-methyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Benzamino-3-O- $\left\{[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-2-chloräthyl}]\text{-carbamoyl-methyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{D-1-[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3,3-dicarboxy-propyl})\text{-carbamoyl-äthyl}]\text{-carbamoyl-äthyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-(β -Carbomethoxy-succinamido)-3-O- $\left\{[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-äthyl}]\text{-carbamoyl-methyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-(β -Carbomethoxy-succinamido)-3-O- $\left\{D-1-[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-äthyl}]\text{-carbamoyl-äthyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Benzamino-3-O- $\left\{ \left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-trimethylsilyl-carboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl} \right] \text{-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-1,4,6-tris-trimethylsilyl-D-glucose. (Bei Kontakt mit Wasser wird die Trimethylsilylestergruppe rasch verseift),

2-Acetamino-2-desoxy-3-O- $\left\{ \left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-trimethylsilylcarboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl} \right] \text{-carbamoylmethyl} \right\}$ -1,4.6-tris-trimethylsilyl-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \text{D-1-} \left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-propyl} \right] \text{-carbamoyl-äthyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \text{D-1-} \left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-2'-hydroxy-propyl} \right] \text{-carbamoyl-äthyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \text{D-1-} \left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-2'-(p-hydroxy-phenyl)-äthyl} \right] \text{-carbamoyl-äthyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \text{D-1-} \left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-N,N-tetramethylen} \right] \text{-carbamoyl-äthyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Glykolylamino-3-O- $\left\{ \text{D-1-} \left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl} \right] \text{-carbamoyl-äthyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Glykolylamino-3-O- $\left\{ \left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl} \right] \text{-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-(N-Methyl-acetamino)-3-O- $\left\{ \left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl} \right] \text{-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-(N-Methyl-acetamino)-3-O- $\left\{ \text{D-1-} \left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl} \right] \text{-carbamoyl-äthyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \text{D-1-} \left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-2'-phenyläthyl} \right] \text{-carbamoyl-äthyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

- 2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-2'-(p-hydroxyphenyl)-\text{äthyl}} \right] \text{-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\text{L-1-(D-1-[L-1-carboxy-\text{äthyl}]-carbamoyl-3-benzylcarboxy-propyl)-carbamoyl-\text{äthyl}} \right] \text{-carbamoylmethyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\text{L-1-(D-1,3-di-carboxy-propyl)-N-methyl-carbamoyl-\text{äthyl}} \right] \text{-carbamoylmethyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

Beispiel 31

- In analoger Weise zu Beispiel 6 erhält man T-Lymphoblasten von CBA/J-Mäusen gekuppelt an
- 2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\text{(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-methyl} \right] \text{-N-methyl-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Benzoylamino-3-O- $\left\{ \left[\text{(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-methyl} \right] \text{-N-methyl-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-\text{äthyl}} \right] \text{-N-\text{äthyl-carbamoyl-methyl}} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-propyl} \right] \text{-N-methyl-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-propyl} \right] \text{-N-\text{äthyl-carbamoyl-methyl}} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Benzamido-3-O- $\left\{ \left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-propyl} \right] \text{-N-\text{äthyl-carbamoyl-methyl}} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl} \right] \text{-N-propyl-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-N,N-pentamethylen} \right] \text{-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Benzoylamino-3-O- $\left\{ \left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-N,N-pentamethylen} \right] \text{-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-N-methyl-carbamoyl-äthyl} \right] \text{-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \text{D-1-} \left[\left(\text{D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl} \right) \text{-carbamoyl-methyl} \right] \text{-N-methyl-carbamoyl-äthyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Benzoylamino-3-O- $\left\{ \text{D-1-} \left[\left(\text{D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl} \right) \text{-carbamoyl-methyl} \right] \text{-N-methyl-carbamoyl-äthyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \text{D-1-} \left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl} \right] \text{-N-äthyl-carbamoyl-äthyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \text{D-1-} \left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-propyl} \right] \text{-N-methyl-carbamoyl-äthyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \text{D-1-} \left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-propyl} \right] \text{-N-äthyl-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Benzamido-3-O- $\left\{ \text{D-1-} \left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-propyl} \right] \text{-N-äthyl-carbamoyl-äthyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \text{D-1-} \left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl} \right] \text{-N-propyl-carbamoyl-äthyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{D-1-[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-N,N-pentamethylen}]\text{-carbamoyl-äthyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Benzoylamino-3-O- $\left\{D-1-[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-N,N-pentamethylen}]\text{-carbamoyl-äthyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{D-1-[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-N-methyl-carbamoyl-äthyl}]\text{-carbamoyl-äthyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-methyl-phenyl})\text{-carbamoyl-methyl}]\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Benzoylamino-3-O- $\left\{[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-methyl-phenyl})\text{-carbamoyl-methyl}]\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Benzamino-3-O- $\left\{[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-2-methyl-mercapto-äthyl}]\text{-carbamoyl-methyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Benzamino-3-O- $\left\{[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-2-chlor-äthyl}]\text{-carbamoyl-methyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{D-1-[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3,3-dicarboxy-propyl})\text{-carbamoyl-äthyl}]\text{-carbamoyl-äthyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-(β -Carbomethoxy-succinamido)-3-O- $\left\{[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-äthyl}]\text{-carbamoyl-methyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-(β -Carbomethoxy-succinamido)-3-O- $\left\{D-1-[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-äthyl}]\text{-carbamoyl-äthyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Benzamino-3-O- $\left\{[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-trimethylsilyl-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-äthyl}]\text{-carbamoyl-methyl}\right\}$ -2-desoxy-1,4,6-tris-trimethylsilyl-D-glucose. (Bei Kontakt

mit Wasser wird die Trimethylsilylestergruppe rasch verseift),

. . . 204 . . .

2-Acetamino-2-desoxy-3-O- $\left\{ \left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-trimethylsilylcarboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl} \right] \text{-carbamoylmethyl} \right\}$ -1,4,6-tris-trimethylsilyl-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \text{D-1-} \left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-propyl} \right] \text{-carbamoyl-äthyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \text{D-1-} \left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-2'-hydroxy-propyl} \right] \text{-carbamoyl-äthyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \text{D-1-} \left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-2'-(p-hydroxy-phenyl)-äthyl} \right] \text{-carbamoyl-äthyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \text{D-1-} \left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-N,N-tetramethylen} \right] \text{-carbamoyl-äthyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Glykolylamino-3-O- $\left\{ \text{D-1-} \left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl} \right] \text{-carbamoyl-äthyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Glykolylamino-3-O- $\left\{ \left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl} \right] \text{-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-(N-Methyl-acetamino)-3-O- $\left\{ \left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl} \right] \text{-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-(N-Methyl-acetamino)-3-O- $\left\{ \text{D-1-} \left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl} \right] \text{-carbamoyl-äthyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \text{D-1-} \left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-2'-phenyläthyl} \right] \text{-carbamoyl-äthyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-2'-(p-hydroxyphenyl)-äthyl} \right] \text{-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\text{L-1-(D-1-} \left[\text{L-1-carboxy-äthyl} \right] \text{-carbamoyl-3-benzylcarboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl} \right] \text{-carbamoylmethyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\text{L-1-(D-1,3-di-carboxy-propyl)-N-methyl-carbamoyl-äthyl} \right] \text{-carbamoylmethyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

Beispiel 32

In analoger Weise zu Beispiel 12 erhält man Maul- und Klauenseuche-Kultur Vakzine Beringwerke gekuppelt an

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\left(\text{D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl} \right) \text{-carbamoyl-methyl} \right] \text{-N-methyl-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Benzoylamino-3-O $\left\{ \left[\left(\text{D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl} \right) \text{-carbamoyl-methyl} \right] \text{-N-methyl-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\text{L-1-} \left(\text{D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl} \right) \text{-carbamoyl-äthyl} \right] \text{-N-äthyl-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\text{L-1-} \left(\text{D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl} \right) \text{-carbamoyl-propyl} \right] \text{-N-methyl-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\text{L-1-} \left(\text{D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl} \right) \text{-carbamoyl-propyl} \right] \text{-N-äthyl-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Benzamido-3-O- $\left\{ \left[\text{L-1-} \left(\text{D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl} \right) \text{-carbamoyl-propyl} \right] \text{-N-äthyl-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\text{L-1-} \left(\text{D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl} \right) \text{-carbamoyl-äthyl} \right] \text{-N-propyl-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\text{L-1-} \left(\text{D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl} \right) \text{-carbamoyl-N,N-pentamethylen} \right] \text{-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Benzoylamino-3-O- $\left\{ \left[\text{L-1-} \left(\text{D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl} \right) \text{-carbamoyl-N,N-pentamethylen} \right] \text{-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\text{L-1-} \left(\text{D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl} \right) \text{-N-methyl-carbamoyl-äthyl} \right] \text{-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{D-1-[(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-methyl}]-N\text{-methyl-carbamoyl-äthyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Benzoylamino-3-O- $\left\{D-1-[(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-methyl}]-N\text{-methyl-carbamoyl-äthyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{D-1-[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-äthyl}]-N\text{-äthyl-carbamoyl-äthyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{D-1-[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-propyl}]-N\text{-methyl-carbamoyl-äthyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{D-1-[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-propyl}]-N\text{-äthyl-carbamoyl-methyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Benzamido-3-O- $\left\{D-1-[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-propyl}]-N\text{-äthyl-carbamoyl-äthyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{D-1-[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-äthyl}]-N\text{-propyl-carbamoyl-äthyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{D-1-[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-N,N-pentamethylen}]\text{-carbamoyl-äthyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Benzoylamino-3-O- $\left\{D-1-[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-N,N-pentamethylen}]\text{-carbamoyl-äthyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{D-1-[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-N-methyl-carbamoyl-äthyl}]\text{-carbamoyl-äthyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-methyl-phenyl})\text{-carbamoyl-methyl}]\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Benzoylamino-3-O- $\left\{[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-methyl-phenyl})\text{-carbamoyl-methyl}]\right\}$ -2-desoxy-D-glucose;

- 2-Benzamino-3-O- $\{$ [L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-
 carbamoyl-2-methyl-mercapto-äthyl]-carbamoyl-methyl $\}$ -2-
 desoxy-D-glucose,
- 2-Benzamino-3-O- $\{$ [L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-
 carbamoyl-2-chloräthyl]-carbamoyl-methyl $\}$ -2-desoxy-D-glu-
 cose,
- 2-Acetamino-3-O- $\{$ D-1-[L-1-(D-1-carbamoyl-3,3-dicarboxy-
 propyl)-carbamoyläthyl]-carbamoyl-äthyl $\}$ -2-desoxy-D-glu-
 cose,
- 2-(β -Carbomethoxy-succinamido)-3-O- $\{$ [L-1-(D-1-carbamoyl-
 3-carboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl]-carbamoyl-methyl $\}$ -2-
 desoxy-D-glucose,
- 2-(β -Carbomethoxy-succinamido)-3-O- $\{$ D-1-[L-1-(D-1-carba-
 moyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl]-carbamoyl-äthyl $\}$ -
 2-desoxy-D-glucose,
- 2-Benzamino-3-O- $\{$ [L-1-(D-1-carbamoyl-3-trimethylsilyl-
 carboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl]-carbamoyl-methyl $\}$ -2-de-
 soxy-1,4,6-tris-trimethylsilyl-D-glucose. (Bei Kontakt
 mit Wasser wird die Trimethylsilylestergruppe rasch ver-
 seift),
- 2-Acetamino-2-desoxy-3-O- $\{$ [L-1-(D-1-carbamoyl-3-trimethyl-
 silylcarboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl]-carbamoylmethyl $\}$ -
 1,4,6-tris-trimethylsilyl-D-glucose,
- 2-Acetamino-3-O- $\{$ D-1-[L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-
 carbamoyl-propyl]-carbamoyl-äthyl $\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Acetamino-3-O- $\{$ D-1-[L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-
 carbamoyl-2'-hydroxy-propyl]-carbamoyl-äthyl $\}$ -2-desoxy-D-
 glucose,
- 2-Acetamino-3-O- $\{$ D-1-[L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-
 carbamoyl-2'-(p-hydroxy-phenyl)-äthyl]-carbamoyl-äthyl $\}$ -
 2-desoxy-D-glucose,
- 2-Acetamino-3-O- $\{$ D-1-[L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-
 carbamoyl-N,N-tetramethylen]-carbamoyl-äthyl $\}$ -2-desoxy-D-
 glucose,

- 2-Glykolylamino-3-O- $\left\{D-1-[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-}\ddot{a}\text{thyl}]\text{-carbamoyl-}\ddot{a}\text{thyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
 2-Glykolylamino-3-O- $\left\{[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-}\ddot{a}\text{thyl}]\text{-carbamoyl-methyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.
 2-(N-Methyl-acetamino)-3-O- $\left\{[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-}\ddot{a}\text{thyl}]\text{-carbamoyl-methyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.
 2-(N-Methyl-acetamino)-3-O- $\left\{D-1-[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-}\ddot{a}\text{thyl}]\text{-carbamoyl-}\ddot{a}\text{thyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
 2-Acetamino-3-O- $\left\{D-1-[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-2'-phenyl}\ddot{a}\text{thyl}]\text{-carbamoyl-}\ddot{a}\text{thyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
 2-Acetamino-3-O- $\left\{[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-2'-(p-hydroxyphenyl)-}\ddot{a}\text{thyl}]\text{-carbamoyl-methyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
 2-Acetamino-3-O- $\left\{[L-1-(D-1-[L-1\text{-carboxy-}\ddot{a}\text{thyl}]\text{-carbamoyl-3-benzylcarboxy-propyl})\text{-carbamoyl-}\ddot{a}\text{thyl}]\text{-carbamoylmethyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
 2-Acetamino-3-O- $\left\{[L-1-(D-1,3\text{-di-carboxy-propyl})\text{-N-methyl-carbamoyl-}\ddot{a}\text{thyl}]\text{-carbamoylmethyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

Beispiel 33

In analoger Weise zu Beispiel 17 erhalt man Tollwut-HDC-Vakzine Beringwerke gekuppelt an

- 2-Acetamino-3-O- $\left\{[(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-methyl}]\text{-N-methyl-carbamoyl-methyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
 2-Benzoylamino-3-O- $\left\{[(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-methyl}]\text{-N-methyl-carbamoyl-methyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
 2-Acetamino-3-O- $\left\{[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-}\ddot{a}\text{thyl}]\text{-N-}\ddot{a}\text{thyl-carbamoyl-methyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

- 2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-propyl} \right] \text{-N-methyl-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-propyl} \right] \text{-N-äthyl-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Benzamido-3-O- $\left\{ \left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-propyl} \right] \text{-N-äthyl-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose.
- 2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl} \right] \text{-N-propyl-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-N,N-pentamethylen} \right] \text{-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Benzoylamino-3-O- $\left\{ \left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-N,N-pentamethylen} \right] \text{-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-N-methyl-carbamoyl-äthyl} \right] \text{-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Acetamino-3-O- $\left\{ \text{D-1-} \left[\left(\text{D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl} \right) \text{-carbamoyl-methyl} \right] \text{-N-methyl-carbamoyl-äthyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Benzoylamino-3-O- $\left\{ \text{D-1-} \left[\left(\text{D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl} \right) \text{-carbamoyl-methyl} \right] \text{-N-methyl-carbamoyl-äthyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Acetamino-3-O- $\left\{ \text{D-1-} \left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl} \right] \text{-N-äthyl-carbamoyl-äthyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Acetamino-3-O- $\left\{ \text{D-1-} \left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-propyl} \right] \text{-N-methyl-carbamoyl-äthyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{D-1-[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-propyl}]-N\text{-äthyl-carbamoyl-methyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Benzamido-3-O- $\left\{D-1-[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-propyl}]-N\text{-äthyl-carbamoyl-äthyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{D-1-[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-äthyl}]-N\text{-propyl-carbamoyl-äthyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{D-1-[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-N,N-pentamethylen}]\text{-carbamoyl-äthyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Benzoylamino-3-O- $\left\{D-1-[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-N,N-pentamethylen}]\text{-carbamoyl-äthyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{D-1-[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-N-methyl-carbamoyl-äthyl}]\text{-carbamoyl-äthyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-methyl-phenyl})\text{-carbamoyl-methyl}]\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Benzoylamino-3-O- $\left\{[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-methyl-phenyl})\text{-carbamoyl-methyl}]\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Benzamino-3-O- $\left\{[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-2-methyl-mercapto-äthyl}]\text{-carbamoyl-methyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Benzamino-3-O- $\left\{[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-2-chloräthyl}]\text{-carbamoyl-methyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{D-1-[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3,3-dicarboxy-propyl})\text{-carbamoyl-äthyl}]\text{-carbamoyl-äthyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-(β -Carbomethoxy-succinamido)-3-O- $\left\{[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-äthyl}]\text{-carbamoyl-methyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

- 2-(β -Carbomethoxy-succinamido)-3-O- $\{D-1-[L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-\text{äthyl}]-carbamoyl-\text{äthyl}\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Benzamino-3-O- $\{[L-1-(D-1-carbamoyl-3-trimethylsilyl-carboxy-propyl)-carbamoyl-\text{äthyl}]-carbamoyl-methyl\}$ -2-desoxy-1,4,6-tris-trimethylsilyl-D-glucose. (Bei Kontakt mit Wasser wird die Trimethylsilylestergruppe rasch verseift),
- 2-Acetamino-2-desoxy-3-O- $\{[L-1-(D-1-carbamoyl-3-trimethylsilyl-carboxy-propyl)-carbamoyl-\text{äthyl}]-carbamoylmethyl\}$ -1,4,6-tris-trimethylsilyl-D-glucose,
- 2-Acetamino-3-O- $\{D-1-[L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-propyl]-carbamoyl-\text{äthyl}\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Acetamino-3-O- $\{D-1-[L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-2'-hydroxy-propyl]-carbamoyl-\text{äthyl}\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Acetamino-3-O- $\{D-1-[L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-2'-(p-hydroxy-phenyl)-\text{äthyl}]-carbamoyl-\text{äthyl}\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Acetamino-3-O- $\{D-1-[L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-N,N-tetramethylen]-carbamoyl-\text{äthyl}\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Glykolylamino-3-O- $\{D-1-[L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-\text{äthyl}]-carbamoyl-\text{äthyl}\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Glykolylamino-3-O- $\{[L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-\text{äthyl}]-carbamoyl-methyl\}$ -2-desoxy-D-glucose.
- 2-(N-Methyl-acetamino)-3-O- $\{[L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-\text{äthyl}]-carbamoyl-methyl\}$ -2-desoxy-D-glucose.
- 2-(N-Methyl-acetamino)-3-O- $\{D-1-[L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-\text{äthyl}]-carbamoyl-\text{äthyl}\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \text{D-1-[L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-2'-phenyläthyl]-carbamoyl-äthyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \text{[L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-2'-(p-hydroxyphenyl)-äthyl]-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \text{[L-1-(D-1-[L-1-carboxy-äthyl]-carbamoyl-3-benzylcarboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl]-carbamoylmethyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \text{[L-1-(D-1,3-di-carboxy-propyl)-N-methyl-carbamoyl-äthyl]-carbamoylmethyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

Beispiel 34

In analoger Weise zu Beispiel 19 erhält man Influenza-Virus-Antigene vom Typ A/Victoria/3/75 gekuppelt an

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \text{[(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-methyl]-N-methyl-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Benzoylamino-3-O- $\left\{ \text{[(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-methyl]-N-methyl-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \text{[L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl]-N-äthyl-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \text{[L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-propyl]-N-methyl-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \text{[L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-propyl]-N-äthyl-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Benzamido-3-O- $\left\{ \text{[L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-propyl]-N-äthyl-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl} \right] \text{-N-propyl-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-N,N-pentamethylen} \right] \text{-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Benzoylamino-3-O- $\left\{ \left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-N,N-pentamethylen} \right] \text{-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-N-methyl-carbamoyl-äthyl} \right] \text{-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \text{D-1-} \left[\left(\text{D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl} \right) \text{-carbamoyl-methyl} \right] \text{-N-methyl-carbamoyl-äthyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Benzoylamino-3-O- $\left\{ \text{D-1-} \left[\left(\text{D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl} \right) \text{-carbamoyl-methyl} \right] \text{-N-methyl-carbamoyl-äthyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \text{D-1-} \left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl} \right] \text{-N-äthyl-carbamoyl-äthyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \text{D-1-} \left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-propyl} \right] \text{-N-methyl-carbamoyl-äthyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \text{D-1-} \left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-propyl} \right] \text{-N-äthyl-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Benzamido-3-O- $\left\{ \text{D-1-} \left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-propyl} \right] \text{-N-äthyl-carbamoyl-äthyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \text{D-1-} \left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl} \right] \text{-N-propyl-carbamoyl-äthyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{D-1-[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-N,N-pentamethylen}]\text{-carbamoyl-äthyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Benzoylamino-3-O- $\left\{D-1-[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-N,N-pentamethylen}]\text{-carbamoyl-äthyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{D-1-[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-N-methyl-carbamoyl-äthyl}]\text{-carbamoyl-äthyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-methyl-phenyl})\text{-carbamoyl-methyl}]\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Benzoylamino-3-O- $\left\{[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-methyl-phenyl})\text{-carbamoyl-methyl}]\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Benzamino-3-O- $\left\{[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-2-methyl-mercapto-äthyl}]\text{-carbamoyl-methyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Benzamino-3-O- $\left\{[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-2-chlor-äthyl}]\text{-carbamoyl-methyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{D-1-[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3,3-dicarboxy-propyl})\text{-carbamoyl-äthyl}]\text{-carbamoyl-äthyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-(β -Carbomethoxy-succinamido)-3-O- $\left\{[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-äthyl}]\text{-carbamoyl-methyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-(β -Carbomethoxy-succinamido)-3-O- $\left\{D-1-[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-äthyl}]\text{-carbamoyl-äthyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Benzamino-3-O- $\left\{[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-trimethylsilyl-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-äthyl}]\text{-carbamoyl-methyl}\right\}$ -2-desoxy-1,4,6-tris-trimethylsilyl-D-glucose. (Bei Kontakt mit Wasser wird die Trimethylsilylestergruppe rasch verseift),

- 2-Acetamino-2-desoxy-3-O- $\left\{ \left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-trimethylsilylcarboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl} \right] \text{-carbamoylmethyl} \right\}$ -1,4,6-tris-trimethylsilyl-D-glucose,
- 2-Acetamino-3-O- $\left\{ \text{D-1-[L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-propyl]-carbamoyl-äthyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Acetamino-3-O- $\left\{ \text{D-1-[L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-2'-hydroxy-propyl]-carbamoyl-äthyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Acetamino-3-O- $\left\{ \text{D-1-[L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-2'-(p-hydroxy-phenyl)-äthyl]-carbamoyl-äthyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Acetamino-3-O- $\left\{ \text{D-1-[L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-N,N-tetramethylen]-carbamoyl-äthyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Glykolylamino-3-O- $\left\{ \text{D-1-[L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl]-carbamoyl-äthyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Glykolylamino-3-O- $\left\{ \left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl} \right] \text{-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose.
- 2-(N-Methyl-acetamino)-3-O- $\left\{ \left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl} \right] \text{-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose.
- 2-(N-Methyl-acetamino)-3-O- $\left\{ \text{D-1-[L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl]-carbamoyl-äthyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Acetamino-3-O- $\left\{ \text{D-1-[L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-2'-phenyläthyl]-carbamoyl-äthyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-2'-(p-hydroxyphenyl)-äthyl} \right] \text{-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\text{L-1-(D-1-[L-1-carboxy-äthyl]-carbamoyl-3-benzylcarboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl} \right] \text{-carbamoylmethyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\text{L-1-(D-1,3-di-carboxy-propyl)-N-methyl-carbamoyl-äthyl} \right] \text{-carbamoylmethyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose

Beispiel 35

In analoger Weise zu Beispiel 21 erhält man Tetanustoxoid gekuppelt an

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\text{(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-methyl} \right] \text{-N-methyl-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Benzoylamino-3-O- $\left\{ \left[\text{(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-methyl} \right] \text{-N-methyl-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl} \right] \text{-N-äthyl-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-propyl} \right] \text{-N-methyl-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-propyl} \right] \text{-N-äthyl-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Benzamido-3-O- $\left\{ \left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-propyl} \right] \text{-N-äthyl-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl} \right] \text{-N-propyl-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-N,N-pentamethylen} \right] \text{-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Benzoylamino-3-O- $\left\{ \left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-N,N-pentamethylen} \right] \text{-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-N-methyl-carbamoyl-äthyl} \right] \text{-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

- 2-Acetamino-3-O- $\left\{D-1-\left[(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-methyl}\right]\text{-N-methyl-carbamoyl-äthyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Benzoylamino-3-O- $\left\{D-1-\left[(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-methyl}\right]\text{-N-methyl-carbamoyl-äthyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Acetamino-3-O- $\left\{D-1-\left[L-1-\left(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl}\right)\text{-carbamoyl-äthyl}\right]\text{-N-äthyl-carbamoyl-äthyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Acetamino-3-O- $\left\{D-1-\left[L-1-\left(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl}\right)\text{-carbamoyl-propyl}\right]\text{-N-methyl-carbamoyl-äthyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Acetamino-3-O- $\left\{D-1-\left[L-1-\left(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl}\right)\text{-carbamoyl-propyl}\right]\text{-N-äthyl-carbamoyl-methyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Benzamido-3-O- $\left\{D-1-\left[L-1-\left(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl}\right)\text{-carbamoyl-propyl}\right]\text{-N-äthyl-carbamoyl-äthyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Acetamino-3-O- $\left\{D-1-\left[L-1-\left(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl}\right)\text{-carbamoyl-äthyl}\right]\text{-N-propyl-carbamoyl-äthyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Acetamino-3-O- $\left\{D-1-\left[L-1-\left(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl}\right)\text{-carbamoyl-N,N-pentamethylen}\right]\text{-carbamoyl-äthyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Benzoylamino-3-O- $\left\{D-1-\left[L-1-\left(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl}\right)\text{-carbamoyl-N,N-pentamethylen}\right]\text{-carbamoyl-äthyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Acetamino-3-O- $\left\{D-1-\left[L-1-\left(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl}\right)\text{-N-methyl-carbamoyl-äthyl}\right]\text{-carbamoyl-äthyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Acetamino-3-O- $\left\{L-1-\left(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-methyl-phenyl}\right)\text{-carbamoyl-methyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Benzoylamino-3-O- $\left\{L-1-\left(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-methyl-phenyl}\right)\text{-carbamoyl-methyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

- 2-Benzamino-3-O- $\left\{ \left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-2-methyl-mercapto-äthyl} \right] \text{-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Benzamino-3-O- $\left\{ \left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-2-chloräthyl} \right] \text{-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\text{D-1-[L-1-(D-1-carbamoyl-3,3-dicarboxy-propyl)-carbamoyläthyl]} \right] \text{-carbamoyl-äthyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-(β -Carbomethoxy-succinamido)-3-O- $\left\{ \left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl} \right] \text{-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-(β -Carbomethoxy-succinamido)-3-O- $\left\{ \left[\text{D-1-[L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl]} \right] \text{-carbamoyl-äthyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Benzamino-3-O- $\left\{ \left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-trimethylsilyl-carboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl} \right] \text{-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-1,4,6-tris-trimethylsilyl-D-glucose. (Bei Kontakt mit Wasser wird die Trimethylsilylestergruppe rasch verseift),
- 2-Acetamino-2-desoxy-3-O- $\left\{ \left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-trimethylsilylcarboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl} \right] \text{-carbamoylmethyl} \right\}$ -1,4,6-tris-trimethylsilyl-D-glucose,
- 2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\text{D-1-[L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-propyl]} \right] \text{-carbamoyl-äthyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\text{D-1-[L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-2'-hydroxy-propyl]} \right] \text{-carbamoyl-äthyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\text{D-1-[L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-2'-(p-hydroxy-phenyl)-äthyl]} \right] \text{-carbamoyl-äthyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

- 2-Acetamino-3-O- $\left\{D-1-[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-N,N-tetramethylen}]\text{-carbamoyl-äthyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Glykolylamino-3-O- $\left\{D-1-[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-äthyl}]\text{-carbamoyl-äthyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Glykolylamino-3-O- $\left\{[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-äthyl}]\text{-carbamoyl-methyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.
- 2-(N-Methyl-acetamino)-3-O- $\left\{[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-äthyl}]\text{-carbamoyl-methyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.
- 2-(N-Methyl-acetamino)-3-O- $\left\{D-1-[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-äthyl}]\text{-carbamoyl-äthyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Acetamino-3-O- $\left\{D-1-[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-2'-phenyläthyl}]\text{-carbamoyl-äthyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Acetamino-3-O- $\left\{[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-2'-(p-hydroxyphenyl)}]\text{-carbamoyl-methyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Acetamino-3-O- $\left\{[L-1-(D-1-[L-1\text{-carboxy-äthyl}]\text{-carbamoyl-3-benzylcarboxy-propyl})\text{-carbamoyl-äthyl}]\text{-carbamoylmethyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Acetamino-3-O- $\left\{[L-1-(D-1,3\text{-di-carboxy-propyl})\text{-N-methyl-carbamoyl-äthyl}]\text{-carbamoylmethyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

Beispiel 36

In analoger Weise zu Beispiel 23 erhält man Cholera-toxoid aus *Vibrio cholerae* gekuppelt an

- 2-Acetamino-3-O- $\left\{[(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-methyl}]\text{-N-methyl-carbamoyl-methyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Benzoylamino-3-O- $\left\{[(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-methyl}]\text{-N-methyl-carbamoyl-methyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-0- $\{$ [L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-
carbamoyl-äthyl]-N-äthyl-carbamoyl-methyl $\}$ -2-desoxy-D-
glucose,

2-Acetamino-3-0- $\{$ [L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-
carbamoyl-propyl]-N-methyl-carbamoyl-methyl $\}$ -2-desoxy-D-
glucose,

2-Acetamino-3-0- $\{$ [L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-
carbamoyl-propyl]-N-äthyl-carbamoyl-methyl $\}$ -2-desoxy-D-
glucose,

2-Benzamido-3-0- $\{$ [L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-
carbamoyl-propyl]-N-äthyl-carbamoyl-methyl $\}$ -2-desoxy-D-
glucose.

2-Acetamino-3-0- $\{$ [L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-
carbamoyl-äthyl]-N-propyl-carbamoyl-methyl $\}$ -2-desoxy-D-
glucose,

2-Acetamino-3-0- $\{$ [L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-
carbamoyl-N,N-pentamethylen]-carbamoyl-methyl $\}$ -2-desoxy-
D-glucose,

2-Benzoylamino-3-0- $\{$ [L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-
carbamoyl-N,N-pentamethylen]-carbamoyl-methyl $\}$ -2-desoxy-
D-glucose,

2-Acetamino-3-0- $\{$ [L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-N-
methyl-carbamoyl-äthyl]-carbamoyl-methyl $\}$ -2-desoxy-D-glu-
cose,

2-Acetamino-3-0- $\{$ D-1-[(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-
carbamoyl-methyl]-N-methyl-carbamoyl-äthyl $\}$ -2-desoxy-D-
glucose,

2-Benzoylamino-3-0- $\{$ D-1-[(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-
carbamoyl-methyl]-N-methyl-carbamoyl-äthyl $\}$ -2-desoxy-D-
glucose,

2-Acetamino-3-0- $\{$ D-1-[L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-
carbamoyl-äthyl]-N-äthyl-carbamoyl-äthyl $\}$ -2-desoxy-D-glu-
cose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{D-1-[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-propyl}]-N\text{-methyl-carbamoyl-äthyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{D-1-[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-propyl}]-N\text{-äthyl-carbamoyl-methyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Benzamido-3-O- $\left\{D-1-[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-propyl}]-N\text{-äthyl-carbamoyl-äthyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{D-1-[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-äthyl}]-N\text{-propyl-carbamoyl-äthyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{D-1-[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-N,N-pentamethylen}]-\text{carbamoyl-äthyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Benzoylamino-3-O- $\left\{D-1-[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-N,N-pentamethylen}]-\text{carbamoyl-äthyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{D-1-[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-N-methyl-carbamoyl-äthyl}]-\text{carbamoyl-äthyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-methyl-phenyl})\text{-carbamoyl-methyl}]\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Benzoylamino-3-O- $\left\{[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-methyl-phenyl})\text{-carbamoyl-methyl}]\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Benzamino-3-O- $\left\{[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-2-methyl-mercapto-äthyl}]-\text{carbamoyl-methyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Benzamino-3-O- $\left\{[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-2-chloräthyl}]-\text{carbamoyl-methyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{D-1-[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3,3-dicarboxy-propyl})\text{-carbamoyl-äthyl}]-\text{carbamoyl-äthyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-(β -Carbomethoxy-succinamido)-3-O- $\{$ [L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl]-carbamoyl-methyl $\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-(β -Carbomethoxy-succinamido)-3'-O- $\{$ D-1-[L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl]-carbamoyl-äthyl $\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Benzamino-3-O- $\{$ [L-1-(D-1-carbamoyl-3-trimethylsilyl-carboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl]-carbamoyl-methyl $\}$ -2-desoxy-1,4,6-tris-trimethylsilyl-D-glucose. (Bei Kontakt mit Wasser wird die Trimethylsilylestergruppe rasch verseift),

2-Acetamino-2-desoxy-3-O- $\{$ [L-1-(D-1-carbamoyl-3-trimethylsilylcarboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl]-carbamoylmethyl $\}$ -1,4,6-tris-trimethylsilyl-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\{$ D-1-[L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-propyl]-carbamoyl-äthyl $\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\{$ D-1-[L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-2'-hydroxy-propyl]-carbamoyl-äthyl $\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\{$ D-1-[L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-2'-(p-hydroxy-phenyl)-äthyl]-carbamoyl-äthyl $\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\{$ D-1-[L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-N,N-tetramethylen]-carbamoyl-äthyl $\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Glykolylamino-3-O- $\{$ D-1-[L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl]-carbamoyl-äthyl $\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Glykolylamino-3-O- $\{$ [L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl]-carbamoyl-methyl $\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-(N-Methyl-acetamino)-3-O- $\{$ [L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl]-carbamoyl-methyl $\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-(N-Methyl-acetamino)-3-O- $\{$ D-1-[L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl]-carbamoyl-äthyl $\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \text{D-1-[L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-2'-phenyläthyl]-carbamoyl-äthyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
 2-Acetamino-3-O- $\left\{ \text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-2'-(p-hydroxyphenyl)-äthyl]-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
 2-Acetamino-3-O- $\left\{ \text{L-1-(D-1-[L-1-carboxy-äthyl]-carbamoyl-3-benzylcarboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl]-carbamoylmethyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
 2-Acetamino-3-O- $\left\{ \text{L-1-(D-1,3-di-carboxy-propyl)-N-methyl-carbamoyl-äthyl]-carbamoylmethyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

Beispiel 37

In analoger Weise zu Beispiel 25 erhält man ein synthetisches Eicosapeptid, das mit der C-terminalen Sequenz des humanen Choriongonadotropin identisch ist, gekuppelt an
 2-Acetamino-3-O- $\left\{ \text{(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-methyl}-\text{N-methyl-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
 2-Benzoylamino-3-O- $\left\{ \text{(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-methyl}-\text{N-methyl-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
 2-Acetamino-3-O- $\left\{ \text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl}-\text{N-äthyl-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
 2-Acetamino-3-O- $\left\{ \text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-propyl}-\text{N-methyl-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
 2-Acetamino-3-O- $\left\{ \text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-propyl}-\text{N-äthyl-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
 2-Benzamido-3-O- $\left\{ \text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-propyl}-\text{N-äthyl-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose.
 2-Acetamino-3-O- $\left\{ \text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl}-\text{N-propyl-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-} \right. \right.$
 $\left. \text{carbamoyl-N,N-pentamethylen} \right] \text{-carbamoyl-methyl} \left. \right\}$ -2-desoxy-
 D-glucose,

2-Benzoylamino-3-O- $\left\{ \left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-} \right. \right.$
 $\left. \text{carbamoyl-N,N-pentamethylen} \right] \text{-carbamoyl-methyl} \left. \right\}$ -2-desoxy-
 D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-N-} \right. \right.$
 $\left. \text{methyl-carbamoyl-äthyl} \right] \text{-carbamoyl-methyl} \left. \right\}$ -2-desoxy-D-glu-
 cose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \text{D-1-} \left[\left(\text{D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl} \right) \text{-} \right. \right.$
 $\left. \text{carbamoyl-methyl} \right] \text{-N-methyl-carbamoyl-äthyl} \left. \right\}$ -2-desoxy-D-
 glucose,

2-Benzoylamino-3-O- $\left\{ \text{D-1-} \left[\left(\text{D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl} \right) \text{-} \right. \right.$
 $\left. \text{carbamoyl-methyl} \right] \text{-N-methyl-carbamoyl-äthyl} \left. \right\}$ -2-desoxy-D-
 glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \text{D-1-} \left[\left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-} \right. \right. \right.$
 $\left. \left. \text{carbamoyl-äthyl} \right] \text{-N-äthyl-carbamoyl-äthyl} \left. \right\}$ -2-desoxy-D-glu-
 cose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \text{D-1-} \left[\left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-} \right. \right. \right.$
 $\left. \left. \text{carbamoyl-propyl} \right] \text{-N-methyl-carbamoyl-äthyl} \left. \right\}$ -2-desoxy-D-
 glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \text{D-1-} \left[\left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-} \right. \right. \right.$
 $\left. \left. \text{carbamoyl-propyl} \right] \text{-N-äthyl-carbamoyl-methyl} \left. \right\}$ -2-desoxy-D-
 glucose,

2-Benzamido-3-O- $\left\{ \text{D-1-} \left[\left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-} \right. \right. \right.$
 $\left. \left. \text{carbamoyl-propyl} \right] \text{-N-äthyl-carbamoyl-äthyl} \left. \right\}$ -2-desoxy-D-glu-
 cose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \text{D-1-} \left[\left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-} \right. \right. \right.$
 $\left. \left. \text{carbamoyl-äthyl} \right] \text{-N-propyl-carbamoyl-äthyl} \left. \right\}$ -2-desoxy-D-glu-
 cose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \text{D-1-} \left[\left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-} \right. \right. \right.$
 $\left. \left. \text{carbamoyl-N,N-pentamethylen} \right] \text{-carbamoyl-äthyl} \left. \right\}$ -2-desoxy-D-
 glucose,

2-Benzoylamino-3-O- $\left\{ \text{D-1-} \left[\left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-pro-} \right. \right. \right.$

- pyl)-carbamoyl-N,N-pentamethylen]-carbamoyl-äthyl}-2-desoxy-D-glucose,
- 2-Acetamino-3-O- $\left\{ \text{D-1-[L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-N-methyl-carbamoyl-äthyl]-carbamoyl-äthyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Acetamino-3-O- $\left\{ \text{[L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-methyl-phenyl)-carbamoyl-methyl]} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Benzoylamino-3-O- $\left\{ \text{[L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-methyl-phenyl)-carbamoyl-methyl]} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Benzamino-3-O- $\left\{ \text{[L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-2-methyl-mercapto-äthyl]-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Benzamino-3-O- $\left\{ \text{[L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-2-chloräthyl]-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Acetamino-3-O- $\left\{ \text{D-1-[L-1-(D-1-carbamoyl-3,3-dicarboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl]-carbamoyl-äthyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-(β -Carbomethoxy-succinamido)-3-O- $\left\{ \text{[L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl]-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-(β -Carbomethoxy-succinamido)-3-O- $\left\{ \text{D-1-[L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl]-carbamoyl-äthyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Benzamino-3-O- $\left\{ \text{[L-1-(D-1-carbamoyl-3-trimethylsilyl-carboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl]-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-1,4,6-tris-trimethylsilyl-D-glucose. (Bei Kontakt mit Wasser wird die Trimethylsilylestergruppe rasch verseift),
- 2-Acetamino-2-desoxy-3-O- $\left\{ \text{[L-1-(D-1-carbamoyl-3-trimethylsilyl-carboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl]-carbamoyl-methyl} \right\}$ -1,4,6-tris-trimethylsilyl-D-glucose,
- 2-Acetamino-3-O- $\left\{ \text{D-1-[L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-propyl]-carbamoyl-äthyl} \right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{D-1-[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-2'-hydroxy-propyl}]\text{-carbamoyl-äthyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{D-1-[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-2'-(p-hydroxy-phenyl)-äthyl}]\text{-carbamoyl-äthyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{D-1-[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-N,N-tetramethylen}]\text{-carbamoyl-äthyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Glykolylamino-3-O- $\left\{D-1-[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-äthyl}]\text{-carbamoyl-äthyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Glykolylamino-3-O- $\left\{[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-äthyl}]\text{-carbamoyl-methyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-(N-Methyl-acetamino)-3-O- $\left\{[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-äthyl}]\text{-carbamoyl-methyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

2-(N-Methyl-acetamino)-3-O- $\left\{D-1-[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-äthyl}]\text{-carbamoyl-äthyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{D-1-[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-2'-phenyläthyl}]\text{-carbamoyl-äthyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-2'-(p-hydroxyphenyl)-äthyl}]\text{-carbamoyl-methyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{[L-1-(D-1-[L-1\text{-carboxy-äthyl}]\text{-carbamoyl-3-benzylcarboxy-propyl})\text{-carbamoyl-äthyl}]\text{-carbamoylmethyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{[L-1-(D-1,3\text{-di-carboxy-propyl})\text{-N-methyl-carbamoyl-äthyl}]\text{-carbamoylmethyl}\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

Verschiedene der oben erwähnten Muramylpeptide bzw. ihre mit Spacern gekuppelte Formen sind neu. Sie lassen sich z.B. wie in den folgenden Beispielen beschreiben erhalten:

Beispiel 38

Eine Lösung von 3,4 g Benzyl-2-acetamino-3-O- $\{D-1-[L-1-[D-1-carbamoyl-3-(L-1-carboxy-\text{äthyl-carbamoyl})-propyl]-carbamoyl-\text{äthyl}]\}-2-desoxy-\alpha-D-glucopyranosid-benzylester$ in 100 ml Methanol/destilliertem Wasser 2/1 wird in Gegenwart von 0,3 g 10% Palladium auf Kohle bei Normaldruck und 45°C während 24 Stunden hydriert. Man filtriert den Katalysator ab und dampft das Filtrat ein. Der Rückstand wird in 40 ml Wasser gelöst und diese Lösung 3-mal mit je 40 ml Wasser gesättigtem sec. Butanol extrahiert. Die organischen Phasen werden noch 3-mal mit je 40 ml mit sec. Butanol gesättigtem Wasser gewaschen. Die wässrigen Lösungen werden vereinigt, eingedampft, der Rückstand in wenig destilliertem Wasser gelöst und gefriergetrocknet. Man erhält so die 2-Acetamino-3-O- $\{D-1-[L-1-[D-1-carbamoyl-3-(L-1-carboxy-\text{äthyl-carbamoyl})-propyl]-carbamoyl-\text{äthyl}]\}-2-desoxy-D-glucose$ als weisses Pulver vom $[\alpha]_D^{20} = +9^\circ \pm 1^\circ$ (dest. Wasser, c = 1,090).

Das verwendete Ausgangsmaterial wird auf dem folgenden Weg hergestellt:

Eine Lösung von 6,1 g Benzyl-2-acetamino-3-O- $\{D-1-[L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxypropyl)-carbamoyl-\text{äthyl}]-carbamoyl-\text{äthyl}\}-2-desoxy-\alpha-D-glucopyranosid-monohydrat$ und 3,5 g L-Alaninbenzylester-p-tolulsulfonat in 30 ml N,N-Dimethylformamid wird mit 1,4 ml Triäthylamin, 1,1 g N-Hydroxy-succinimid und 2,3 g Dicyclohexylcarbodiimid versetzt und 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das auskristallisierte Dicyclohexylharnstoff wird abgesaugt und mit 10 ml N,N-Dimethylformamid gewaschen und das Filtrat zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 100 ml Wasser suspendiert, 1 Stunden bei 0°C gerührt, das Unlösliche abgesaugt, mit wenig Eiswasser gewaschen und getrocknet. Das Produkt wird noch in Methanol gelöst, mit der zwei-

fachen Menge Essigester gefällt, abgesaugt, mit wenig Essigester gewaschen und getrocknet: $[\alpha]_D^{20} = +72^\circ \pm 1^\circ$ (Methanol, $c = 0,998$).

In analoger Weise erhält man ausgehend von Benzyl-2-acetamino-3-O- $\{[L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxypropyl)-carbamoyl-äthyl]-carbamoyl-methyl\}$ -2-desoxy- α -D-glucopyranosid die 2-Acetamino-3-O- $\{[L-1-(D-1-carbamoyl-3-(L-1-carboxy-äthyl-carbamoyl)-propyl]-carbamoyl-äthyl\}$ -carbamoyl-methyl $\}$ -2-desoxy-D-glucose.

Ausgehend von Benzyl-3-O- $\{D-1-[L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl]-carbamoyl-äthyl\}$ -2-desoxy-2-propionamino- α -D-glucopyranosid und Glycinbenzylester-p-toluolsulfonat wird die 3-O- $\{D-1-[L-1-[D-1-Carbamoyl-3-(carboxy-methyl-carbamoyl)-propyl]-carbamoyl-äthyl\}-carbamoyl-äthyl\}$ -2-desoxy-2-propionamino-D-glucose hergestellt.

Analog werden hergestellt:

2-Acetamino-3-O- $\{[L-1-[D-1-carbamoyl-3-(carboxy-methyl-carbamoyl)-propyl]-carbamoyl-äthyl\}-carbamoyl-methyl\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Butyroylamino-3-O- $\{D-1-[L-1-[D-1-carbamoyl-3-(L-1-carboxy-äthyl-carbamoyl)-propyl]-carbamoyl-äthyl\}-carbamoyl-äthyl\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Butyroylamino-3-O- $\{[L-1-[D-1-carbamoyl-3-(L-1-carboxy-äthyl-carbamoyl)-propyl]-carbamoyl-äthyl\}-carbamoyl-methyl\}$ -2-desoxy-D-glucose,

3-O- $\{[L-1-[D-1-Carbamoyl-3-(carboxy-methyl-carbamoyl)-propyl]-carbamoyl-äthyl\}-carbamoyl-methyl\}$ -2-desoxy-2-propionamino-D-glucose,

2-iso-Butyroylamino-3-O- $\{[L-1-[D-1-carbamoyl-3-(L-1-carboxy-äthyl-carbamoyl)-propyl]-carbamoyl-propyl\}-carbamoyl-methyl\}$ -2-desoxy-D-glucose,

- 2-iso-Butyroylamino-3-O- $\left\{ \underline{D}$ -1- $\left\{ \underline{L}$ -1- $\left[\underline{D}$ -1-carbamoyl-3- $\left(\underline{L}$ -1-carboxy-äthyl-carbamoyl $\right)$ -propyl $\right]$ -carbamoyl-propyl $\right\}$ -carbamoyl-äthyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-iso-Butyroylamino-3-O- $\left\{ \left\{ \underline{L}$ -1- $\left[\underline{D}$ -1-carbamoyl-3- $\left(\underline{L}$ -1-carboxy-äthyl-carbamoyl $\right)$ -propyl $\right]$ -carbamoyl-2-methylpropyl $\right\}$ -carbamoyl-methyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-iso-Butyroylamino-3-O- $\left\{ \underline{D}$ -1- $\left\{ \underline{L}$ -1- $\left[\underline{D}$ -1-carbamoyl-3- $\left(\underline{L}$ -1-carboxy-äthyl-carbamoyl $\right)$ -propyl $\right]$ -carbamoyl-2-methylpropyl $\right\}$ -carbamoyl-äthyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-iso-Butyroylamino-3-O- $\left\{ \left\{ \underline{L}$ -1- $\left[\underline{D}$ -1-carbamoyl-3- $\left(\text{carboxy-methyl-carbamoyl} \right)$ -propyl $\right]$ -carbamoyl-äthyl $\right\}$ -carbamoyl-methyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-iso-Butyroylamino-3-O- $\left\{ \left\{ \underline{L}$ -1- $\left[\underline{D}$ -1-carbamoyl-3- $\left(\text{carboxy-methyl-carbamoyl} \right)$ -propyl $\right]$ -carbamoyl-äthyl $\right\}$ -carbamoyl-methyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-iso-Butyroylamino-3-O- $\left\{ \underline{D}$ -1- $\left\{ \underline{L}$ -1- $\left[\underline{D}$ -1-carbamoyl-3- $\left(\text{carboxy-methyl-carbamoyl} \right)$ -propyl $\right]$ -carbamoyl-äthyl $\right\}$ -carbamoyl-äthyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-iso-Butyroylamino-3-O- $\left\{ \left\{ \underline{L}$ -1- $\left[\underline{D}$ -1-carbamoyl-3- $\left(\underline{L}$ -1-carboxy-äthyl-carbamoyl $\right)$ -propyl $\right]$ -carbamoyl-äthyl $\right\}$ -carbamoyl-methyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-iso-Butyroylamino-3-O- $\left\{ \underline{D}$ -1- $\left\{ \underline{L}$ -1- $\left[\underline{D}$ -1-carbamoyl-3- $\left(\underline{L}$ -1-carboxy-äthyl-carbamoyl $\right)$ -propyl $\right]$ -carbamoyl-äthyl $\right\}$ -carbamoyl-äthyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-iso-Butyroylamino-3-O- $\left\{ \left\{ \underline{L}$ -1- $\left[\underline{D}$ -1-carbamoyl-3- $\left(\underline{L}$ -1-carboxy-propyl-carbamoyl $\right)$ -propyl $\right]$ -carbamoyl-äthyl $\right\}$ -carbamoyl-methyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left\{ \underline{L}$ -1- $\left[\underline{D}$ -1-carbamoyl-3- $\left(\text{carboxy-methyl-carbamoyl} \right)$ -propyl $\right]$ -carbamoyl-2-methylpropyl $\right\}$ -carbamoyl-methyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Acetamino-3-O- $\left\{ \underline{D}$ -1- $\left\{ \underline{L}$ -1- $\left[\underline{D}$ -1-carbamoyl-3- $\left(\text{carboxy-methyl-carbamoyl} \right)$ -propyl $\right]$ -carbamoyl-2-methylpropyl $\right\}$ -carbamoyl-äthyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\{\{\underline{L}-1-[D-1-carbamoyl-3-(L-1-carboxy-äthyl-carbamoyl)-propyl]-carbamoyl-2-methylpropyl\}$ -carbamoyl-methyl $\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\{\underline{D}-1-\{\underline{L}-1-[D-1-carbamoyl-3-(L-1-carboxy-äthyl-carbamoyl)-propyl]-carbamoyl-2-methylpropyl\}$ -carbamoyl-äthyl $\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\{\{\underline{L}-1-[D-1-carbamoyl-3-(L-1-carboxy-propyl-carbamoyl)-propyl]-carbamoyl-2-methyl-propyl\}$ -carbamoyl-methyl $\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Butyroylamino-3-O- $\{\{\underline{L}-1-[D-1-carbamoyl-3-(L-1-carboxy-butyl-carbamoyl)-propyl]-carbamoyl-äthyl\}$ -carbamoyl-methyl $\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\{\underline{D}-1-\{\underline{L}-1-[D-1-carbamoyl-3-(L-1-carboxy-äthyl-carbamoyl)-propyl]-carbamoyl-propyl\}$ -carbamoyl-äthyl $\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\{\{\underline{L}-1-[D-1-carbamoyl-3-(L-1-carboxy-äthyl-carbamoyl)-propyl]-carbamoyl-propyl\}$ -carbamoyl-methyl $\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\{\underline{D}-1-\{\underline{L}-1-[D-1-carbamoyl-3-(carboxy-methyl-carbamoyl)-propyl]-carbamoyl-propyl\}$ -carbamoyl-äthyl $\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\{\{\underline{L}-1-[D-1-carbamoyl-3-(carboxy-methyl-carbamoyl)-propyl]-carbamoyl-propyl\}$ -carbamoyl-methyl $\}$ -2-desoxy-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\{\{\underline{L}-1-[D-1-carbamoyl-3-(L-1-carboxy-propyl-carbamoyl)-propyl]-carbamoyl-äthyl\}$ -carbamoyl-methyl $\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\{\underline{D}-1-\{\underline{L}-1-[D-1-carbamoyl-3-(L-1-carboxy-propyl-carbamoyl)-propyl]-carbamoyl-äthyl\}$ -carbamoyl-äthyl $\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\{\{\underline{L}-1-[D-1-carbamoyl-3-(L-1-carboxy-2-methylpropyl-carbamoyl)-propyl]-carbamoyl-äthyl\}$ -carbamoyl-methyl $\}$ -2-desoxy-D-glucose,

- 2-Acetamino-3-O- $\{\underline{D}$ -1- $\{\underline{L}$ -1-[\underline{D} -1-carbamoyl-3-(\underline{L} -1-carboxy-2-methyl-propyl-carbamoyl)-propyl]-carbamoyl-äthyl $\}$ -carbamoyl-äthyl $\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Acetamono-3-O- $\{\{\underline{L}$ -1-[\underline{D} -1-carbamoyl-3-(\underline{L} -1-carboxy-butyl-carbamoyl)-propyl]-carbamoyl-äthyl $\}$ -carbamoyl-methyl $\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Butyroylamino-3-O- $\{\{\underline{L}$ -1-[\underline{D} -1-carbamoyl-3-(carboxy-methyl-carbamoyl)-propyl]-carbamoyl-äthyl $\}$ -carbamoyl-methyl $\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Butyroylamino-3-O- $\{\underline{D}$ -1- $\{\underline{L}$ -1-[\underline{D} -1-carbamoyl-3-(\underline{L} -1-carboxy-propyl-carbamoyl)-propyl]-carbamoyl-äthyl $\}$ -carbamoyl-äthyl $\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Butyroylamino-3-O- $\{\{\underline{L}$ -1-[\underline{D} -1-carbamoyl-3-(\underline{L} -1-carboxy-propyl-carbamoyl)-propyl]-carbamoyl-äthyl $\}$ -carbamoyl-methyl $\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Butyroylamino-3-O- $\{\underline{D}$ -1- $\{\underline{L}$ -1-[\underline{D} -1-carbamoyl-3-(\underline{L} -1-carboxy-2-methyl-propyl-carbamoyl)-propyl]-carbamoyl-äthyl $\}$ -carbamoyl-äthyl $\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Butyroylamino-3-O- $\{\{\underline{L}$ -1-[\underline{D} -1-carbamoyl-3-(\underline{L} -1-carboxy-2-methyl-propyl-carbamoyl)-propyl]-carbamoyl-äthyl $\}$ -carbamoyl-methyl $\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Benzoylamino-3-O- $\{\{\underline{L}$ -1-[\underline{D} -1-carbamoyl-3-(\underline{L} -1-carboxy-äthyl-carbamoyl)-propyl]-carbamoyl-äthyl $\}$ -carbamoyl-methyl $\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Benzoylamino-3-O- $\{\underline{D}$ -1- $\{\underline{L}$ -1-[\underline{D} -1-carbamoyl-3-(carboxy-methyl-carbamoyl)-propyl]-carbamoyl-äthyl $\}$ -carbamoyl-äthyl $\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Benzoylamino-3-O- $\{\{\underline{L}$ -1-[\underline{D} -1-carbamoyl-3-(\underline{L} -1-carboxy-äthyl-carbamoyl)-propyl]-carbamoyl-propyl $\}$ -carbamoyl-methyl $\}$ -2-desoxy-D-glucose,
- 2-Benzoylamino-3-O- $\{\underline{D}$ -1- $\{\underline{L}$ -1-[\underline{D} -1-carbamoyl-3-(carboxy-methyl-carbamoyl)-propyl]-carbamoyl-propyl $\}$ -carbamoyl-äthyl $\}$ -2-desoxy-D-glucose,

- 2-Acetamino-3-0- $\{\{\underline{L}-1-[\underline{D}-1-carbamoyl-3-(L-1-carboxy-äthyl-carbamoyl)-propyl]-carbamoyl-N,N-tetramethylen $\}$ -carbamoyl-methyl $\}$ -2-desoxy-D-glucose,$
- 2-Acetamino-3-0- $\{\underline{D}-1- $\{\underline{L}-1-[\underline{D}-1-carbamoyl-3-(L-1-carboxy-äthyl-carbamoyl)-propyl]-carbamoyl-N,N-tetramethylen $\}$ -carbamoyl-äthyl $\}$ -2-desoxy-D-glucose,$$
- 2-Acetamino-3-0- $\{\{\underline{L}-1-[\underline{D}-1-carbamoyl-3-(carboxy-methyl-carbamoyl)-propyl]-carbamoyl-N,N-tetramethylen $\}$ -carbamoyl-methyl $\}$ -2-desoxy-D-glucose,$
- 2-Acetamino-3-0- $\{\underline{D}-1- $\{\underline{L}-1-[\underline{D}-1-carbamoyl-3-(carboxy-methyl-carbamoyl)-propyl]-carbamoyl-N,N-tetramethylen $\}$ -carbamoyl-äthyl $\}$ -2-desoxy-D-glucose,$$
- 2-Acetamino-3-0- $\{\{\underline{L}-1-[\underline{D}-1-carbamoyl-3-(L-1-carboxy-äthyl-carbamoyl)-propyl]-carbamoyl-2-hydroxy-äthyl $\}$ -carbamoyl-methyl $\}$ -2-desoxy-D-glucose,$
- 2-Acetamino-3-0- $\{\underline{D}-1- $\{\underline{L}-1-[\underline{D}-1-carbamoyl-3-(L-1-carboxy-äthyl-carbamoyl)-propyl]-carbamoyl-2-hydroxy-äthyl $\}$ -carbamoyl-äthyl $\}$ -2-desoxy-D-glucose,$$
- 2-Benzoylamino-3-0- $\{\{\underline{L}-1-[\underline{D}-1-carbamoyl-3-(L-1-carboxy-äthyl-carbamoyl)-propyl]-carbamoyl-2-hydroxy-äthyl $\}$ -carbamoyl-methyl $\}$ -2-desoxy-D-glucose,$
- 2-Benzoylamino-3-0- $\{\underline{D}-1- $\{\underline{L}-1-[\underline{D}-1-carbamoyl-3-(L-1-carboxy-äthyl-carbamoyl)-propyl]-carbamoyl-2-hydroxy-äthyl $\}$ -carbamoyl-äthyl $\}$ -2-desoxy-D-glucose,$$
- 2-Acetamino-3-0- $\{\{\underline{L}-1-[\underline{D}-1-carbamoyl-3-(L-1-carboxy-methyl-carbamoyl-propyl)-carbamoyl-methyl $\}$ -carbamoyl-methyl $\}$ -2-desoxy-D-glucose,$
- 2-Acetamino-3-0- $\{\underline{D}-1- $\{\underline{L}-1-[\underline{D}-1-carbamoyl-3-(L-carboxy-methyl-carbamoyl)-propyl]-carbamoyl-methyl $\}$ -carbamoyl-äthyl $\}$ -2-desoxy-D-glucose,$$
- 2-Acetamino-3-0- $\{\{\underline{L}-1-[\underline{D}-1-carbamoyl-3-(L-1-carboxy-methyl-carbamoyl)-propyl]-carbamoyl-methyl $\}$ -carbamoyl-methyl $\}$ -2-desoxy-D-glucose,$

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \underline{D}$ -1- $\left\{ \underline{L}$ -1- $\left[\underline{D}$ -1-carbamoyl-3-(\underline{L} -1-carboxy-methyl-carbamoyl)-propyl]-carbamoyl-methyl $\right\}$ -carbamoyl-äthyl-2-desoxy-D-glucose,

2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left\{ \underline{L}$ -1- $\left[\underline{D}$ -1-carbamoyl-3-(\underline{L} -1-carboxy-methyl-carbamoyl)-propyl]-carbamoyl-methyl $\right\}$ -carbamoyl-methyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose.

Beispiel 39

Eine Lösung von 4,2 g Benzyl-2-acetamino-3-O- $\left\{ \left\{ \underline{L}$ -1- $\left[\underline{D}$ -1-carbamoyl-3-(\underline{L} -5-benzyloxycarbonylamino-5-carbamoyl-pentyl-carbamoyl)-propyl]-carbamoyl-äthyl $\right\}$ -carbamoyl-methyl $\right\}$ -2-desoxy- α -D-glucopyranosid in 100 ml Methanol/Wasser 2/1 wird in Gegenwart von 0,5 10% Palladium/Kohle bei Normaldruck und Raumtemperatur hydriert. Dabei wird das pH des Reaktionsgemisches durch Zugabe von 1n-Salzsäure bei pH 6 gehalten. Nach beendeter Wasserstoffaufnahme filtriert man vom Katalysator ab und dampft das Filtrat zur Trockne ein. Der Rückstand wird in wenig destilliertem Wasser gelöst und gefriergetrocknet. Man erhält so die 2-Acetamino-3-O- $\left\{ \left\{ \underline{L}$ -1- $\left[\underline{D}$ -1-carbamoyl-3-(\underline{L} -5-amino-5-carbamoyl-pentyl-carbamoyl)-propyl]-carbamoyl-äthyl $\right\}$ -carbamoyl-methyl $\right\}$ -2-desoxy-D-glucose-hydrochlorid als weisses Pulver.

Das verwendete Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden:

Eine Lösung von 15 g α -Carbobenzoxy- ξ -t-butoxycarbonyl-L-lysin-methylester in 100 ml einer gesättigten methanolischen Ammoniaklösung wird 48 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen und zur Trockne eingedampft. Das Produkt, α -Carbobenzoyl- ξ -t-butoxycarbonyl-L-lysinamid wird aus Methanol/Aether umkristallisiert, Smp. 142°C, $[\alpha]_D^{20} = -3^\circ \pm 1^\circ$ (Methanol, c = 1,018).

Eine auf 0°C gekühlte Lösung von 3 g α -Carbobenzoxy- ϵ - \dot{t} -butyloxycarbonyl-L-lysinamid in 25 ml Trifluoressigsäure wird 1 Stunde gerührt und anschliessend zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird mit 20 ml gesättigter Kochsalzlösung und Eis versetzt, mit konzentrierter Ammoniaklösung alkalisch gestellt und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird noch mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Man erhält so das α -Carbobenzoxy-L-lysinamid als weissen Schaum.

Eine Lösung von 5,6 g Benzyl-2-acetamino-3-O- $\{\{\underline{L}$ -1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl}-carbamoyl-methyl\}-2-desoxy- α -D-glucopyranosid und 2,8 g α -Carbobenzoxy-L-lysinamid in 30 ml N,N-Dimethylformamid wird mit 1,1 g N-Hydroxysuccinimid und 2,2 g Dicyclohexylcarbodiimid versetzt und 40 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der auskristallisierte Dicyclohexylharnstoff wird abgesaugt und mit 10 ml N,N-Dimethylformamid gewaschen. Das Filtrat wird zur Trockne eingedampft und der Rückstand für 30 Minuten mit 100 ml destilliertem Wasser extrahiert. Das Ungelöste wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und stellt das Benzyl-2-acetamino-3-O- $\{\{\underline{L}$ -1-[D-1-carbamoyl-3-(\underline{L} -5-benzyloxycarbonylamino-5-carbamoyl-pentyl-carbamoyl)-propyl]-carbamoyl-äthyl}-carbamoyl-methyl\}-2-desoxy- α -D-glucopyranosid dar. Das Produkt wird aus Methanol/Essigester umkristallisiert.

Analog, wird hergestellt:

2-Acetamino-3-O- $\{\{\underline{L}$ -1-[D-1-carbamoyl-3-(5-amino-L-1-carbamoyl-pentyl-carbamoyl)-propyl]-carbamoyl-äthyl}-carbamoyl-methyl\}-2-desoxy-D-glucose-hydrochlorid.

Beispiel 40

Eine Lösung von 2,8 g Benzyl-3-O- $\left\{ \left[\underline{L}\text{-1-(}\underline{D}\text{-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-propyl} \right] \text{-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-2-isobutyroylamino- α -D-glucopyranosid in 80 ml Methanol/destilliertem Wasser 1/1 wird in Gegenwart von 0,3 g 10% Palladium/Kohle bei Normaldruck und 45°C hydriert. Nach der Aufarbeitung und Gefriertrocknung des Rückstandes erhält man die 3-O- $\left\{ \left[\underline{L}\text{-1-(}\underline{D}\text{-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-propyl} \right] \text{-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-2-isobutyroylamino-D-glucose als weisses Pulver.

Das verwendete Ausgangsmaterial wird wie folgt hergestellt:

Ein Gemisch der Lösungen von 21,0 g Benzyl-2-amino-2-desoxy-4,6-O-isopropyliden- α -D-glucopyranosid in 150 ml Chloroform und 9,0 g Kaliumhydrogencarbonat in 150 ml destilliertem Wasser wird unter Rühren auf 0°C gekühlt und tropfenweise mit 8,5 ml iso-Buttersäurechlorid versetzt. Nach 1 Stunde Rühren bei Raumtemperatur wird die organische Phase abgetrennt, mit eiskalter 0,5 n Salzsäure, Wasser, einer gesättigten Natriumhydrogencarbonatlösung und wieder Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das Produkt, das Benzyl-2-desoxy-2-isobutylamino-4,6-O-isopropyliden- α -D-glucopyranosid, wird aus 150 ml Aether kristallisiert, Smp. 82°C, $[\alpha]_D^{20} = +109^\circ \pm 1^\circ$ (Chloroform, $c=1,017$).

Eine Lösung von 15,1 g Benzyl-2-desoxy-2-isobutyroylamino-4,6-O-isopropyliden- α -D-glucopyranosid in 150 ml absolutem Acetonitril wird in Stickstoffatmosphäre unter Feuchtigkeitsausschluss und Rühren mit 1,9 g Natriumhydrid (Fluka, pract.) versetzt und 1,5 Stunden bei 40°C gerührt. Anschliessend wird das Reaktionsgemisch auf -10°C gekühlt und mit 5,6 ml Bromessigsäuremethylester versetzt. Man rührt noch 15 Minuten im Eisbad und 2 Stunden bei

Raumtemperatur nach. Nach der Aufarbeitung erhält man das Benzyl-2-desoxy-2-isobutylamino-4,6-O-isopropyliden-3-O-methoxycarbonyl-methyl- α -D-glucopyranosid, das aus Aether/Petroläther umkristallisiert wird, Smp. 119-120°C, $[\alpha]_D^{20} = +152^\circ \pm 1^\circ$ (Chloroform, $c=0,963$).

Eine Lösung von 3,16 g Benzyl-2-desoxy-2-isobutyroylamino-4,6-O-isopropyliden-3-O-methoxycarbonylmethyl- α -D-glucopyranosid in 30 ml Methanol und 10 ml 1n-Natronlauge wird bei Raumtemperatur 1 Stunde stehen gelassen. Man gibt 3 ml 1n-Salzsäure zu und dampft die Lösung zur Trockne ein. Der Rückstand wird in 50 ml N,N-Dimethylformamid gelöst und mit 2,26 g L- α -Aminobutyroyl-D-isoglutamin-tert.-butylester-hydrochlorid und 1,75 EEDQ versetzt und 24 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen. Man gibt noch 0,2 g EEDQ zu und lässt das Gemisch weitere 24 Stunden stehen. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand in Essigester/Wasser gelöst. Die organische Phase wird abgetrennt und mit eiskalter 1n-Salzsäure, Wasser, einer gesättigten Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Man erhält so den Benzyl-3-O- $\{[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-propyl}]\text{-carbamoyl-methyl}\}$ -2-desoxy-2-isobutylamino-4,6-O-isopropyliden- α -D-glucopyranosid-tert.-butylester als weissen Schaum.

Dieses Produkt wird in 60 ml Eisessig gelöst, mit 60 ml Wasser unter Rühren versetzt und 24 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen. Diese Lösung wird im Wasserstrahlvakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand in Aethanol gelöst. Man filtriert mit Aktivkohle und dampft wieder zur Trockne ein. Man erhält so den Benzyl-3-O- $\{[L-1-[D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-propyl}]\text{-carbamoyl-methyl}\}$ -2-desoxy-2-isobutyroylamino- α -D-glucopyranosid-tert.-butylester als weisses amorphes Material vom

$[\alpha]_D^{20} = +74^\circ \pm 1^\circ$ (Methanol, $c=0,950$).

Eine auf 0°C gekühlte Lösung von 3,9 g von diesem Tert.-butylester in 40 ml 98% Trifluoressigsäure wird 1 Stunde bei 0°C gerührt und auf 500 ml absolutem Aether gegossen. Das auskristallisierte Produkt wird abgesaugt, mit Aether gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das erhaltene Pulver wird in 40 ml Wasser/Tetrahydrofuran 1/1 gelöst und 30 Minuten mit 50 ml Ionenaustauscherherz Dowex 3 (Acetat-Form) gerührt. Der Ionenaustauscher wird abfiltriert und mit 500 ml Tetrahydrofuran/1n-Essigsäure gewaschen. Das Filtrat wird zur Trockne eingedampft und das Produkt aus Methanol/Aether kristallisiert, Smp. $205-206^\circ\text{C}$.

Beispiel 41

Eine Lösung von 3,1 g Benzyl-3-O- $\{[\underline{\text{L}}-1-(\underline{\text{D}}-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl]-carbamoyl-methyl}\}$ -2-desoxy-2-isobutyroylamino- α -D-glucopyranosid in 40 ml Methanol/Wasser 1/1 wird in Gegenwart von 10% Palladium/Kohle bei Normaldruck und 45°C hydriert. Nach der Aufarbeitung erhält man die 3-O- $\{[\underline{\text{L}}-1-(\underline{\text{D}}-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl]-carbamoyl-methyl}\}$ -2-desoxy-2-isobutyroylamino-D-glucose als weisses Pulver durch Gefriertrocknung.

Das verwendete Ausgangsmaterial wird analog wie im Beispiel 40 beschrieben, hergestellt:

Bei der Kondensation von Benzyl-3-O-carboxymethyl-2-desoxy-2-isobutyroylamino-4,6-O-isopropyliden- α -D-glucopyranosid-natriumsalz mit L-Alanyl-D-isoglutamin-tert.butylester-hydrochlorid entsteht der Benzyl-3-O- $\{[\underline{\text{L}}-1-(\underline{\text{D}}-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl]-carbamoyl-methyl}\}$ -2-desoxy-2-isobutyroylamino-4,6-O-isopropyliden- α -D-glucopyranosid-tert.butylester als weisser Schaum.

Die Hydrolyse der 4,6-O-Isopropylidengruppe gibt Benzyl-3-O- $\{[\underline{L}\text{-1-(}\underline{D}\text{-1-carbamoyl-3-carboxypropyl)-carbamoyl-äthyl]-carbamoyl-methyl}\}$ -2-desoxy-2-isobutyroylamino- α -D-glucopyranosid-tert.butylester von $[\alpha]_D^{20} = +71^\circ \pm 1^\circ$ (Methanol, $c = 0,956$).

Der tert.Butylester wird mit Trifluoressigsäure gespalten. Man erhält so das Benzyl-3-O- $\{[\underline{L}\text{-1-(}\underline{D}\text{-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl]-carbamoyl-methyl}\}$ -2-desoxy-2-isobutyroylamino- α -D-glucopyranosid als weisses amorphes Produkt.

Beispiel 42

Eine Lösung von 4,2 g Benzyl-2-acetyl-N-methyl-amino-3-O- $\{[\underline{L}\text{-1-(}\underline{D}\text{-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyl-äthyl]-carbamoyl-methyl}\}$ -2-desoxy-D-glucopyranosid in 75 ml Methanol/Wasser 1/1 wird in Gegenwart von 0,5 g 10% Palladium/Kohle bei Normaldruck und 45°C hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in wenig destilliertem Wasser gelöst und gefriergetrocknet. Man erhält so die 2-Acetyl-N-methyl-amino-3-O- $\{[\underline{L}\text{-1-(}\underline{D}\text{-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyläthyl]-carbamoylmethyl}\}$ -2-desoxy-D-glucose als weisses Pulver.

Des verwendete Ausgangsmaterial wird wie folgt hergestellt:

Eine Lösung von 8,5 g Benzyl-2-acetamino-2-desoxy-4,6-O-isopropyliden-3-O-methoxycarbonylmethyl- α -D-glucopyranosid in 80 ml absolutem Acetonitril wird in Stickstoffatmosphäre unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluss mit 0,75 g Natriumhydrid (Fluka, pract.) versetzt und 1 Stunde bei 40°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird nun auf Raumtemperatur gekühlt und tropfen-

weise während 4 Stunden mit einer Lösung von 6,0 g Methyljodid in 50 ml absolutem Acetonitril versetzt. Nach weiteren 3 Stunden wird das Reaktionsgemisch filtriert und das Filtrat zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in Essigester gelöst, diese Lösung mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Man erhält so das Benzyl-2-acetyl-N-methylamino-2-desoxy-4,6-O-isopropyliden-3-O-methoxy-carbonylmethyl- α -D-glucopyranosid als gelbes Öl vom Rf-Wert 0,45 auf Kieselgeldünnschichtplatten im System Methylenchlorid/Essigester 85/15.

Eine Lösung von 4,4 g Benzyl-2-acetyl-N-methylamino-2-desoxy-4,6-O-isopropyliden-3-O-methoxycarbonylmethyl- α -D-glucopyranosid in 60 ml Methanol und 15 ml 1N Natronlauge wird 1 Stunde bei Raumtemperatur stehen gelassen, mit 5 ml 1N Salzsäure versetzt und zur Trockne eingedampft. Das erhaltene Benzyl-2-acetyl-N-methylamino-3-O-carboxymethyl-2-desoxy-4,6-O-isopropyliden- α -D-glucopyranosid-natriumsalz wird in 50 ml N,N-Dimethylformamid gelöst und mit 3,2 g L-Alanyl-D-isoglutamin-tert.butylester-hydrochlorid in Gegenwart von 2,5 g EEDQ kondensiert. Die Lösung wird im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand in Essigester gelöst. Man wäscht diese Lösung mit Wasser, eiskalter 1N Salzsäure, Wasser einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser, trocknet über Magnesiumsulfat und dampft zur Trockne ein. Man erhält so den Benzyl-2-acetyl-N-methylamino-3-O- $\left\{ \left[\text{L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxy-propyl)-carbamoyläthyl} \right] \text{-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy-4,6-O-isopropyliden- α -D-glucopyranosid-tert.butylester als gelblichen Schaum. Dieses Produkt wird in 45 ml auf 0°C vorgekühlter 95%-iger Trifluoressigsäure gelöst und 1 Stunde bei 0°C gerührt.

Das Reaktionsgemisch wird auf 400 ml absolutem Aether gegossen, das ausgefallene Produkt abgesaugt, mit Aether gewaschen und getrocknet. Durch Behandlung dieser Substanz mit den Ionenaustauscherherz Dowex-3-Acetat-Form erhält man das trifluoressigsäurefreie Benzyl-2-acetyl-N-methyl-amino-3-O- $\{[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-äthyl}]\text{-carbamoyl-methyl}\}$ -2-desoxy- α -D-glucopyranosid als weisses Pulver.

Auf analog Weise werden hergestellt:

2-Acetyl-N-methyl-amino-3-O- $\{D-1-[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-äthyl}]\text{-carbamoyl-äthyl}\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetyl-N-methyl-amino-3-O- $\{D-1-[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-propyl}]\text{-carbamoyl-äthyl}\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetyl-N-methyl-amino-3-O- $\{[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-propyl}]\text{-carbamoyl-methyl}\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetyl-N-methyl-amino-3-O- $\{[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-2-methyl-propyl}]\text{-carbamoyl-methyl}\}$ -2-desoxy-D-glucose,

2-Acetyl-N-methyl-amino-3-O- $\{D-1-[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-2-methyl-propyl}]\text{-carbamoyl-äthyl}\}$ -2-desoxy-D-glucose,

3-O- $\{[L-1-(D-1\text{-Carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-äthyl}]\text{-carbamoyl-methyl}\}$ -2-desoxy-2-propionyl-N-methyl-amino-D-glucose,

2-Butyryl-N-methyl-amino-3-O- $\{[L-1-(D-1\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl})\text{-carbamoyl-äthyl}]\text{-carbamoyl-methyl}\}$ -2-desoxy-D-glucose.

Beispiel 43

Die Trimethylsilyläther lassen sich z.B. wie folgt herstellen:

0,3 g 2-Benzamido-2-desoxy-3-O- $\{[L-1-(D-1-carbamoyl-3-carboxypropyl)-carbamoyl-\text{äthyl}]-carbamoyl-methyl\}$ - D -glucose löst man in 3 ml Dimethylformamid und versetzt mit 0,4 ml Bis-trimethylsilylacetamid. Nach 5 Stunden bei 35° dampft man im Vakuum zum Sirup ein, aus dem man durch Lösen in absolutem Aether oder absolutem Essigester gebildetes Acetamid abscheiden kann. Nach erneutem Eindampfen erhält man einen farblosen Sirup mit $[\alpha]_D^{20} = +15^\circ$ (c = 0,8, Dioxan).

Analog erhält man sirupöse 2-Acetamino-2-desoxy-3-O- $\{[L-1-(D-1-carbamoyl-3-trimethylsilyl-carboxy-propyl)-carbamoyl-\text{äthyl}]-carbamoylmethyl\}$ -1,4,6-tri-trimethylsilyl- D -glucose mit $[\alpha]_D^{20} = -10^\circ$ (c = 0,91, Dioxan).

Bei Kontakt mit Wasser wird die Trimethylsilyl-estergruppe rasch verseift, sodass diese Derivate auch zur Kupplung geeignet sind.

Beispiel 44

Eine 5%-ige Lösung von Benzyl-2-acetamido-3-O- $\{[L-1-[D-1-(L-1-carboxy-\text{äthyl})-carbamoyl-3-carboxypropyl]-carbamoyl-\text{äthyl}]-carbamoyl-methyl\}$ -2-desoxy- α - D -glucopyranosid in Tetrahydrofuran/Wasser 2/1 wird in Gegenwart von 10%-igem Palladium auf Kohle bei Normaldruck und Raumtemperatur hydriert. Nachdem die theoretische Menge Wasserstoff aufgenommen ist, wird vom Katalysator abfiltriert und das Filtrat gefriergetrocknet. Man erhält so die 2-Acetamido-3-O- $\{[L-1-[D-1-(L-1-carboxy-\text{äthyl})-carbamoyl-3-carboxypropyl]-carbamoyl-\text{äthyl}]-carbamoyl-methyl\}$ -2-desoxy- D -glucose als weisses Pulver. Rf-Wert im Dünnschichtchromatogramm = 0,21 (Essigsäureäthylester/n-Butanol/Pyridin/Essigsäure/Wasser 42:21:21:6:10).

Auf analoge Weise erhält man das Derivat mit der echten Muraminsäure.

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden:

5,68 g N-tert.-Butoxycarbonyl-L-alanyl-D- γ -benzyl-glutamyl-L-alaninbenzylester werden in einem Gemisch von 5 ml Trifluoressigsäure und 5 ml 1,2-Dichloräthan gelöst und unter Feuchtigkeitsausschluss 16 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen. Man verdünnt diese Lösung mit 50 ml Tetrahydrofuran, kühlt im Eisbad ab und neutralisiert mit Triäthylamin. Nach der Zugabe der Lösung von 3,7 g Benzyl-2-acetamido-3-carboxymethyl-2-desoxy- α -D-glucopyranosid und 1,38 ml Triäthylamin in 100 ml Tetrahydrofuran wird das Ganze mit 2,6 g 2-Aethoxy-N-äthoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin versetzt und 24 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wird der Rückstand in Chloroform/Methanol 9/1 gelöst, mit Wasser, eiskalter 2n Salzsäure, Wasser, einer gesättigten Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, filtriert und von Lösungsmittel befreit. Man erhält so das Benzyl-2-acetamido-3-O- $\left\{ \left\{ \underline{\text{L}}\text{-1-}[\underline{\text{D}}\text{-1-}(\underline{\text{L}}\text{-1-carboxy-äthyl)}\text{-carbamoyl-3-carboxy-propyl}] \text{-carbamoyläthyl} \right\} \text{-carbamoyl-methyl} \right\}$ -2-desoxy- α -D-glucopyranosid als farbloses Pulver, Rf-Wert = 0,48 (im identischen System).

Das verwendete Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden:

7,15 g N-tert.-Butoxycarbonyl-L-alanyl-D-glutaminsäure- γ -benzylester und 6,15 g L-Alaninbenzylester-p-tolulsulfonat werden in 100 ml wasserfreiem Dimethylformamid gelöst. Man kühlt im Eisbad ab und fügt unter Rühren nacheinander 4,03 g N-Hydroxysuccinimid, 3,61 g Dicyclohexylcarbodiimid und schliesslich 1,95 ml N-Methylmorpholin zu. Nach 6-stündigem Rühren bei 0° und 15 Stunden bei

Raumtemperatur wird die Suspension abgekühlt, der Niederschlag (Dicyclohexylharnstoff und Morpholinhydrochlorid) abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wird in Essigsäureäthylester aufgenommen, mehrmals mit Wasser, in Zitronensäure und in Natriumhydrogencarbonatlösung und wieder Wasser gewaschen. Die Essigesterlösung wird getrocknet, eingedampft und der kristalline Rückstand aus Essigester/Petroläther 1/1 rekristallisiert, Fp. 135-136°, $[\alpha]_D^{20} = -9^\circ \pm 1^\circ$ (c = 1, Methanol), Rf-Wert = 0,82 (im obigen System) und 0,86 (Acetonitril/Wasser 3:1).

An Stelle von Alanin kann das geschützte Di-peptid analog mit anderen natürlichen L-Aminosäure verlängert werden.

Beispiel 45 $7,5 \times 10^8$ abgetötete *Trypanosoma cruzi* Parasiten [Erreger der Chagas-Krankheit] werden in einer Lösung von 50 mg 2-Acetamino-3-O- α -[L-1-(D-carbamoyl-3-carboxypropyl)-carbamoyläthyl]-carbamoylmethyl- β -2-desoxy-D-glucose-N-hydroxysuccinimidester in 6 ml physiologischer Pufferlösung suspendiert. Die Suspension wird zwei Stunden bei 37°C inkubiert. Danach werden die mit dem Muramyldipeptid konjugierten Parasiten durch Zentrifugation sedimentiert. Das Sediment wird durch Resuspension in physiologischer Pufferlösung und erneutem Zentrifugieren gewaschen. Die gewaschenen Parasiten-Muramyldipeptid-Konjugate werden in physiologischer Pufferlösung suspendiert und zur Immunisierung verwendet.

Die quantitative Bestimmung um an die Trypanosomen gekoppeltem Muramyldipeptid erfolgt wie in Beispiel 1 angegeben mit der Morgan-Elson-Reaktion und ergibt 50-70 mg Muramyldipeptid pro mg Trypanosomen.

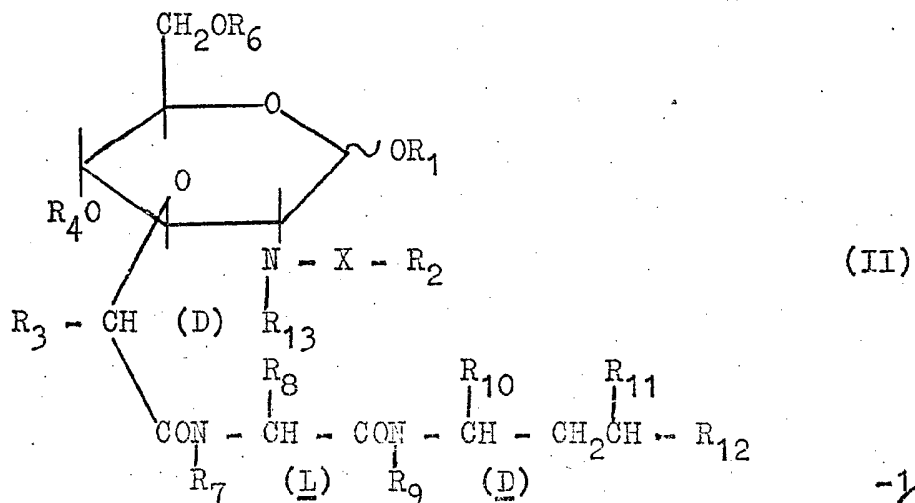
Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung neuer Antigenderivate bestehend aus einem Antigen und mindestens einem damit, gegebenenfalls über ein Brückenglied, kovalent verbundenem Muramylpeptid der Formel I

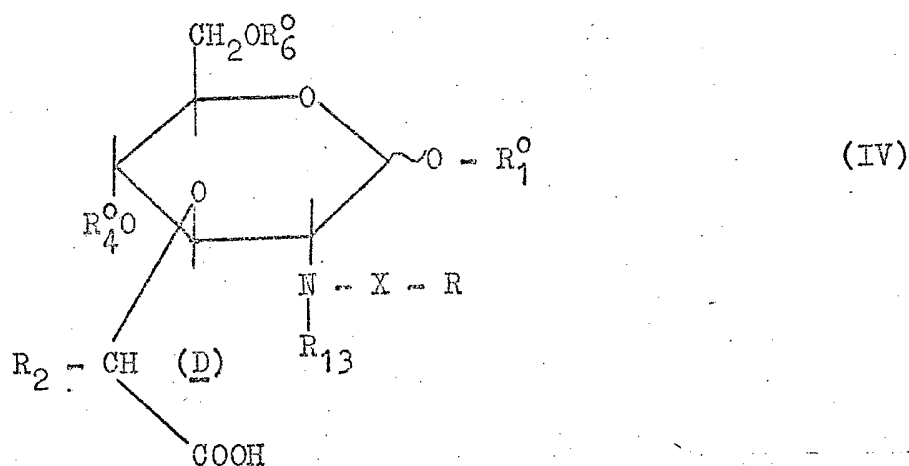


worin A den Rest eines Antigens, Z ein Brückenglied, MP der Rest eines Muramylpeptids und n eine ganze Zahl größer als 0 ist, gekennzeichnet dadurch, daß man ein gegebenenfalls mit Brückengliedern verknüpftes Antigen mit gegebenenfalls mit Brückengliedern verknüpften Muramylpeptiden, wobei einer der beiden Teile freie Amino-, Hydroxy- oder Mercaptogruppe und der andere Carbonsäuregruppe aufweist, miteinander kondensiert.

2. Verfahren gemäß Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man die eine Verbindung in Form einer aktivierten Carbonsäure mit der anderen als freie Amino-, Hydroxy- oder Mercaptoverbindung umsetzt.
3. Verfahren zur Herstellung von Muramylpeptiden der allgemeinen Formel

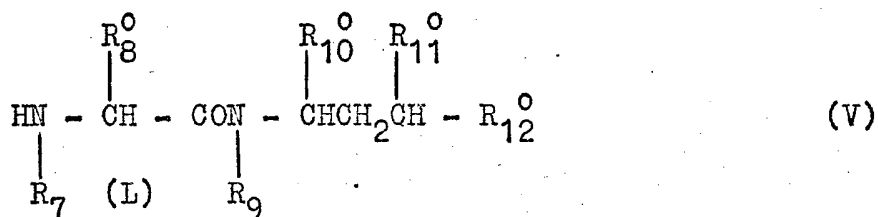


worin X eine Carbonylgruppe, R_1 Wasserstoff, Alkyl, gegebenenfalls substituiertes Benzyl oder Acyl, R_2 gegebenenfalls substituiertes Alkyl oder carbocyclisches Aryl, R_4 und R_6 unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl, gegebenenfalls substituiertes Benzyl oder Acyl, R_3 Wasserstoff oder Alkyl, mindestens einer der Reste R_7 , R_9 und R_{13} Niederalkyl in erster Linie Methyl, und die anderen Wasserstoff, R_8 Wasserstoff, Niederalkyl, freies, verestertes oder veräthertes Hydroxyniederalkyl, freies, verestertes oder veräthertes Mercapto-niederalkyl, freies oder acyliertes Aminoniederalkyl, Cycloalkyl, mit 5 oder 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl-niederalkyl, dessen Cycloalkylrest 5 oder 6 Kohlenstoffatome enthält, gegebenenfalls substituiertes Aryl oder Alkyl, stickstoffhaltiges Heterocyclyl- oder Heterocyclyl-niederalkyl, R_7 und R_8 zusammen auch Alkylen mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen, und die Reste R_{10} , R_{11} und R_{12} unabhängig voneinander einen gegebenenfalls veresterten oder amidierten Carboxyrest und R_{11} auch Wasserstoff bedeuten, gekennzeichnet dadurch, daß man in an sich bekannter Weise eine Verbindung der Formel

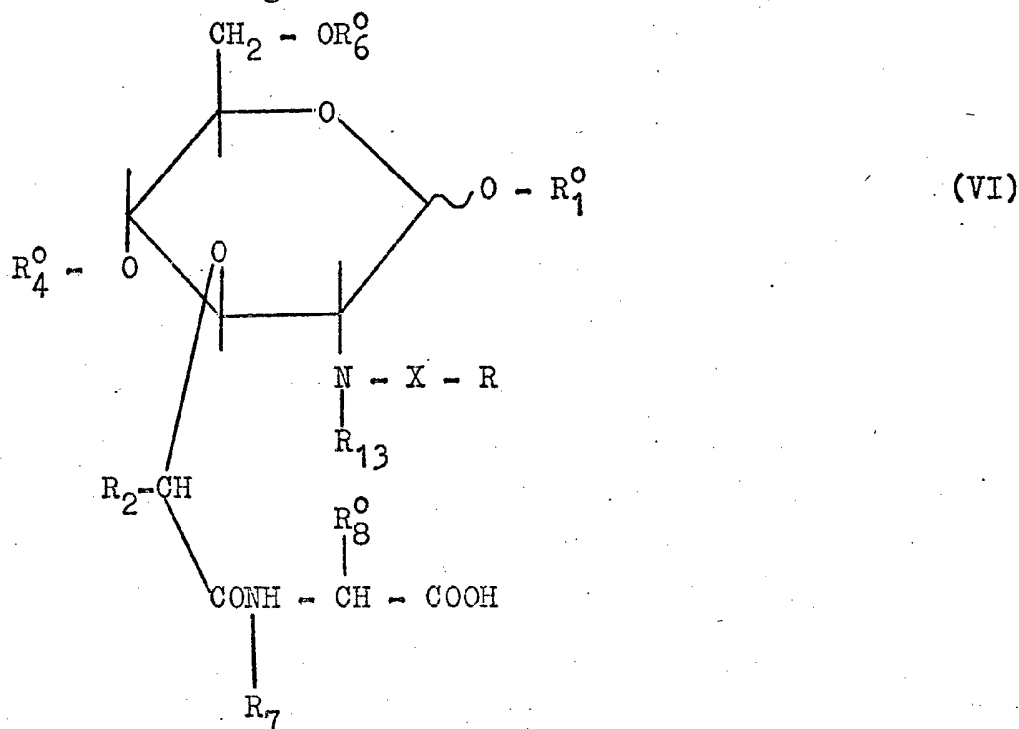


worin X, R_1 , R_2 und R_{13} die obengenannte Bedeutung besitzen und R_1° , R_4° und R_6° für die Reste R_1 , R_4 bzw. R_6 oder für

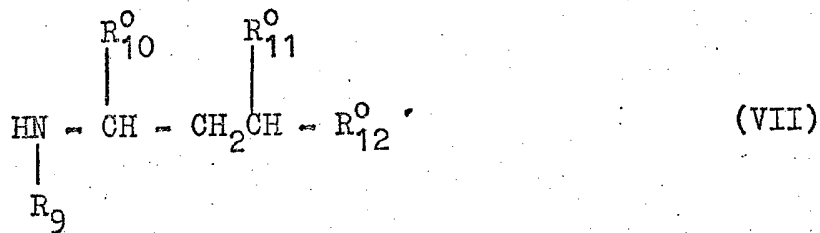
eine leicht abspaltbare Schutzgruppe stehen, oder ein Derivat davon mit einer Verbindung der Formel



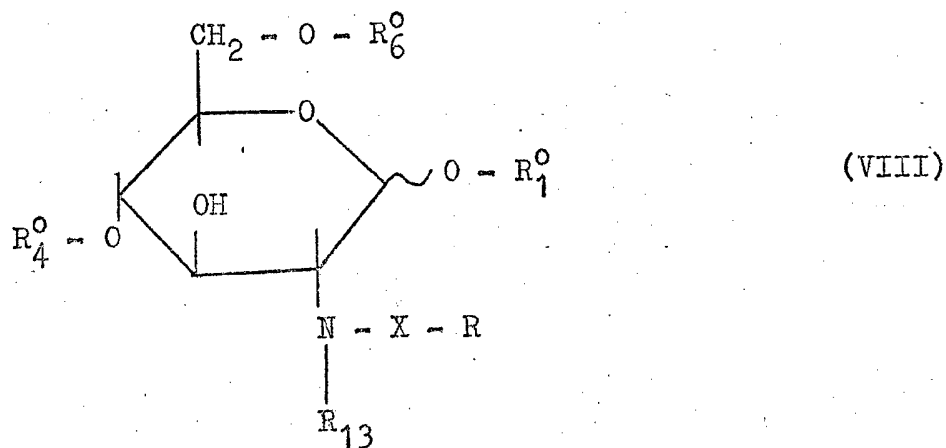
worin R_8° , R_{10}° , R_{11}° und R_{12}° die Bedeutung von R_8 , R_{10} , R_{11} und R_{12} besitzen, mit der Maßgabe, daß in diesen Resten vorhandene Carboxy- und, wenn erwünscht, freie Hydroxylgruppen durch leicht abspaltbare Schutzgruppen geschützt sind, kondensiert und gegebenenfalls vorhandene Schutzgruppen abspaltet, oder daß man in an sich bekannter Weise eine Verbindung der Formel IV



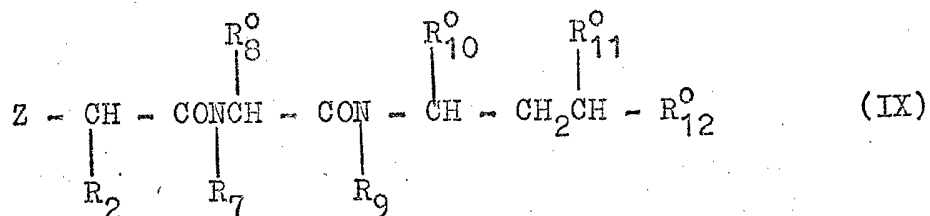
worin R , R_1° , R_2 , R_4° , R_6° , R_7 und R_8° die obengenannte Bedeutung haben, mit einer Verbindung der Formel



worin R_{10}° , R_{11}° und R_{12}° die obengenannte Bedeutung haben, mit der Maßgabe, daß in den Resten R_8° , R_{10}° , R_{11}° und R_{12}° vorhandene Carboxyl- und, wenn erwünscht, freie Hydroxygruppen durch leicht abspaltbare Schutzgruppen geschützt sind, kondensiert und gegebenenfalls vorhandene Schutzgruppen abspaltet, oder daß man eine Verbindung



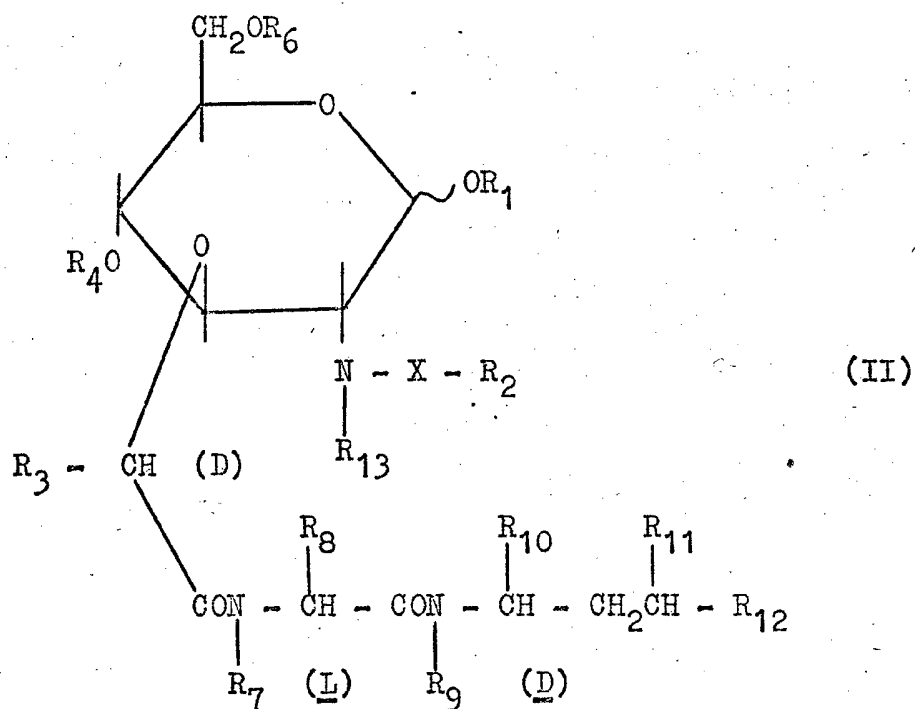
worin X , R , R_1° , R_4° , R_6° und R_{13} die obengenannte Bedeutung haben, und gegebenenfalls darin vorhandene Hydroxygruppen mit einer leicht abspaltbaren Schutzgruppe geschützt sind, mit einer Verbindung der Formel



umsetzt, worin Z eine reaktionsfähig veresterte Hydroxygruppe darstellt und R_8° , R_{10}° , R_{11}° und R_{12}° die oben ange-

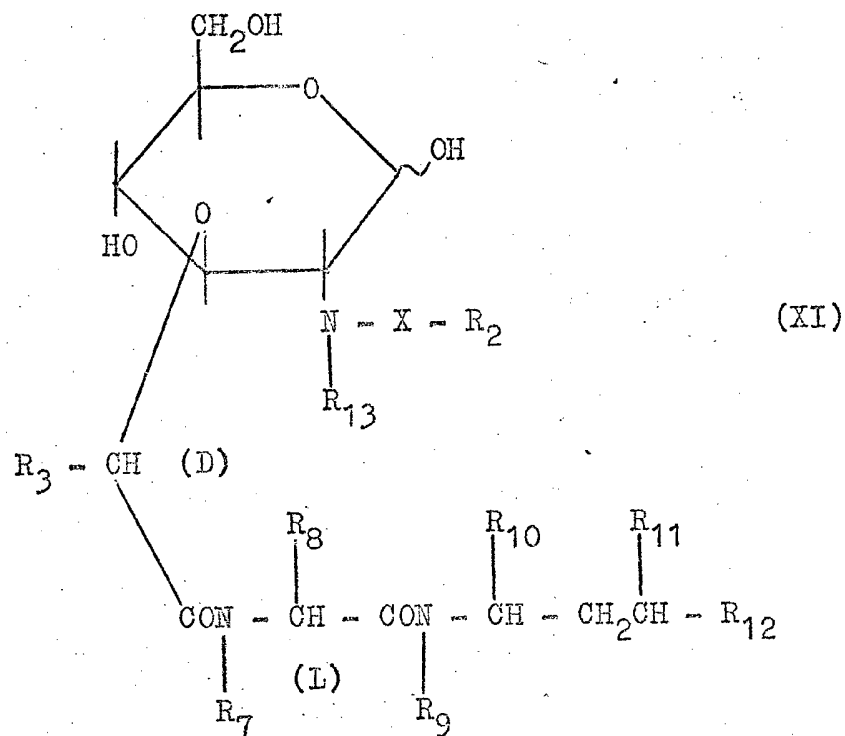
gebene Bedeutung haben, und gegebenenfalls vorhandene Schutzgruppen abspaltet.

4. Verfahren zur Herstellung von Muramylpeptiden der allgemeinen Formel



worin X eine Carbonylgruppe, R_1 , R_4 und R_6 Triniederalkylsilyl, in erster Linie Trimethylsilyl, R_2 gegebenenfalls substituiertes Alkyl oder carbocyclisches Aryl, R_3 Wasserstoff oder Alkyl, R_7 und R_{13} Wasserstoff oder Niederalkyl, R_8 Wasserstoff, Niederalkyl, freies, verestertes oder veräthertes Hydroxyniederalkyl, freies, verestertes oder veräthertes Mercapto-niederalkyl, freies oder acyliertes Aminoniederalkyl, Cycloalkyl mit 5 oder 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl-niederalkyl, dessen Cycloalkylrest 5 oder 6 Kohlenstoffatome enthält, gegebenenfalls substituiertes Aryl oder Aralkyl, stickstoffhaltiges Heterocycl- oder

Heterocyclyl-niederalkyl, R_7 und R_8 zusammen auch Alkylen mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen, R_9 Wasserstoff oder Niederalkyl und die Reste R_{10} , R_{11} und R_{12} unabhängig voneinander einen gegebenenfalls veresterten oder amidierten Carboxyrest und R_{11} auch Wasserstoff bedeuten, gekennzeichnet dadurch, daß man in an sich bekannter Weise eine Verbindung der Formel



mit einem reaktionsfähigen Ester einer Tri-niederalkylsilylverbindung, umgesetzt.