(19) BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT

(12) **Offenlegungsschrift**

(11) **DE 31 31 782 A1**

(51) Int. Cl. 3: C07F9/10

(21) Aktenzeichen: P 31 31 782.0

(22) Anmeldetag: 12. 8. 81

(43) Offenlegungstag: 24. 2. 83

DE 31 31 782 A1

(71) Anmelder:

A. Nattermann & Cie GmbH, 5000 Köln, DE

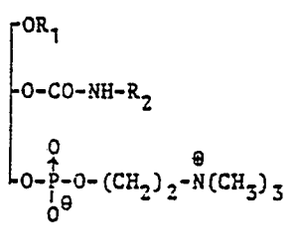
(72) Erfinder:

Betzing, Hans, Dipl.-Chem. Dr., 5014 Kerpen, DE;
Lautenschläger, Hans-Heiner, Dipl.-Chem. Dr., 5024 Pulheim-Stommeln, DE

Behördeneigentum

(54) **Neue Carbamoyl-glycero-3-phosphocholine und Verfahren zu ihrer Herstellung**

Die Erfindung betrifft neue Carbamoyl-glycero-3-phosphocholine der allgemeinen Formel I



I

und Verfahren zu ihrer Herstellung. (31 31 782)

DE 31 31 782 A1

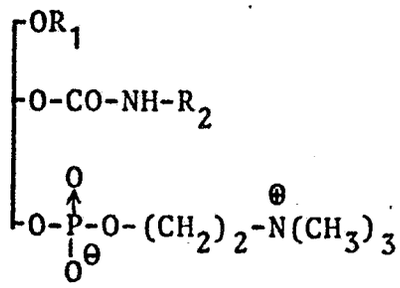
3131782

Anmelder: A. Nattermann & Cie. GmbH
Nattermannallee 1
5000 Köln 30

Titel: Neue Carbamoyl-glycero-3-phosphocholine und Verfahren zu ihrer Herstellung

Patentansprüche

1. Carbamoyl-glycero-3-phosphocholine der allgemeinen Formel I



I

worin R_1 und R_2 einen geradkettigen Kohlenwasserstoffrest mit 10-20 Kohlenstoffatomen bedeuten, wobei R_1 und R_2 gleich oder verschieden sein können.

2. Carbamoyl-glycero-3-phosphocholine der allgemeinen Formel I, worin R_1 und R_2 einen geradkettigen Kohlenwasserstoffrest mit 16-18 Kohlenstoffatomen bedeuten, wobei R_1 und R_2 gleich oder verschieden sein können.

3. 2-O-Decylcarbamoyl-1-O-hexadecyl-glycero-3-phosphocholin.

4. 1-O-Hexadecyl-2-O-undecylcarbamoyl-glycero-3-phosphocholin.

5. 2-O-Dodecylcarbamoyl-1-O-hexadecyl-glycero-3-phosphocholin.

6. 1-O-Hexadecyl-2-O-tetradecylcarbamoyl-glycero-3-phosphocholin.

7. 1-O-Hexadecyl-2-O-hexadecylcarbamoyl-glycero-3-phosphocholin.

8. 1-O-Hexadecyl-2-O-octadecylcarbamoyl-glycero-3-phosphocholin.

9. 2-O-Eicosylcarbamoyl-1-O-hexadecyl-glycero-3-phosphocholin.

10. 2-O-Decylcarbamoyl-1-O-octadecyl-glycero-3-phosphocholin.

11. 1-O-Octadecyl-2-O-undecylcarbamoyl-glycero-3-phosphocholin.

12. 2-O-Dodecylcarbamoyl-1-O-octadecyl-glycero-3-phosphocholin.

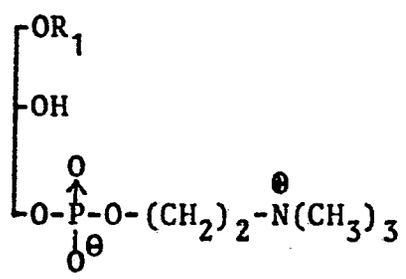
13. 1-O-Octadecyl-2-O-tetradecylcarbamoyl-glycero-3-phosphocholin.

14. 2-O-Hexadecylcarbamoyl-1-O-octadecyl-glycero-3-phosphocholin.

15. 1-O-Octadecyl-2-O-octadecylcarbamoyl-glycero-3-phosphocholin.

16. 2-O-Eicosylcarbamoyl-1-O-octadecyl-glycero-3-phosphocholin.

17. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1-16, dadurch gekennzeichnet, daß man die Lysoverbindung der allgemeinen Formel II



II

worin R_1 die in Formel I angegebene Bedeutung besitzt, in einem aprotischen organischen Lösungsmittel, gegebenenfalls unter Zusatz einer Lewis-Base als Katalysator mit dem entsprechenden Alkylisocyanat oder dessen Imidazolid umsetzt.

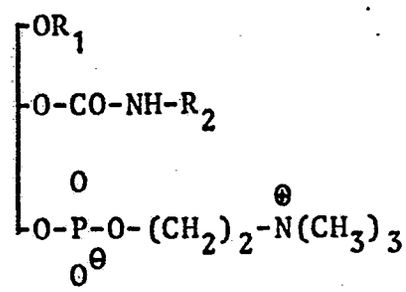
3131782

Anmelder: A. Nattermann & Cie. GmbH
Nattermannallee 1
5000 Köln 30

Titel: Neue Carbamoyl-glycero-3-phosphocholine und Verfahren zu ihrer Herstellung

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Carbamoyl-glycero-3-phosphocholine, Verfahren zu ihrer Herstellung, sowie ihre Anwendung als hydrolysenbeständiges Phospholipid in der Liposomen-Technik. Die erfindungsgemäßen Carbamoyl-glycero-3-phosphocholine entsprechen der allgemeinen Formel I



worin R_1 und R_2 einen geradkettigen Kohlenwasserstoffrest mit 10-20 Kohlenstoffatomen bedeuten, die gleich oder verschieden sein können. Für R_1 und R_2 kommen insbesondere in Betracht: Hexadecyl, Octadecyl.

Verbindungen gemäß der Erfindung sind beispielsweise:

2-O-Decylcarbamoyl-1-O-hexadecyl-glycero-3-phosphocholin,

1-O-Hexadecyl-2-O-undecylcarbamoyl-glycero-3-phosphocholin,

2-O-Dodecylcarbamoyl-1-O-hexadecyl-glycero-3-phosphocholin,

1-O-Hexadecyl-2-O-tetradecylcarbamoyl-glycero-3-phosphocholin,

2-O-Eicosylcarbamoyl-1-O-hexadecyl-glycero-3-phosphocholin,

2-O-Decylcarbamoyl-1-O-octadecyl-glycero-3-phosphocholin,

1-O-Octadecyl-2-O-undecylcarbamoyl-glycero-3-phosphocholin,

2-O-Dodecylcarbamoyl-1-O-octadecyl-glycero-3-phosphocholin,

1-O-Octadecyl-2-O-teradecylcarbamoyl-glycero-3-phosphocholin,

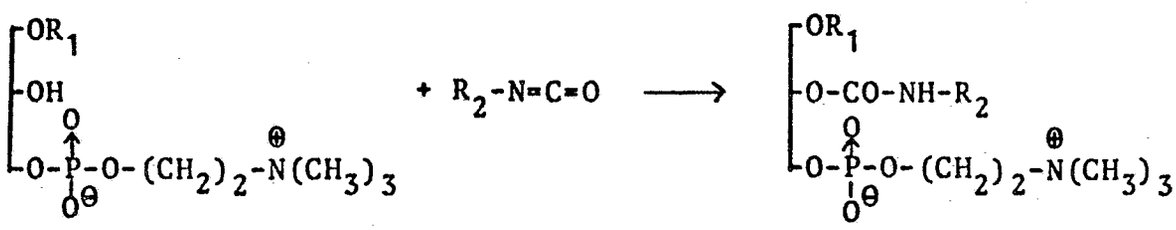
2-O-Eicosylcarbamoyl-1-O-octadecyl-glycero-3-phosphocholin.

Besonders bevorzugt sind:

1-O-Hexadecyl-2-O-hexadecylcarbamoyl-glycero-3-phosphocholin,
1-O-Hexadecyl-2-O-octadecylcarbamoyl-glycero-3-phosphocholin,
2-O-Hexadecylcarbamoyl-1-O-octadecyl-glycero-3-phosphocholin,
1-O-Octadecyl-2-O-octadecylcarbamoyl-glycero-3-phosphocholin.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen weisen gegenüber den bisher in der Liposomentechnik verwendeten natürlichen oder synthetischen 1,2-Diacyl-glycero-3-phosphocholinen (z.B. DE-OS 27 12 031) deutliche Vorteile auf, da sie im Gegensatz zu diesen Phospholipiden gegen Phospholipase A_2 beständig sind, und damit eine bessere Vermittlung des eingeschlossenen Wirkstoffes an den Wirkungsort ermöglichen.

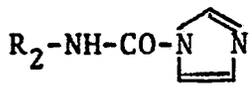
Die erfindungsgemäßen Substanzen werden nach an sich bekannten Verfahren durch Reaktion der Lysoverbindungen mit der allgemeinen Formel II, worin R_1 die in der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung hat, mit Alkylisocyanaten der Formel III, worin R_2 die in Formel I genannte Bedeutung hat, nach folgender Gleichung hergestellt:



II III I

Die Reaktion wird zweckmäßig in organischen aprotischen Lösungsmitteln wie z.B. Chloroform, Aceton, Dimethylformamid bzw. deren Mischungen, gegebenenfalls unter Anwendung eines Katalysators, insbesondere einer Lewis-Base wie z.B. Triäthylamin, Pyridin, 4-Dimethylaminopyridin, Dimethylformamid bei Temperaturen zwischen 0-100°C, vorzugsweise bei 40-60°C durchgeführt.

Die Alkylisocyanate können auch in Form ihrer Imidazolide mit der allgemeinen Formel IV



IV

wobei R_2 die in Formel I angegebene Bedeutung hat, unter den oben genannten Bedingungen umgesetzt werden, da sich die Imidazolide wie freie Isocyanate verhalten (vgl. K.A. Staab u. W. Rohr, in: Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie, S.79, Weinheim, 1967).

Als Ausgangsverbindungen II kommen z.B. in Frage:

1-O-Decyl-glycero-3-phosphocholin,
1-O-Undecyl-glycero-3-phosphocholin,
1-O-Dodecyl-glycero-3-phosphocholin,
1-O-Tridecyl-glycero-3-phosphocholin,
1-O-Tetradecyl-glycero-3-phosphocholin,
1-O-Pentadecyl-glycero-3-phosphocholin,
1-O-Hexadecyl-glycero-3-phosphocholin,
1-O-Heptadecyl-glycero-3-phosphocholin,
1-O-Octadecyl-glycero-3-phosphocholin,
1-O-Nonadecyl-glycero-3-phosphocholin,
1-O-Eicosyl-glycero-3-phosphocholin,

wobei die Lysoverbindungen in der natürlichen sn-Form, in Form der Spiegelbildisomeren oder als Racemate eingesetzt werden können.

Die als Ausgangsverbindungen eingesetzten 1-O-Alkyl-glycero-3-phosphocholine der allgemeinen Formel II sind entweder durch Organextraktion [z.B. M. Blank et al., Biochemical and Biophysical Research Communications 90 (4), 1194ff,(1979)] zugänglich oder lassen sich nach den üblichen Verfahren, z.B. durch enzymatische Spaltung (Phospholipase A_2) oder milde alkalische Hydrolyse aus den entsprechenden 2-O-Acyl-1-O-alkyl-glycero-3-phosphocholinen synthetisieren. Über die Herstellung der 2-O-Acyl-1-O-alkyl-glycero-3-phosphocholine wird in einem Übersichtsartikel berichtet (H.K. Mangold, Angew. Chemie 91, 550-560, 1979).

Als Ausgangsverbindungen der Formel III kommen z.B. in Frage: Decylisocyanat, Undecylisocyanat, Dodecylisocyanat, Tridecylisocyanat, Tetradecylisocyanat, Pentadecylisocyanat, Hexadecyisocyanat, Eicosylisocyanat.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen wird durch die folgenden Beispiele näher erläutert. Wegen der wachsartigen Konsistenz der Verbindungen wurden die IR-Daten und die Rf-Werte zur Charakterisierung herangezogen.

Die IR-Spektren wurden mit dem Gerät Perkin-Elmer 257 aufgenommen, wobei die Substanzen als Chloroformlösungen vermessen wurden.

Dünnschichtchromatographie:
DC-Fertigplatten Kieselgel 60F-254, Fa. Merck, Art. 5719
Laufmittel: Chloroform/Methanol/Wasser = 65/25/5 (V/V/V)

Beispiel 1

1-O-Hexadecyl-2-O-hexadecylcarbamoyl-glycero-3-phosphocholin

Eine Mischung aus 50 mg 1-O-Hexadecyl-glycero-3-phosphocholin, 107 mg Hexadecylisocyanat, 5 ml Chloroform und 0,1 ml Dimethylformamid wird bei 60°C gerührt (48 Stunden). Das überschüssige Alkylisocyanat wird durch Zugabe von wenig Wasser hydrolysiert und die Mischung im Vakuum weitgehend eingeengt. Der Rückstand wird durch präparative Dünnschichtchromatographie (Kieselgel/Chloroform/Methanol/Wasser = 65/25/5) gereinigt.
Ausbeute: 45 mg Wachs
Rf : 0,5 , IR: 1710 cm^{-1} ($\nu_{C=O}$)

Analog werden hergestellt:

2. 1-O-Hexadecyl-2-O-octadecylcarbamoyl-glycero-3-phosphocholin,

3. 2-O-Hexadecylcarbamoyl-1-O-octadecyl-glycero-3-phosphocholin,

4. 1-O-Octadecyl-2-O-octadecylcarbamoyl-glycero-3-phosphocholin,

5. 2-O-Decylcarbamoyl-1-O-hexadecyl-glycero-3-phosphocholin,

6. 1-O-Hexadecyl-2-O-undecylcarbamoyl-glycero-3-phosphocholin,

7. 2-O-Dodecylcarbamoyl-1-O-hexadecyl-glycero-3-phosphocholin,

8. 1-O-Hexadecyl-2-O-tetradecylcarbamoyl-glycero-3-phosphocholin,

9. 2-O-Eicosylcarbamoyl-1-O-hexadecyl-glycero-3-phosphocholin,

10. 2-O-Decylcarbamoyl-1-O-octadecyl-glycero-3-phosphocholin,

11. 1-O-Octadecyl-2-O-undecylcarbamoyl-glycero-3-phosphocholin,

12. 2-O-Dodecylcarbamoyl-1-O-octadecyl-glycero-3-phosphocholin,

13. 1-O-Octadecyl-2-O-tetradecylcarbamoyl-glycero-3-phosphocholin,

14. 2-O-Eicosylcarbamoyl-1-O-octadecyl-glycero-3-phosphocholin.