(19) Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

(11) Veröffentlichungsnummer: **0 107 120 A1**

(12) EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 83109927.0

(22) Anmeldetag: 05.10.83

(51) Int. Cl.³: C 07 F 9/10, C 07 F 9/09, A 61 K 31/675

(30) Priorität: 25.10.82 DE 3239388
25.10.82 DE 3239390

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung: 02.05.84
Patentblatt 84/18

(84) Benannte Vertragsstaaten: AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

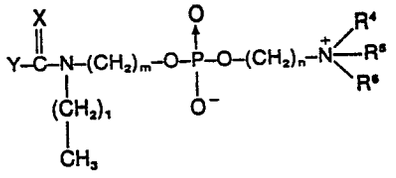
(71) Anmelder: A. Nattermann & Cie. GmbH, Nattermannallee 1, D-5000 Köln 30 (DE)

(72) Erfinder: Lautenschläger, Hans-Heiner, Dr., Neusser Gasse 50, D-5024 Pulheim (DE)
Erfinder: Borbe, Harald, Dr., Lübecker Strasse 5, D-5000 Köln 40 (DE)
Erfinder: Prop, Gerrit, Dr., Mohnblumenweg 25, D-5024 Pulheim (DE)
Erfinder: Wirtz-Peitz, Ferdinand, Dr., Am Angelsdorn 9, D-5024 Pulheim (DE)
Erfinder: Doppelfeld, Ille-Stephanie, Im Bruchfeldchen 35, D-5010 Giessen (DE)
Erfinder: Parnham, Michael John, Dr., Aurikelweg 92, D-5024 Pulheim (DE)

(74) Vertreter: Redies, Bernd, Dr. rer. nat. et al, Redies, Redies, Türk & Gille Brucknerstrasse 20, D-4000 Düsseldorf 13 (DE)

(54) Substituierte Aminoalkanolphospholipide und Verfahren zu ihrer Herstellung.

(57) Die Erfindung betrifft neue substituierte Aminoalkanolphospholipide der allgemeinen Formel 1



I

und Verfahren zu ihrer Herstellung. Die Verbindungen zeigen starke biologische Aktivität und können z.B. in Arzneimitteln und im Pflanzenschutz eingesetzt werden. Sie besitzen z.B. blutdrucksenkende, entzündungshemmende, tumorhemmende und antiatherosklerotische Eigenschaften.

EP 0 107 120 A1

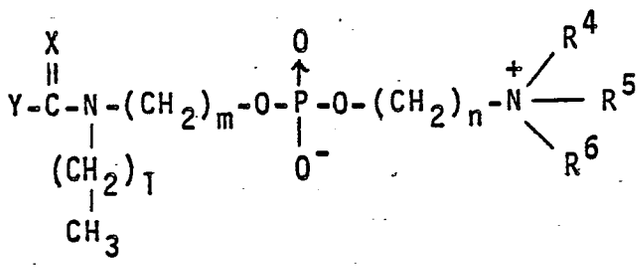
Anmelder: A. Nattermann & Cie GmbH
Nattermannallee 1, 5000 Köln 30

Titel: Substituierte Aminoalkanolphospholipide und Verfahren zu ihrer Herstellung

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue substituierte Aminoalkanolphospholipide und Verfahren zu ihrer Herstellung.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen entsprechen der allgemeinen Formel I



I

worin X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und Y den Rest

$-NR^1R^2$ oder $-OR^3$ bedeuten, wobei R^1, R^2 gleich oder voneinander verschieden sein können und einen gesättigten oder ungesättigten, geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 - 20 Kohlenstoffatomen, einen Benzylrest, Phenylrest oder Wasserstoff darstellen, und R^3 für Phenyl, Benzyl oder C_{1-4}-Alkyl steht. R^4, R^5, R^6 können gleich oder voneinander verschieden sein und stehen für Wasserstoff oder einen niederen Alkylrest mit 1 - 4 Kohlenstoffatomen. l bedeutet eine ganze Zahl von 0 - 19, m eine ganze Zahl von 2 - 6, n eine ganze Zahl von 2 - 4.

Verbindungen gemäß der Erfindung sind beispielsweise:
2-(3-Hexadecyl-1-methylureido)-ethanol-phosphocholin
2-(1-Methyl-3-octadecylureido)-ethanol-phosphocholin
2-(3-Eicosyl-1-methylureido)-ethanol-phosphocholin
2-(1-Methyl-3-oleylureido)-ethanol-phosphocholin
2-(3-Methyl-1-undecylureido)-ethanol-phosphocholin
2-(3-Ethyl-1-undecylureido)-ethanol-phosphocholin
2-(3,3-Dimethyl-1-undecylureido)-ethanol-phosphocholin
2-(3-Methyl-1-undecylthioureido)-ethanol-phosphocholin
2-(1-Hexadecyl-3-methylureido)-ethanol-phosphocholin
2-(3-Ethyl-1-hexadecylureido)-ethanol-phosphocholin
2-(1-Hexadecyl-3-methylthioureido)-ethanol-phosphocholin
2-(3,3-Dimethyl-1-hexadecylureido)-ethanol-phosphocholin
2-(3-Methyl-1-octadecylureido)-ethanol-phosphocholin
2-(3-Ethyl-1-octadecylureido)-ethanol-phosphocholin
2-(3,3-Dimethyl-1-octadecylureido)-ethanol-phosphocholin
2-(3-Methyl-1-octadecylthioureido)-ethanol-phosphocholin
2-(3-Butyl-1-octadecylureido)-ethanol-phosphocholin
2-(3-Hexadecyl-1-octadecylureido)-ethanol-phosphocholin
2-(3-Benzyl-1-octadecylureido)-ethanol-phosphocholin
3-(3-Methyl-1-octadecylureido)-propanol-(1)-phosphocholin
3-(3-Ethyl-1-octadecylureido)-propanol-(1)-phosphocholin
3-(3,3-Dimethyl-1-octadecylureido)-propanol-(1)-phosphocholin

3-(3-Methyl-1-octadecylthioureido)-propanol-(1)-phosphocholin
4-(3-Methyl-1-octadecylureido)-butanol-(1)-phosphocholin
4-(3-Ethyl-1-octadecylureido)-butanol-(1)-phosphocholin
4-(3,3-Dimethyl-1-octadecylureido)-butanol-(1)-phosphocholin
4-(3-Methyl-1-octadecylthioureido)-butanol-(1)-phosphocholin
2-(1-Eicosyl-3-methylureido)-ethanol-phosphocholin
2-(1-Eicosyl-3-ethylureido)-ethanol-phosphocholin
2-(3,3-Dimethyl-1-eicosylureido)-ethanol-phosphocholin
2-(1-Eicosyl-3-methylthioureido)-ethanol-phosphocholin
2-(3-Phenyl-1-undecylureido)-ethanol-phosphocholin
2-(3-Benzyl-1-undecylureido)-ethanol-phosphocholin
2-(1-Undecylureido)-ethanol-phosphocholin
2-(3-Hexadecyl-1-undecylureido)-ethanol-phosphocholin
2-(3-Oleyl-1-undecylureido)-ethanol-phosphocholin
[2-(3-Methyl-1-octadecylureido)-ethyl]-(2-triethylammonio-ethyl)-phosphat
[2-(3-Methyl-1-octadecylureido)-ethyl]-(2-dimethylammonio-ethyl)-phosphat
N-Benzyloxycarbonyl-N-methyl-2-aminoethanol-(1)-phosphocholin
N-Benzyloxycarbonyl-N-undecyl-2-aminoethanol-(1)-phosphocholin
N-Benzyloxycarbonyl-N-hexadecyl-2-aminoethanol-(1)-phosphocholin
N-Benzyloxycarbonyl-N-octadecyl-2-aminoethanol-(1)-phosphocholin
N-Benzyloxycarbonyl-N-octadecyl-3-aminopropanol-(1)-phosphocholin
N-Benzyloxycarbonyl-N-octadecyl-4-aminobutanol-(1)-phosphocholin
N-Benzyloxycarbonyl-N-eicosyl-2-aminoethanol-(1)-phosphocholin
N-Methoxycarbonyl-N-octadecyl-2-aminoethanol-(1)-phosphocholin
N-Ethoxycarbonyl-N-octadecyl-2-aminoethanol-(1)-phosphocholin.

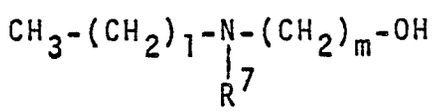
Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind biologisch sehr aktiv und können z.B. in Arzneimitteln und im Pflanzenschutz eingesetzt werden. Die neuen Verbindungen zeigen eine starke pharmakologische Wirkung, insbesondere zeigen sie eine blutdrucksenkende und immunregulative Wirkung. Sie können daher zur Behandlung des Hochdrucks, aber auch zur Behandlung entzündlicher Krankheiten und zur Therapie der Atherosklerose sowie von Tumoren genutzt werden.

Zur Herstellung der neuen Ureidoalkylphospholipide werden N-Alkyl-aminoalkanole der allgemeinen Formel II

$$CH_3-(CH_2)_l-NH-(CH_2)_m-OH \qquad II$$

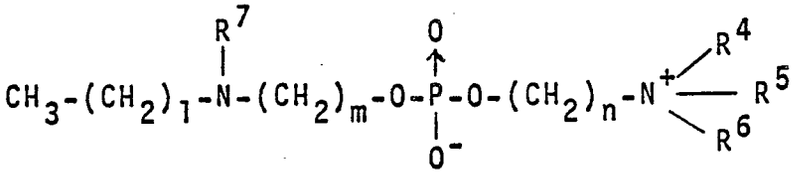
worin l und m die in Formel I angegebene Bedeutung besitzen, in einem indifferenten organischen Lösungsmittel, wie z.B. Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Aceton, Chloroform, Dimethylformamid mit einem Benzylhalogenid oder Chlorameisensäurebenzylester, bevorzugt in Gegenwart einer Hilfsbase, wie z.B. Pyridin, Dimethylaminopyridin, Triethylamin, Alkalihydroxid, Erdalkalioxid, zu den Verbindungen der allgemeinen Formel III umgesetzt.
Die Reaktion kann auch zweiphasig, ggfs. unter Anwendung eines Phasen-Transferkatalysators durchgeführt werden.
Die Verbindungen III mit R^7 = Benzyl und m = 2 können auch aus N-Benzylalkylaminen und Ethylenoxid hergestellt werden.
Die Verbindungen II sind entweder durch Umsetzung der entsprechenden Amine mit Ethylenoxid oder durch Reduktion von N-Acyl-ω-aminoalkanolen zugänglich.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel III



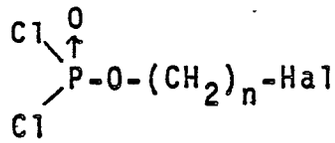
III

worin l und m die in Formel I angegebenen Bedeutungen besitzen und R^7 einen durch Hydrierung abspaltbaren Rest, wie z.B. Benzyl oder Benzyloxycarbonyl darstellt, werden nach an sich bekannten Verfahren in die Phospholipide der allgemeinen Formel IV



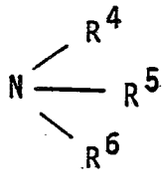
IV

worin R^4, R^5, R^6, l, m und n die in Formel I und R^7 die in Formel III angegebene Bedeutung besitzen, überführt. Verbindungen der Formel IV mit R^7 = Benzyloxycarbonyl entsprechen Verbindungen der Formel I mit R^3 = Benzyl. Beispielsweise lassen sich die Verbindungen III mit Dichlorphosphorsäure-ω-halogenalkylestern der Formel V



V

worin n die in Formel I angegebene Bedeutung hat und Hal ein Chlor- oder Bromatom ist, in einem indifferenten organischen Lösungsmittel, ggfs. unter Anwendung einer Hilfsbase, phosphorylieren und nachfolgend durch Reaktion mit einem Amin der Formel VI



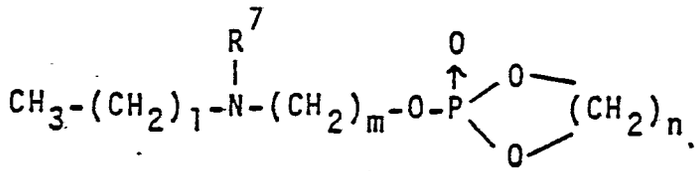
VI

worin R^4, R^5, R^6 die in Formel I angegebenen Bedeutungen besitzen, in einem indifferenten organischen Lösungsmittel, ggfs. unter Druck, zu den Verbindungen der Formel IV umsetzen (H.K.Mangold, Angew. Chem. 91, 550-560,(1979); H.Eibl, Chem. and Phys. of Lipids 26, 405-429, (1980).

Die Verbindungen der Formel IV können auch hergestellt werden, indem man Verbindungen der Formel III mit Phosphoroxytrichlorid und nachfolgend mit einem Alkandiol der Formel VII

$$HO-(CH_2)_n-OH \qquad \text{VII}$$

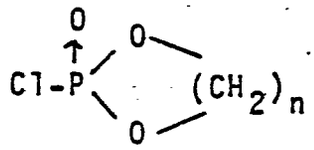
in der n die in Formel I angegebene Bedeutung besitzt, ggfs. unter Einsatz von Hilfsbasen, wie z.B. Triethylamin, und Anwendung inerter Lösungsmittel, wie z.B. Tetrahydrofuran, zu cyclischen Zwischenprodukten der Formel VIII



VIII

worin l, m, n und R^7 die in Formel IV angegebenen Bedeutungen besitzen, umsetzt (H. Eibl, Phospholipid Synthesis in Knight (Herausgeber), Liposomes, Elsevier 1981, S. 19-50).

Die Zwischenprodukte der Formel VIII lassen sich auch darstellen, indem man Verbindungen der Formel III mit einer cyclischen Phosphorverbindung der Formel IX

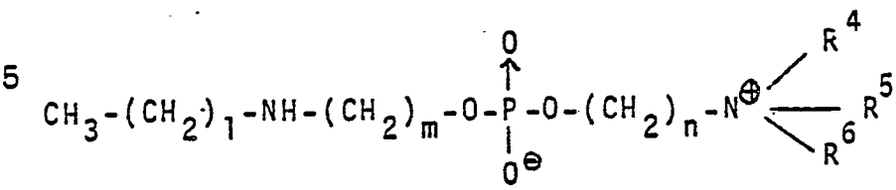


IX

worin n die in Formel I angegebene Bedeutung hat, in einem indifferenten organischen Lösungsmittel unter Zusatz einer Hilfsbase umsetzt [N.S.Chandrakumar et al., Tetrahedron Lett. 23, 1043-46, (1982); Biochim. Biophys.Acta 711, 357-360,(1982)].

Die Zwischenprodukte VIII lassen sich auf einfache Weise, z.B. durch Behandlung mit einem Amin der Formel VI in einem organischen Lösungsmittel, ggfs. unter Druck, in die Verbindungen der Formel IV überführen (N.T.Thuong und P. Chabrier, Bull. Soc. Chim.Fr. 1974, 667-671).

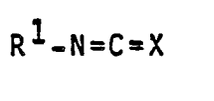
Die Verbindungen der allgemeinen Formel IV werden in einem geeigneten organischen Lösungsmittel, wie z.B. Methanol, Ethanol, Ether, Dioxan oder deren Mischungen untereinander und mit Wasser unter Abspaltung der Benzylgruppe in Gegenwart eines üblichen Hydrierkatalysators, wie z.B. Palladium/Aktivkohle, mit Wasserstoff hydriert, wobei die Verbindungen der allgemeinen Formel X



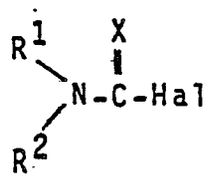
X

worin R^4, R^5, R^6, l, m und n die in Formel I angegebenen Bedeutungen besitzen, entstehen.

Die Verbindungen der Formel X werden mit Kohlensäurederivaten der Formel XI oder XII



XI



XII

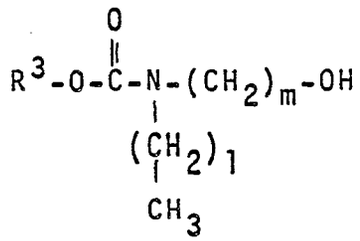
worin R^1, R^2 und X die in Formel I angegebenen Bedeutungen

haben, in Substanz oder in einem indifferenten organischen Lösungsmittel, wie z.B. Dimethylformamid, Chloroform, N-Methylacetamid, ggfs. unter Zusatz eines Katalysators, wie z.B. Dimethylaminopyridin oder einer Base, wie z.B. Pyridin, Triethylamin, insbesondere bei Verwendung von Verbindungen der Formel XII, zu den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I umgesetzt.

Die Verbindungen der Formel I mit R^1=R^2=H lassen sich zweckmäßig in wässrigen oder wässrig-organischen Medien, wie z.B. Wasser/Dioxan, unter Verwendung von Alkalicyanaten, ggfs. unter Zusatz einer organischen oder anorganischen Säure, vorzugweise Essigsäure, analog den bekannten Harnstoffsynthesen (vergl. z.B. Weygand-Hilgetag, Org. Chem. Experimentierkunst, Verlag J.A. Barth-Leipzig 1970, S. 420) aus den Verbindungen der Formel X herstellen.

Auch können die Verbindungen der Formel I mit R^1 = Benzyl und R^2 = H sowie X = O in einem geeigneten organischen Lösungsmittel, wie z.B. Methanol, Ethanol, Ether, Dioxan oder deren Mischungen untereinander und mit Wasser unter Abspaltung der Benzylgruppe in Gegenwart eines üblichen Hydrierkatalysators, wie z.B. Palladium/Aktivkohle, mit Wasserstoff hydriert werden, wobei Verbindungen der Formel I mit R^1=R^2=H entstehen.

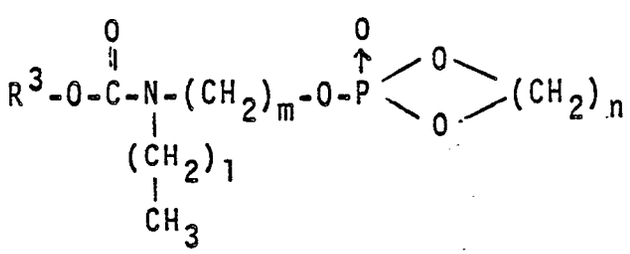
Zur Herstellung der neuen (Aryl)alkyloxycarbonylaminoalkanolphospholipide der Formel I werden N-Alkyl-aminoalkohole der Formel II in einem indifferenten organischen Lösungsmittel, wie z.B. Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Aceton, Chloroform, Dimethylformamid mit Chlorameisensäurebenzylester, Chlorameisensäurephenylester oder Chlorameisensäurealkylestern, bevorzugt in Gegenwart einer Hilfsbase, wie z.B. Pyridin, Dimethylaminopyridin, Triethylamin, Alkalihydroxid, Erdalkalioxid, zu den Verbindungen der allgemeinen Formel XIII umgesetzt.



XIII

Die Verbindungen der Formel XIII, worin R^3, l und m die in Formel I angegebenen Bedeutungen besitzen, werden nach an sich bekannten Verfahren in die Phospholipide der allgemeinen Formel I überführt.
Beispielsweise lassen sich die Verbindungen der Formel XIII mit Dichlorphosphorsäure-ω-halogen-alkylestern der Formel V in einem indifferenten organischen Lösungsmittel, ggfs. unter Anwendung einer Hilfsbase, phosphorylieren und nachfolgend durch Reaktion mit einem Amin der Formel VI in einem indifferenten organischen Lösungsmittel, ggfs. unter Druck, zu den Verbindungen der Formel I umsetzen.

Die Verbindungen der Formel I können auch hergestellt werden, indem man Verbindungen der Formel XIII mit Phosphoroxytrichlorid phosphoryliert und nachfolgend mit einem Alkandiol der Formel VII, ggfs. unter Einsatz von Hilfsbasen, wie z.B. Triethylamin, und Verwendung inerter Lösungsmittel, wie z.B. Tetrahydrofuran, zu den cyclischen Zwischenprodukten der Formel XIV



XIV

worin l, m, n und R^3 die in Formel I angegebenen Bedeutungen besitzen, umsetzt.

Die Zwischenprodukte XIV lassen sich auf einfache Weise, z.B. durch Behandlung mit einem Amin der Formel VI, in einem organischen Lösungsmittel, ggfs. unter Druck, in die Verbindungen der Formel I überführen. Die Verbindungen der Formel I lassen sich auch darstellen, indem man Verbindungen der Formel X mit Chlorameisensäureestern in inerten Lösungsmitteln, wie z.B. Chloroform, Dimethylformamid, ggfs. unter Zusatz einer Hilfsbase, wie z.B. Pyridin, Triethylamin, umsetzt.

Als Ausgangsverbindungen der Formel II kommen z.B.folgende Verbindungen in Frage:
2-Methylamino-ethanol, 2-Ethylamino-ethanol, 2-Propylamino-ethanol, 2-Butylamino-ethanol, 2-Pentylamino-ethanol, 2-Hexylamino-ethanol, 2-Heptylamino-ethanol, 2-Octylamino-ethanol, 2-Nonylamino-ethanol, 2-Decylamino-ethanol, 2-Undecylamino-ethanol, 2-Dodecylamino-ethanol, 2-Tridecylamino-ethanol, 2-Tetradecylamino-ethanol, 2-Pentadecylamino-ethanol, 2-Hexadecylamino-ethanol, 2-Heptadecylamino-ethanol, 2-Octadecylamino-ethanol, 2-Nonadecylamino-ethanol, 2-Eicosylamino-ethanol, 3-Methylamino-propanol, 3-Ethylamino-propanol, 3-Propylamino-propanol, 3-Butylamino-propanol, 3-Pentylamino-propanol, 3-Hexylamino-propanol, 3-Heptylamino-propanol, 3-Octylamino-propanol, 3-Nonylamino-propanol, 3-Decylamino-propanol, 3-Undecylamino-propanol, 3-Dodecylamino-propanol, 3-Tridecylamino-propanol, 3-Tetradecylamino-propanol, 3-Pentadecylamino-propanol, 3-Hexadecylamino-propanol, 3-Heptadecylamino-propanol, 3-Octadecylamino-propanol, 3-Nonadecylamino-propanol, 3-Eicosylamino-propanol, 4-Methylamino-butanol, 4-Ethylamino-butanol, 4-Propylamino-butanol, 4-Butylamino-butanol, 4-Pentylamino-butanol, 4-Hexylamino-butanol, 4-Heptylamino-butanol, 4-Octylamino-butanol, 4-Nonylamino-butanol, 4-Decylamino-butanol, 4-Undecylamino-butanol, 4-Dodecylamino-butanol, 4-Tridecylamino-butanol, 4-Tetradecylamino-butanol, 4-Pentadecylamino-butanol, 4-Hexadecylamino-butanol, 4-Heptadecylamino-butanol, 4-Nonadecylamino-butanol, 4-Octadecylamino-butanol, 4-Eicosylamino-butanol, 5-Methylamino-pentanol, 5-Ethylamino-pentanol, 5-Propylamino-pentanol, 5-Butylamino-pentanol, 5-Pentylamino-pentanol, 5-Hexylamino-pentanol, 5-Heptylamino-pentanol, 5-Octylamino-pentanol, 5-Nonylamino-pentanol,

5-Decylamino-pentanol, 5-Undecylamino-pentanol, 5-Dodecylamino-pentanol, 5-Tridecylamino-pentanol, 5-Tetradecylamino-pentanol, 5-Pentadecylamino-pentanol, 5-Hexadecylamino-pentanol, 5-Heptadecylamino-pentanol, 5-Octadecylamino-pentanol, 5-Nonadecylamino-pentanol, 5-Eicosylamino-pentanol, 6-Methylamino-hexanol, 6-Ethylamino-hexanol, 6-Propylamino-hexanol, 6-Butylamino-hexanol, 6-Pentylamino-hexanol, 6-Hexylamino-hexanol, 6-Heptylamino-hexanol, 6-Octylamino-hexanol, 6-Nonylamino-hexanol, 6-Decylamino-hexanol, 6-Undecylamino-hexanol, 6-Dodecylamino-hexanol, 6-Tridecylamino-hexanol, 6-Tetradecylamino-hexanol, 6-Pentadecylamino-hexanol, 6-Octadecylamino-hexanol, 6-Hexadecylamino-hexanol, 6-Heptadecylamino-hexanol, 6-Nonadecylamino-hexanol oder 6-Eicosylamino-hexanol

Als Ausgangsverbindungen der Formel V kommen z.B. in Frage: Dichlorphosphorsäure-2-bromethylester, Dichlorphosphorsäure-2-chlorethylester, Dichlorphosphorsäure-3-brompropylester, Dichlorphosphorsäure-4-brombutylester.

Als Ausgangsverbindungen der Formel VI kommen bevorzugt sekundäre und tertiäre Amine in Frage z.B.: Dimethylamin, Diethylamin, Dipropylamin, Dibutylamin, Trimethylamin, Triethylamin, Tripropylamin, Tributylamin, Ethylmethylamin, Methylpropylamin, Ethylpropylamin Butylmethylamin, Butylethylamin, Butylpropylamin, Dimethylethylamin, Dimethylpropylamin, Butyldimethylamin, Diethylmethylamin, Diethylpropylamin, Butyldiethylamin, Dipropylmethylamin, Dipropylethylamin, Butyldipropylamin, Dibutylmethylamin, Dibutylethylamin, Dibutylpropylamin, Ethylmethylpropylamin, Butylmethylpropylamin, Butylethylmethylamin, Butylethylpropylamin.

Als Ausgangsverbindungen der Formel XI kommen z.B. in Frage:
Methylisocyanat, Methylisothiocyanat, Ethylisocyanat, Ethylisothiocyanat, Propylisocyanat, Propylisothiocyanat, Isoprcpylisocyanat, Isopropylisothiocyanat, Butylisocyanat, Butylisothiocyanat, Allylisocyanat, Allylisothiocyanat, Hexylisocyanat, Hexylisothiocyanat, Octylisocyanat, Octylisothiocyanat, Decylisocyanat, Decylisothiocyanat, Undecylisocyanat, Undecylisothiocyanat, Dodecylisocyanat, Dodecylisothiocyanat, Tetradecylisocyanat, Tetradecylisothiocyanat, Hexadecylisocyanat, Hexadecylisothiocyanat, Octadecylisocyanat, Octadecylisothiocyanat, Oleylisocyanat, Oleylisothiocyanat, Eicosylisocyanat, Eicosylisothiocyanat, Phenylisocyanat, Benzylisocyanat, Phenylisothiocyanat, Benzylisothiocyanat.

Als Ausgangsverbindungen der Formel XII kommen bevorzugt Carbamidsäure- und Thiocarbamidsäurechloride in Frage, deren Substituenten R^1,R^2 eine kurzkettige Kohlenwasserstoffkette mit 1 - 4 C-Atomen enthalten, z.B.:
Dimethylcarbamidsäurechlorid, Diethylcarbamidsäurechlorid Dipropylcarbamidsäurechlorid, Dibutylcarbamidsäurechlorid, Methylethylcarbamidsäurechlorid Methylpropylcarbamidsäurechlorid, Methylbutylcarbamidsäurechlorid, Ethylpropylcarbamidsäurechlorid, Butylpropylcarbamidsäurechlorid, Butylethylcarbamidsäurechlorid, Dimethylthiocarbamidsäurechlorid Diethylthiocarbamidsäurechlorid, Dipropylthiocarbamidsäurechlorid, Dibutylthiocarbamidsäurechlorid,

Methylethylthiocarbamidsäurechlorid,
Methylpropylthiocarbamidsäurechlorid,
Methylbutylthiocarbamidsäurechlorid,
Ethylpropylthiocarbamidsäurechlorid,
Butylpropylcarbamidsäurechlorid,
Butylethylthiocarbamidsäurechlorid.

Die neuen substituierten Aminoalkanolphospolipide können z.B. zu pharmazeutischen Präparaten verarbeitet werden. Bei den pharmazeutischen Präparaten handelt es sich um solche zur enteralen wie oralen oder rektalen sowie parenteralen Verabreichung, welche die pharmazeutischen Wirkstoffe allein oder zusammen mit einem üblichen, pharmazeutisch anwendbaren Trägermaterial enthalten. Vorteilhafterweise liegt die pharmazeutische Zubereitung des Wirkstoffes in Form von Einzeldosen vor, die auf die gewünschte Verabreichung abgestimmt sind, wie z.B. Tabletten, Dragées, Kapseln, Suppositorien, Granulate, Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen. Die Dosierung der Verbindungen liegt üblicherweise zwischen 1 - 1000 mg pro Dosis, vorzugsweise 1 - 10 mg je Dosis, und kann ein- oder mehrmals, bevorzugt zwei- bis dreimal, täglich verabreicht werden.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen wird durch die folgenden Beispiele näher erläutert:

A. Herstellung der Alkohole der Formel III

Beispiel 1

N-Benzyloxycarbonyl-N-methyl-2-aminoethanol.

75 g 2- Methylamino -ethanol und 101 g Triethylamin werden mit 1000 ml absol. Chloroform gemischt und zu dieser Lösung 171 g Chlorameisensäurebenzylester bei ca. 20°C zugetropft. Die Mischung wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt, mit Wasser, verdünnter Salzsäure und nochmals mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdampfen der Lösungsmittel im Vakuum bleiben 173 g Öl zurück.

IR (Film): 1695 cm^{-1}

Beispiel 2

N-Benzyloxycarbonyl-N-undecyl-2-aminoethanol.

analog Beispiel 1 aus:

124 g 2- Undecylamino -ethanol
58 g Triethylamin
500 ml Chloroform
97 g Chlorameisensäurebenzylester

Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel//Hexan/Essigsäureethylester)

Ausbeute: 113 g Öl mit IR (Film): 1683 cm^{-1}

Beispiel 3

N-Benzyloxycarbonyl-N-hexadecyl-2-aminoethanol
analog Beispiel 1 aus:
71 g 2-Hexadecylamino-ethanol
25 g Triethylamin
250 ml Chloroform
43 g Chlorameisensäurebenzylester
Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel//Chloroform).
Ausbeute: 40,2 g Öl mit IR (Film): 1690 cm^{-1}

Beispiel 4

N-Benzyl-N-octadecyl-2-aminoethanol.
In ein Gemisch aus 65,9 g N-Benzyl-octadecylamin und 200ml Methanol werden bei Raumtemperatur innerhalb von 2 h 40ml mit Trockeneis gekühltes Ethylenoxid zugetropft, die Mischung weitere 3 h gerührt, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel/Chloroform) gereinigt.
Ausbeute: 73 g mit Schmp. 31°C

Beispiel 5

N-Benzyloxycarbonyl-N-octadecyl-3-aminopropanol
analog Beispiel 1 aus:
34,2 g 3-Octadecylamino-propanol
10,5 g Triethylamin
100 ml Chloroform
17,7 g Chlorameisensäurebenzylester.
Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel//Chloroform)
Ausbeute: 33,1 g Öl mit IR (Film): 1680 cm^{-1}

Beispiel 6

N-Benzyloxycarbonyl-N-octadecyl-4-aminobutanol

analog Beispiel 1 aus:

24,8 g 4- Octadecylamino -butanol

7,4 g Triethylamin

200 ml Chloroform

12,5 g Chlorameisensäurebenzylester

Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel//Chloroform)

Ausbeute: 18 g Öl mit IR (Film): 1690 cm^{-1}

Beispiel 7

N-Benzyloxycarbonyl-N-eicosyl-2-aminoethanol

analog Beispiel 1 aus:

32,8 g 2- Eicosylamino -ethanol

9,7 g Triethylamin

200 ml Chloroform

16,3 g Chlorameisensäurebenzylester.

Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel//Hexan/Essigsäureethylester).

Ausbeute: 14,6 g mit Schmp. 53-54°C, IR (Film):1690 cm^{-1}

B. Darstellung der Phospholipide der Formel IV.

Beispiel 8

N-Benzyloxycarbonyl-N-methyl-2-aminoethanol-phosphocholin.

a) In eine Mischung von 105 g Dichlorphosphorsäure-2-bromethylester, 53 ml Pyridin und 800ml absol. Chloroform werden 46 g N-Benzyloxycarbonyl-N-methyl-2-aminoethanol, gelöst in 220 ml Chloroform, unter Eiskühlung zugetropft. Die Reaktionsmischung wird 1 h unter Eiskühlung und nach Zugabe von Eiswasser eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel//Chloroform/Methanol) gereinigt.

Ausbeute: 28 g (N-Benzyloxycarbonyl-N-methyl-2-aminoethyl)-2-bromethyl-phosphat (Öl).

b) 28 g (N-Benzyloxycarbonyl-N-methyl-2-aminoethyl)-2-bromethylphosphat werden in 300 ml trockenem Toluol gelöst, mit 30ml 33%iger ethanolischer Trimethylaminlösung versetzt und die Mischung 4 h bei 60°C im Autoklaven gerührt. Anschließend werden die Lösungsmittel am Rotavapor abgezogen und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel//Chloroform/Methanol/Wasser) gereinigt.
Ausbeute: 8,5 g mit Schmp. 75-78°C

Beispiel 9

N-Benzyloxycarbonyl-N-undecyl-2-aminoethanol-phosphocholin analog Beispiel 8 aus:

a) 75 g Dichlorphosphorsäure-2-bromethylester
51 ml Pyridin
600 ml Chloroform
54,2 g N-Benzyloxycarbonyl-N-undecyl-2-aminoethanol in 150 ml Chloroform.
Ausbeute: 47,8 g (N-Benzyloxycarbonyl-N-undecyl-2-aminoethyl)-2-bromethyl-phosphat (Öl).

b) 47,6 g (N-Benzyloxycarbonyl-N-undecyl-2-aminoethyl)-2-bromethyl-phosphat.
300 ml Toluol
30 ml 33%ige ethanolische Trimethylaminlösung.
Ausbeute: 29,9 g mit Schmp. 224-226°C
IR (in KBr): 1692 cm^{-1}

Beispiel 10

N-Benzyloxycarbonyl-N-hexadecyl-2-aminoethanol-phosphocholin.

Analog Beispiel 8 aus:

a) 46 g Dichlorphosphorsäure-2-bromethylester
23 ml Pyridin
400 ml Chloroform
40 g N-Benzyloxycarbonyl-N-hexadecyl-2-aminoethanol in 95 ml Chloroform.
Ausbeute: 21,5 g (N-Benzyloxycarbonyl-N-hexadecyl-2-aminoethyl)-2-bromethyl-phosphat (Öl).

b) 21,4 g (N-Benzyloxycarbonyl-N-hexadecyl-2-aminoethyl)-2-bromethyl-phosphat
100 ml Toluol
10 ml 33%ige ethanolische Trimethylaminlösung
Ausbeute: 7 g mit Schmp. 226-228°C
IR (in KBr): 1691 cm^{-1}

Beispiel 11

N-Benzyl-N-octadecyl-2-aminoethanol-phosphocholin.

a) In eine Mischung aus 10 g N-Benzyl-N-octadecyl-2-aminoethanol, 50 ml Chloroform und 5 g Triethylamin werden unter Eiskühlung 8,3 g Dichlorphosphorsäure-2-bromethylester eingetropft. Die Reaktionsmischung wird weitere 3 h bei Raumtemperatur und nach Zugabe von Eiswasser nochmals 1 h gerührt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel// Chloroform/Methanol) gereinigt.
Ausbeute: 9,2 g (N-Benzyl-N-octadecyl-2-aminoethyl)-2-bromethylphosphat (Öl)

b) N-Benzyl-N-octadecyl-2-aminoethanol-phosphocholin analog Beispiel 8b) aus:
9,2 g (N-Benzyl-N-octadecyl-2-aminoethyl)-2-bromethyl-phosphat
30 ml Toluol
5,2 ml 33%ige ethanolische Trimethylaminlösung
Ausbeute: 6,4 g mit Schmp. 215-217°C

Beispiel 12

N-Benzyloxycarbonyl-N-octadecyl-3-aminopropanol-(1)-phosphocholin

analog Beispiel 8 aus:

a) 34,3 g Dichlorphosphorsäure-2-bromethylester
140 ml Pyridin
140 ml Chloroform
32,7 g N-Benzyloxycarbonyl-N-octadecyl-3-aminopropanol in 100 ml Chloroform
Ausbeute: 9,6 g (N-Benzyloxycarbonyl-N-octadecyl-3-aminopropyl)-2-bromethyl-phosphat (Öl)

b) 9,5 g (N-Benzyloxycarbonyl-N-octadecyl-3-aminopropyl)-2-bromethyl-phosphat
45 ml Toluol
5 ml 33%ige ethanolische Trimethylaminlösung
Ausbeute: 6,5 g mit Schmp. 219-223°C
IR (in KBr): 1688 cm^{-1}

Beispiel 13

N-Benzyloxycarbonyl-N-octadecyl-4-aminobutanol-(1)-phosphocholin

analog Beispiel 8 aus:

a) 17,4 g Dichlorphosphorsäure-2-bromethylester
72 ml Pyridin
72 ml Chloroforn
17 g N-Benzyloxycarbonyl-N-octadecyl-4-aminobutanol in 40 ml Chloroform
Ausbeute: 6,1 g (N-Benzyloxycarbonyl-N-octadecyl-4-aminobutyl)-2-bromethyl-phosphat (Öl)

b) 6 g (N-Benzyloxycarbonyl-N-octadecyl-4-aminobutyl)-2-bromethyl-phosphat
30 ml Toluol
3 ml 33%ige ethanolische Trimethylaminlösung
Ausbeute: 4 g mit Schmp. 220°C (Zers.)
IR (in KBr): 1694 cm^{-1}

Beispiel 14

N-Benzyloxycarbonyl-N-eicosyl-2-aminoethanol-phosphocholin

analog Beispiel 8 aus:

a) 14,5 g Dichlorphosphorsäure-2-bromethylester
7,5 ml Pyridin
120 ml Chloroform
14,5 g N-Benzyloxycarbonyl-N-eicosyl-2-aminoethanol in 30 ml Chloroform

Ausbeute: 12,7 g (N-Benzyloxycarbonyl-N-eicosyl-2-aminoethyl)-2-bromethyl-phosphat (Öl)

b) 12,6 g (N-Benzyloxycarbonyl-N-eicosyl-2-aminoethyl)-2-bromethyl-phosphat
60 ml Toluol
20 ml 33%ige ethanolische Trimethylaminlösung

Ausbeute: 11,4 g mit Schmp. 210°C (Zers.)
IR (in KBr): 1694 cm^{-1}

Beispiel 15

(N-Benzyl-N-octadecyl-2-aminoethyl)-2-triethylammonioethylphosphat

analog Beispiel 8b aus

11,8 g (N-Benzyl-N-octadecyl-2-aminoethyl)-2-bromethyl-phosphat
60 ml Toluol
5 ml Triethylamin und 10 ml 2-Propanol

Ausbeute: 10,2 g mit Schmp. 215-216°C

Beispiel 16

(N-Benzyl-N-octadecyl-2-aminoethyl)-2-dimethylammonioethylphosphat

analog Beispiel 8b aus:

11,8 g (N-Benzyl-N-octadecyl-2-aminoethyl)-2-bromethyl-phosphat
60 ml Toluol und 30 ml 2-Propanol
10 ml 40%ige wässrige Dimethylaminlösung

Ausbeute: 9,5 g mit Schmp. 210°C

C. Herstellung der Phospholipide der Formel X

Beispiel 17

2-Methylamino-ethanol-phosphocholin.

8 g N-Benzyloxycarbonyl-N-methyl-2-aminoethanol-phosphocholin werden in 60 ml Dioxan und 15 ml Wasser gelöst, die Lösung mit 0,8 g 10%iger Palladium- Aktivkohle versetzt und die Reaktionsmischung mit Wasserstoff hydriert. Nach Ende der H_2-Aufnahme wird die Lösung filtriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockene eingeengt.

Ausbeute: 5 g wachsartige Substanz

Beispiel 18

2-Undecylamino-ethanol-phosphocholin

analog Beispiel 17 aus:

14 g N-Benzyloxycarbonyl-N-undecyl-2-aminoethanol-phosphocholin und

1,4 g Pd-Aktivkohle in Dioxan/Wasser = 4:1 (V/V)

Ausbeute: 9,2 g mit Schmp. 205-208°C

Beispiel 19

2-Hexadecylamino-ethanol-phosphocholin

analog Beispiel 17 aus:

6,9 g N-Benzyloxycarbonyl-N-hexadecyl-2-aminoethanol-phosphocholin und

0,7 g Pd-Aktivkohle in Dioxan/Wasser = 4:1 (V/V)

Ausbeute: 5,2 g mit Schmp. 203-207°C (Zers.)

Beispiel 20

2-Octadecylamino-ethanol-phosphocholin

analog Beispiel 17 aus:

6,4 g N-Benzyl-N-octadecyl-2-aminoethanol-phosphocholin und

0,6 g Pd-Aktivkohle in Dioxan/Wasser = 4:1 (V/V)

Ausbeute: 5 g mit Schmp. 210-212°C

Beispiel 21

3-Octadecylamino-propanol-phosphocholin

analog Beispiel 17 aus:

6,2 g N-Benzyloxycarbonyl-N-octadecyl-3-aminopropanol-phosphocholin und

0,6 g Pd-Aktivkohle in Dioxan/Wasser = 4 : 1 (V/V)

Ausbeute: 4,4 g mit Schmp. 227-229°C

Beispiel 22

4-Octadecylamino-butanol-phosphocholin

analog Beispiel 17 aus:

3,7 g N-Benzyloxycarbonyl-N-octadecyl-4-aminobutanol-phosphocholin und

0,4 g Pd-Aktivkohle in Dioxan/Wasser = 4 : 1 (V/V)

Ausbeute: 2,2 g mit Schmp. 208-210°C

Beispiel 23

2-Eicosylamino-ethanol-phosphocholin

analog Beispiel 17 aus:

11 g N-Benzyloxycarbonyl-N-eicosyl-2-aminoethanol-phosphocholin und

1,1g Pd-Aktivkohle in Dioxan/Wasser = 4 : 1 (V/V)

Ausbeute: 7,4 g mit Schmp. 214-219°C

Beispiel 24

(N-Octadecyl-2-aminoethyl)-2-triethylammonioethyl-phosphat

analog Beispiel 17 aus:

10 g (N-Benzyl-N-octadecyl-2-aminoethyl)-2-triethylammonioethyl-phosphat und

1 g Pd-Aktivkohle in Dioxan/Wasser = 4 : 1 (V/V)

Ausbeute: 8,1 g mit Schmp. 218-219°C

Beispiel 25

(N-Octadecyl-2-aminoethyl)-2-dimethylammonioethyl-phosphat

analog Beispiel 17 aus:

9,3 g (N-Benzyl-N-octadecyl-2-aminoethyl)-2-dimethylammonioethyl-phosphat und

0,9 g Pd-Aktivkohle in Dioxan/Wasser = 4 : 1 (V/V)

Ausbeute: 7,5 g mit Schmp. 220-223°C

D. Herstellung der Phospholipide der Formel I

Beispiel 26

2-(3-Ethyl-1-octadecylureido)-ethanol-phosphocholin.

0,5 g 2-Octadecylamino-ethanol-phosphocholin werden in 10 ml Chloroform gelöst, die Lösung mit 0,14 g Ethylisocyanat und einigen Tropfen Dimethylformamid versetzt und ca. 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird im Vakuum eingeengt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel//Chloroform/Methanol/Wasser) gereinigt.

Ausbeute: 0,43 g mit Schmp. 214-215°C
IR (in KBr): 1630, 1535 cm^{-1}

Beispiel 27

2-(3-Methyl-1-octadecylureido)-ethanol-phosphocholin analog Beispiel 26 aus:

0,5 g 2-Octadecylamino-ethanol-phosphocholin
0,11 g Methylisocyanat
10 ml Chloroform

Ausbeute: 0,35 g mit Schmp. 219-220°C
IR (in KBr): 1625, 1540 cm^{-1}

Beispiel 28

2-(3-Methyl-1-octadecylthioureido)-ethanol-phosphocholin analog Beispiel 26 aus:

0,5 g 2-Octadecylamino-ethanol-phosphocholin
0,15g Methylisothiocyanat
10 ml Chloroform

Ausbeute: 0,41 g mit Schmp. 215-217°C

Beispiel 29

2-(3,3-Dimethyl-1-octadecylureido)-ethanol-phosphocholin.

0,5 g 2-Octadecylamino-ethanol-phosphocholin werden in 10 ml Chloroform gelöst, die Lösung mit 0,21 g Dimethylcarbamidsäurechlorid und 0,14 g Silbercarbonat versetzt und ca. 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird im Vakuum eingeeingt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel//Chloroform/Methanol/Wasser) ge-

reinigt.
Ausbeute: 0,31 g mit Schmp. 215-216°C
IR (in KBr) 1634 cm^{-1}

Beispiel 30

2-(3-Butyl-1-octadecylureido)-ethanol-phosphocholin
analog Beispiel 26 aus:
0,5 g 2-Octadecylamino-ethanol-phosphocholin
0,2 g Butylisocyanat
10 ml Chloroform
Ausbeute: 0,38 g mit Schmp. 208-210°C
IR (in KBr): 1625, 1530 cm^{-1}

Beispiel 31

2-(3-Hexadecyl-1-octadecylureido)-ethanol-phosphocholin
analog Beispiel 26 aus:
0,5 g 2-Octadecylamino-ethanol-phosphocholin
0,6 g Hexadecylisocyanat
10 ml Chloroform
Ausbeute: 0,63 g mit Schmp. 200-203°C
IR (in KBr): 1625, 1535 cm^{-1}

Beispiel 32

2-(3-Benzyl-1-octadecylureido)-ethanol-phosphocholin
analog Beispiel 26 aus:
0,5 g 2-Octadecylamino-ethanol-phosphocholin
0,27g Benzylisocyanat
10 ml Chloroform
Ausbeute: 0,42 g mit Schmp. 221-222°C

Beispiel 33

2-(3-Methyl-1-undecylureido)-ethanol-phosphocholin
analog Beispiel 26 aus:
0,5 g 2-Undecylamino-ethanol-phosphocholin
0,15 g Methylisocyanat
10 ml Chloroform
Ausbeute: 0,3 g wachsartige Substanz mit Klarpunkt ~185°C
IR (in KBr): 1629, 1540 cm^{-1}

Beispiel 34

2-(3-Ethyl-1-undecylureido)-ethanol-phosphocholin
analog Beispiel 26 aus:
0,5 g 2-Undecylamino-ethanol-phosphocholin
0,18 g Ethylisocyanat
10 ml Chloroform
Ausbeute: 0,3 g wachsartige Substanz mit Klarpunkt ~180-183°C
IR (in KBr): 1626, 1536 cm^{-1}

Beispiel 35

2-(3,3-Dimethyl-1-undecylureido)-ethanol-phosphocholin
analog Beispiel 29 aus:
0,5 g 2-Undecylamino-ethanol-phosphocholin
0,28 g Dimethylcarbamidsäurechlorid
0,18 g Silbercarbonat
10 ml Chloroform
Ausbeute: 0,32 wachsartige Substanz mit Klarpunkt: 203-204°C
IR (in KBr): 1634 cm^{-1}

Beispiel 36

2-(3-Methyl-1-undecylthioureido)-ethanol-phosphocholin
analog Beispiel 26 aus:
0,5 g 2-Undecylamino-ethanol-phosphocholin
0,19 g Methylisothiocyanat
10 ml Chloroform
Ausbeute: 0,33 g wachsartige Substanz mit Klarpunkt ~165°C

Beispiel 37

2-(3-Phenyl-1-undecylureido)-ethanol-phosphocholin
analog Beispiel 26 aus:
0,5 g 2-Undecylamino-ethanol-phosphocholin
0,31 g Phenylisocyanat
10 ml Chloroform
Ausbeute: 0,61 g wachsartige Substanz
IR (in KBr): 1649, 1538 cm^{-1}

Beispiel 38

2-(3-Benzyl-1-undecylureido)-ethanol-phosphocholin

analog Beispiel 26 aus:

1,5 g 2-Undecylamino-ethanol-phosphocholin

1,1 g Benzylisocyanat

30 ml Chloroform

Ausbeute: 1,7 g wachsartige Substanz

IR (in KBr): 1533, 1628 cm^{-1}

Beispiel 39

2-(3-Hexadecyl-1-undecylureido)-ethanol-phosphocholin

analog Beispiel 26 aus:

0,5 g 2-Undecylamino-ethanol-phosphocholin

0,7 g Hexadecylisocyanat

10 ml Chloroform

Ausbeute: 0,69 mit Schmp. 196-199°C

IR (in KBr): 1622, 1533 cm^{-1}

Beispiel 40

2-(3-Oleyl-1-undecylureido)-ethanol-phosphocholin

analog Beispiel 26 aus:

0,5 g 2-Undecylamino-ethanol-phosphocholin

0,8 g Oleylisocyanat

10 ml Chloroform unter Stickstoff

Ausbeute: 0,61 g wachsartige Substanz

Beispiel 41

2-(1-Hexadecyl-3-methylureido)-ethanol-phosphocholin

analog Beispiel 26 aus:

0,3 g 2-Hexadecylamino-ethanol-phosphocholin

0,08 g Methylisocyanat

5 ml Chloroform

Ausbeute: 0,22 g mit Schmp. 215-218°C

IR (in KBr): 1635, 1540 cm^{-1}

Beispiel 42

2-(3-Ethyl-1-hexadecylureido)-ethanol-phosphocholin
analog Beispiel 26 aus:
0,5 g 2-Hexadecylamino-ethanol-phosphocholin
0,15 g Ethylisocyanat
10 ml Chloroform
Ausbeute: 0,45 g mit Schmp. 213-217°C

Beispiel 43

2-(1-Hexadecyl-3-methylthioureido)-ethanol-phosphocholin
analog Beispiel 26 aus:
0,5 g 2-Hexadecylamino-ethanol-phosphocholin
0,16 g Methylisothiocyanat
10 ml Chloroform
Ausbeute: 0,2 g mit Schmp. 210-212°C

Beispiel 44

2-(3,3-Dimethyl-1-hexadecylureido)-ethanol-phosphocholin
analog Beispiel 29 aus:
0,3 g 2-Hexadecylamino-ethanol-phosphocholin
0,24 g Dimethylcarbamidsäurechlorid
0,1 g Silbercarbonat
5 ml Chloroform
Ausbeute: 0,15 g mit Schmp. 208-211°C
IR (in KBr): 1635 cm^{-1}

Beispiel 45

3-(3-Methyl-1-octadecylureido)-propanol-(1)-phosphocholin
analog Beispiel 26 aus:
0,5 g 3-Octadecylamino-propanol-(1)-phosphocholin
0,11 g Methylisocyanat
10 ml Chloroform
Ausbeute: 0,43 g mit Schmp. 221-224°C
IR (in KBr): 1628, 1540 cm^{-1}

Beispiel 46

3-(3-Ethyl-1-octadecylureido)-propanol-(1)-phosphocholin

analog Beispiel 26 aus:

0,5 g 3-Octadecylamino-propanol-(1)-phosphocholin

0,14 g Ethylisocyanat

10 ml Chloroform

Ausbeute: 0,3 g mit Schmp. 215-218°C

IR (in KBr): 1626, 1535 cm^{-1}

Beispiel 47

3-(3,3-Dimethyl-1-octadecylureido)-propanol-(1)-phosphocholin

analog Beispiel 29 aus:

0,5 g 3-Octadecylamino-propanol-(1)-phosphocholin

0,18 g Dimethylcarbamidsäurechlorid

0,14 g Silbercarbonat

10 ml Chloroform

Ausbeute: 0,28 g mit Schmp. 224-225 °C

IR (in KBr): 1633 cm^{-1}

Beispiel 48

3-(3-Methyl-1-octadecylthioureido)-propanol-(1)-phosphocholin

analog Beispiel 26 aus:

0,5 g 3-Octadecylamino-propanol-(1)-phosphocholin

0,15 g Methylisothiocyanat

10 ml Chloroform

Ausbeute: 0,36 g mit Schmp. 210-212°C

Beispiel 49

4-(3-Methyl-1-octadecylureido)-butanol-(1)-phosphocholin

analog Beispiel 26 aus:

0,5 g 4-Octadecylamino-butanol-(1)-phosphocholin

0,11 g Methylisocyanat

10 ml Chloroform

Ausbeute: 0,4 g mit Schmp. 226-230°C

IR (in KBr): 1629, 1541 cm^{-1}

Beispiel 50

4-(3-Ethyl-1-octadecylureido)-butanol-(1)-phosphocholin
analog Beispiel 26 aus:
0,3 g 4-Octadecylamino-butanol-(1)-phosphocholin
0,1 g Ethylisocyanat
5 ml Chloroform
Ausbeute: 0,25 g mit Schmp. 215-216°C
IR (in KBr): 1623, 1532 cm^{-1}

Beispiel 51

4-(3,3-Dimethyl-1-octadecyl)-butanol-(1)-phosphocholin
analog Beispiel 29 aus:
0,3 g 4-Octadecylamino-butanol-(1)-phosphocholin
0,13 g Dimethylcarbamidsäurechlorid
0,1 g Silbercarbonat
5 ml Chloroform
Ausbeute: 0,15 g mit Schmp. 234-236°C
IR (in KBr): 1632 cm^{-1}

Beispiel 52

4-(3-Methyl-1-octadecylthioureido)-butanol-(1)-phosphocholin
analog Beispiel 26 aus:
0,3 g 4-Octadecylamino-butanol-(1)-phosphocholin
0,1 g Methylisothiocyanat
10 ml Chloroform
Ausbeute: 0,21 g mit Schmp. 221- 224°C

Beispiel 53

2-(1-Eicosyl-3-methylureido)-ethanol-phosphocholin
analog Beispiel 26 aus:
0,5 g 2-Eicosylamino-ethanol-phosphocholin
0,11 g Methylisocyanat
10 ml Chloroform
Ausbeute: 0,35 g mit Schmp. 222-224°C

Beispiel 54

2-(1-Eicosyl-3-ethylureido)-ethanol-phosphocholin

analog Beispiel 26 aus:

0,5 g 2-Eicosylamino-ethanol-phosphocholin

0,14 g Ethylisocyanat

10 ml Chloroform

Ausbeute: 0,4 g mit Schmp. 218-220°C

Beispiel 55

2-(3,3-Dimethyl-1-eicosylureido)-ethanol-phosphocholin

analog Beispiel 29 aus:

0,5 g 2-Eicosylamino-ethanol-phosphocholin

0,21 g Dimethylcarbamidsäurechlorid

0,14 g Silbercarbonat

10 ml Chloroform

Ausbeute: 0,3 g mit Schmp. 215-217°C

Beispiel 56

2-(1-Eicosyl-3-methylthioureido)-ethanol-phosphocholin

analog Beispiel 26 aus:

0,5 g 2-Eicosylamino-ethanol-phosphocholin

0,15 g Methylisothiocyanat

10 ml Chloroform

Ausbeute: 0,3 g mit Schmp. 210-211°C

Beispiel 57

2-(1-Undecylureido)-ethanol-phosphocholin

analog Beispiel 17 aus:

1,2 g 2-(3-Benzyl-1-undecylureido)-ethanol-phosphocholin

und

0,72 g Pd-Aktivkohle, die in 6 Portionen innerhalb von 20 h zugegeben werden, in Dioxan/Wasser = 4 : 1 (V/V).

Ausbeute: 0,5 g wachsartige Substanz

IR (in KBr): 1652, 1597 cm^{-1}

Beispiel 58

[2-(3-Methyl-1-octadecylureido)-ethyl]-(2-triethylammmonio-ethyl)-phosphat

analog Beispiel 26 aus:

0,5 g (N-Octadecyl-2-aminoethyl)-2-triethylammonioethyl-phosphat

0,11 g Methylisocyanat

10 ml Chloroform

Ausbeute: 0,41 g mit Schmp. 220-221 °C

Beispiel 59

[2-(3-Methyl-1-octadecylureido)-ethyl]-(2-dimethylammonio-ethyl)-phosphat

analog Beispiel 26 aus:

0,5 g (N-Octadecyl-2-aminoethyl)-2-dimethylammonioethyl-phosphat

0,11 g Methylisocyanat

10 ml Chloroform

Ausbeute: 0,35 g mit Schmp. 215-216°C

Beispiel 60

2-(3-Hexadecyl-1-methylureido)-ethanol-phosphocholin.

0,5 g 2-Methylamino-ethanol-phosphocholin werden in 10 ml N-Methylacetamid gelöst, die Lösung mit 1,08 g Hexadecyl-isocyanat versetzt und 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird im Vakuum eingeengt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel//Chloroform/Methanol/Wasser) gereinigt.

Ausbeute: 0,3 g mit Schmp. 210 - 213°C

Analog Beispiel 60 werden hergestellt:

2-(1-Methyl-3-octadecylureido)-ethanol-phosphocholin

2-(3-Eicosyl-1-methylureido)-ethanol-phosphocholin

2-(1-Methyl-3-oleylureido)-ethanol-phosphocholin

Beispiel 61

N-Methoxycarbonyl-N-octadecyl-2-aminoethanol-(1)-phosphocholin.

50 mg N-Octadecyl-2-aminoethanol-(1)-phosphocholin werden in 2 ml Chloroform gelöst, 20 mg Chlorameisensäuremethylester und 5 Tropfen Triethylamin hinzugefügt. Die Mischung wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, im Vakuum eingeengt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel//Chloroform/Methanol/Wasser) gereinigt.

Ausbeute: 41 mg wachsartige Substanz
IR (in KBr): 1692 cm^{-1}

Beispiel 62

N-Ethoxycarbonyl-N-octadecyl-2-aminoethanol-(1)-phosphocholin analog Beispiel 61 aus:

50 mg N-Octadecyl-2-aminoethanol-(1)-phosphocholin
20 mg Chlorameisensäureethylester
5 Tropfen Triethylamin
in 2 ml Chloroform.

Ausbeute: 39 mg wachsartige Substanz
IR (in KBr): 1690 cm^{-1}

Beispiel 63

N-Benzyloxycarbonyl-N-octadecyl-2-aminoethanol-(1)-phosphocholin analog Beispiel 61 aus:

50 mg N-Octadecyl-2-aminoethanol-(1)-phosphocholin
34 mg Chlorameisensäurebenzylester
5 Tropfen Triethylamin
in 2 ml Chloroform.

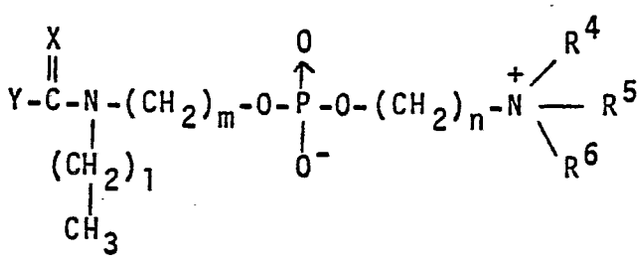
Ausbeute: 55 mg mit Schmp. 211°C

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

Titel: Substituierte Aminoalkanolphospholipide und Verfahren zu ihrer Herstellung

Patentansprüche

1. Substituierte Aminoalkanolphospholipide der allgemeinen Formel I



I

worin

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und

Y den Rest $-NR^1R^2$ oder $-OR^3$ bedeutet,

wobei

R^1, R^2 gleich oder voneinander verschieden sein können und einen gesättigten oder ungesättigten, geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1-20 Kohlenstoffatomen, einen Benzylrest, Phenylrest oder Wasserstoff

R^3 Phenyl, Benzyl oder C_{1-4}-Alkyl

R^4, R^5, R^6 gleich oder voneinander verschieden sein können und Wasserstoff oder einen niederen Alkylrest mit 1 - 4 Kohlenstoffatomen

l eine ganze Zahl von 0 - 19

m eine ganze Zahl von 2 - 6

n eine ganze Zahl von 2 - 4

bedeuten.

2. Substituierte Aminoalkanolphospholipide der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch I worin

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und

Y den Rest $-NR^1R^2$ bedeutet,

wobei

R^1, R^2 gleich oder voneinander verschieden sein können und einen gesättigten oder ungesättigten, geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 - 20 Kohlenstoffatomen, einen Benzylrest, Phenylrest oder Wasserstoff

R^4, R^5, R^6 gleich oder voneinander verschieden sein können und Wasserstoff oder einen niederen Alkylrest mit 1 - 4 Kohlenstoffatomen

l eine ganze Zahl von 0 - 19

m eine ganze Zahl von 2 - 6

n eine ganze Zahl von 2 - 4

bedeuten.

3. Substituierte Aminoalkanolphosphocholine der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 worin

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und

Y den Rest NR^1R^2 bedeutet,

wobei

R^1, R^2, gleich oder voneinander verschieden sein können und einen Alkylrest mit 1 - 20 Kohlenstoffatomen

R^4, R^5, R^6	je eine Methylgruppe
l	eine ganze Zahl von 0 - 19
m	eine ganze Zahl von 2 - 6 und
n	2

bedeuten.

4. Substituierte Aminoalkanolphospholipide der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1

worin

X	ein Sauerstoffatom und
Y	den Rest $-OR^3$ bedeuten,

wobei

R^3	Phenyl, Benzyl oder C_{1-4}-Alkyl
R^4, R^5, R^6	gleich oder voneinander verschieden sein können und Wasserstoff oder einen niederen Alkylrest mit 1 - 4 Kohlenstoffatomen
l	eine ganze Zahl von 0 - 19
m	eine ganze Zahl von 2 - 6
n	eine ganze Zahl von 2 - 4

bedeuten.

5. Substituierte Aminoalkanolphosphocholine der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1

worin

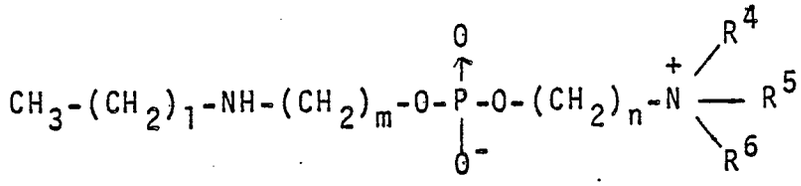
X	ein Sauerstoffatom und
Y	den Rest $-OR^3$ bedeutet,

wobei

R^3	Benzyl oder C_{1-4}-Alkyl
R^4, R^5, R^6	je eine Methylgruppe
l	eine ganze Zahl von 0 - 19
m	eine ganze Zahl von 2 - 6 und
n	2

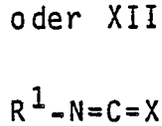
bedeuten.

6. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 - 3, dadurch gekennzeichnet, daß man in an sich bekannter Weise Verbindungen der allgemeinen Formel X

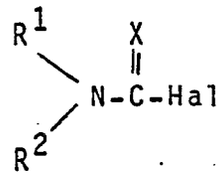


X

worin R^4, R^5, R^6, l, m, n die in Formel I angegebenen Bedeutungen besitzen, mit Kohlensäurederivaten der Formel XI oder XII



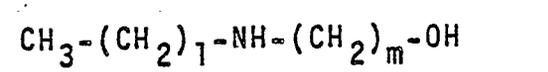
XI



XII

worin R^1, R^2, X die in Formel I angegebenen Bedeutungen haben, in Substanz oder in einem beliebigen, indifferenten organischen Lösungsmittel, ggfs. unter Zusatz eines Katalysators oder einer Hilfsbase, insbesondere bei Verwendung von Verbindungen der Formel XII, umsetzt.

7. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 - 3, dadurch gekennzeichnet, daß man N-Alkylaminoalkanole der allgemeinen Formel II



II

mit Benzylhalogeniden oder Chlorameisensäurebenzylester zu Verbindungen der Formel III umsetzt,

$$CH_3-(CH_2)_l-\underset{\underset{R^7}{|}}{N}-(CH_2)_m-OH \qquad \text{III}$$

wobei R^7 einen durch Hydrierung abspaltbaren Rest, wie z.B. Benzyl oder Benzyloxycarbonyl, darstellt und die Verbindungen III nach an sich bekannten Verfahren durch Umsetzung mit Dichlorphosphorsäure-ω-halogenalkylestern phosphoryliert und nachfolgend durch Reaktion mit Aminen $NR^4R^5R^6$ zu den Verbindungen der Formel IV umsetzt,

$$CH_3-(CH_2)_l-\underset{\underset{R^7}{|}}{N}-(CH_2)_m-O-\overset{\overset{O}{\uparrow}}{\underset{\underset{O^-}{|}}{P}}-O-(CH_2)_n-\overset{+}{N}\begin{matrix}\diagup R^4\\ \text{——}\ R^5\\ \diagdown R^6\end{matrix} \qquad \text{IV}$$

die nach an sich bekannten Verfahren zu den Verbindungen der Formel X hydriert und mit den Kohlensäurederivaten der Formel XI oder XII umgesetzt werden.

8. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 - 3 mit $R^1=R^2=H$ und X=O, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel I mit R^1 = Benzyl, R^2 = H und X = O in einem indifferenten organischen Lösungsmittel in Anwesenheit eines üblichen Hydrierkatalysators hydriert.

9. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel X, indem man die Verbindungen der Formel IV

$$CH_3-(CH_2)_l-\underset{\underset{R^7}{|}}{N}-(CH_2)_m-O-\overset{\overset{O}{\uparrow}}{\underset{\underset{O^-}{|}}{P}}-O-(CH_2)_n-\overset{+}{N}\begin{matrix}\diagup R^4\\ \text{——}\ R^5\\ \diagdown R^6\end{matrix} \qquad \text{IV}$$

worin R^4, R^5, R^6, l, m, n die in Formel I angegebenen Bedeutungen besitzen und R^7 einen durch Hydrierung abspaltbaren Rest, wie z.B. Benzyl oder Benzyloxycarbonyl darstellt, in einem indifferenten organischen Lösungsmittel unter Anwendung eines der üblichen Hydrierkatalysatoren hydriert.

10. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel IV, indem man N,N-disubstituierte Aminoalkohole der Formel III

$$H_3C-(CH_2)_l-\overset{\overset{R^7}{|}}{N}-(CH_2)_m-OH \qquad \text{III}$$

worin l, m und R^7 die in Formel IV angegebene Bedeutung besitzen, mit einem Dichlorphosphorsäure-ω-halogenalkylester der Formel V

$$\begin{array}{l} Cl \quad O \\ \quad \diagdown \uparrow \\ \quad\quad P-O-(CH_2)_n-Hal \\ \quad \diagup \\ Cl \end{array} \qquad \text{V}$$

wobei n die in Formel I angegebene Bedeutung hat und Hal ein Chlor- oder Bromatom bedeutet, in einem indifferenten organischen Lösungsmittel, ggfs. unter Anwendung einer Hilfsbase, phosphoryliert und nachfolgend mit einem Amin der Formel VI

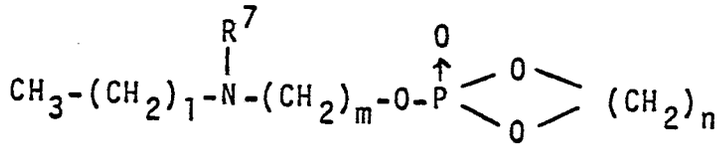
$$\begin{array}{l} \quad R^4 \\ \quad / \\ N \text{———} R^5 \\ \quad \diagdown \\ \quad R^6 \end{array} \qquad \text{VI}$$

worin R^4, R^5, R^6 die in Formel I angegebenen Bedeutungen besitzen, in einem indifferenten organischen Lösungsmittel, ggfs. unter Druck, umsetzt.

11. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel IV, indem man Verbindungen der Formel III mit Phosphoroxytrichlorid phosphoryliert und nachfolgend mit einem Alkandiol der Formel VII

$$HO-(CH_2)_n-OH \qquad \text{VII}$$

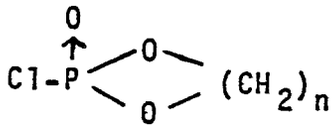
in der n die in Formel I angegebene Bedeutung besitzt, ggfs. unter Einsatz von Hilfsbasen und inerten Lösungsmitteln zu den cyclischen Phosphorverbindungen der Formel VIII



VIII

worin l, m, n die in Formel I und R^7 die in Formel IV angegebenen Bedeutungen haben und dann die Verbindungen VIII mit einem Amin der Formel VI in einem organischen Lösungsmittel, gegebenenfalls unter Druck, reagieren läßt.

12. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel VIII, indem man Verbindungen der Formel III mit einer cyclischen Phosphorverbindung der Formel IX



IX

worin n die in Formel I angegebene Bedeutung hat, in einem indifferenten organischen Lösungsmittel unter Zusatz einer Hilfsbase umsetzt.

13. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel III, dadurch gekennzeichnet, daß man N-Alkyl-aminoalkanole der Formel II

$$CH_3-(CH_2)_l-\overset{H}{N}-(CH_2)_m-OH \qquad II$$

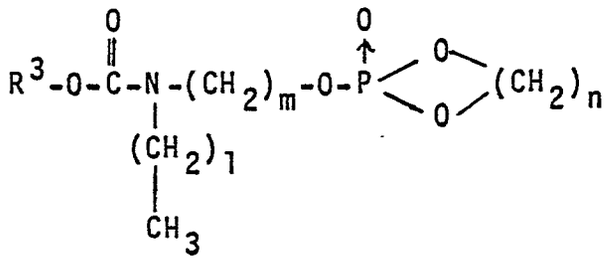
worin l und m die in Formel I angegebenen Bedeutungen besitzen, mit einem Benzylhalogenid oder Chlorameisensäurebenzylester in einem inerten organischen Medium, ggfs. unter Zusatz einer Hilfsbase, umsetzt.

14. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen, 1, 4-5, dadurch gekennzeichnet, daß man disubstituierte Aminoalkohole der Formel XIII

$$R^3-O-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-\underset{\underset{\displaystyle CH_3}{|}}{\underset{\underset{\displaystyle (CH_2)_l}{|}}{N}}-(CH_2)_m-OH \qquad XIII$$

worin R^3, l, und m die in Formel I angegebenen Bedeutungen besitzen, mit einem Dichlorphosphorsäure-ω-halogenalkylester der Formel V in einem indifferenten organischen Lösungsmittel, ggfs. unter Anwendung einer Hilfsbase, phosphoryliert und nachfolgend mit einem Amin der Formel VI in einem indifferenten organischen Lösungsmittel, ggfs. unter Druck, umsetzt.

15. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1, 4-5, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel XIII durch Phosphorylierung mit Phosphoroxytrichlorid und nachfolgende Umsetzung mit einem Alkandiol der Formel VII ggfs. unter Einsatz von Hilfsbasen und inerten Lösungsmitteln zu den cyclischen Phosphorverbindungen der Formel XIV



XIV

worin R^3, l, m, und n die in Formel I angegebenen Bedeutungen besitzen, umsetzt und nachfolgend die Verbindung XIV mit einem Amin der Formel VI in einem organischen Lösungsmittel, ggfs. unter Druck, reagieren läßt.

16. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1, 4-5, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel XIII mit cyclischen Phosphorverbindungen der Formel IX in einem indifferenten organischen Lösungsmittel unter Zusatz einer Hilfsbase umsetzt.

17. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel XIII, indem man N-Alkyl-aminoalkanole der Formel II mit Chlorameisensäureestern in einem inerten organischen Medium, ggfs. unter Zusatz einer Hilfsbase, umsetzt.

18. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1, 4-5, dadurch gekennzeichnet, daß man Aminoalkanolphospholipide der Formel X mit Chlorameisensäureestern in einem inerten organischen Medium, ggfs. unter Zusatz einer Hilfsbase, umsetzt.

Europäisches Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

0 107 120
Nummer der Anmeldung

EP 83 10 9927

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE

Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. ³)
Y	PATENTS ABSTRACTS OF JAPAN, Band 4, Nr. 178 (C-34)[660], 10. Dezember 1980 & JP - A - 55 118 494 (TOYAMA KAGAKU KOGYO K.K.) 11.09.1980 * Zusammenfassung *	1	C 07 F 9/10 C 07 F 9/09 A 61 K 31/675

A	PATENTS ABSTRACTS OF JAPAN, Band 5, Nr. 194 (C-82)[866], 10. Dezember 1981 & JP - A - 56 115 792 (TOYAMA KAGAKU KOGYO K.K.) 11.09.1981 * Zusammenfassung *	1	

A	GB-A-2 020 663 (A. NATTERMANN & CIE.) * Ansprüche *	1	
	---		RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl. ³)
P,Y	EP-A-0 069 968 (BOEHRINGER MANNHEIM GmbH) * Ansprüche *	1	C 07 F 9/00

Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.

Recherchenort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer
DEN HAAG	26-01-1984	BESLIER L.M.

KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN

X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet
Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie
A : technologischer Hintergrund
O : nichtschriftliche Offenbarung
P : Zwischenliteratur
T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze

E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
D : in der Anmeldung angeführtes Dokument
L : aus andern Gründen angeführtes Dokument

& : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument