

⑬ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑪ **DE 3131783 A1**

⑤ Int. Cl. 3:  
**C07 F9/10**  
A 61 K 31/685

⑳ Aktenzeichen: P 31 31 783.9  
㉔ Anmeldetag: 12. 8. 81  
㉕ Offenlegungstag: 24. 3. 83

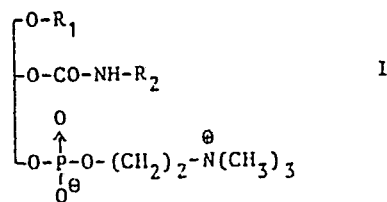
㉑ Anmelder:  
A. Nattermann & Cie GmbH, 5000 Köln, DE

㉒ Erfinder:  
Lautenschläger, Hans-Heiner, Dipl.-Chem. Dr., 5024  
Pulheim, DE; Betzing, Hans, Dipl.-Chem. Dr., 5014  
Kerpen-Horrem, DE; Prop, Gerrit, Dipl.-Chem. Dr., 5024  
Pulheim, DE

Lehrbucheigentum

⑤④ **1-O-Alkyl-2-O-alkylcarbamoyl-glycero-3- phosphocholine, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese enthaltende pharmazeutische Präparate**

Die Erfindung betrifft neue 1-O-Alkyl-2-O-alkylcarbamoyl-glycero-3-phosphocholine der allgemeinen Formel I



Verfahren zu ihrer Herstellung und diese enthaltende pharmazeutische Präparate. (31 31 783)

DE 3131783 A1

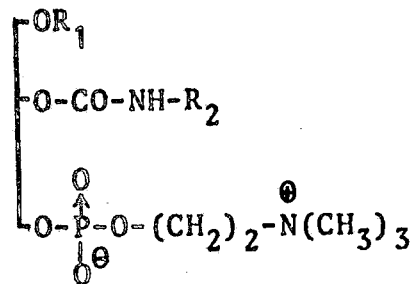
DE 3131783 A1

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

Titel: 1-O-Alkyl-2-O-alkylcarbamoyl-glycero-3-phospho-  
 choline, Verfahren zu ihrer Herstellung und  
 diese enthaltende pharmazeutische Präparate

Patentansprüche

1. 1-O-Alkyl-2-O-alkylcarbamoyl-glycero-3-phosphocholine.  
 der allgemeinen Formel I



worin

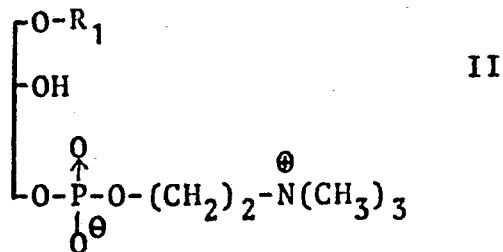
R<sub>1</sub>: einen geradkettigen Kohlenwasserstoffrest mit 10-20  
 Kohlenstoffatomen

R<sub>2</sub>: einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoff-  
 rest mit 1-9 Kohlenstoffatomen

bedeuten.

2. 1-O-Hexadecyl-2-O-methylcarbamoyl-glycero-3-phosphocholin.
3. 2-O-Ethylcarbamoyl-1-O-hexadecyl-glycero-3-phosphocholin,
4. 1-O-Hexadecyl-2-O-propylcarbamoyl-glycero-3-phosphocholin,

5. 1-O-Hexadecyl-2-O-isopropylcarbamoyl-glycero-3-phosphocholin.
6. 2-O-Butylcarbamoyl-1-O-hexadecyl-glycero-3-phosphocholin.
7. 1-O-Hexadecyl-2-O-pentylcarbamoyl-glycero-3-phosphocholin.
8. 1-O-Hexadecyl-2-O-hexylcarbamoyl-glycero-3-phosphocholin.
9. 2-O-Methylcarbamoyl-1-O-octadecyl-glycero-3-phosphocholin.
10. 2-O-Ethylcarbamoyl-1-O-octadecyl-glycero-3-phosphocholin.
11. 1-O-Octadecyl-2-O-propylcarbamoyl-glycero-3-phosphocholin.
12. 2-O-Isopropylcarbamoyl-1-O-octadecyl-glycero-3-phosphocholin.
13. 2-O-Butylcarbamoyl-1-O-octadecyl-glycero-3-phosphocholin.
14. 1-O-Octadecyl-2-O-pentylcarbamoyl-glycero-3-phosphocholin.
15. 2-O-Hexylcarbamoyl-1-O-octadecyl-glycero-3-phosphocholin.
16. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1-15, dadurch gekennzeichnet, daß man die Lysoverbindung der allgemeinen Formel II



in der

$R_1$ : 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 umgesetzt.

17. Pharmazeutische Präparate, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 - 15 als Wirkstoff im Gemisch mit üblichen pharmazeutischen Hilfs- und Trägerstoffen enthalten.

Anmelder:

A. Nattermann & Cie. GmbH

Nattermannallee 1

5000 Köln 30

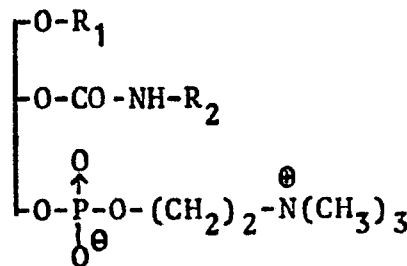
Titel:

1-O-Alkyl-2-O-alkylcarbamoyl-glycero-3-phosphocholine,  
Verfahren zu ihrer Herstellung und diese enthaltende  
pharmazeutische Präparate

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue 1-O-Alkyl-2-O-alkyl-carbamoyl-glycero-3-phosphocholine, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Wirkstoff in Arzneimitteln, insbesondere zur Behandlung von Hochdruck und entzündlichen Erkrankungen.

Die erfindungsgemäßen neuen 1-O-Alkyl-2-O-alkylcarbamoyl-glycero-3-phosphocholine entsprechen der allgemeinen Formel I



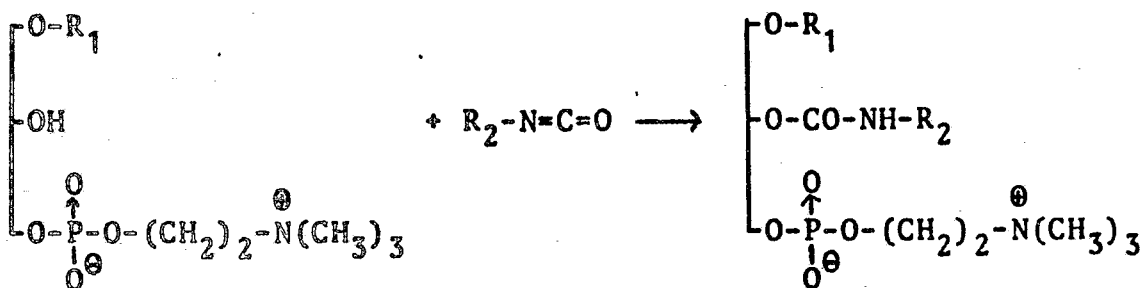
worin  $R_1$  einen geradkettigen Kohlenwasserstoffrest mit 10-20 Kohlenstoffatomen bedeutet, während  $R_2$  einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1-9 Kohlenstoffatomen darstellt.

Verbindungen gemäß der Erfindung sind beispielsweise:

1-0-Hexadecyl-2-0-methylcarbamoyl-glycero-3-phosphocholin,  
 2-0-Ethylcarbamoyl-1-0-hexadecyl-glycero-3-phosphocholin,  
 1-0-Hexadecyl-2-0-propylcarbamoyl-glycero-3-phosphocholin,  
 1-0-Hexadecyl-2-0-isopropylcarbamoyl-glycero-3-phosphocholin,  
 2-0-Butylcarbamoyl-1-0-hexadecyl-glycero-3-phosphocholin,  
 1-0-Hexadecyl-2-0-pentylcarbamoyl-glycero-3-phosphocholin,  
 1-0-Hexadecyl-2-0-hexylcarbamoyl-glycero-3-phosphocholin,  
 2-0-Methylcarbamoyl-1-0-octadecyl-glycero-3-phosphocholin,  
 2-0-Ethylcarbamoyl-1-0-octadecyl-glycero-3-phosphocholin,  
 1-0-Octadecyl-2-0-propylcarbamoyl-glycero-3-phosphocholin,  
 2-0-Isopropylcarbamoyl-1-0-octadecyl-glycero-3-phosphocholin,  
 2-0-Butylcarbamoyl-1-0-octadecyl-glycero-3-phosphocholin,  
 1-0-Octadecyl-2-0-pentylcarbamoyl-glycero-3-phosphocholin,  
 2-0-Hexylcarbamoyl-1-0-octadecyl-glycero-3-phosphocholin.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen eine sehr starke anti-hypertensive Wirkung sowie eine günstige Beeinflussung rheumatischer und asthmatischer Krankheiten. Die genannten Verbindungen können daher bzw. darüber hinaus zur Behandlung des Hochdrucks, verschiedener rheumatischer und asthmatischer Beschwerden und einiger atherosklerotischer Krankheitsbilder am Menschen genutzt werden.

Die erfindungsgemäßen Substanzen werden durch Reaktion der Lysoverbindungen II, worin  $R_1$  die in Formel I genannte Bedeutung hat, mit Alkylisocyanaten der Formel III, worin  $R_2$  die in Formel I angegebene 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



worin  $R_2$  die in Formel I angegebene Bedeutung hat, unter den obengenannten Bedingungen eingesetzt werden, da sich die Imidazolide wie freie Isocyanate verhalten (vgl. H.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-3-phosphocholine 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. Chem. 91, 550-560 (1979)].

Als Ausgangsverbindungen III kommen z.B. in Frage: Methylisocyanat, Ethylisocyanat, Propylisocyanat, Isopropylisocyanat, Butylisocyanat, Pentylisocyanat, Hexylisocyanat.

Die vorliegende Erfindung betrifft ebenfalls pharmazeutische Präparate, welche Verbindungen der Formel I enthalten. Bei den erfindungsgemäßen pharmazeutischen Präparaten handelt es sich um solche zur enteralen, wie oralen oder rektalen sowie parenteralen Verabreichung, welche die pharmakologischen 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 1-500 mg pro Dosis, vorzugsweise zwischen 5-150 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. Da sich die Verbindungen der Formel I aufgrund ihrer wachsartigen Konsistenz nicht durch Schmelzpunkte charakterisieren lassen, sind die jeweiligen IR-Daten sowie die Rf-Werte der Substanzen aus Formel I im Vergleich zur entsprechenden Lysoverbindung in einer Tabelle zusammengefaßt. Die Herstellung von Verbindungen der Formel I wird durch eine allgemeine Vorschrift erläutert, die der Tabelle 1 vorangestellt ist. Die einzelnen Beispiele mit genauen Angaben über Edukte, eingesetzte Mengen und Produktausbeuten sind der Tabelle 1 zu entnehmen.



NOVA

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)

Darstellung von 1-O-Alkyl-2-O-alkylcarbamoyl-glycero-3-phosphocholinen der allgemeinen Formel I.

Eine Mischung aus 1-O-Alkyl-glycero-3-phosphocholin, Alkylisocyanat, Chloroform und Dimethylformamid (DMF) wird bei 40-60°C gerührt, bis eine klare Lösung entstanden ist und das Lyso-phospholipid dünnschichtchromatographisch nicht mehr nachweisbar ist. Die Lösungsmittel und überschüssiges Alkylisocyanat werden im Vakuum entfernt und der Rückstand durch präparative Dickschichtchromatographie oder Säulenchromatographie (Kieselgel/Chloroform/Methanol/Wasser) gereinigt.

Tabelle 1

Beispiele, Ausgangskomponenten, Ausbeuten und IR-Daten betr. Herstellung der 1-O-Alkyl-2-O-alkylcarba-  
noyl-glycero-3-Phosphocholine der allgemeinen Formel I

Beispiel Nr.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Ausgangskomponenten	Ausbeute	Rf-Wert	$\nu_{C=O}$ [cm <sup>-1</sup> ]
1	C <sub>16</sub> H <sub>33</sub>	CH <sub>3</sub>	50 mg 1-O-Hexadecyl-glycero-3-phosphocholin 24 mg Methylisocyanat 5 ml Chloroform 0,1 ml Dimethylformamid (DMF)	41 mg	0,26	1715
2	C <sub>16</sub> H <sub>33</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	50 mg 1-O-Hexadecyl-glycero-3-phosphocholin 28 mg Ethylisocyanat 5 ml Chloroform 0,1 ml DMF	47 mg	0,30	1710
3	C <sub>16</sub> H <sub>33</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	50 mg 1-O-Hexadecyl-glycero-3-phosphocholin 34 mg Propylisocyanat 5 ml Chloroform 0,1 ml DMF	38 mg	0,34	1715
4	C <sub>16</sub> H <sub>33</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	50 mg 1-O-Hexadecyl-glycero-3-phosphocholin 34 mg Isopropylisocyanat 5 ml Chloroform 0,1 ml DMF	35 mg	0,35	1715
5	C <sub>16</sub> H <sub>33</sub>	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	50 mg 1-O-Hexadecyl-glycero-3-phosphocholin 40 mg Butylisocyanat 5 ml Chloroform 0,1 ml DMF	40 mg	0,37	1712
Vergleich	C <sub>16</sub> H <sub>33</sub>	H	-	-	0,23	-

Analog-Tabelle 1 werden hergestellt:

1-0-Hexadecyl-2-0-pentylcarbamoyl-glycero-3-phosphocholin,  
1-0-Hexadecyl-2-0-hexylcarbamoyl-glycero-3-phosphocholin,  
2-0-Methylcarbamoyl-1-0-octadecyl-glycero-3-phosphocholin,  
2-0-Ethylcarbamoyl-1-0-octadecyl-glycero-3-phosphocholin,  
1-0-Octadecyl-2-0-propylcarbamoyl-glycero-3-phosphocholin,  
2-0-Isopropylcarbamoyl-1-0-octadecyl-glycero-3-phosphocholin,  
2-0-Butylcarbamoyl-1-0-octadecyl-glycero-3-phosphocholin,  
1-0-Octadecyl-2-0-pentylcarbamoyl-glycero-3-phosphocholin,  
2-0-Hexylcarbamoyl-1-0-octadecyl-glycero-3-phosphocholin.