

⑬ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑪ **DE 3141472 A1**

⑤ Int. Cl. 3:
C07F9/10
A 61 K 31/685

⑳ Aktenzeichen: P 31 41 472.9
㉑ Anmeldetag: 20. 10. 81
㉒ Offenlegungstag: 5. 5. 83

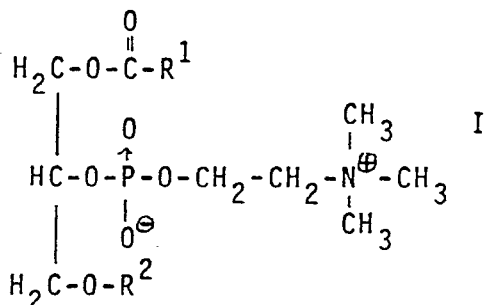
㉗ Anmelder:
A. Nattermann & Cie GmbH, 5000 Köln, DE

㉘ Erfinder:
Lautenschläger, Hans-Heiner, Dipl.-Chem. Dr., 5024
Pulheim, DE; Betzing, Hans, Dipl.-Chem. Dr., 5014 Kerpen,
DE; Prop, Gerrit, Dipl.-Chem. Dr., 5024 Pulheim, DE

Behördeneigentum

⑤④ **O-Acyl-O-alkyl-glycero-2-phosphocholine, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese enthaltende pharmazeutische Präparate**

Die Erfindung betrifft neue O-Acyl-O-alkyl-glycero-2-phosphocholine der allgemeinen Formel I



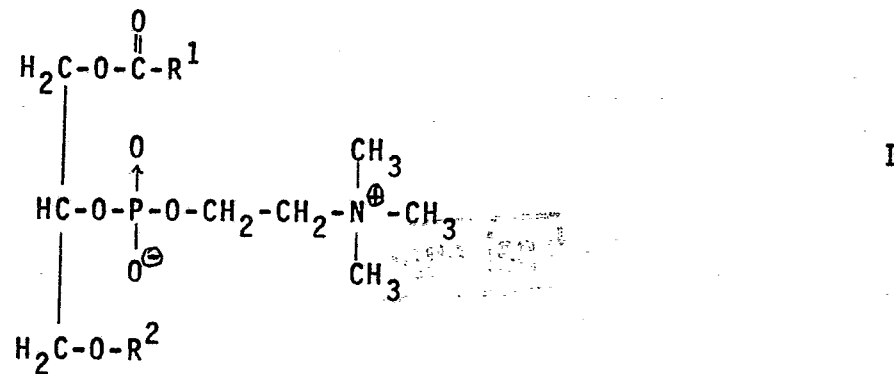
Verfahren zu ihrer Herstellung und diese enthaltende pharmazeutische Präparate.
(31 41 472)

DE 3141472 A1

DE 3141472 A1

Patentansprüche

- (1.) 0-Acyl-0-alkyl-glycero-2-phosphocholine der allgemeinen Formel I



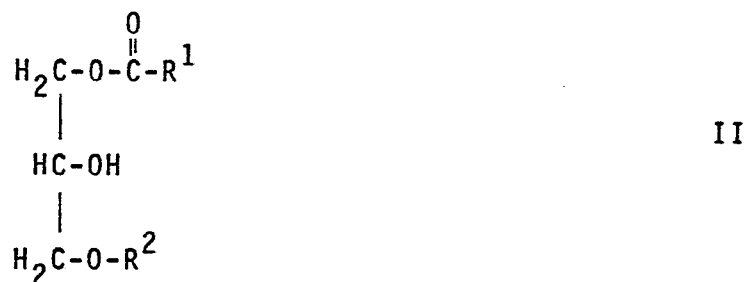
worin

R^1 = einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1-6 Kohlenstoffatomen

R^2 = einen geradkettigen gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit 12-20 Kohlenstoffatomen bedeutet.

2. 1-0-Acetyl-3-0-hexadecyl-glycero-2-phosphocholin
3. 1-0-Hexadecyl-3-0-propionyl-glycero-2-phosphocholin
4. 1-0-Butyryl-3-0-hexadecyl-glycero-2-phosphocholin
5. 1-0-Hexadecyl-3-0-valeryl-glycero-2-phosphocholin
6. 1-0-Hexadecyl-3-0-hexanoyl-glycero-2-phosphocholin
7. 1-0-Acetyl-3-0-octadecyl-glycero-2-phosphocholin
8. 1-0-Octadecyl-3-0-propionyl-glycero-2-phosphocholin
9. 1-0-Butyryl-3-0-octadecyl-glycero-2-phosphocholin
10. 1-0-Octadecyl-3-0-valeryl-glycero-2-phosphocholin
11. 1-0-Hexanoyl-3-0-octadecyl-glycero-2-phosphocholin

12. 1-0-Acetyl-3-0-oleyl-glycero-2-phosphocholin
13. 1-0-Acetyl-3-0-linoly-glycero-2-phosphocholin
14. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1-13, dadurch gekennzeichnet, daß man Glycerinderivate der allgemeinen Formel II



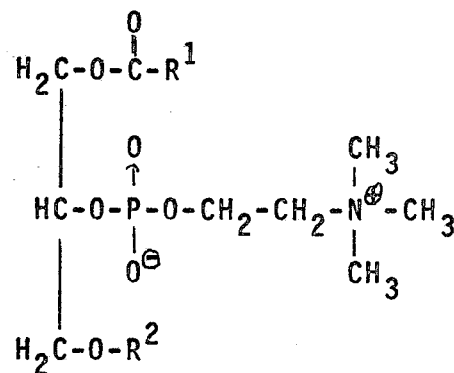
in der R^1 und R^2 die in Formel I angegebenen Bedeutungen besitzen, nacheinander nach an sich bekannten Verfahren mit einem Phosphorylierungsmittel, wie z.B. β -Bromethylphosphorsäuredichlorid in Gegenwart einer Base und mit Trimethylamin umgesetzt.

15. Pharmazeutische Präparate, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1-13 als Wirkstoff im Gemisch mit üblichen pharmazeutischen Hilfs- und Trägerstoffen enthalten.

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue 0-Acyl-0-alkyl-glycero-2-phosphocholine, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Wirkstoff in Arzneimitteln, insbesondere zur Behandlung von Hochdruck und entzündlichen Erkrankungen.

Die erfindungsgemäßen neuen 0-Acyl-0-alkyl-glycero-2-phosphocholine entsprechen der allgemeinen Formel I



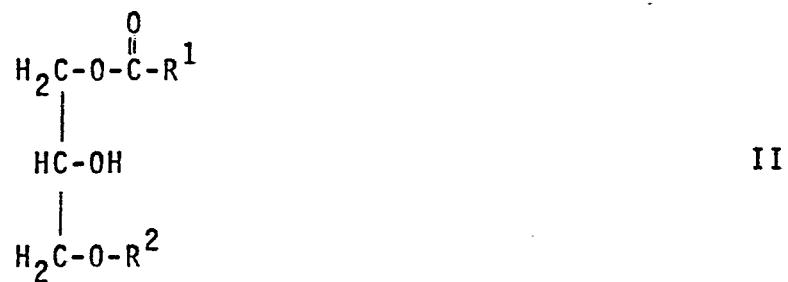
worin R¹ einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1-6 Kohlenstoffatomen bedeutet, während R² einem geradkettigen gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit 12-20 Kohlenstoffatomen entspricht.

Verbindungen gemäß der Erfindung sind beispielsweise:

- 1-0-Acetyl-3-0-hexadecyl-glycero-2-phosphocholine,
- 1-0-Hexadecyl-3-0-propionyl-glycero-2-phosphocholin,
- 1-0-Butyryl-3-0-hexadecyl-glycero-2-phosphocholin,
- 1-0-Hexadecyl-3-0-valeryl-glycero-2-phosphocholin,
- 1-0-Hexadecyl-3-0-hexanoyl-glycero-2-phosphocholin,
- 1-0-Acetyl-3-0-octadecyl-glycero-2-phosphocholin,
- 1-0-Octadecyl-3-0-propionyl-glycero-2-phosphocholin,
- 1-0-Butyryl-3-0-octadecyl-glycero-2-phosphocholin,
- 1-0-Octadecyl-3-0-valeryl-glycero-2-phosphocholin,
- 1-0-Hexanoyl-3-0-octadecyl-glycero-2-phosphocholin,
- 1-0-Acetyl-3-0-oleyl-glycero-2-phosphocholin,
- 1-0-Acetyl-3-0-linoly-l-glycero-2-phosphocholin.

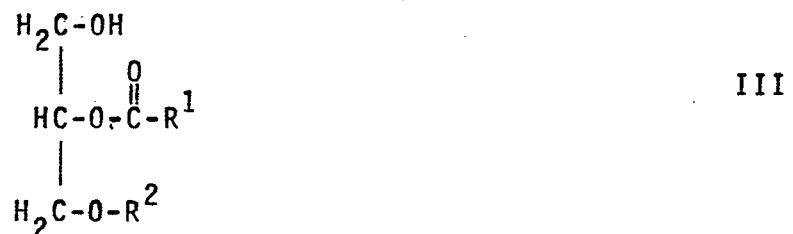
Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen eine sehr starke antihypertensive Wirkung. Die genannten Verbindungen können daher bzw. darüberhinaus zur Behandlung des Hochdrucks, verschiedener rheumatischer, asthmatischer und atherosklerotischer Beschwerden am Menschen genutzt werden.

Die erfindungsgemäßen Substanzen der Formel I lassen sich aus Glycerinderivaten der Formel II



in der R^1 und R^2 die in Formel I angegebenen Bedeutungen haben, nach bekannten Phosphorylierungsverfahren, wie z.B. durch Umsetzen mit β -Bromethylphosphorsäuredichlorid in Gegenwart einer Base und nachfolgendes Behandeln mit Trimethylamin herstellen (vergl. z.B. T. Muramatsu et al., Chemistry and Physics of Lipids 29, 121-127 (1981)).

Die Glycerinderivate II sind ihrerseits aus 2,3-Epoxy-propyl-ethern durch Umsetzung mit den entsprechenden Säuren R^1COOH analog dem von Z. Zeidler, Fette, Seifen, Anstrichmittel 83 (2), 57 (1981) für Esteralkohole beschriebenen Verfahren zugänglich; 2,3-Epoxypropylether erhält man aus Epichlorhydrin und den entsprechenden Alkoholen R^2OH am besten durch Phasentransfer-Katalyse nach literaturbekannten Verfahren. Andererseits lassen sich Glycerinderivate II auch durch Isomerisierung aus den entsprechenden 2-O-Acyl-glycerinethern III



in denen R^1 und R^2 die in Formel I angegebenen Bedeutungen besitzen, z.B. durch einfaches Erwärmen, gewinnen. Die Synthese der 2-O-Acyl-glycerinether III wird von K.Mangold, Angew. Chem. 91, 550-560 (1979) beschrieben.

Als Ausgangsverbindungen II kommen z.B. in Frage:

- 1-0-Acetyl-3-0-dodecyl-glycerin,
- 1-0-Dodecyl-3-0-propionyl-glycerin,
- 1-0-Butyryl-3-0-dodecyl-glycerin,
- 1-0-Dodecyl-3-0-valeryl-glycerin,
- 1-0-Dodecyl-3-0-hexanoyl-glycerin,
- 1-0-Acetyl-3-0-tridecyl-glycerin,
- 1-0-Propionyl-3-0-tridecyl-glycerin,
- 1-0-Butyryl-3-0-tridecyl-glycerin,
- 1-0-Tridecyl-3-0-valeryl-glycerin,
- 1-0-Acetyl-3-0-hexadecyl-glycerin,
- 1-0-Hexadecyl-3-0-propionyl-glycerin,
- 1-0-Butyryl-3-0-hexadecyl-glycerin,
- 1-0-Hexadecyl-3-0-valeryl-glycerin,
- 1-0-Hexadecyl-3-0-hexanoyl-glycerin,
- 1-0-Acetyl-3-0-octadecyl-glycerin,
- 1-0-Acetyl-3-0-oleyl-glycerin,
- 1-0-Acetyl-3-0-linolylyl-glycerin,
- 1-0-Octadecyl-3-0-propionyl-glycerin,
- 1-0-Butyryl-3-0-octadecyl-glycerin,
- 1-0-Octadecyl-3-0-valeryl-glycerin,
- 1-0-Hexanoyl-3-0-octadecyl-glycerin,

wobei die Verbindungen der Formel II in Form der einzelnen Enantiomeren oder als Racemate eingesetzt werden können.

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 der Wirkstoffe in Form von Einzeldosen vor, die auf die gewünschte Verab-

30-10-01
- 4 - - 6 -

3141472

reichung 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 Darstellung 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 angegeben.

Die IR-Spektren wurden mit dem Gerät Perkin-Elmer 257 aufgenommen.

Dünnschichtchromatographie:

DC-Fertigplatten Kieselgel 60F-254, Fa. Merck, Art. 5719

Laufmittel: Chloroform/Methanol/Wasser = 65/25/4 (V/V/V)

Beispiel 1

1-0-Acetyl-3-0-hexadecyl-glycero-2-phosphocholin

2,4g 1-0-Acetyl-3-0-hexadecyl-glycerin werden in 25 ml absolutem Chloroform gelöst, die Mischung mit 1,34 g Triethylamin versetzt und unter Eiskühlung 2,1g β -Bromethylphosphorsäuredichlorid zugetropft. Danach wird die Mischung 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, mit Eis versetzt und nochmals 1 Stunde gerührt. Die Chloroformphase wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel//Chloroform/Methanol) gereinigt. Der erhaltene 1-0-Acetyl-3-0-hexadecyl-glycero-2-phosphorsäure- β -bromethylester (2,5g) wird in 50 ml Toluol gelöst, die Lösung mit 20 ml 33%iger Trimethylaminlösung versetzt und 10 Stunden bei 60°C im Autoklaven gerührt. Die Reaktionslösung wird im Vakuum eingeengt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel//Chloroform/Methanol) gereinigt.

Ausbeute: 700 mg (Wachs)

IR (Film): 1735 cm^{-1} (c=O)

Rf: 0,2

Beispiel 2

1-0-Butyryl-3-0-hexadecyl-glycero-2-phosphocholin

2,6g 1-0-Butyryl-3-0-hexadecyl-glycerin werden in 25 ml absolutem Chloroform gelöst, die Mischung mit 1,34g Triethylamin versetzt und unter Eiskühlung 2,1g β -Bromethylphosphorsäuredichlorid zugetropft. Danach wird die Mischung 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, mit Eis versetzt und nochmals 1 Stunde gerührt. Die Chloroformphase wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel//Chloroform/Methanol) gereinigt. Der erhaltene 1-0-Butyryl-3-0-hexadecyl-glycero-2-phosphorsäure- β -bromethylester (3,1g) wird in 50 ml Toluol gelöst, die Lö-

sung mit 20ml 33%iger Trimethylaminlösung versetzt und 10 Stunden bei 60°C im Autoklaven gerührt. Die Reaktionslösung wird im Vakuum eingeengt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel//Chloroform/Methanol) gereinigt.

Ausbeute: 910 mg (Wachs)

IR (Film): 1730 cm^{-1} (c=O)

Rf = 0,25

Beispiel 3

1-0-Acetyl-3-0-octadecyl-glycero-2-phosphocholin.

3,4g 1-0-Acetyl-3-0-octadecyl-glycerin werden in 32 ml absolutem Chloroform gelöst, die Mischung mit 1,75 g Triethylamin versetzt und unter Eiskühlung 2,7g β -Bromethylphosphorsäuredichlorid zugetropft. Danach wird die Mischung 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, mit Eis versetzt und nochmals 1 Stunde gerührt. Die Chloroformphase wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel//Chloroform/Methanol) gereinigt. Der erhaltene 1-0-Acetyl-3-0-octadecyl-glycero-2-phosphorsäure- β -bromethylester (4,2g) wird in 65 ml Toluol gelöst, die Lösung mit 25 ml 33%iger Trimethylaminlösung versetzt und 10 Stunden bei 60°C im Autoklaven gerührt. Die Reaktionslösung wird im Vakuum eingeengt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel//Chloroform/Methanol) gereinigt.

Ausbeute: 1,3g (Wachs)

IR (Film): 1735 cm^{-1} (c=O)

Rf: 0,22

10-0-01
- 7 - - 9 -

3141472

- Analog den Beispielen 1-3 werden hergestellt:
- 1-0-Hexadecyl-3-0-propionyl-glycero-2-phosphocholin,
 - 1-0-Hexadecyl-3-0-valeryl-glycero-2-phosphocholin,
 - 1-0-Hexadecyl-3-0-hexanoyl-glycero-3-phosphocholin,
 - 1-0-Octadecyl-3-0-propionyl-glycero-2-phosphocholin
 - 1-0-Butyryl-3-0-octadecyl-glycero-2-phosphocholin,
 - 1-0-Octadecyl-3-0-valeryl-glycero-2-phosphocholin,
 - 1-0-Hexanoyl-3-0-octadecyl-glycero-2-phosphocholin,
 - 1-0-Acetyl-3-0-oleyl-glycero-2-phosphocholin,
 - 1-0-Acetyl-3-0-linolyl-glycero-2-phosphocholin.