

①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑪ **DE 3151377 A1**

⑤1 Int. Cl. 3:  
**C07 F 9/09**  
C 07 F 9/10  
A 61 K 31/685

⑳ Aktenzeichen: P 31 51 377.8  
㉑ Anmeldetag: 24. 12. 81  
㉒ Offenlegungstag: 7. 7. 83

Behördeneigentum

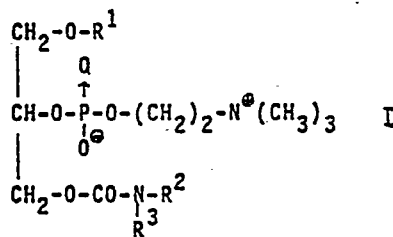
DE 3151377 A1

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

⑦2 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

⑤4 Neue O-Carbamoyl-glycero-2-phosphocholine, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese enthaltende pharmazeutische Präparate

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

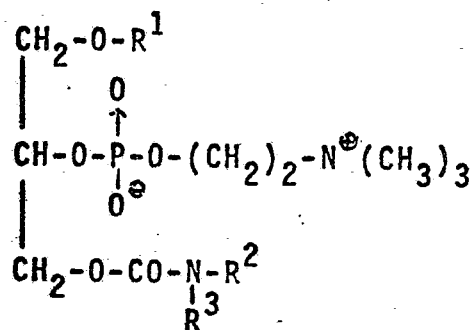


Verfahren zu ihrer Herstellung und diese enthaltende pharmazeutische Präparate. (31 51 377)

DE 3151377 A1

Patentansprüche

- ① 0-Carbamoyl-glycero-2-phosphocholine der allgemeinen Formel I



worin

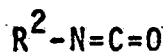
$\text{R}^1$  : einen geradkettigen gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit 10 - 20 Kohlenstoffatomen

$\text{R}^2, \text{R}^3$ : gleich oder verschieden sein können und einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 - 6 Kohlenstoffatomen oder ein Wasserstoffatom bedeuten.

2. 1-0-Hexadecyl-3-0-methylcarbamoyl-glycero-2-phosphocholin,
3. 3-0-Ethylcarbamoyl-1-0-hexadecyl-glycero-2-phosphocholin,
4. 1-0-Hexadecyl-3-0-propylcarbamoyl-glycero-2-phosphocholin,
5. 1-0-Hexadecyl-3-0-isopropylcarbamoyl-glycero-2-phosphocholin,



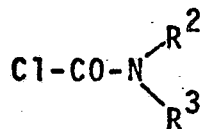
Imidazolid umgesetzt



III

wobei  $R^2$  die in Formel I angegebene Bedeutung besitzt,

- 21. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 18 und 19, dadurch gekennzeichnet, daß man die Lysoverbindung II des Anspruchs 20 in einem indifferenten organischen Lösungsmittel, gegebenenfalls unter Zusatz eines Säurefängers, mit den entsprechenden Carbamidsäurechloriden der Formel IV



IV

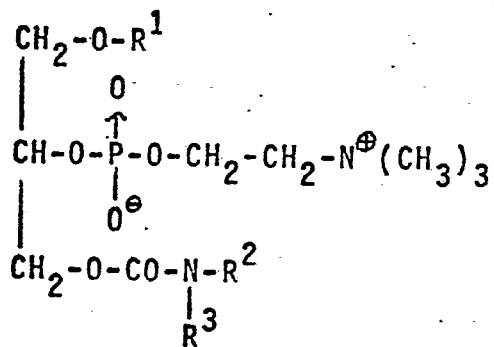
in der  $R^2$  und  $R^3$  die in Formel I angegebenen Bedeutungen besitzen, umgesetzt.

- 22. Pharmazeutische Präparate, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1-19 als Wirkstoff im Gemisch mit üblichen pharmazeutischen Hilfs- und Trägerstoffen enthalten.

Beschreibung

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

Die erfindungsgemäßen O-Carbamoyl-glycero-2-phosphocholine entsprechen der allgemeinen Formel I



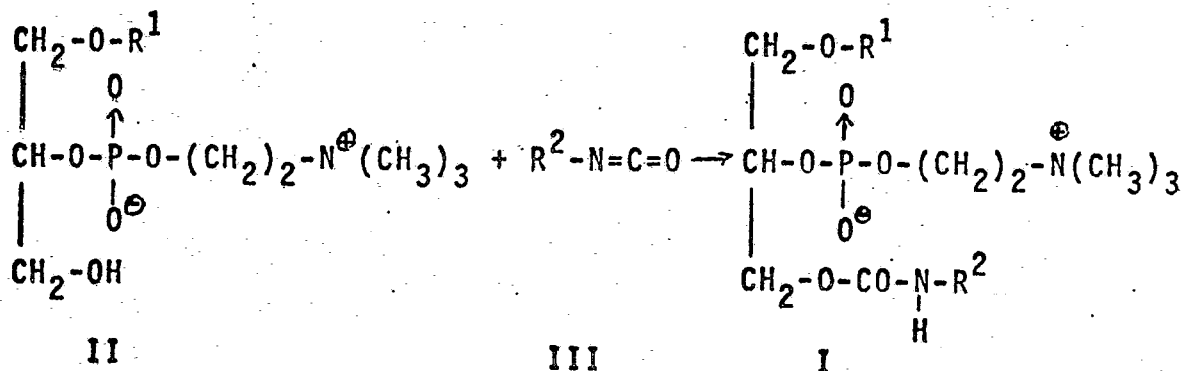
worin R<sup>1</sup> einen geradkettigen gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit 10 - 20 Kohlenstoffatomen bedeutet. R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> können gleich oder verschieden sein und stellen einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 - 6 Kohlenstoffatomen oder ein Wasserstoffatom dar.

Verbindungen gemäß der Erfindung sind beispielsweise:

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

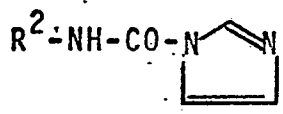
Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen eine sehr stark blutdrucksenkende Wirkung. Die genannten Verbindungen können daher bzw. darüberhinaus zur Behandlung des Hochdrucks, verschiedener rheumatischer, asthmatischer und atherosklerotischer Beschwerden am Menschen genutzt werden.

Die erfindungsgemäßen Substanzen werden durch Reaktion der Lysoverbindungen II, worin R<sup>1</sup> die in Formel I genannte Bedeutung hat, mit Isocyanaten der Formel III, worin R<sup>2</sup> die in Formel I angegebene Bedeutung hat, nach folgender Gleichung hergestellt:



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

Die Isocyanate können auch in Form ihrer Imidazolide mit der allgemeinen Formel V



V

worin R<sup>2</sup> die in Formel I angegebene Bedeutung hat, unter den obengenannten Bedingungen eingesetzt werden, da sich die Imidazolide wie freie Isocyanate verhalten (vergl. H.A.Staab und W. Rohr, in: Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie, S. 79, Weinheim 1967).

Als Ausgangsverbindungen II kommen in Frage:

- 1-0-Decyl-glycero-2-phosphocholin,
- 1-0-Undecyl-glycero-2-phosphocholin,
- 1-0-Dodecyl-glycero-2-phosphocholin,
- 1-0-Tridecyl-glycero-2-phosphocholin,
- 1-0-Tetradecyl-glycero-2-phosphocholin,
- 1-0-Pentadecyl-glycero-2-phosphocholin,
- 1-0-Hexadecyl-glycero-2-phosphocholin,
- 1-0-Heptadecyl-glycero-2-phosphocholin,
- 1-0-Octadecyl-glycero-2-phosphocholin,
- 1-0-Nonadecyl-glycero-2-phosphocholin,
- 1-0-Eicosyl-glycero-2-phosphocholin,
- 1-0-Oleyl-glycero-2-phosphocholin,
- 1-0-Linolyl-glycero-2-phosphocholin,

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

Die als Ausgangsverbindungen verwendeten O-Alkyl-glycero-2-phosphocholine II können durch milde alkalische Hydrolyse aus O-Acyl-O-alkyl-glycero-2-phosphocholinen erhalten werden, die sich aus den Glycerinderivaten der Formel VI



in der  $R^1$  die in Formel I angegebene Bedeutung hat, und  $R^4$  einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 - 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, nach bekannten Phosphorylierungsverfahren, wie z.B. durch Umsetzen mit  $\beta$ -Bromethylphosphorsäuredichlorid in Gegenwart einer Base und nachfolgendes Behandeln mit Trimethylamin herstellen lassen (vergl. z.B. T. Muramatsu et al., Chemistry and Physics of Lipids 29, 121-127, (1981)).

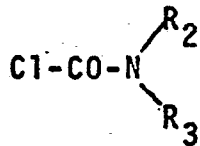
Die Glycerinderivate VI sind ihrerseits aus 2,3-Epoxypropylethern durch Umsetzung mit den entsprechenden Säuren  $R^4\text{COOH}$  analog dem von U. Zeidler, Fette, Seifen, Anstrichmittel 83 (2), 57 (1981) für Esteralkohole beschriebenen Verfahren zugänglich. 2,3-Epoxyether erhält man aus Epichlorhydrinen und den entsprechenden Alkoholen  $R^1\text{OH}$  am besten durch Phasentransferkatalyse nach literaturbekannten Verfahren. Andererseits lassen sich Glycerinderivate VI auch durch Isomerisierung aus den entsprechenden 2-O-Acyl-glycerinethern VII



z.B. durch einfaches Erwärmen gewinnen. Die Synthese der 2-O-Acylglycerinether wird von K. Mangold, Angew. Chemie 91, 550-560 (1979) beschrieben.



Die Lysoverbindungen II können auch aus 1-O-Alkyl-3-O-benzyl-glycerinen synthetisiert werden, indem man diese in Form der einzelnen Enantiomeren oder des Racemats durch Umsetzen mit  $\beta$ -Bromethylphosphorsäuredichlorid in Gegenwart einer Base und nachfolgendes Behandeln mit Trimethylamin in die 1-O-Alkyl-3-O-benzyl-glycero-2-phosphocholine überführt, die ihrerseits durch Hydrieren in Gegenwart eines Katalysators, wie z.B. Palladium/Aktivkohle, die Verbindungen II ergeben. Aus den genannten Lysoverbindungen II lassen sich durch Umsetzung mit Dialkylcarbamidsäurehalogeniden, insbesondere mit Chloriden der Formel IV



IV

wie z.B.

N,N-Dimethylcarbamidsäurechlorid,

N-Ethyl-N-methylcarbamidsäurechlorid,

N,N-Diethylcarbamidsäurechlorid,

N-Methyl-N-propylcarbamidsäurechlorid,

N,N-Dipropylcarbamidsäurechlorid,

in indifferenten organischen Lösungsmitteln, wie z.B. Chloroform, sowie Lösungsmittelgemischen, ggfs. unter Zusatz von üblichen Basen, wie z.B. tertiären Aminen, Metalloxiden, Metallcarbonaten, 1-O-Alkyl-3-O-dialkylcarbamoyl-glycero-2-phosphocholine der Formel I ( $\text{R}^2, \text{R}^3 = \text{Alkyl}$ ) herstellen.

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 angegeben.

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

Dünnschichtchromatographie: Kieselgel 60F-254, Fa. Merck,  
Art 5719

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

Beispiel 1

1-0-Hexadecyl-3-0-methylcarbamoyl-glycero-2-phosphocholin.

Eine Mischung aus 50 mg 1-0-Hexadecyl-glycero-2-phosphocholin, 24 mg Methylisocyanat, 5 ml absol. Chloroform und 0,1 ml Dimethylformamid wird bei 40 - 60°C gerührt, bis das Lysophospholipid dünnschichtchromatographisch nicht mehr nachweisbar ist ( $R_f = 0,23$ ). Die Lösungsmittel und überschüssiges Methylisocyanat werden im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel//Chloroform/Methanol/Wasser) gereinigt.

Ausbeute: 45 mg,  $R_f = 0,26$ ,  $\nu(C=O) = 1712 \text{ cm}^{-1}$

Analog dieser Vorschrift werden hergestellt:

Beispiel 2

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

aus 50 mg 1-0-Hexadecyl-glycero-2-phosphocholin

28 mg Ethylisocyanat

in 5 ml Chloroform und 0,1 ml Dimethylformamid.

Ausbeute: 49 mg,  $R_f = 0,30$ ,  $\nu(C=O) = 1715 \text{ cm}^{-1}$

Beispiel 3

1-0-Hexadecyl-3-0-propylcarbamoyl-glycero-2-phosphocholin.

aus 50 mg 1-0-Hexadecyl-glycero-2-phosphocholin

34 mg Propylisocyanat

in 5 ml Chloroform und 0,1 ml Dimethylformamid

Ausbeute: 40 mg,  $R_f = 0,33$ ,  $\nu(C=O) = 1710 \text{ cm}^{-1}$

Beispiel 4

1-0-Hexadecyl-3-0-isopropylcarbamoyl-glycero-2-phosphocholin

aus 50 mg 1-0-Hexadecyl-glycero-2-phosphocholin

34 mg Isopropylisocyanat

in 5 ml Chloroform und 0,1 ml Dimethylformamid

Ausbeute: 30 mg,  $R_f = 0,34$ ,  $\nu(C=O) = 1715 \text{ cm}^{-1}$

Beispiel 5

3-0-Butylcarbamoyl-1-0-hexadecyl-glycero-2-phosphocholin  
aus 50 mg 1-0-Hexadecyl-glycero-2-phosphocholin  
40 mg Butylisocyanat  
in 5 ml Chloroform und 0,1 ml Dimethylformamid  
Ausbeute: 35 mg, Rf = 0,37,  $\gamma$  (C=O) = 1710 cm<sup>-1</sup>

Beispiel 6

3-0-Methylcarbamoyl-1-0-octadecyl-glycero-2-phosphocholin  
aus 50 mg 1-0-Octadecyl-glycero-2-phosphocholin  
24 mg Methylisocyanat  
in 5 ml Chloroform und 0,1 ml Dimethylformamid  
Ausbeute: 40 mg, Rf = 0,27,  $\gamma$  (C=O) = 1715 cm<sup>-1</sup>

Beispiel 7

3-0-Ethylcarbamoyl-1-0-octadecyl-glycero-2-phosphocholin  
aus 50 mg 1-0-Octadecyl-glycero-2-phosphocholin  
28 mg Ethylisocyanat  
in 5 ml Chloroform und 0,1 ml Dimethylformamid  
Ausbeute: 45 mg, Rf = 0,30,  $\gamma$  (C=O) = 1712 cm<sup>-1</sup>

Beispiel 8

1-0-Octadecyl-3-0-propylcarbamoyl-glycero-2-phosphocholin  
aus 50 mg 1-0-Octadecyl-glycero-2-phosphocholin  
34 mg Propylisocyanat  
in 5 ml Chloroform und 0,1 ml Dimethylformamid  
Ausbeute: 35 mg, Rf = 0,34,  $\gamma$  (C=O) = 1715 cm<sup>-1</sup>

Beispiel 9

3-0-Isopropylcarbamoyl-1-0-octadecyl-glycero-2-phosphocholin  
aus 50 mg 1-0-Octadecyl-glycero-2-phosphocholin  
34 mg Isopropylisocyanat  
in 5 ml Chloroform und 0,1 ml Dimethylformamid  
Ausbeute: 32 mg, Rf = 0,34,  $\gamma$  (C=O) = 1715 cm<sup>-1</sup>

Beispiel 10

3-0-Butylcarbamoyl-1-0-octadecyl-glycero-2-phosphocholin  
aus 50 mg 1-0-Octadecyl-glycero-2-phosphocholin

40 mg Butylisocyanat

in 5 ml Chloroform und 0,1 ml Dimethylformamid

Ausbeute: 38 mg, Rf = 0,38,  $\nu$  (C=O) = 1712 cm<sup>-1</sup>

Beispiel 11

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

Eine Mischung aus 50 mg 1-0-Octadecyl-glycero-2-phosphocholin, 20 mg Dimethylcarbamidsäurechlorid und 55 mg Silbercarbonat in 5 ml Chloroform wird 24 Stunden bei 50°C gerührt, das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel//Chloroform/Methanol/Wasser) gereinigt.

Ausbeute: 35 mg, Rf = 0,47

Analog dieser Vorschrift wird hergestellt:

Beispiel 12

3-0-Dimethylcarbamoyl-1-0-hexadecyl-glycero-2-phosphocholin  
aus 50 mg 1-0-Hexadecylglycero-2-phosphocholin

21 mg Dimethylcarbamidsäurechlorid

55 mg Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>

in 5 ml Chloroform

Ausbeute: 40 mg, Rf = 0,46

Analog den Beispielen 1 - 10 werden hergestellt:

1-0-Hexadecyl-3-0-pentylcarbamoyl-glycero-2-phosphocholin,

1-0-Hexadecyl-3-0-hexylcarbamoyl-glycero-2-phosphocholin,

1-0-Octadecyl-3-0-pentylcarbamoyl-glycero-2-phosphocholin,

3-0-Hexylcarbamoyl-1-0-octadecyl-glycero-2-phosphocholin,

1-0-Linolyl-3-0-methylcarbamoyl-glycero-2-phosphocholin,

3-0-Ethylcarbamoyl-1-0-linolyl-glycero-2-phosphocholin,

1-0-Linolyl-3-0-propylcarbamoyl-glycero-2-phosphocholin,

3-0-Butylcarbamoyl-1-0-linolyl-glycero-2-phosphocholin.

- 1-0-Linoly1-3-0-pentylcarbamoyl-glycero-2-phosphocholin,
- 3-0-Hexylcarbamoyl-1-0-linoly1-glycero-2-phosphocholin,
- 3-0-Methylcarbamoyl-1-0-oleyl-glycero-2-phosphocholin,
- 3-0-Ethylcarbamoyl-1-0-oleyl-glycero-2-phosphocholin,
- 1-0-Oleyl-3-0-propylcarbamoyl-glycero-2-phosphocholin,
- 3-0-Butylcarbamoyl-1-0-oleyl-glycero-2-phosphocholin,
- 1-0-Oleyl-3-0-pentylcarbamoyl-glycero-2-phosphocholin,
- 3-0-Hexylcarbamoyl-1-0-oleyl-glycero-2-phosphocholin,