



21 Aktenzeichen: P 32 09 670.4  
22 Anmeldetag: 17. 3. 82  
43 Offenlegungstag: 29. 9. 83

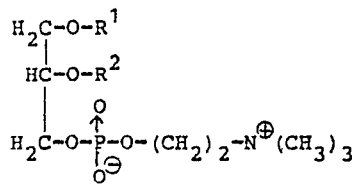
71 Anmelder:  
A. Nattermann & Cie GmbH, 5000 Köln, DE

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

*[Faint handwritten signature]*

54 Neue Derivate von 1-O-Alkyl-glycero-3-phosphocholinen, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese enthaltende pharmazeutische Präparate

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

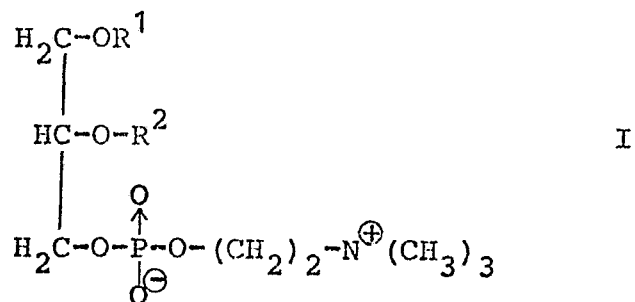


und Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung in pharmazeutischen Präparaten. (32 09 670)

## Patentansprüche

=====

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



worin  $\text{R}^1$  einen gesättigten oder ein- bzw. zweifach olefinisch ungesättigten geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 6 bis 20 Kohlenstoffatomen bedeutet,  $\text{R}^2$  eine  $-\text{COR}^3-$  oder  $-\text{SO}_2-\text{R}^4-$  Gruppe ist,  $\text{R}^3$  für ein Wasserstoffatom oder eine Methoxy-, Ethoxy-, Methoxymethyl- bzw. Dimethylaminogruppe oder ein- bzw. mehrfach chlorierten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen und  $\text{R}^4$  für einen Kohlenwasserstoffrest oder einen ein- bzw. mehrfach chlorierten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen steht.

2. 1-O-Alkyl-2-O-acyl-glycero-3-phosphocholine gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Acylrest in der 2-Stellung sich von einer Carbonsäure ableitet und  $\text{R}^1$  ein gesättigter oder ein einfach bzw. zweifach olefinisch ungesättigter geradkettiger Kohlenwasserstoffrest mit 12 bis 20 Kohlenstoffatomen ist.

3. 1-O-Alkyl-2-O-acyl-glycero-3-phosphocholine gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Acylrest sich von einer Sulfonsäure ableitet und  $R^1$  ein gesättigter oder ein einfach bzw. zweifach olefinisch ungesättigter geradkettiger Kohlenwasserstoffrest mit 12 bis 20 Kohlenstoffatomen ist.

4. 1-O-Alkyl-2-O-acyl-glycero-3-phosphocholine gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Acylrest in der 2-Stellung sich von einer Carbonsäure ableitet und  $R^1$  ein gesättigter, geradkettiger Kohlenwasserstoffrest mit 12, 14, 16, 18 oder 20 Kohlenstoffatomen ist.

5. 1-O-Alkyl-2-O-acyl-glycero-3-phosphocholine gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Acylrest in der 2-Stellung sich von einer Sulfonsäure ableitet und  $R^1$  ein gesättigter, geradkettiger Kohlenwasserstoffrest mit 12, 14, 16, 18 oder 20 Kohlenstoffatomen ist.

6. 1-O-Alkyl-2-O-acyl-glycero-3-phosphocholine gemäß den Ansprüchen 1 und 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Acylrest in der 2-Stellung sich von einer Carbonsäure ableitet und  $R^3$  für eine Monochlor- oder Dichlormethylgruppe, eine Methoxy-, Methoxymethyl- oder Dimethylamino-Gruppe steht.

7. 1-O-Alkyl-2-O-acyl-glycero-3-phosphocholine gemäß den Ansprüchen 1 und 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Acylrest in der 2-Stellung sich von einer Sulfonsäure ableitet und  $R^4$  für eine Methyl-, Ethyl- oder eine Chlor-methylgruppe steht.

8. Verfahren zur Herstellung der 1-O-Alkyl-2-O-acyl-glycero-3-phosphocholine gemäß den Ansprüchen 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß man 1-O-Alkyl-glycero-3-phosphocholine in an sich bekannter Weise mit einem Acyl-

halogenid der allgemeinen Formel II

$R^2$ -Hal

II

bzw. einem entsprechenden Acylanhydrid, worin  $R^2$  die gleiche Bedeutung wie in Formel I hat, und X ein Halogen, insbesondere ein Chlor- oder Bromatom ist, in einem geeigneten Lösungsmittel, gegebenenfalls in Anwesenheit eines Säurefängers umgesetzt.

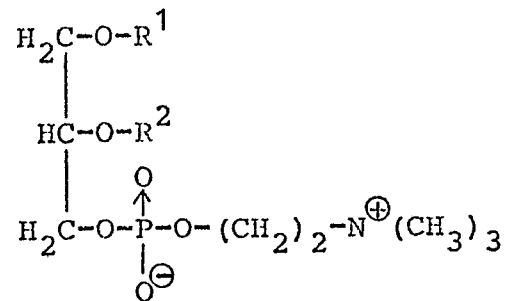
9. Pharmazeutische Präparate, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 7 als Wirkstoff im Gemisch mit üblichen pharmazeutischen Hilfs- und Trägerstoffen enthalten.

## Beschreibung

=====

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

Die erfindungsgemäßen Verbindungen entsprechen der allgemeinen Formel I



worin  $\text{R}^1$  einen gesättigten oder ein- bzw. zweifach olefinisch ungesättigten geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 6 bis 20 Kohlenstoffatomen bedeutet,  $\text{R}^2$  eine  $-\text{COR}^3-$  oder  $-\text{SO}_2-\text{R}^4-$  Gruppe ist,  $\text{R}^3$  für ein Wasserstoffatom oder eine Methoxy-, Ethoxy-, Methoxymethyl- bzw. Dimethylaminogruppe oder ein- bzw. mehrfach chlorierten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen und  $\text{R}^4$  für einen Kohlenwasserstoffrest oder einen ein- bzw. mehrfach chlorierten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen steht.

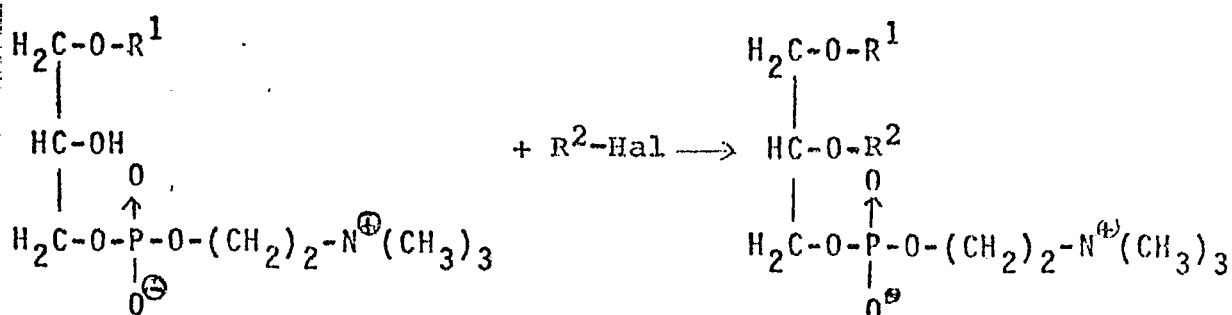
Bevorzugt sind dabei Verbindungen, in denen R<sup>1</sup> ein gesättigter oder ein einfach bzw. zweifach olefinisch ungesättigter geradkettiger Kohlenwasserstoffrest mit 12 - 20 Kohlenstoffatomen ist.

Besonders bevorzugt sind dabei Verbindungen, in denen R<sup>1</sup> ein gesättigter, geradkettiger Kohlenwasserstoffrest mit 12, 14, 16, 18 oder 20 Kohlenstoffatomen ist und R<sup>3</sup> für eine Monochlor- oder Dichlormethylgruppe, eine Methoxy-, Ethoxy-, Dimethylamino- oder Methoxymethylgruppe und R<sup>4</sup> für eine Methyl-, Ethyl- oder Chlormethylgruppe steht. Bevorzugte Verbindungen gemäß der Erfindung sind beispielsweise:

2-0-Chloracetyl-1-0-hexadecyl-sn-glycero-3-phosphocholin,  
 2-0-Dichloracetyl-1-0-octadecyl-rac-glycero-3-phosphocholin,  
 1-0-Hexadecyl-2-0-methoxyacetyl-sn-glycero-3-phosphocholin,  
 2-0-Dimethylcarbamoyl-1-0-hexadecyl-sn-glycero-3-phosphocholin,  
 2-0-Dimethylcarbamoyl-1-0-octadecyl-sn-glycero-3-phosphocholin,  
 1-0-Hexadecyl-2-0-methylsulfonyl-sn-glycero-3-phosphocholin,  
 1-0-Dodecyl-2-0-ethylsulfonyl-sn-glycero-3-phosphocholin,  
 2-0-Chlormethylsulfonyl-1-octadecyl-rac-glycero-3-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 werden aus den Lysoverbindungen III, worin R<sup>1</sup> die in Formel I angegebene Bedeutung hat, in an sich bekannter Weise durch Umsetzung mit den entsprechenden Carbonsäureanhydriden oder Acylhalogeniden hergestellt, z.B.:



Die Reaktion wird zweckmäßig in organischen aprotischen Lösungsmitteln, wie z.B. Chloroform, Dichlormethan, Aceton, Dimethylformamid bzw. deren Mischungen ggfs unter Zusatz von üblichen Basen, wie z.B. tertiären Aminen oder Metallcarbonaten bei Temperaturen zwischen  $0^{\circ}$  und  $100^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise bei  $20^{\circ}$ - $60^{\circ}\text{C}$  durchgeführt.

Für die Umsetzung geeignet sind z.B. Chloressigsäurechlorid, Dichloressigsäurechlorid, Chlorpropionsäurechlorid, 4-Chlorbuttersäurechlorid, Chlorameisensäuremethylester, Chlorameisensäureethylester, Dimethylcarbamidsäurechlorid, Chloressigsäureanhydrid, Dichloressigsäureanhydrid, Chlorpropionsäureanhydrid.

Die Reaktion mit einem Sulfonsäurehalogenid  $\text{R}^4\text{SO}_2\text{X}$  oder einem entsprechenden Säureanhydrid wird zweckmäßig in organischen aprotischen Lösungsmitteln, wie z.B. Chloroform, Dichlormethan, Aceton, Dimethylformamid bzw. deren Mischungen, ggfs. unter Zusatz von tertiären Aminen, wie z.B. Triethylamin oder 4-Dimethylaminopyridin bei Temperaturen zwischen  $0^{\circ}$  und  $100^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise bei  $20^{\circ}$  bis  $60^{\circ}\text{C}$  durchgeführt.

Für die Umsetzung geeignet sind z.B. methansulfonylchlorid, Chlormethansulfonylchlorid, Dichlormethansulfonylchlorid, Ethansulfonylchlorid, Chlorethansulfonylchlorid, Propan-sulfonylchlorid, Methansulfonsäureanhydrid, Chlormethansulfonsäureanhydrid, Ethansulfonsäureanhydrid.

Die Alkylsulfonsäureanhydride wurden nach der Vorschrift von L. Field und P.S. Settlage, J. Amer. Chem. Soc. 76, 1222-24 (1954) hergestellt.

Als Ausgangsverbindungen III kommen z.B. in Frage:

- 17

1-0-Hexyl-glycero-3-phosphocholin,  
1-0-Heptyl-glycero-3-phosphocholin,  
1-0-Octyl-glycero-3-phosphocholin,  
1-0-Nonyl-glycero-3-phosphocholin,  
1-0-Decyl-glycero-3-phosphocholin,  
1-0-Dodecyl-glycero-3-phosphocholin,  
1-0-Tetradecyl-glycero-3-phosphocholin,  
1-0-Hexadecyl-glycero-3-phosphocholin,  
1-0-Octadecyl-glycero-3-phosphocholin,  
1-0-Oleyl-glycero-3-phosphocholin,  
1-0-Linolyll-glycero-3-phosphocholin,  
1-0-Eicosyl-glycero-3-phosphocholin,

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

Die als Ausgangsverbindungen eingesetzten, gesättigten oder olefinisch ungesättigten 1-0-Alkyl-glycero-3-phosphocholine sind entweder durch Organextrakte [z.B. M. Blank et al., Biochemical and Biophysical Research Communications 90 (4), 1194 ff, (1979)] zugänglich oder lassen sich nach den üblichen Verfahren, z.B. durch enzymatische Spaltung (Phospholipase A<sub>2</sub>) oder milde alkalische Hydrolyse aus den entsprechenden 2-0-Acyl-1-0-alkyl-glycero-3-phosphocholinen synthetisieren. Über die Herstellung der 2-0-Acyl-1-0-alkyl-glycero-3-phosphocholine wird in einem Übersichtsartikel berichtet. [H.K.Mangold, Angew.Chem. 91, 550-560, (1979)].

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 0,01-500mg pro Dosis, vorzugsweise zwischen 0,5-150mg 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 bzw. Elementaranalysen der Substanzen angegeben. Die IR-Spektren wurden mit dem Gerät Perkin-Elmer 257 aufgenommen.

#### Beispiel 1

2-0-Chloracetyl-1-0-hexadecyl-sn-glycero-phosphocholin.

1,0g (2,07m Mol) 1-0-Hexadecyl-sn-glycero-3-phosphocholin wird in 50 ml trockenem Chloroform gelöst und mit 0,53g (3,1m Mol) Chloressigsäureanhydrid 14 Stunden bei 40°C unter Feuchtigkeitsausschluß und dünnschichtchromatographischer Kontrolle gerührt. Nach dem Abdestillieren des Anhydrids und des Chloroforms im Vakuum wird das Acylierungsprodukt durch präparative Dünnschichtchromatographie auf Kieselgel im Laufmittel Chloroform/Methanol/Wasser (65:35:4) gereinigt.

Ausbeute: 0,76g (65% d. Th), wachsartige Konsistenz

$C_{26}H_{53}ClNO_7P$  (558,14)

Berechnet: C 55,95%, H 9,57%, N 2,51%, P 5,55%

Gefunden : C 55,54%, H 9,31%, N 2,4 %, P 5,24%

Beispiel 2

Analog der in Beispiel 1 angegebenen Vorschrift wurden hergestellt:

2-0-Dichloracetyl-1-0-octadecyl-rac-glycer-3-phosphocholin

$C_{28}H_{56}Cl_2NO_7P$  (620,64)

Gefunden : C 54,19%, H 9,10%, N 2,26%, P 4,99%

Berechnet: C 54,02%, H 8,98%, N 2,11%, P 4,78%

1-0-Hexadecyl-2-0-methylsulfonyl-sn-glycer-3-phosphocholin

$C_{25}H_{54}NO_8PS$  (559,76)

Gefunden : C 53,64%, H 9,72%, N 2,50%, P 5,53%

Berechnet: C 53,51%, H 9,60%, N 2,39%, P 5,40%

1-0-Hexadecyl-2-0-methoxyacetyl-sn-glycer-3-phosphocholin

$C_{27}H_{56}NO_8P$  (553,74)

Gefunden : C 58,57%, H 10,19%, N 2,53%, P 5,59%

Berechnet: C 58,41%, H 10,03%, N 2,49%, P 5,42%

Beispiel 3

2-0-Chlormethylsulfonyl-1-ocatdecyl-rac-glycer-3-phosphocholin.

2,1g 1-0-Octadecyl-rac-glycer-3-phosphocholin (4,14 mMol) werden in 100 ml trockenem Dichlormethan gelöst und die Lösung nach Zugabe von 0,93g Chlormethansulfonylchlorid (6,2 mMol) und 0,63g (6,2 mMol) Triethylamin 15 Stunden bei Zimmertemperatur unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit gerührt (Dünnschichtchromatographische Kontrolle). Nach dem Abdestillieren des überschüssigen Säurechlorids und des Dichlormethans im Vakuum wird das Umsetzungsprodukt durch präparative Dünnschichtchromatographie auf Kieselgel im Laufmittel Chloroform/Methanol/Wasser (65:35:4) gereinigt.

Ausbeute: 1,9g (77,5% d. Th.), wachsartige Konsistenz

$C_{27}H_{57}ClNO_8PS$  (622,26)

Berechnet: C 52,12%, H 9,23%, N 2,25%, P 4,98%

Gefunden : C 51,98%, H 9,04%, N 2,14%, P 4,71%

Beispiel 4

Analog der in Beispiel 3 angegebenen Vorschrift wurden hergestellt:

1-0-Eicosyl-2-0-ethylsulfonyl-rac-glycero-3-phosphocholin  
 $C_{30}H_{64}NO_8PS$  (622,84)

Berechnet: C 57,85%, H 9,23%, N 2,25%, P 4,97%

Gefunden : C 57,73%, H 9,11%, N 2,16%, P 4,73%

2-0-Chlorethylsulfonyl-1-0-dodecyl-sn-glycero-3-phosphocholin  
 $C_{22}H_{45}ClNO_8PS$  (551,11)

Berechnet: C 47,9%, H 8,41%, N 2,54%, P 5,62%

Gefunden : C 47,81%, H 8,30%, N 2,41%, P 5,50%

2-0-Isopropylsulfonyl-1-0-tetradecyl-rac-glycero-3-phosphocholin

$C_{25}H_{54}NO_8PS$  (559,76)

Berechnet: C 53,65%, H 9,72%, N 2,50%, P 5,53%

Gefunden : C 53,41%, H 9,60%, N 2,39%, P 5,4 %

Beispiel 5

1-0-Hexadecyl-2-0-ethoxycarbonyl-rac-glycero-3-phosphocholin.

Eine Mischung aus 0,482g (1,0 mMol) 1-0-Hexadecyl-rac-glycero-3-phosphocholin, 0,216g (2,0 mMol) Chlorameisensäureethylester, 0,12g (1,2 mMol) Triethylamin und 10 ml trockenem Chloroform wird 24 Stunden bei Raumtemperatur unter Feuchtigkeitsausschluß gerührt, anschließend die Mischung im Vakuum eingengt und der verbleibene Rückstand durch präparative Dünnschichtchromatographie auf Kieselgel im Laufmittel Chloroform/Methanol/Wasser (65:35:4) gereinigt.

Ausbeute: 0,14g (26,6% d. Th.), wachsartige Substanz

Rf= 0,3, Kieselgelplatte, Laufmittel: Chloroform/Methanol/Wasser (65:35:4)

IR= 1750  $cm^{-1}$  ( $\nu C=O$ )

Beispiel 6

2-O-Dimethylcarbamoyl-1-O-octadecyl-sn-glycero-3-phosphocholin.

Eine Mischung aus 510 mg (1,0 mMol) 1-O-Octadecyl-sn-glycero-3-phosphocholin, 211 mg (1,96 mMol) N,N-Dimethylcarbamidsäurechlorid und 520 mg (1,88 mMol) Silbercarbonat in 50 ml trockenem Chloroform wird 24 Stunden bei 50°C gerührt, anschließend das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und der Rückstand durch Säulenchromatographie auf Kieselgel mit Chloroform/Methanol/Wasser (65:25:4) gereinigt.

Ausbeute: 420 mg (80% d. Th.) einer wachsartigen Substanz mit  $R_f = 0,46$  auf Kieselgelplatten im Laufmittel Chloroform/Methanol/Wasser (65:25:4)

$C_{29}H_{61}N_2O_7P$  (580,81)

Berechnet: C 59,98%, H 10,59%, N 4,82%, P 5,33%

Gefunden : C 59,99%, H 10,47%, N 4,70%, P 5,25%

Analog zu Beispiel 6 wurden hergestellt:

2-O-Dimethylcarbamoyl-1-O-hexadecyl-sn-glycero-3-phosphocholin.

Ausbeute: 76% d. Th.

$C_{27}H_{57}N_2O_7P$  (552,76)

Berechnet: C 58,67%, H 10,40%, N 5,07%, P 5,60%

Gefunden : C 58,61%, H 10,32%, N 5,01%, P 5,49%

Beispiel 7

2-O-Formyl-1-O-hexadecyl-sn-glycero-3-phosphocholin.

482 mg (1,0 mMol) 1-O-Hexadecyl-sn-glycero-3-phosphocholin werden in 20 ml trockenem Chloroform gelöst und nach Zugabe von 500 mg Ameisensäureessigsäureanhydrid 24 Stunden bei 30°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingeeengt und über Kaliumhydroxid getrocknet.

Ausbeute: 490 mg (96% d. Th.) einer farblosen, wachsartigen Substanz.

$R_f = 0,35$ , Kieselgelplatte, Laufmittel: Chloroform/Methanol/Wasser (65:25:4)

IR = 1715  $cm^{-1}$  ( $\nu_{C=O}$ )