(19) BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT

(12) **Offenlegungsschrift**

(11) **DE 3239390 A1**

(51) Int. Cl. 3:
C07F 9/10
A 61 K 31/685

(21) Aktenzeichen: P 32 39 390.3
(22) Anmeldetag: 25. 10. 82
(43) Offenlegungstag: 26. 4. 84

DE 3239390 A1

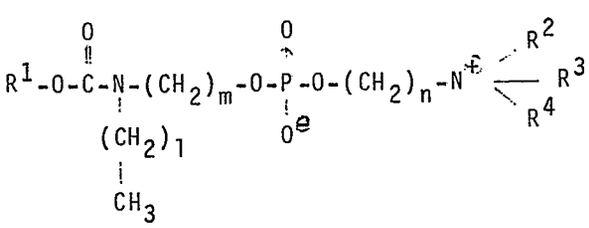
(71) Anmelder:
A. Nattermann & Cie GmbH, 5000 Köln, DE

(72) Erfinder:
Lautenschläger, Hans-Heiner, Dipl.-Chem. Dr., 5024 Pulheim, DE; Doppelfeld, Ille-Stephanie, 5010 Glessen, DE; Parnham, Michael John, Dr., 5000 Köln, DE

Bundesdruckerei

(54) Neue (Aryl)alkyloxycarbonylaminoalkano-phosphocholine und Verfahren zu ihrer Herstellung

Die Erfindung betrifft neue (Aryl)alkyloxycarbonylamino-alkanol-phosphocholine der allgemeinen Formel I



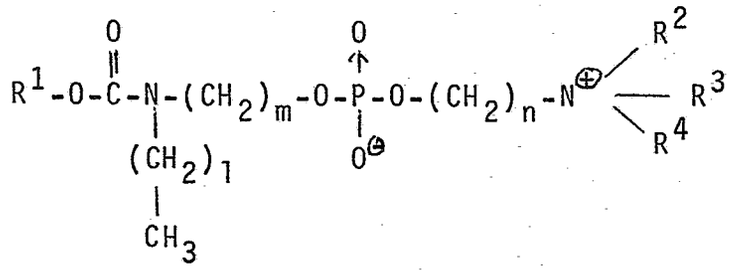
und Verfahren zu ihrer Herstellung.
Die Verbindungen zeigen starke biologische Aktivität, z. B. blutdrucksenkende und immunregulative Wirkung und können auch als Zwischenprodukte zur Herstellung von Ureidoalkanolphosphocholinen sowie als Pflanzenschutzmittel verwendet werden.

DE 3239390 A1

ORIGINAL INSPECTED

Patentansprüche

1. (Aryl)alkyloxycarbonylaminoalkanol-phosphocholine der allgemeinen Formel I



I

worin

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

R^2, R^3, R^4 gleich oder voneinander verschieden sein können und Wasserstoff oder einen niedrigen 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. (Aryl)-alkyloxycarbonylaminoalkanol-phosphocholine der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß

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

bedeuten.

3. N-Benzyloxycarbonyl-N-methyl-2-aminoethanol-(1)-phosphocholin

4. N-Benzyloxycarbonyl-N-undecyl-2-aminoethanol-(1)-phosphocholin

5. N-Benzyloxycarbonyl-N-hexadecyl-2-aminoethanol-(1)-phosphocholin

6. N-Benzyloxycarbonyl-N-octadecyl-2-aminoethanol-(1)-phosphocholin

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

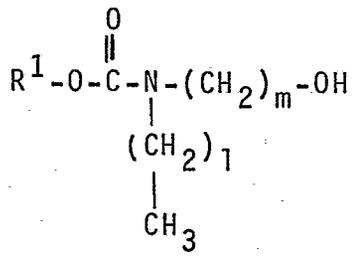
8. N-Benzyloxycarbonyl-N-octadecyl-4-aminobutanol-(1)-phosphocholin

9. N-Benzyloxycarbonyl-N-eicosyl-2-aminoethanol-(1)-phosphocholin

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

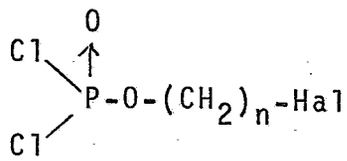
11. N-Ethoxycarbonyl-N-octadecyl-2-aminoethanol-(1)-phosphocholin

12. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 - 11, dadurch gekennzeichnet, daß man disubstituierte Aminoalkohole der Formel II



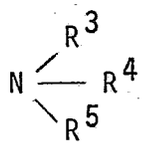
II

worin R^1, l und m die in Formel I angegebenen Bedeutungen besitzen, mit einem Dichlorphosphorsäure- -halogenalkansäureester der Formel III



III

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 - phosphoryliert und nachfolgend mit einem Amin der Formel IV



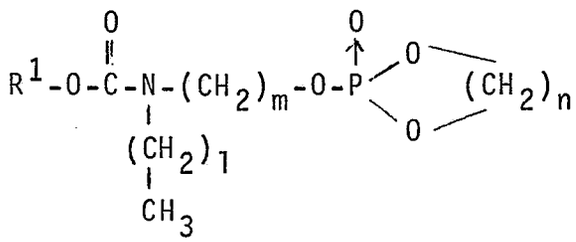
IV

worin R^2, R^3, R^4 die in Formel I angegebenen Bedeutungen besitzen, in einem indifferenten organischen Lösungsmittel - ggfs. unter Druck - umsetzt.

13. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 - 11, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel II, Anspruch 12, durch Phosphorylierung mit Phosphoroxytrichlorid und nachfolgende Umsetzung mit einem Alkandiol der Formel V

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

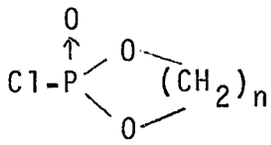
in der n die in Formel I angegebene Bedeutung besitzt, ggfs. unter Einsatz von Hilfsbasen und inerten Lösungsmitteln zu den cyclischen Phosphorverbindungen der Formel VI



VI

worin R^1, l, m und n die in Formel I angegebenen Bedeutungen besitzen, umsetzt und nachfolgend die Verbindungen VI mit einem Amin der Formel IV, Anspruch 12, in einem organischen Lösungsmittel, ggfs. unter Druck, reagieren läßt.

14. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel VI, Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel II mit einer cyclischen Phosphorverbindung der Formel VII



VII

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

15. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel II, Anspruch 12, indem man N-Alkyl-aminoalkanole der Formel VIII

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

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

16. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß man Aminoalkanolphosphocholine der Formel IX

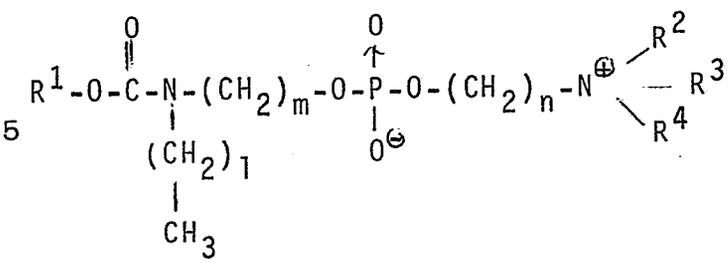
$$CH_3-(CH_2)_l-NH-(CH_2)_m-O-\overset{O}{\overset{\uparrow}{\underset{\underset{O^{\ominus}}{|}}{P}}}-O-(CH_2)_n-N^{\oplus}\begin{matrix} R^2 \\ R^3 \\ R^4 \end{matrix} \qquad \text{IX}$$

worin R^2, R^3, R^4, l, m und n die in Formel I angegebenen Bedeutungen besitzen, mit Chlorameisensäureestern in einem inerten organischen Medium, ggfs. unter Zusatz einer Hilfsbase, umsetzt.

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue (Aryl)-alkyloxycarbonylaminoalkanol-phosphocholine sowie Verfahren zu ihrer Herstellung gemäß den Ansprüchen 1 - 16.

Die erfindungsgemäßen (Aryl)alkyloxycarbonylaminoalkanol-phosphocholine entsprechen der allgemeinen Formel I



I

worin R^1 Phenyl, Benzyl oder C_{1-4} Alkyl bedeutet, R^2, R^3, R^4 gleich oder voneinander verschieden sind und einen Alkylrest mit 1 - 4 Kohlenstoffatomen oder ein Wasserstoffatom, bevorzugt jeweils eine Methylgruppe darstellen.
Der Index l bedeutet eine ganze Zahl von 0 - 19, bevorzugterweise 0, 1, 10, 15, 17 oder 19,
m eine ganze Zahl von 2 - 6 und n eine ganze Zahl von 2 - 4.

Verbindungen gemäß der Erfindung sind beispielsweise:
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 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 (Aryl)alkyloxycarbonylaminoalkanolphosphocholine werden N-Alkyl-aminoalkohole der allgemeinen Formel VIII

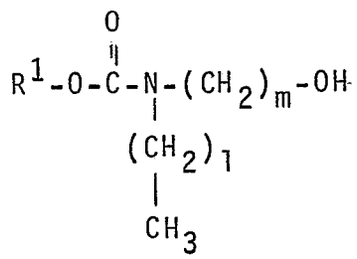
$$CH_3-(CH_2)_l-NH-(CH_2)_m-OH \qquad \text{VIII}$$

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 und Chlorameisensäurebenzylester, Chlorameisensäu-

rephenylester oder Chlorameisensäurealkylester, bevorzugt in Gegenwart einer Hilfsbase, wie z.B. Pyridin, Dimethylaminopyridin, Triethylamin, Alkalihydroxid, Erdalkalioxid, zu den Verbindungen der allgemeinen Formel II umgesetzt. Die Reaktion kann auch zweiphasig, ggfs. unter Anwendung eines Phasen-Transferkatalysators durchgeführt werden.

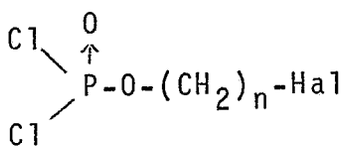
Die Verbindungen VIII sind entweder durch Umsetzung der entsprechenden Amine mit Ethylenoxid oder durch Reduktion von N-Acyl-ω-aminoalkoholen zugänglich.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel II



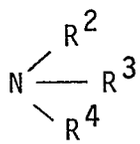
II

worin R^1, l und m die in Formel I angegebenen Bedeutungen besitzen, werden nach an sich bekannten Verfahren in die Phosphocholine der allgemeinen Formel I überführt. Beispielsweise lassen sich die Verbindungen der Formel II mit Dichlorphosphorsäure-ω-halogenalkansäureestern der Formel III



III

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 IV



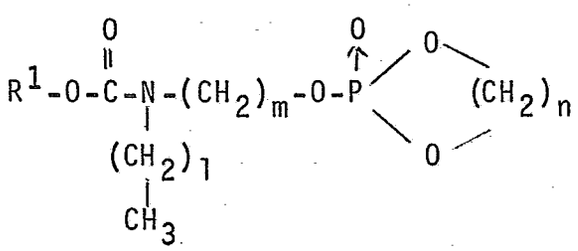
IV

worin R^2, R^3, R^4 die in Formel I angegebenen Bedeutungen besitzen, in einem indifferenten organischen Lösungsmittel, ggfs. unter Druck, zu den Verbindungen der Formel I umsetzen [H.K.Mangold, Angew. Chem. 91, 550-560 (1979), H.Eibl, Chem. and Physics of Lipids 26, 405-429 (1980)].

Die Verbindungen der Formel I können auch hergestellt werden, indem man Verbindungen der Formel II mit Phosphoroxytrichlorid phosphoryliert und nachfolgend mit einem Alkandiol der Formel V

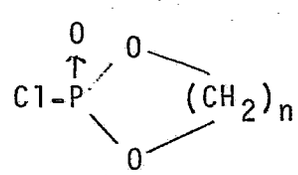
$$HO\text{-}(CH_2)_n\text{-}OH \qquad V$$

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 VI



VI

worin l, m, n und R^1 die in Formel I angegebenen Bedeutungen besitzen, umsetzt [H. Eibl, Phospholipid Synthesis in Knight (Herausgeber), Liposomes, Elsevier 1981, S. 19-50]. Die Zwischenprodukte der Formel VI lassen sich auch darstellen, indem man Verbindungen der Formel II mit einer cyclischen Phosphorverbindung der Formel VII

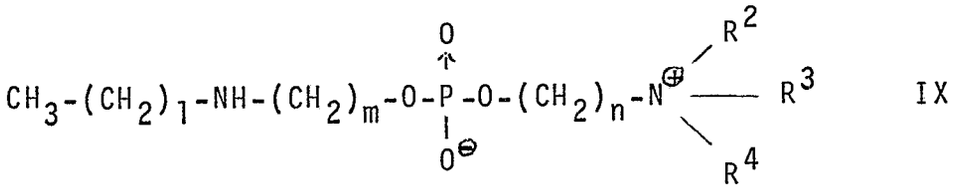


VII

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 (1982); Biochim. Biophys. Acta 711, 357(1982)].

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

Die Verbindungen I lassen sich auch darstellen, indem man Verbindungen der Formel IX



IX

worin R^2, R^3, R^4, l, m und n die in Formel I angegebenen Bedeutungen besitzen, 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 VII 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 III kommen z.B. in Frage:
Dichlorphosphorsäure-2-bromethylester, Dichlorphosphorsäure-2-chlorethylester, Dichlorphosphorsäure-3-brompropylester, Dichlorphosphorsäure-4-brombutylester.

Als Ausgangsverbindungen der Formel IV 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.

Die neuen (Aryl)alkyloxycarbonylaminoalkanol-phosphocholine 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.

A. Herstellung der N-Alkyl-N-benzyloxycarbonyl- -aminoalkohole der Formel II

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 eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, 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-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 5

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 6

4-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 Schmelzpunkt 53-54°C

IR (Film): 1690 cm^{-1}

B. Darstellung der Phosphocholine

Beispiel 7

N-Benzyloxycarbonyl-N-methyl-2-aminoethanol-(1)-phosphocholin.

a) In eine Mischung von 105 g Dichlorphosphorsäure-2-bromethylester, 53 ml Pyridin und 800 ml absol. Chloroform werden 46 g N-Benzyloxycarbonyl-N-methyl-2-aminoethanol, gelöst in 220 ml Chloroform, unter Eiskühlung zugetropft. Die Reaktionsmischung wird eine Stunde 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 300ml trockenem Toluol gelöst, mit 30 ml 33%iger ethanolischer Trimethylaminlösung versetzt und die Mischung vier Stunden 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 Schmelzpunkt 75-78°C

Beispiel 8

N-Benzyloxycarbonyl-N-undecyl-2-aminoethanol-phosphocholin analog Beispiel 7 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 9

N-Benzyloxycarbonyl-N-hexadecyl-2-aminoethanol-phosphocholin analog Beispiel 7 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 10

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

analog Beispiel 7 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 11

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

analog Beispiel 7 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 12

N-Benzyloxycarbonyl-N-eicosyl-2-aminoethanol-(1)-phosphocholin

analog Beispiel 7 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 13

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 und die Mischung eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wird 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 14

N-Ethoxycarbonyl-N-octadecyl-2-aminoethanol-(1)-phosphocholin analog Beispiel 13 aus:

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

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

Beispiel 15

N-Benzyloxycarbonyl-N-octadecyl-2-aminoethanol-(1)-phosphocholin analog Beispiel 13 aus:

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

Ausbeute: 55 mg mit Schmelzpunkt 211°C