



21 Aktenzeichen: P 33 07 924.2
22 Anmeldetag: 5. 3. 83
43 Offenlegungstag: 6. 9. 84

71 Anmelder:

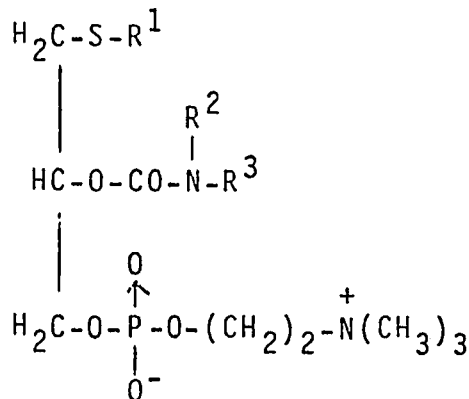
A. Nattermann & Cie GmbH, 5000 Köln, DE

72 Erfinder:

Lautenschläger, Hans-Heiner, Dipl.-Chem. Dr., 5024
Pulheim, DE; Betzing, Hans, Dipl.-Chem. Dr., 5014
Kerpen, DE; Winkelmann, Johannes, Dr., 5000 Köln,
DE

54 Neue 3-Alkylthio-2-O-carbamoyl-propan-1,-diol-1-O-phosphocholine und Verfahren zu ihrer Herstellung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue 3-Alkylthio-2-O-carbamoyl-propan-1,2-diol-1-O-phosphocholine der allgemeinen Formel I



und Verfahren zu ihrer Herstellung.

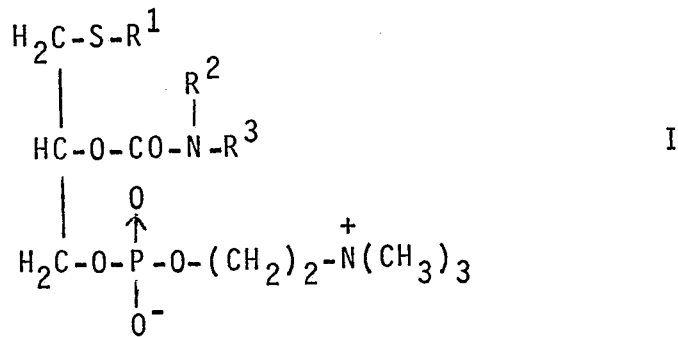
1

5

10 Patentansprüche

1. 3-Alkylthio-2-O-carbamoyl-propan-1,2-diol-1-O-phosphocholine der allgemeinen Formel I

15



20

worin

R^1 einen geradkettigen, gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit 10-20 Kohlenstoffatomen

25

R^2, R^3 gleich oder voneinander verschieden sein können und einen geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit 1-20 Kohlenstoffatomen, Phenyl, durch C_1 - C_3 -Alkyl, C_1 - C_3 -Alkoxy, Halogen, Trifluormethyl einfach substituiertes Phenyl, Benzyl oder Wasserstoff

30

bedeuten.

- 35 2. 3-Alkylthio-2-O-carbamoyl-propan-1,2-diol-1-O-phosphocholine der allgemeinen Formel I

worin

R^1 einen geradkettigen, gesättigten oder ungesätt-

1 tigten Kohlenwasserstoffrest mit 10-20 Kohlen-
 stoffatomen
 R², R³ gleich oder voneinander verschieden sein können
 und einen geradkettigen oder verzweigten, gesät-
5 tigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest
 mit 1-10 Kohlenstoffatomen, Phenyl, durch Methyl,
 Methoxy, Ethoxy, Fluor, Chlor, Brom, Trifluorme-
 thyl einfach substituiertes Phenyl, Benzyl oder
 Wasserstoff

10 bedeuten.

3. 3-Alkylthio-2-O-carbamoyl-propan-1,2-diol-1-O-phospho-
 choline der allgemeinen Formel I

 worin

15 R¹ einen geradkettigen, gesättigten Kohlenwasser-
 stoffrest mit 16, 18 oder 20 Kohlenstoffatomen
 R², R³ gleich oder voneinander verschieden sein können
 und einen Methyl-, Ethyl-, Isopropylrest oder
 Wasserstoff

20 bedeuten.

4. 3-Alkylthio-2-O-carbamoyl-propan-1,2-diol-1-O-phospho-
 choline der allgemeinen Formel I

 worin

25 R¹ einen geradkettigen, gesättigten oder ungesättig-
 ten Kohlenwasserstoffrest mit 10-20 Kohlenstoff-
 atomen
 R² ein Wasserstoffatom
 R³ einen geradkettigen, gesättigten oder ungesättig-
30 tigten Kohlenwasserstoffrest mit 10-20 Kohlenstoff-
 atomen

 bedeuten, wobei R¹ und R³ gleich oder verschieden sein
 können.

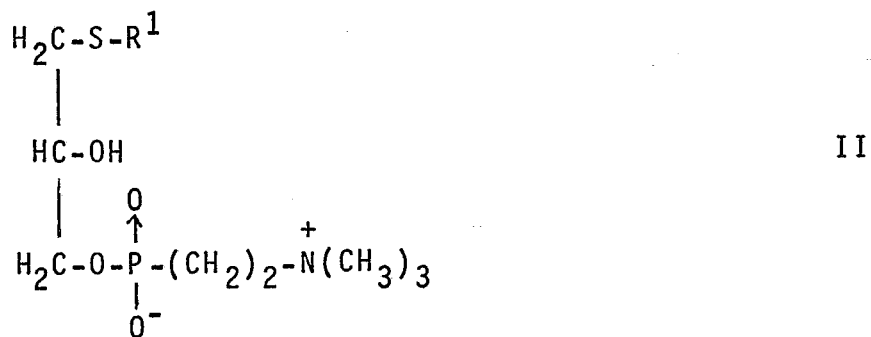
- 1 5. 3-Alkylthio-2-O-carbamoyl-propan-1,2-diol-1-O-phosphocholine der allgemeinen Formel I

worin

- 5 R^1 einen geradkettigen, gesättigten Kohlenwasserstoffrest mit 16 oder 18 Kohlenstoffatomen
 R^2 ein Wasserstoffatom
 R^3 einen geradkettigen, gesättigten Kohlenwasserstoffrest mit 16 oder 18 Kohlenstoffatomen
 10 bedeuten, wobei R^1 und R^3 gleich oder verschieden sein können.

6. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1-5, dadurch gekennzeichnet, daß man Lysoverbindungen der allgemeinen Formel II

15



20

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 einem Isocyanat der Formel III

25



30

in der R^3 die in Formel I angegebene Bedeutung hat, umsetzt.

35

- 1 7. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I
gemäß den Ansprüchen 1-3, dadurch gekennzeichnet, daß
man Lysoverbindungen der Formel II in einem indifferenten,
organischen Lösungsmittel, gegebenenfalls unter Zusatz
5 eines Säureakzeptors, mit den entsprechenden Carbamid-
säurechloriden der Formel IV umsetzt,



- 10 in der R^2 und R^3 die in Formel I angegebenen Bedeutungen
besitzen.

15

20

25

30

35

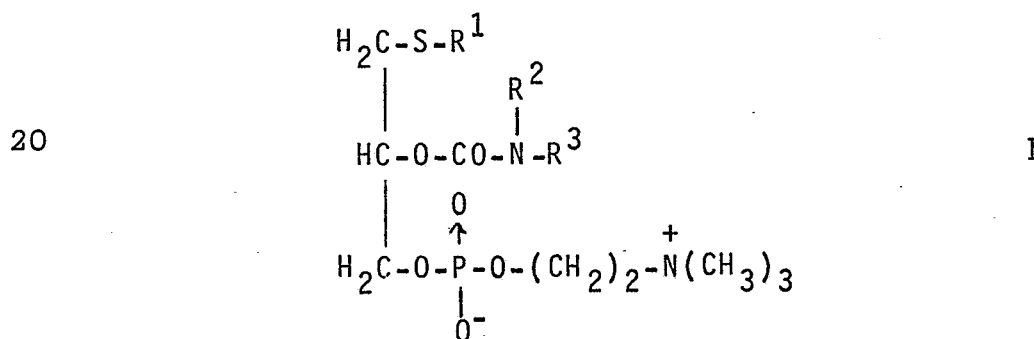
1

5

10 Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue 3-Alkylthio-2-O-carbamoyl-propan-1,2-diol-1-O-phosphocholine und Verfahren zu ihrer Herstellung.

15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen entsprechen der allgemeinen Formel I



25

worin R¹ einen geradkettigen, gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit 10-20 Kohlenstoffatomen bedeutet, während R², R³ gleich oder voneinander verschieden sein können und einen geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit 1-20 Kohlenstoffatomen, Phenyl, durch C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy, Halogen, Trifluormethyl einfach substituiertes Phenyl, Benzyl oder Wasserstoff bedeuten.

35

- 1 Erfindungsgemäße Verbindungen sind beispielsweise:
- 3-Hexadecylthio-2-0-methylcarbamoyl-propan-1,2-diol-1-0-phosphocholin,
2-0-Ethylcarbamoyl-3-hexadecylthio-propan-1,2-diol-1-0-phos-
- 5 phocholin,
3-Hexadecylthio-2-0-propylcarbamoyl-propan-1,2-diol-1-0-phosphocholin,
3-Hexadecylthio-2-0-isopropylcarbamoyl-propan-1,2-diol-1-0-phosphocholin,
- 10 2-0-Butylcarbamoyl-3-hexadecylthio-propan-1,2-diol-1-0-phosphocholin,
3-Hexadecylthio-2-0-pentylcarbamoyl-propan-1,2-diol-1-0-phosphocholin,
3-Hexadecylthio-2-0-hexylcarbamoyl-propan-1,2-diol-1-0-phos-
- 15 phocholin,
2-0-Methylcarbamoyl-3-octadecylthio-propan-1,2-diol-1-0-phosphocholin,
2-0-Ethylcarbamoyl-3-octadecylthio-propan-1,2-diol-1-0-phos-
- 20 3-Octadecylthio-2-0-propylcarbamoyl-propan-1,2-diol-1-0-phosphocholin,
2-0-Isopropylcarbamoyl-3-octadecylthio-propan-1,2-diol-1-0-phosphocholin,
2-0-Butylcarbamoyl-3-octadecylthio-propan-1,2-diol-1-0-phos-
- 25 phocholin,
3-Octadecylthio-2-0-pentylcarbamoyl-propan-1,2-diol-1-0-phosphocholin,
2-0-Hexylcarbamoyl-3-octadecylthio-propan-1,2-diol-1-0-phos-
- 30 2-0-Methylcarbamoyl-3-oleylthio-propan-1,2-diol-1-0-phosphocholin,
2-0-Ethylcarbamoyl-3-linolythio-propan-1,2-diol-1-0-phosphocholin,
2-0-Dimethylcarbamoyl-3-octadecylthio-propan-1,2-diol-1-0-
- 35 phosphocholin,
2-0-Dimethylcarbamoyl-3-hexadecylthio-propan-1,2-diol-1-0-phosphocholin,

3307924

7

3

- 1 2-0-Decylcarbamoyl-3-hexadecylthio-propan-1,2-diol-1-0-phosphocholin,
3-Hexadecylthio-2-0-undecylcarbamoyl-propan-1,2-diol-1-0-phosphocholin,
- 5 2-0-Dodecylcarbamoyl-3-hexadecylthio-propan-1,2-diol-1-0-phosphocholin,
3-Hexadecylthio-2-0-tetradecylcarbamoyl-propan-1,2-diol-1-0-phosphocholin,
2-0-Hexadecylcarbamoyl-3-hexadecylthio-propan-1,2-diol-1-0-
- 10 phosphocholin,
3-Hexadecylthio-2-0-octadecylcarbamoyl-propan-1,2-diol-1-0-phosphocholin,
2-0-Eicosylcarbamoyl-3-hexadecylthio-propan-1,2-diol-1-0-phosphocholin,
- 15 2-0-Decylcarbamoyl-3-octadecylthio-propan- 1,2-diol-1-0-phosphocholin,
3-Octadecylthio-2-0-undecylcarbamoyl-propan-1,2-diol-1-0-phosphocholin,
2-0-Dodecylcarbamoyl-3-octadecylthio-propan-1,2-diol-1-0-
- 20 phosphocholin,
3-Octadecylthio-2-0-tetradecylcarbamoyl-propan-1,2-diol-1-0-phosphocholin,
2-0-Hexadecylcarbamoyl-3-octadecylthio-propan-1,2-diol-1-0-phosphocholin,
- 25 2-0-Octadecylcarbamoyl-3-octadecylthio-propan-1,2-diol-1-0-phosphocholin,
2-0-Eicosylcarbamoyl-3-octadecylthio-propan-1,2-diol-1-0-phosphocholin,
3-Hexadecylthio-2-0-phenylcarbamoyl-propan-1,2-diol-1-0-
- 30 phosphocholin,
2-0-(2-Fluorphenyl)-carbamoyl-3-hexadecylthio-propan-1,2-diol-1-0-phosphocholin,
2-0-(3-Fluorphenyl)-carbamoyl-3-hexadecylthio-propan-1,2-diol-1-0-phosphocholin,
- 35 2-0-(4-Fluorphenyl)-carbamoyl-3-hexadecylthio-propan-1,2-diol-1-0-phosphocholin,

- 1 2-0-(2-Chlorphenyl)-carbamoyl-3-hexadecylthio-propan-1,2-
diol-1-0-phosphocholin,
2-0-(3-Chlorphenyl)-carbamoyl-3-hexadecylthio-propan-1,2-
diol-1-0-phosphocholin,
- 5 2-0-(4-Chlorphenyl)-carbamoyl-3-hexadecylthio-propan-1,2-
diol-1-0-phosphocholin,
2-0-(4-Bromphenyl)-carbamoyl-3-hexadecylthio-propan-1,2-diol-
1-0-phosphocholin,
3-Hexadecylthio-2-0-(2-methylphenyl)-carbamoyl-propan-1,2-
10 diol-1-0-phosphocholin,
3-Hexadecylthio-2-0-(3-methylphenyl)-carbamoyl-propan-1,2-
diol-1-0-phosphocholin,
3-Hexadecylthio-2-0-(4-methylphenyl)-carbamoyl-propan-1,2-
diol-1-0-phosphocholin,
- 15 3-Hexadecylthio-2-0-(2-methoxyphenyl)-carbamoyl-propan-1,2-
diol-1-0-phosphocholin,
3-Hexadecylthio-2-0-(4-methoxyphenyl)-carbamoyl-propan-1,2-
diol-1-0-phosphocholin,
2-0-(2-Ethoxyphenyl)-carbamoyl-3-hexadecylthio-propan-1,2-
20 diol-1-0-phosphocholin,
2-0-(4-Ethoxyphenyl)-carbamoyl-3-hexadecylthio-propan-1,2-
diol-1-0-phosphocholin,
3-Hexadecylthio-2-0-(2-trifluormethylphenyl)-carbamoyl-pro-
pan-1,2-diol-1-0-phosphocholin,
- 25 3-Hexadecylthio-2-0-(3-trifluormethylphenyl)-carbamoyl-pro-
pan-1,2-diol-1-0-phosphocholin,
3-Oleylthio-2-0-phenylcarbamoyl-propan-1,2-diol-1-0-phos-
phocholin,
3-Linolythio-2-0-phenylcarbamoyl-propan-1,2-diol-1-0-phos-
30 phocholin,
3-Octadecylthio-2-0-phenylcarbamoyl-propan-1,2-diol-1-0-
phosphocholin,
2-0-(2-Fluorphenyl)-carbamoyl-3-octadecylthio-propan-1,2-
diol-1-0-phosphocholin,
- 35 2-0-(3-Fluorphenyl)-carbamoyl-3-octadecylthio-propan-1,2-
diol-1-0-phosphocholin,

- 1 2-0-(4-Fluorphenyl)-carbamoyl-3-octadecylthio-propan-1,2-
diol-1-0-phosphocholin,
2-0-(2-Chlorphenyl)-carbamoyl-3-octadecylthio-propan-1,2-
diol-1-0-phosphocholin,
5 2-0-(3-Chlorphenyl)-carbamoyl-3-octadecylthio-propan-1,2-
diol-1-0-phosphocholin,
2-0-(4-Chlorphenyl)-carbamoyl-3-octadecylthio-propan-1,2-
diol-1-0-phosphocholin,
2-0-(4-Bromphenyl)-carbamoyl-3-octadecylthio-propan-1,2-
10 diol-1-0-phosphocholin,
2-0-(2-Methylphenyl)-carbamoyl-3-octadecylthio-propan-1,2-
diol-1-0-phosphocholin,
2-0-(3-Methylphenyl)-carbamoyl-3-octadecylthio-propan-1,2-
diol-1-0-phosphocholin,
15 2-0-(4-Methylphenyl)-carbamoyl-3-octadecylthio-propan-1,2-
diol-1-0-phosphocholin,
2-0-(2-Methoxyphenyl)-carbamoyl-3-octadecylthio-propan-1,2-
diol-1-0-phosphocholin,
2-0-(4-Methoxyphenyl)-carbamoyl-3-octadecylthio-propan-1,2-
20 diol-1-0-phosphocholin,
2-0-(2-Ethoxyphenyl)-carbamoyl-3-octadecylthio-propan-1,2-
diol-1-0-phosphocholin,
2-0-(4-Ethoxyphenyl)-carbamoyl-3-octadecylthio-propan-1,2-
diol-1-0-phosphocholin,
25 3-Octadecylthio-2-0-(2-trifluormethylphenyl)-carbamoyl-pro-
pan-1,2-diol-1-0-phosphocholin,
3-Octadecylthio-2-0-(3-trifluormethylphenyl)-carbamoyl-pro-
pan-1,2-diol-1-0-phosphocholin,
2-0-Benzylcarbamoyl-3-octadecylthio-propan-1,2-diol-1-0-phos-
30 phocholin,
2-0-Benzylcarbamoyl-3-hexadecylthio-propan-1,2-diol-1-0-phos-
phocholin.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen wertvolle phar-
makologische Eigenschaften und sind daher zur Verwendung
als Wirkstoffe in Arzneimitteln geeignet.

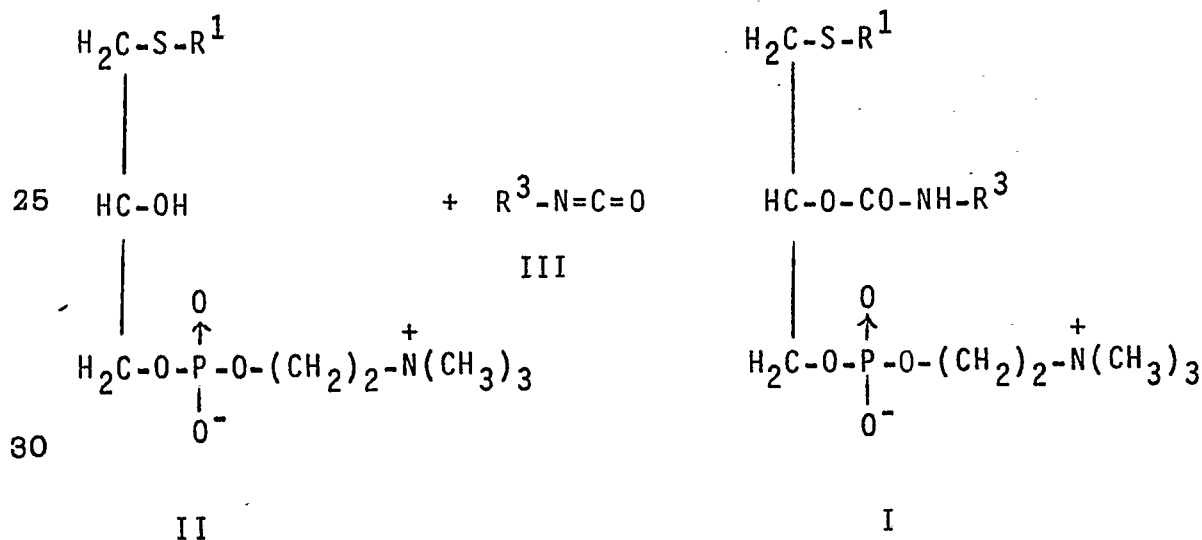
Von den angeführten, erfindungsgemäßen Verbindungen werden
Substanzen, wie z.B. 3-Hexadecylthio-2-0-methylcarbamoyl-
propan-1,2-diol-1-0-phosphocholin oder 2-0-Ethylcarbamoyl-3-

1 octadecylthio-propan-1,2-diol-1-0-phosphocholin besonders
 bevorzugt. Die genannten Verbindungen können zur Behandlung
 des Hochdrucks, verschiedener rheumatischer und einiger
 atherosklerotischer Krankheitsbilder sowie zur Tumortherapie
 5 am Menschen genutzt werden.

Daneben werden Verbindungen, wie z.B. 3-Hexadecylthio-2-0-
 hexadecylcarbamoyl-propan-1,2-diol-1-0-phosphocholin bevor-
 zugt, die gegenüber den bisher in der Liposomentechnik ver-
 wendeten, natürlichen oder synthetischen 1,2-Diacyl-glycero-
 10 3-phosphocholinen (z.B. DE-OS 27 12 031) deutliche Vorteile
 aufweisen, da sie im Gegensatz zu diesen Phospholipiden gegen
 Phospholipase A₂ beständig sind und damit eine bessere Ver-
 mittlung des eingeschlossenen Wirkstoffes an den Wirkungsort
 ermöglichen.

15 Die erfindungsgemäßen Substanzen der Formel I mit R²=H werden
 durch Reaktion der Lysoverbindungen II, worin R¹ die in An-
 spruch 1 genannte Bedeutung hat, mit den entsprechenden Alkyl-
 bzw. Arylisocyanaten der Formel III hergestellt.

20



35 Die Reaktion wird zweckmäßig in organischen aprotischen Lö-
 sungsmitteln, wie z.B. Chloroform, Aceton, Dimethylformamid
 bzw. deren Mischungen, gegebenenfalls unter Anwendung eines
 Katalysators, insbesondere einer Lewis-Base, wie z.B. Trie-

3307924

11

7

1 thylamin, Pyridin, Dimethylaminopyridin, Dimethylformamid, bei Temperaturen zwischen 0° und 100°C, vorzugsweise bei 40° - 60°C, durchgeführt.

Als Ausgangsverbindungen der Formel II kommen z.B. in Frage:

5 3-Decylthio-propan-1,2-diol-1-0-phosphocholin,
3-Undecylthio-propan-1,2-diol-1-0-phosphocholin,
3-Dodecylthio-propan-1,2-diol-1-0-phosphocholin,
3-Tridecylthio-propan-1,2-diol-1-0-phosphocholin,
3-Tetradecylthio-propan-1,2-diol-1-0-phosphocholin,
10 3-Pentadecylthio-propan-1,2-diol-1-0-phosphocholin,
3-Hexadecylthio-propan-1,2-diol-1-0-phosphocholin,
3-Heptadecylthio-propan-1,2-diol-1-0-phosphocholin,
3-Octadecylthio-propan-1,2-diol-1-0-phosphocholin,
3-Nonadecylthio-propan-1,2-diol-1-0-phosphocholin,
15 3-Eicosylthio-propan-1,2-diol-1-0-phosphocholin,
3-Oleylthio-propan-1,2-diol-1-0-phosphocholin,
3-Linolylthio-propan-1,2-diol-1-0-phosphocholin,
wobei die Lysoverbindungen in ihrer R- oder S-Form oder als Racemat eingesetzt werden können.

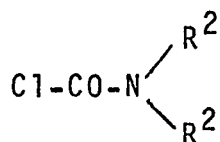
20 Als Ausgangsverbindungen der Formel III kommen z.B. in Frage:

Methylisocyanat, Ethylisocyanat, Propylisocyanat,
Isopropylisocyanat, Allylisocyanat, Butylisocyanat,
Pentylisocyanat, Hexylisocyanat, Decylisocyanat,
Undecylisocyanat, Dodecylisocyanat, Tridecylisocyanat,
25 Tetradecylisocyanat, Pentadecylisocyanat,
Hexadecylisocyanat, Octadecylisocyanat, Nonadecylisocyanat,
Eicosylisocyanat, Oleylisocyanat, Linolylisocyanat,
Phenylisocyanat, 2-Fluorphenylisocyanat,
3-Fluorphenylisocyanat, 4-Fluorphenylisocyanat,
30 2-Chlorphenylisocyanat, 3-Chlorphenylisocyanat,
4-Chlorphenylisocyanat, 4-Bromphenylisocyanat,
2-Methylphenylisocyanat, 3-Methylphenylisocyanat,
4-Methylphenylisocyanat, 2-Methoxyphenylisocyanat,
4-Methoxyphenylisocyanat, 2-Ethoxyphenylisocyanat,
35 4-Ethoxyphenylisocyanat, 2-(Trifluormethyl)-phenylisocyanat,
3-(Trifluormethyl)-phenylisocyanat, Benzylisocyanat.



1 Die als Ausgangsverbindungen eingesetzten 3-Alkylthiopropan-
1,2-diol-1-0-phosphocholine der Formel II lassen sich nach
den üblichen Verfahren, z.B. durch enzymatische Spaltung
(Phospholipase A₂) oder milde alkalische Hydrolyse aus den
5 entsprechenden 2-0-Acyl-3-alkylthio-propan-1,2-diol-1-0-
phosphocholinen synthetisieren.

Aus den genannten Lysoverbindungen II lassen sich durch Um-
setzung mit Dialkylcarbamidsäurehalogeniden, insbesondere
10 mit Chloriden der Formel IV



IV

15 wie z.B.

N,N-Dimethylcarbamidsäurechlorid, N-Ethyl-N-methylcarbamid-
säurechlorid, N,N-Diethylcarbamidsäurechlorid, N-Methyl-N-
propylcarbamidsäurechlorid, N,N-Dipropylcarbamidsäurechlo-
rid, in indifferenten organischen Lösungsmitteln, wie z.B.
20 Chloroform, sowie Lösungsmittelgemischen, gegebenenfalls
unter Zusatz von üblichen Basen, wie z.B. tertiären Aminen,
Metalloxiden, Metallcarbonaten, die 3-Alkylthio-2-0-dialkyl-
carbamoyl-propan-1,2-diol-1-0-phosphocholine der Formel I
herstellen.

25

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen wird durch
die folgenden Beispiele näher erläutert. Die Schmelzpunkte
wurden mit einem Büchi 510-Schmelzpunktbestimmungsapparat
gemessen und sind nicht korrigiert.

30

35

1 Beispiel 1

3-Hexadecylthio-2-0-methylcarbamoyl-propan-1,2-diol-1-0-phosphocholin.

5 a) β -Bromethyl-(3-hexadecylthio-2-hydroxy-propyl)-phosphat.
Eine Mischung von 30 g Hexadecylthio-propan-1,2-diol und
300 ml trockenem Chloroform wird auf 0°C abgekühlt und
in die Mischung gleichzeitig eine Lösung von 21,6 g
10 β -Bromethylphosphorsäuredichlorid in 25 ml Chloroform
und eine Lösung von 7,2 ml Pyridin in 25 ml Chloroform
langsam unter Rühren eingetropft. Nach halbstündigem wei-
teren Rühren werden nochmals 7,2 ml Pyridin hinzugefügt
und die Mischung 12 Stunden bei Raumtemperatur sowie nach
15 Zugabe von Eiswasser eine weitere Stunde gerührt. Die
organische Phase wird abgetrennt, mit Wasser und Natrium-
chloridlösung neutral gewaschen, über Natriumsulfat ge-
trocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird durch
Säulenchromatographie

(Kieselgel//Chloroform/Methanol) gereinigt.

20 Ausbeute: 11,9 g mit Schmp. 197-198°C

b) β -Bromethyl-(2-acetyloxy-3-hexadecylthio-propyl)-phosphat.
14,6 g β -Bromethyl-(3-hexadecylthio-2-hydroxy-propyl)-
phosphat werden in 100 ml trockenem Chloroform gelöst
25 und die Lösung mit 7 ml Pyridin und 8,2 ml Essigsäurean-
hydrid versetzt. Nach 48-stündigem Rühren bei Raumtempe-
ratur wird wenig Wasser hinzugefügt und nochmals 15 Minu-
ten gerührt. Die Mischung wird im Vakuum eingeengt und
der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel//
30 Chloroform/Methanol) gereinigt.

Ausbeute: 5,1 g mit Schmp. > 63°C

c) 2-0-Acetyl-3-hexadecylthio-propan-1,2-diol-1-0-phosphocholin.

35 1,8 g β -Bromethyl-(2-acetyloxy-3-hexadecylthio-propyl)-
phosphat werden in 3 ml Toluol gelöst, die Lösung mit
3 ml einer 20%igen Lösung von Trimethylamin in Toluol
versetzt und 3 Stunden bei 60°C im verschlossenen Gefäß
gerührt.

- 1 Die Reaktionsmischung wird im Vakuum eingeeengt und der Rückstand durch Säulenchromatographie [Kieselgel//Chloroform/Methanol/Wasser = 80/20/2, 40/20/2, 20/20/2 (V/V/V)] gereinigt.
- 5 Ausbeute: 0,9 g mit Schmp. 246-249°C (Zers.)
- d) 3-Hexadecylthio-propan-1,2-diol-1-0-phosphocholin.
0,8 g 2-0-Acetyl-3-hexadecylthio-propan-1,2-diol-1-0-phosphocholin werden in 15 ml Ethanol gelöst und 0,2 g gepulvertes Kaliumcarbonat hinzugefügt. Nach 48-stündigem Rühren werden die Salze abfiltriert und mit Chloroform gewaschen, die vereinigten Filtrate im Vakuum eingeeengt und der Rückstand durch Säulenchromatographie [Kieselgel//Chloroform/Methanol/Wasser = 80/20/2, 60/20/2, 50/20/2, 40/20/2, 30/20/2, 20/20/2 (V/V/V)] gereinigt.
- 10
- 15 Ausbeute: 0,4 g mit Schmp. 252-254°C
- e) 3-Hexadecylthio-2-0-methylcarbamoyl-propan-1,2-diol-1-0-phosphocholin.
0,17 g 3-Hexadecylthio-propan-1,2-diol-1-0-phosphocholin werden in 10 ml trockenem Chloroform und 1 ml Dimethylformamid gelöst und 2 ml Methylisocyanat hinzugefügt. Nach 48-stündigem Rühren bei 40°C wird die Lösung im Vakuum eingeeengt und der Rückstand durch Säulenchromatographie [Kieselgel//Chloroform/Methanol/Wasser = 80/20/2, 60/20/2, 40/20/2, 20/20/2 (V/V/V)] gereinigt.
- 20
- 25 Ausbeute: 0,14 g mit Schmp. 252-254°C

Beispiel 2

- 2-0-Ethylcarbamoyl-3-hexadecylthio-propan-1,2-diol-1-0-phosphocholin.
- 30 0,17 g 3-Hexadecylthio-propan-1,2-diol-1-0-phosphocholin werden in 10 ml trockenem Chloroform und 1 ml Dimethylformamid gelöst und 1 ml Ethylisocyanat hinzugefügt. Nach 48-stündigem Rühren bei 40°C wird die Lösung im Vakuum eingeeengt und der Rückstand durch Säulenchromatographie [Kieselgel//Chloroform/Methanol/Wasser = 80/20/2, 60/20/2, 40/20/2, 20/20/2 (V/V/V)] gereinigt.
- 35 Ausbeute: 0,15 g mit Schmp. 250-252°C

- 1 Analog den Beispielen 1 und 2 werden hergestellt:
3-Hexadecylthio-2-0-propylcarbamoyl-propan-1,2-diol-1-0-phosphocholin,
3-Hexadecylthio-2-0-isopropylcarbamoyl-propan-1,2-diol-1-0-
5 phosphocholin,
2-0-Butylcarbamoyl-3-hexadecylthio-propan-1,2-diol-1-0-phosphocholin,
3-Hexadecylthio-2-0-pentylcarbamoyl-propan-1,2-diol-1-0-phosphocholin,
10 3-Hexadecylthio-2-0-hexylcarbamoyl-propan-1,2-diol-1-0-phosphocholin,
2-0-Methylcarbamoyl-3-octadecylthio-propan-1,2-diol-1-0-phosphocholin,
2-0-Ethylcarbamoyl-3-octadecylthio-propan-1,2-diol-1-0-phosphocholin,
15 3-Octadecylthio-2-0-propylcarbamoyl-propan-1,2-diol-1-0-phosphocholin,
2-0-Isopropylcarbamoyl-3-octadecylthio-propan-1,2-diol-1-0-phosphocholin,
20 2-0-Butylcarbamoyl-3-octadecylthio-propan-1,2-diol-1-0-phosphocholin,
3-Octadecylthio-2-0-pentylcarbamoyl-propan-1,2-diol-1-0-phosphocholin,
2-0-Hexylcarbamoyl-3-octadecylthio-propan-1,2-diol-1-0-phosphocholin,
25 3-Linolylythio-2-0-methylcarbamoyl-propan-1,2-diol-1-0-phosphocholin,
2-0-Ethylcarbamoyl-3-linolylythio-propan-1,2-diol-1-0-phosphocholin,
30 3-Linolylythio-2-0-propylcarbamoyl-propan-1,2-diol-1-0-phosphocholin,
2-0-Butylcarbamoyl-3-linolylythio-propan-1,2-diol-1-0-phosphocholin,
3-Linolylythio-2-0-pentylcarbamoyl-propan-1,2-diol-1-0-phosphocholin,
35 2-0-Hexylcarbamoyl-3-linolylythio-propan-1,2-diol-1-0-phosphocholin,

- 1 2-0-Methylcarbamoyl-3-oleythio-propan-1,2-diol-1-0-phospho-
cholin,
2-0-Ethylcarbamoyl-3-oleythio-propan-1,2-diol-1-0-phospho-
cholin,
5 3-0leythio-2-0-propylcarbamoyl-propan-1,2-diol-1-0-phospho-
cholin,
2-0-Butylcarbamoyl-3-oleythio-propan-1,2-diol-1-0-phospho-
cholin,
3-0leythio-2-0-pentylcarbamoyl-propan-1,2-diol-1-0-phospho-
10 cholin,
2-0-Hexylcarbamoyl-3-oleythio-propan-1,2-diol-1-0-phospho-
cholin.

Beispiel 3

- 15 2-0-Hexadecylcarbamoyl-1-hexadecylthio-propan-1,2-diol-1-0-
phosphocholin.
Eine Mischung aus 100 mg 2-0-Hexadecylcarbamoyl-1-hexadecyl-
thio-propan-1,2-diol-1-0-phosphocholin, 200 mg Hexadecyliso-
cyanat, 10 ml Chloroform und 1 ml Dimethylformamid wird bei
20 60°C gerührt (48 Stunden). Das überschüssige Alkylisocyanat
wird durch Zugabe von wenig Wasser hydrolysiert und die Mi-
schung im Vakuum weitgehend eingengt. Der Rückstand wird
durch Säulenchromatographie (Kieselgel//Chloroform/Methanol/
Wasser) gereinigt.
25 Ausbeute: 93 mg

Analog werden hergestellt:

- 3-Hexadecylthio-2-0-octadecylcarbamoyl-propan-1,2-diol-1-0-
phosphocholin,
30 2-0-Hexadecylcarbamoyl-3-octadecylthio-propan-1,2-diol-1-0-
phosphocholin,
3-0octadecylthio-2-0-octadecylcarbamoyl-propan-1,2-diol-1-0-
phosphocholin,
2-0-Decylcarbamoyl-3-hexadecylthio-propan-1,2-diol-1-0-phos-
phocholin,
35 3-Hexadecylthio-2-0-undecylcarbamoyl-propan-1,2-diol-1-0-
phosphocholin,

3307924

17
13

- 1 2-0-Dodecylcarbamoyl-3-hexadecylthio-propan-1,2-diol-1-0-phosphocholin,
3-Hexadecylthio-2-0-tetradecylcarbamoyl-propan-1,2-diol-1-0-phosphocholin,
- 5 2-0-Eicosylcarbamoyl-3-hexadecylthio-propan-1,2-diol-1-0-phosphocholin,
2-0-Decylcarbamoyl-3-octadecylthio-propan-1,2-diol-1-0-phosphocholin,
3-Octadecylthio-2-0-undecylcarbamoyl-propan-1,2-diol-1-0-phosphocholin,
- 10 2-0-Dodecylcarbamoyl-3-octadecylthio-propan-1,2-diol-1-0-phosphocholin,
3-Octadecylthio-2-0-tetradecylcarbamoyl-propan-1,2-diol-1-0-phosphocholin,
- 15 2-0-Eicosylcarbamoyl-3-octadecylthio-propan-1,2-diol-1-0-phosphocholin,
3-Octadecylthio-2-0-oleylcarbamoyl-propan-1,2-diol-1-0-phosphocholin,
2-0-Linolylycarbamoyl-3-octadecylthio-propan-1,2-diol-1-0-phosphocholin,
- 20 3-Hexadecylthio-2-0-oleylcarbamoyl-propan-1,2-diol-1-0-phosphocholin,
3-Hexadecylthio-2-0-linolylycarbamoyl-propan-1,2-diol-1-0-phosphocholin,
- 25 2-0-Oleylycarbamoyl-3-oleylthio-propan-1,2-diol-1-0-phosphocholin,
3-Hexadecylthio-2-0-phenylcarbamoyl-1,2-diol-1-0-phosphocholin,
2-0-(2-Fluorphenyl)-carbamoyl-3-hexadecylthio-propan-1,2-diol-1-0-phosphocholin,
- 30 2-0-(3-Fluorphenyl)-carbamoyl-3-hexadecylthio-propan-1,2-diol-1-0-phosphocholin,
2-0-(4-Fluorphenyl)-carbamoyl-3-hexadecylthio-propan-1,2-diol-1-0-phosphocholin,
- 35 2-0-(2-Chlorphenyl)-carbamoyl-3-hexadecylthio-propan-1,2-diol-1-0-phosphocholin,

- 1 2-0-(3-Chlorphenyl)-carbamoyl-3-hexadecylthio-propan-1,2-
diol-1-0-phosphocholin,
2-0-(4-Chlorphenyl)-carbamoyl-3-hexadecylthio-propan-1,2-
diol-1-0-phosphocholin,
5 2-0-(4-Bromphenyl)-carbamoyl-3-hexadecylthio-propan-1,2-diol-
1-0-phosphocholin,
3-Hexadecylthio-2-0-(2-methylphenyl)-carbamoyl-propan-1,2-
diol-1-0-phosphocholin,
3-Hexadecylthio-2-0-(3-methylphenyl)-carbamoyl-propan-1,2-
10 diol-1-0-phosphocholin,
3-Hexadecylthio-2-0-(4-methylphenyl)-carbamoyl-propan-1,2-
diol-1-0-phosphocholin,
3-Hexadecylthio-2-0-(2-methoxyphenyl)-carbamoyl-propan-1,2-
diol-1-0-phosphocholin,
15 3-Hexadecylthio-2-0-(4-methylphenyl)-carbamoyl-propan-1,2-
diol-1-0-phosphocholin,
2-0-(2-Ethoxyphenyl)-carbamoyl-3-hexadecylthio-propan-1,2-
diol-1-0-phosphocholin,
2-0-(4-Ethoxyphenyl)-carbamoyl-3-hexadecylthio-propan-1,2-
20 diol-1-0-phosphocholin,
3-Hexadecylthio-2-0-(2-trifluormethylphenyl)-carbamoyl-pro-
pan-1,2-diol-1-0-phosphocholin,
3-Hexadecylthio-2-0-(3-trifluormethylphenyl)-carbamoyl-pro-
pan-1,2-diol-1-0-phosphocholin,
25 3-Oleylthio-2-0-phenylcarbamoyl-propan-1,2-diol-1-0-phospho-
cholin,
3-Linolylthio-2-0-phenylcarbamoyl-propan-1,2-diol-1-0-phos-
phocholin,
3-Octadecylthio-2-0-phenylcarbamoyl-propan-1,2-diol-1-0-phos-
30 phocholin,
2-0-(2-Fluorphenyl)-carbamoyl-3-octadecylthio-propan-1,2-diol-
1-0-phosphocholin,
2-0-(3-Fluorphenyl)-carbamoyl-3-octadecylthio-propan-1,2-diol-
1-0-phosphocholin,
2-0-(4-Fluorphenyl)-carbamoyl-3-octadecylthio-propan-1,2-diol-
35 1-0-phosphocholin,
2-0-(2-Chlorphenyl)-carbamoyl-3-octadecylthio-propan-1,2-diol-
1-0-phosphocholin,

- 1 2-0-(3-Chlorphenyl)-carbamoyl-3-octadecylthio-propan-1,2-
diol-1-0-phosphocholin,
2-0-(4-Chlorphenyl)-carbamoyl-3-octadecylthio-propan-1,2-
diol-1-0-phosphocholin,
5 2-0-(4-Bromphenyl)-carbamoyl-3-octadecylthio-propan-1,2-diol-
1-0-phosphocholin,
2-0-(2-Methylphenyl)-carbamoyl-3-octadecylthio-propan-1,2-
diol-1-0-phosphocholin,
2-0-(3-Methylphenyl)-carbamoyl-3-octadecylthio-propan-1,2-
10 diol-1-0-phosphocholin,
2-0-(4-Methylphenyl)-carbamoyl-3-octadecylthio-propan-1,2-
diol-1-0-phosphocholin,
2-0-(2-Methoxyphenyl)-carbamoyl-3-octadecylthio-propan-1,2-
diol-1-0-phosphocholin,
15 2-0-(4-Methoxyphenyl)-carbamoyl-3-octadecylthio-propan-1,2-
diol-1-0-phosphocholin,
2-0-(2-Ethoxyphenyl)-carbamoyl-3-octadecylthio-propan-1,2-
diol-1-0-phosphocholin,
2-0-(4-Ethoxyphenyl)-carbamoyl-3-octadecylthio-propan-1,2-
20 diol-1-0-phosphocholin,
3-Octadecylthio-2-0-(2-trifluormethylphenyl)-carbamoyl-pro-
pan-1,2-diol-1-0-phosphocholin,
3-Octadecylthio-2-0-(3-trifluormethylphenyl)-carbamoyl-pro-
pan-1,2-diol-1-0-phosphocholin,
25 2-0-Benzylcarbamoyl-3-hexadecylthio-propan-1,2-diol-1-0-phos-
phocholin,
2-0-Benzylcarbamoyl-3-octadecylthio-propan-1,2-diol-1-0-phos-
phocholin.

Beispiel 4

- 30 2-0-Dimethylcarbamoyl-3-hexadecylthio-propan-1,2-diol-1-0-
phosphocholin,
Eine Mischung aus 100 mg 3-Hexadecylthio-propan-1,2-diol-
1-0-phosphocholin, 40 mg Dimethylcarbamidsäurechlorid und
60 mg Silbercarbonat in 10 ml Chloroform wird 24 Stunden
35 bei 50°C gerührt, das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und
der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel//Chloro-
form/Methanol/Wasser) gereinigt.
Ausbeute: 83 mg mit Schmp. 239-241°C

3307924

20

16

1 Analog Beispiel 4 werden hergestellt:

2-0-Dimethylcarbamoyl-3-octadecylthio-propan-1,2-diol-1-0-
phosphocholin,

2-0-Dimethylcarbamoyl-3-eicosylthio-propan-1,2-diol-1-0-
5 phosphocholin.

10

15

20

25

30

35