(19) BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT

(12) **Offenlegungsschrift**

(11) **DE 3307925 A1**

(51) Int. Cl. 3:
C 07 F 9/10
A 61 K 31/685

(21) Aktenzeichen: P 33 07 925.0
(22) Anmeldetag: 5. 3. 83
(43) Offenlegungstag: 6. 9. 84

DE 3307925 A1

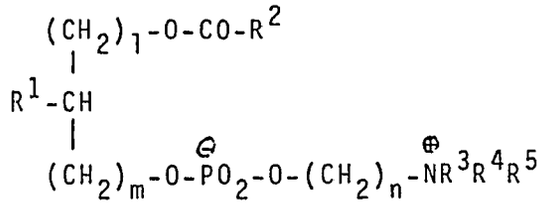
(71) Anmelder:
A. Nattermann & Cie GmbH, 5000 Köln, DE

(72) Erfinder:
Lautenschläger, Hans-Heiner, Dipl.-Chem. Dr., 5024 Pulheim, DE; Graf, Erich, Dr., 5014 Kerpen-Horrem, DE; Leyck, Sigrud, Dipl.-Biol. Dr., 5024 Pulheim, DE

Behördeneigentum

(54) Neue 0-Acyl-alkandiol-phospholipide, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese enthaltende pharmazeutische Präparate

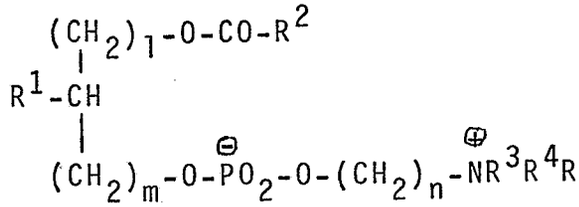
Die Erfindung betrifft neue O-Acyl-alkandiol-phospholipide der allgemeinen Formel I



Verfahren zu ihrer Herstellung und diese enthaltende pharmazeutische Präparate.

Patentansprüche

1. O-Acyl-alkandiol-phospholipide der allgemeinen Formel I



$$\begin{array}{l} \quad (CH_2)_l\text{-}O\text{-}CO\text{-}R^2 \\ \quad\ \ | \\ R^1\text{-}CH \\ \quad\ \ | \\ \quad (CH_2)_m\text{-}O\text{-}\overset{\ominus}{P}O_2\text{-}O\text{-}(CH_2)_n\text{-}\overset{\oplus}{N}R^3R^4R^5 \end{array} \qquad \text{I}$$

worin

R^1	einen gesättigten oder ungesättigten geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 10-20 Kohlenstoffatomen
R^2	Wasserstoff, einen geradkettigen oder verzweigten Alkyl- oder Alkoxyrest mit 1-4 Kohlenstoffatomen oder eine Gruppe NR^6R^7
R^3, R^4, R^5	gleich oder voneinander verschieden sein können und Wasserstoff oder einen niedrigen Alkylrest mit 1-4 Kohlenstoffatomen
R^6, R^7	gleich oder voneinander verschieden sind und Wasserstoff oder einen gesättigten oder ungesättigten Alkylrest mit 1-20 Kohlenstoffatomen, Phenyl, durch C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Alkoxy, Halogen, Trifluormethyl substituiertes Phenyl oder einen Arylalkylrest
l, m	gleich oder voneinander verschieden 0 oder 1 mit Ausnahme von l=m=0
n	eine ganze Zahl von 2-4

bedeuten.

2. O-Acyl-alkandiol-phospholipide der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1

worin

R^1	einen gesättigten oder ungesättigten geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 10-20 Kohlenstoffatomen
R^2	Wasserstoff, einen geradkettigen Alkyl- oder Alkoxyrest mit 1-4 Kohlenstoffatomen oder eine Gruppe NR^6R^7
R^3, R^4, R^5	eine Methylgruppe
R^6, R^7	gleich oder voneinander verschieden sind und Wasserstoff oder einen gesättigten oder ungesättigten Alkylrest mit 1-20 Kohlenstoffatomen, Phenyl, durch C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Alkoxy, Halogen, Trifluormethyl substituiertes Phenyl oder einen Benzylrest
l, m	gleich oder voneinander verschieden 0 oder 1 mit Ausnahme von l=m=0

n = 2

bedeuten.

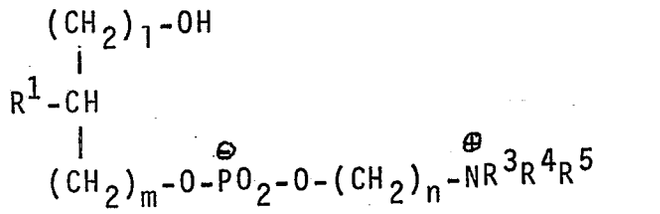
3. O-Carbamoyl-alkandiol-phospholipide der allgemeinen Formel I mit $R^2 = NR^6R^7$, worin R^1 einen gesättigten geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 10-20 Kohlenstoffatomen, R^3, R^4 und R^5 eine Methylgruppe, R^6 und R^7 entweder gleich oder voneinander verschieden Wasserstoff oder einen gesättigten oder ungesättigten Alkylrest mit 1-20 Kohlenstoffatomen, Phenyl, durch C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Alkoxy, Halogen, Trifluormethyl substituiertes Phenyl oder einen Benzylrest und l = 0 sowie m = 1 bedeuten.

4. O-Carbamoyl-alkandiol-phospholipide der allgemeinen Formel I mit $R^2=NR^6R^7$, worin R^1 einen gesättigten oder ungesättigten geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 10-20 Kohlenstoffatomen, R^3, R^4 und R^5 eine Methylgruppe, R^6 und R^7 entweder gleich oder voneinander verschieden Wasserstoff oder einen gesättigten oder ungesättigten Alkylrest mit 1-20 Kohlenstoffatomen, Phenyl, durch

C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Alkoxy, Halogen, Trifluormethyl substituiertes Phenyl oder einen Benzylrest und l=m=1 bedeuten.

5. O-Carbamoyl-alkandiol-phospholipide der allgemeinen Formel I mit $R^2 = NR^6R^7$, worin R^1 einen gesättigten geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 10-20 Kohlenstoffatomen, R^3, R^4 und R^5 eine Methylgruppe, R^6 und R^7 entweder gleich oder voneinander verschieden Wasserstoff oder einen gesättigten oder ungesättigten Alkylrest mit 1-20 Kohlenstoffatomen, Phenyl, durch C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Alkoxy, Halogen, Trifluormethyl substituiertes Phenyl oder einen Benzylrest und l = 1 sowie m = 0 bedeuten.

6. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I mit R^7 = H gemäß den Ansprüchen 1-5, dadurch gekennzeichnet, daß man Lysoverbindungen der allgemeinen Formel II



$$\begin{array}{l} (CH_2)_l\text{-}OH \\ \quad | \\ R^1\text{-}CH \\ \quad | \\ (CH_2)_m\text{-}O\text{-}\overset{\ominus}{P}O_2\text{-}O\text{-}(CH_2)_n\text{-}\overset{\oplus}{N}R^3R^4R^5 \end{array} \qquad \text{II}$$

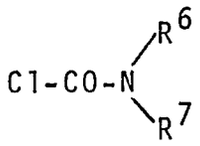
in der R^1, R^3, R^4, R^5, l, m,n die in Formel I angegebenen Bedeutungen besitzen, in einem aprotischen organischen Lösungsmittel, gegebenenfalls unter Zusatz einer Lewis-Base als Katalysator mit einem Isocyanat der Formel III

$$R^6\text{-}N{=}C{=}O \qquad \text{III}$$

in der R^6 die in Formel I angegebene Bedeutung besitzt, umsetzt.

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

amidsäurechloriden der Formel IV umsetzt,



IV

in der R^6 und R^7 die in Formel I angegebenen Bedeutungen haben.

8. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I mit R^6=R^7=H gemäß den Ansprüchen 1-5, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel I mit R^6 = Benzyl und R^7 = H in einem indifferenten organischen Lösungsmittel in Anwesenheit eines üblichen Hydrierkatalysators hydriert.

9. O-Alkanoyl-alkandiol-phospholipide der allgemeinen Formel I, worin R^1 einen gesättigten geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 10-20 Kohlenstoffatomen, R^2 Wasserstoff oder einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1-4 Kohlenstoffatomen und l = 0 sowie m = 1 bedeuten .

10. O-Alkanoyl-alkandiol-phospholipide der allgemeinen Formel I, worin R^1 einen gesättigten geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 10-20 Kohlenstoffatomen, R^2 Wasserstoff oder einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1-4 Kohlenstoffatomen und l = m = 1 bedeuten.

11. O-Alkanoyl-alkandiol-phospholipide der allgemeinen Formel I, worin R^1 einen gesättigten geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 10-20 Kohlenstoffatomen, R^2 Wasserstoff oder einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1-4 Kohlenstoffatomen und l = 1 sowie m = 0 bedeuten.

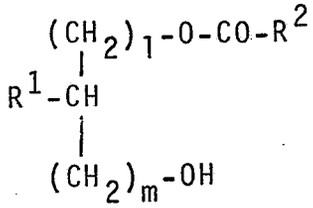
12. O-Alkoxycarbonyl-alkandiol-phospholipide der allgemeinen Formel I, worin R^1 einen gesättigten geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 10-20 Kohlenstoffatomen, R^2 einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1-4 Kohlenstoffatomen und l = 0, m = 1 oder l = m = 1 oder l = 1, m = 0 bedeuten.

13. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 9-12, dadurch gekennzeichnet, daß man Lysoverbindungen der allgemeinen Formel II in einem indifferenten organischen Lösungsmittel, gegebenenfalls unter Zusatz eines Säureacceptors, mit den entsprechenden Alkansäurehalogeniden, Alkansäureanhydriden oder Chlorameisensäureestern der Formel V umsetzt

$$X\text{-}CO\text{-}R^2 \qquad V$$

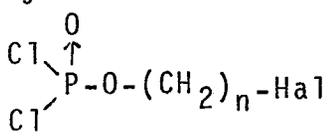
wobei X ein beliebiges Halogen, vorzugsweise Chlor, oder den Rest R^2-CO-O- und R^2 Wasserstoff oder einen geradkettigen oder verzweigten Alkyl- oder Alkoxyrest gemäß Formel I bedeuten.

14. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1-5, 9-12, dadurch gekennzeichnet, daß man Alkohole der Formel VI



VI

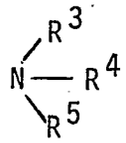
in der R^1, R^2, l, m die in Formel I angegebenen Bedeutungen haben, mit einem Dichlorphosphorsäure-ω-halogenalkylester der Formel VII



VII

worin n die in Formel I angegebene Bedeutung hat

und Hal ein Chlor- oder Bromatom ist, in einem indifferenten organischen Lösungsmittel, gegebenenfalls unter Anwendung einer Hilfsbase, phosphoryliert und nachfolgend durch Reaktion mit einem Amin der Formel VIII



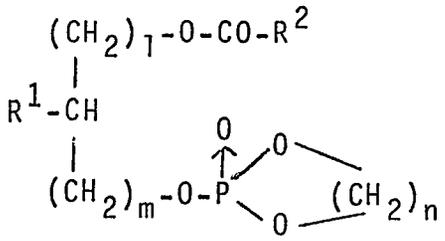
VIII

worin R^3, R^4, R^5 die in Formel I angegebenen Bedeutungen besitzen, in einem indifferenten organischen Lösungsmittel, gegebenenfalls unter Druck, umsetzt.

15. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1-5, 9-12, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel VI durch Phosphorylierung mit Phosphoroxytrichlorid und nachfolgende Umsetzung mit einem Alkandiol der Formel IX

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

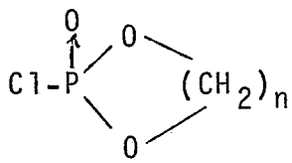
in der n die in Formel I angegebene Bedeutung hat, gegebenenfalls unter Einsatz von Hilfsbasen und inerten Lösungsmitteln zu den cyclischen Phosphorverbindungen der Formel X



X

worin R^1, R^2, l, m, n die in Formel I angegebenen Bedeutungen besitzen, umsetzt und nachfolgend die Verbindungen X mit einem Amin der Formel VIII in einem organischen Lösungsmittel, gegebenenfalls unter Druck, reagieren läßt.

16. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel X, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel VI mit einer cyclischen Phosphorverbindung der Formel XI



XI

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

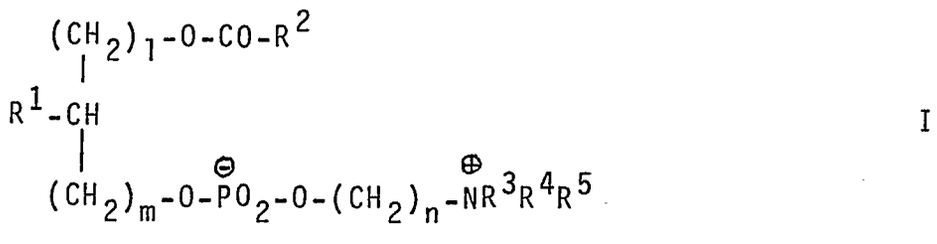
17. Pharmazeutische Präparate, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1-5, 9-12 als Wirkstoff im Gemisch mit üblichen pharmazeutischen Hilfs- und Trägerstoffen enthalten.

Neue O-Acyl-alkandiol-phospholipide, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese enthaltende pharmazeutische Präparate

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue O-Acyl-alkandiol-phospholipide, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Wirkstoff in Arzneimitteln, insbesondere zur Behandlung des Hochdrucks, der Atherosklerose und des Asthmas sowie zur Anwendung bei Erkrankungen des Immunsystems und zur Tumortherapie.

Die erfindungsgemäßen O-Acyl-alkandiol-phospholipide entsprechen der allgemeinen Formel I



$$\begin{array}{l} (CH_2)_l\text{-}O\text{-}CO\text{-}R^2 \\ | \\ R^1\text{-}CH \\ | \\ (CH_2)_m\text{-}O\text{-}\overset{\ominus}{P}O_2\text{-}O\text{-}(CH_2)_n\text{-}\overset{\oplus}{N}R^3R^4R^5 \end{array} \qquad \text{I}$$

worin R^1 einen gesättigten oder ungesättigten, geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 10-20 Kohlenstoffatomen, R^2 Wasserstoff, einen geradkettigen oder verzweigten Alkyl- bzw. Alkoxyrest mit 1-4 Kohlenstoffatomen oder eine Gruppe NR^6R^7 bedeuten. Die Reste R^3, R^4, R^5 können gleich oder verschieden sein und stellen einen niedrigen Alkylrest mit 1-4 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise Methyl, dar. Die Reste R^6, R^7 können gleich oder voneinander verschieden sein und Wasserstoff, oder einen gesättigten oder ungesättigten Alkylrest mit 1-20 Kohlenstoffatomen, Phenyl, durch C_1-C_3-Alkyl, C_1-C_3-Alkokxy, Halogen, Trifluormethyl substituiertes Phenyl, oder einen Aralkylrest, insbesondere Benzyl bedeuten. Die Indizes l und m sind entweder 0 oder 1 mit Ausnahme

von l=m=0. Der Index n ist eine ganze Zahl von 2-4, vorzugsweise 2.

Verbindungen gemäß der Erfindung sind beispielsweise:

1-O-Acetyl-1,2-eicosandiol-2-O-phosphocholin
2-O-Acetyl-1,2-octadecandiol-1-O-phosphocholin
1-O-Acetyl-1,2-octadecandiol-2-O-phosphocholin
2-O-Acetyl-1,2-dodecandiol-1-O-phosphocholin
2-O-Acetyl-1,2-tetradecandiol-1-O-phosphocholin
2-O-Acetyl-1,2-hexadecandiol-1-O-phosphocholin
2-O-Acetyl-1,2-eicosandiol-1-O-phosphocholin
2-O-Acetyl-1,2-docosandiol-1-O-phosphocholin
1-O-Acetyl-1,2-dodecandiol-2-O-phosphocholin
1-O-Acetyl-1,2-tetradecandiol-2-O-phosphocholin
1-O-Acetyl-1,2-hexadecandiol-2-O-phosphocholin
1-O-Acetyl-1,2-docosandiol-2-O-phosphocholin
2-O-Formyl-1,2-eicosandiol-1-O-phosphocholin
2-O-Propionyl-1,2-eicosandiol-1-O-phosphocholin
2-O-Butyryl-1,2-eicosandiol-1-O-phosphocholin
(2-Acetyloxy-octadecyl)-(triethylammonioethyl)-phosphat
(2-Acetyloxy-octadecyl)-(tripropylammonioethyl)-phosphat
(2-Acetyloxy-octadecyl)-(tributylammonioethyl)-phosphat
(2-Acetyloxy-octadecyl)-(dimethylammonioethyl)-phosphat
3-O-Acetyl-2-octadecyl-1,3-propandiol-1-O-phosphocholin
3-O-Acetyl-2-decyl-1,3-propandiol-1-O-phosphocholin
3-O-Acetyl-2-dodecyl-1,3-propandiol-1-O-phosphocholin
3-O-Acetyl-2-tetradecyl-1,3-propandiol-1-O-phosphocholin
3-O-Acetyl-2-hexadecyl-1,3-propandiol-1-O-phosphocholin
3-O-Acetyl-2-eicosyl-1,3-propandiol-1-O-phosphocholin
(2-Acetyloxymethyl-eicosyl)-(trimethylammoniopropyl)-phosphat
(2-Acetyloxymethyl-eicosyl)-(trimethylammoniobutyl)-phosphat
(2-Acetyloxymethyl-eicosyl)-(dimethylammonioethyl)- phosphat
1-O-Methylcarbamoyl-1,2-octadecandiol-2-O-phosphocholin
1-O-Ethylcarbamoyl-1,2-octadecandiol-2-O-phosphocholin

1-O-Benzylcarbamoyl-1,2-octadecandiol-2-O-phosphocholin
1-O-Carbamoyl-1,2-octadecandiol-2-O-phosphocholin
2-O-Methylcarbamoyl-1,2-octadecandiol-1-O-phosphocholin
2-O-Ethylcarbamoyl-1,2-octadecandiol-1-O-phosphocholin
1-O-Ethylcarbamoyl-1,2-eicosandiol-2-O-phosphocholin
1-O-Methylcarbamoyl-1,2-eicosandiol-2-O-phosphocholin
1-O-Benzylcarbamoyl-1,2-eicosandiol-2-O-phosphocholin
1-O-Carbamoyl-1,2-eicosandiol-2-O-phosphocholin
3-O-Methylcarbamoyl-2-octadecyl-1,3-propandiol-1-O-phosphocholin
3-O-Ethylcarbamoyl-2-octadecyl-1,3-propandiol-1-O-phosphocholin
2-O-Methylcarbamoyl-1,2-dodecandiol-1-O-phosphocholin
2-O-Ethylcarbamoyl-1,2-dodecandiol-1-O-phosphocholin
2-O-Methylcarbamoyl-1,2-tetradecandiol-1-O-phosphocholin
2-O-Ethylcarbamoyl-1,2-tetradecandiol-1-O-phosphocholin
2-O-Methylcarbamoyl-1,2-hexadecandiol-1-O-phosphocholin
2-O-Ethylcarbamoyl-1,2-hexadecandiol-1-O-phosphocholin
2-O-Methylcarbamoyl-1,2-eicosandiol-1-O-phosphocholin
2-O-Ethylcarbamoyl-1,2-eicosandiol-1-O-phosphocholin
2-O-Methylcarbamoyl-1,2-docosandiol-1-O-phosphocholin
2-O-Ethylcarbamoyl-1,2-docosandiol-1-O-phosphocholin
1-O-Methylcarbamoyl-1,2-dodecandiol-2-O-phosphocholin
1-O-Ethylcarbamoyl-1,2-dodecandiol-2-O-phosphocholin
1-O-Methylcarbamoyl-1,2-tetradecandiol-2-O-phosphocholin
1-O-Ethylcarbamoyl-1,2-tetradecandiol-2-O-phosphocholin
1-O-Methylcarbamoyl-1,2-hexadecandiol-2-O-phosphocholin
1-O-Ethylcarbamoyl-1,2-hexadecandiol-2-O-phosphocholin
1-O-Methylcarbamoyl-1,2-docosandiol-2-O-phosphocholin
1-O-Ethylcarbamoyl-1,2-docosandiol-2-O-phosphocholin
2-O-Phenylcarbamoyl-1,2-eicosandiol-1-O-phosphocholin
2-O-[(4-Chlorphenyl)-carbamoyl]-1,2-eicosandiol-1-O-phosphocholin
2-O-Hexadecylcarbamoyl-1,2-eicosandiol-1-O-phosphocholin
2-O-Oleylcarbamoyl-1,2-eicosandiol-1-O-phosphocholin
2-Decyl-3-O-methylcarbamoyl-1,3-propandiol-1-O-phosphocholin

2-Dodecyl-3-0-methylcarbamoyl-1,3-propandiol-1-0-phosphocholin
3-0-Methylcarbamoyl-2-tetradecyl-1,3-propandiol-1-0-phosphocholin
2-Hexadecyl-3-0-methylcarbamoyl-1,3-propandiol-1-0-phosphocholin
2-Eicosyl-3-0-methylcarbamoyl-1,3-propandiol-1-0-phosphocholin
2-Decyl-3-0-ethylcarbamoyl-1,3-propandiol-1-0-phosphocholin
2-Dodecyl-3-0-ethylcarbamoyl-1,3-propandiol-1-0-phosphocholin
3-0-Ethylcarbamoyl-2-tetradecyl-1,3-propandiol-1-0-phosphocholin
3-0-Ethylcarbamoyl-2-hexadecyl-1,3-propandiol-1-0-phosphocholin
2-Eicosyl-3-0-ethylcarbamoyl-1,3-propandiol-1-0-phosphocholin
2-0-Dimethylcarbamoyl-1,2-octadecandiol-1-0-phosphocholin
2-0-Dimethylcarbamoyl-1,2-dodecandiol-1-0-phosphocholin
2-0-Dimethylcarbamoyl-1,2-tetradecandiol-1-0-phosphocholin
2-0-Dimethylcarbamoyl-1,2-hexadecandiol-1-0-phosphocholin
2-0-Dimethylcarbamoyl-1,2-eicosandiol-1-0-phosphocholin
2-0-Dimethylcarbamoyl-1,2-docosandiol-1-0-phosphocholin
1-0-Dimethylcarbamoyl-1,2-dodecandiol-2-0-phosphocholin
1-0-Dimethylcarbamoyl-1,2-tetradecandiol-2-0-phosphocholin
1-0-Dimethylcarbamoyl-1,2-hexadecandiol-2-0-phosphocholin
1-0-Dimethylcarbamoyl-1,2-octadecandiol-2-0-phosphocholin
1-0-Dimethylcarbamoyl-1,2-eicosandiol-2-0-phosphocholin
1-0-Dimethylcarbamoyl-1,2-docosandiol-2-0-phosphocholin
2-Decyl-3-0-dimethylcarbamoyl-1,3-propandiol-1-0-phosphocholin
3-0-Dimethylcarbamoyl-2-dodecyl-1,3-propandiol-1-0-phosphocholin
3-0-Dimethylcarbamoyl-2-tetradecyl-1,3-propandiol-1-0-phosphocholin
3-0-Dimethylcarbamoyl-2-hexadecyl-1,3-propandiol-1-0-phosphocholin

3-O-Dimethylcarbamoyl-2-octadecyl-1,3-propandiol-1-O-phosphocholin

3-O-Dimethylcarbamoyl-2-eicosyl-1,3-propandiol-1-O-phosphocholin

2-O-Methoxycarbonyl-1,2-dodecandiol-1-O-phosphocholin

2-O-Ethoxycarbonyl-1,2-dodecandiol-1-O-phosphocholin

2-O-Methoxycarbonyl-1,2-tetradecandiol-1-O-phosphocholin

2-O-Ethoxycarbonyl-1,2-tetradecandiol-1-O-phosphocholin

2-O-Methoxycarbonyl-1,2-hexadecandiol-1-O-phosphocholin

2-O-Ethoxycarbonyl-1,2-hexadecandiol-1-O-phosphocholin

2-O-Methoxycarbonyl-1,2-octadecandiol-1-O-phosphocholin

2-O-Ethoxycarbonyl-1,2-octadecandiol-1-O-phosphocholin

2-O-Methoxycarbonyl-1,2-eicosandiol-1-O-phosphocholin

2-O-Ethoxycarbonyl-1,2-eicosandiol-1-O-phosphocholin

2-O-Methoxycarbonyl-1,2-docosandiol-1-O-phosphocholin

2-O-Ethoxycarbonyl-1,2-docosandiol-1-O-phosphocholin

1-O-Methoxycarbonyl-1,2-dodecandiol-2-O-phosphocholin

1-O-Ethoxycarbonyl-1,2-dodecandiol-2-O-phosphocholin

1-O-Methoxycarbonyl-1,2-tetradecandiol-2-O-phosphocholin

1-O-Ethoxycarbonyl-1,2-tetradecandiol-2-O-phosphocholin

1-O-Methoxycarbonyl-1,2-hexadecandiol-2-O-phosphocholin

1-O-Ethoxycarbonyl-1,2-hexadecandiol-2-O-phosphocholin

1-O-Methoxycarbonyl-1,2-octadecandiol-2-O-phosphocholin

1-O-Ethoxycarbonyl-1,2-octadecandiol-2-O-phosphocholin

1-O-Methoxycarbonyl-1,2-eicosandiol-2-O-phosphocholin

1-O-Ethoxycarbonyl-1,2-eicosandiol-2-O-phosphocholin.

1-O-Methoxycarbonyl-1,2-docosandiol-2-O-phosphocholin

1-O-Ethoxycarbonyl-1,2-docosandiol-2-O-phosphocholin

2-Decyl-3-O-methoxycarbonyl-1,3-propandiol-1-O-phosphocholin

2-Decyl-3-O-ethoxycarbonyl-1,3-propandiol-1-O-phosphocholin

2-Dodecyl-3-O-methoxycarbonyl-1,3-propandiol-1-O-phosphocholin

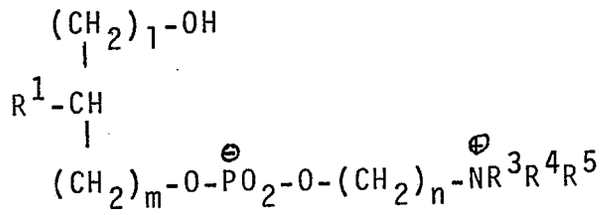
2-Dodecyl-3-O-ethoxycarbonyl-1,3-propandiol-1-O-phosphocholin

3-O-Methoxycarbonyl-2-tetradecyl-1,3-propandiol-1-O-phosphocholin

3-O-Ethoxycarbonyl-2-tetradecyl-1,3-propandiol-1-O-phosphocholin

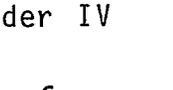
2-Hexadecyl-3-O-methoxycarbonyl-1,3-propandiol-1-O-phosphocholin
3-O-Ethoxycarbonyl-2-hexadecyl-1,3-propandiol-1-O-phosphocholin
3-O-Methoxycarbonyl-2-octadecyl-1,3-propandiol-1-O-phosphocholin
3-O-Ethoxycarbonyl-2-octadecyl-1,2-propandiol-1-O-phosphocholin
2-Eicosyl-3-O-methoxycarbonyl-1,3-propandiol-1-O-phosphocholin
2-Eicosyl-3-O-ethoxycarbonyl-1,3-propandiol-1-O-phosphocholin.

O-Carbamoyl-alkandiol-phospholipide werden hergestellt, indem man Lyso-Phospholipide der Formel II

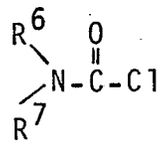


II

in der R^1, R^3, R^4, R^5, l, m, n die in Formel I angegebenen Bedeutungen haben, mit Kohlensäurederivaten der Formel III oder IV



III



IV

worin R^6 und R^7 die in Formel I angegebenen Bedeutungen haben, in einem indifferenten organischen Lösungsmittel, wie z.B. Chloroform, Dimethylformamid, N-Methylacetamid, ggfs. unter Zusatz eines Katalysators bzw. einer Base wie z.B. Dimethylaminopyridin, Pyridin, Triethylamin, Silbercarbonat, Bariumcarbonat, insbesondere bei Verwendung von Verbindungen der Formel IV, umsetzt.

Verbindungen der Formel I mit R^6=R^7=H lassen sich zweckmäßig herstellen, indem man Verbindungen der Formel I mit R^6 = Benzyl und R^7 = H in einem geeigneten organischen Lösungsmittel, wie z.B. Methanol, Ethanol, Ether, Dioxan oder deren Mischungen untereinander und mit Wasser unter Abspaltung der Benzylgruppe in Gegenwart eines üblichen Hydrierkatalysators, wie z.B. Palladium/Aktivkohle mit Wasserstoff hydriert.

Als Ausgangsverbindungen der Formel II kommen z.B. in Frage:
1,2-Dodecandiol-1-O-phosphocholin
1,2-Tridecandiol-1-O-phosphocholin
1,2-Tetradecandiol-1-O-phosphocholin
1,2-Pentadecandiol-1-O-phosphocholin
1,2-Hexadecandiol-1-O-phosphocholin
1,2-Heptadecandiol-1-O-phosphocholin
1,2-Octadecandiol-1-O-phosphocholin
1,2-Nonadecandiol-1-O-phosphocholin
1,2-Eicosandiol-1-O-phosphocholin
1,2-Heneicosandiol-1-O-phosphocholin
1,2-Docosandiol-1-O-phosphocholin
1,2-Dodecandiol-2-O-phosphocholin
1,2-Tridecandiol-2-O-phosphocholin
1,2-Tetradecandiol-2-O-phosphocholin
1,2-Pentadecandiol-2-O-phosphocholin
1,2-Hexadecandiol-2-O-phosphocholin
1,2-Heptadecandiol-2-O-phosphocholin
1,2-Octadecandiol-2-O-phosphocholin
1,2-Nonadecandiol-2-O-phosphocholin
1,2-Eicosandiol-2-O-phosphocholin
1,2-Heneicosandiol-2-O-phosphocholin
1,2-Docosandiol-2-O-phosphocholin
2-Decyl-1,3-propandiol-1-O-phosphocholin
2-Undecyl-1,3-propandiol-1-O-phosphocholin
2-Dodecyl-1,3-propandiol-1-O-phosphocholin
2-Tridecyl-1,3-propandiol-1-O-phosphocholin
2-Tetradecyl-1,3-propandiol-1-O-phosphocholin
2-Pentadecyl-1,3-propandiol-1-O-phosphocholin

2-Hexadecyl-1,3-propandiol-1-O-phosphocholin
2-Heptadecyl-1,3-propandiol-1-O-phosphocholin
2-Octadecyl-1,3-propandiol-1-O-phosphocholin
2-Nonadecyl-1,3-propandiol-1-O-phosphocholin
2-Eicosyl-1,3-propandiol-1-O-phosphocholin
2-Oleyl-1,3-propandiol-1-O-phosphocholin
2-Linolyl-1,3-propandiol-1-O-phosphocholin
2-(15-Methyl-hexadecyl)-1,3-propandiol-1-O-phosphocholin
2-(17-Methyl-octadecyl)-1,3-propandiol-1-O-phosphocholin,
wobei die Lysoverbindungen in ihrer R- oder S-Form oder als Racemate eingesetzt werden können.

Als Ausgangsverbindungen der Formel III kommen z.B. in Frage:
Methylisocyanat, Ethylisocyanat, Propylisocyanat, Isopropylisocyanat, Butylisocyanat, Allylisocyanat, Hexylisocyanat, Octylisocyanat, Decylisocyanat, Undecylisocyanat, Dodecylisocyanat, Tetradecylisocyanat, Hexadecylisocyanat, Octadecylisocyanat, Eicosylisocyanat, Oleylisocyanat, Linolylisocyanat, Phenylisocyanat, 4-Chlorphenylisocyanat, 3-Fluorphenylisocyanat, 4-Fluor-phenylisocyanat, p-Tolylisocyanat, p-Methoxyphenylisocyanat, p-Trifluormethylisocyanat, m-Trifluormethylisocyanat, Benzylisocyanat.

Als Ausgangsverbindungen der Formel IV kommen bevorzugt Carbamidsäurechloride in Frage, deren Substituenten R^6, R^7 einen kurzkettigen Kohlenwasserstoffrest mit 1-4 Kohlenstoffatomen enthalten, z.B. Dimethylcarbamidsäurechlorid, Diethylcarbamidsäurechlorid, Dipropylcarbamidsäurechlorid, Dibutylcarbamidsäurechlorid, Methylethylcarbamidsäurechlorid, Methylpropylcarbamidsäurechlorid, Methylbutylcarbamidsäurechlorid, Ethylpropylcarbamidsäurechlorid, Butylpropylcarbamidsäurechlorid, Butylethylcarbamidsäurechlorid.

O-Alkanoyl- und O-Alkoxycarbonyl-alkandiol-phospholipide werden ebenfalls aus den Lysoverbindungen der Formel II hergestellt, indem man diese in einem indifferenten organischen Lösungsmittel, wie z.B. Chloroform, Dimethylformamid,

ggfs. unter Zusatz eines Säureacceptors, wie z.B. Pyridin, Triethylamin mit den entsprechenden Alkansäurehalogeniden, Alkansäureanhydriden oder Chlorameisensäurestern der Formel V umsetzt

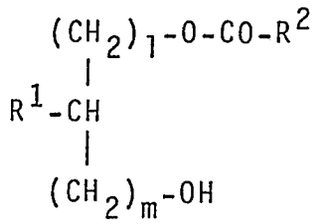
$$X\text{-}CO\text{-}R^2 \qquad V$$

wobei X ein beliebiges Halogen, vorzugsweise Chlor, oder den Rest R^2-CO-O-(Anhydride) und R^2 einen geradkettigen oder verzweigten Alkyl- oder Alkoxyrest gemäß Formel I bedeuten.

Als Ausgangsverbindungen der Formel V kommen z.B. in Frage: Essigsäurechlorid, Propionsäurechlorid, Buttersäurechlorid, Isobuttersäurechlorid, Essigsäureanhydrid, Propionsäureanhydrid, Buttersäureanhydrid, Isobuttersäureanhydrid, Chlorameisensäuremethylester, Chlorameisensäureethylester, Chlorameisensäurepropylester, Chlorameisensäureisopropylester, Chlorameisensäurebutylester, Chlorameisensäureisobutylester.

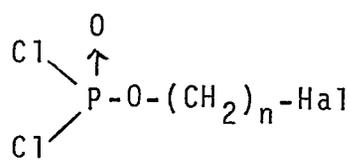
Im Falle von R^2 = H können auch gemischte Anhydride, wie z.B. Ameisensäureessigsäureanhydrid eingesetzt werden.

O-Acyl-alkandiol-phospholipide der allgemeinen Formel I sind auch aus Alkoholen der Formel VI zugänglich



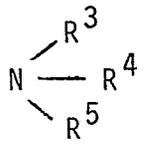
VI

wobei R^1, R^2, l, m die in Formel I angegebenen Bedeutungen haben, indem man diese mit Dichlorphosphorsäure-ω-halogenalkansäurestern der Formel VII



VII

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, wie z.B. Pyridin oder Triethylamin, umsetzt und nachfolgend mit einem Amin der Formel VIII



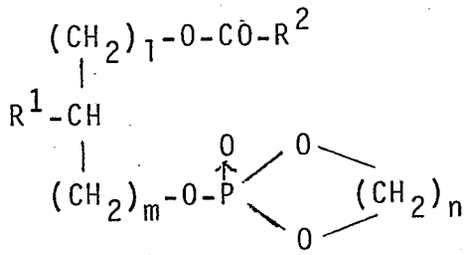
VIII

wobei R^3, R^4, R^5 die in Formel I angegebenen Bedeutungen haben, in einem indifferenten organischen Lösungsmittel, wie z.B. Toluol, Dioxan, Tetrahydrofuran, ggfs. unter Druck, behandelt. Vergl. hierzu: H.K.Mangold, Angew. Chem. 91, 550-560 (1979); H.Eibl, Chem. and Phys. of Lipids 26, 405-429 (1980).

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

$$HO-(CH_2)_n-OH \qquad IX$$

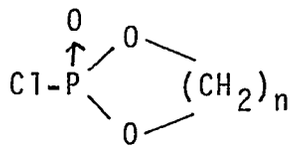
in der n die in Formel I angegebene Bedeutung besitzt, ggfs. unter Einsatz von Hilfsbasen, wie z.B. Triethylamin, und Anwendung inerter Lösungsmittel, wie z.B. Tetrahydrofuran, zu cyclischen Zwischenprodukten der Formel X



X

worin R^1, R^2, l, m, n die in Formel I angegebenen Bedeutungen besitzen, umsetzt. Vergl. H.Eibl, Phospholipid Synthesis in Knight (Herausgeber), Liposomes, Elsevier 1981, S. 19-50. Die Zwischenprodukte der Formel X lassen sich auch herstellen, indem man Verbindungen der Formel VI

mit einer cyclischen Phosphorverbindung der Formel XI



XI

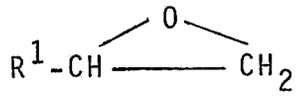
worin n die in Formel I angegebene Bedeutung hat, in einem indifferenten organischen Lösungsmittel unter Zusatz einer Hilfsbase umsetzt. Vergl. N.S. Chandrakumar et al., Tetrahedron Lett. 23, 1043 (1982); Biochim. Biophys. Acta 711, 357 (1982). Die Zwischenprodukte X lassen sich auf einfache Weise, z.B. durch Behandlung mit einem Amin der Formel VIII, in einem organischen Lösungsmittel, ggfs. unter Druck, in die Verbindungen der Formel I überführen. Vergl. N.T.Thuong und P.Chabrier, Bull. Soc. Chim. Fr. 1974, 667 ff.

Als Ausgangsverbindungen der Formel VII kommen z.B. in Frage:
Dichlorphosphorsäure-2-bromethylester, Dichlorphosphorsäure-2-chlorethylester, Dichlorphosphorsäure-3-brompropylester, Dichlorphosphorsäure-4-brombutylester.

Als Ausgangsverbindungen der Formel VIII 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.

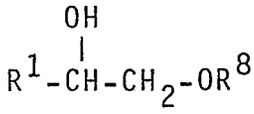
Die als Ausgangsverbindungen der Formel II eingesetzten Lysoverbindungen mit l = 1 und m = 0 werden hergestellt,

indem man Epoxide der Formel XII



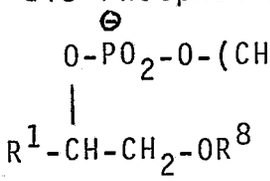
XII

worin R^1 die in Formel I angegebene Bedeutung besitzt, in Substanz oder gelöst in einem indifferenten organischen Lösungsmittel mit Benzylalkohol oder einem vergleichbaren Schutzgruppenreagenz in Gegenwart einer Base, vorzugsweise bei Temperaturen von 0-150°C, zum 1-O-geschützten Diol der Formel XIII



XIII

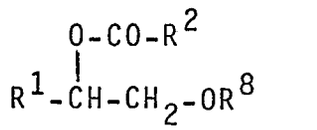
umsetzt. Der Rest R^8 kann außer Benzyl oder einer vergleichbaren Schutzgruppe speziell auch Trityl oder substituiertes Trityl bedeuten, wenn XIII nach den üblichen Verfahren aus dem zugrundeliegenden Diol und Trityl- oder subst. Tritylhalogeniden hergestellt wird. Die Verbindungen XIII werden ihrerseits analog den vorher beschriebenen Phosphorylierungsverfahren in die Phospholipide der Formel XIV überführt



XIV

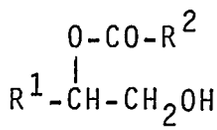
Die Verbindungen XIV werden in einem geeigneten organischen Lösungsmittel, wie z.B. Methanol, Ethanol, Ether, Dioxan oder deren Mischungen untereinander und mit Wasser unter Abspaltung der Benzyl- oder Tritylgruppe in Gegenwart eines der üblichen Hydrierkatalysatoren, wie z.B. Palladium/Aktivkohle mit Wasserstoff hydriert, wobei die gewünschten Lysoverbindungen II mit l = 1 und m = 0 entstehen. Im Falle von R^8 = Trityl oder subst. Trityl können auch die üblichen Etherspaltungen mit Hilfe von organischen oder anorganischen Säuren in wässrig-organischen Medien durchgeführt werden.

Die als Ausgangsverbindungen der Formel II eingesetzten Lysoverbindungen mit l = 0 und m = 1 werden aus den Verbindungen XIII hergestellt, indem man diese mit einem reaktiven Säurederivat, z.B. einem Säure-halogenid oder -anhydrid - ggfs. in Gegenwart eines Säureacceptors, wie Triethylamin, Pyridin, anorganischen Oxiden, Carbonaten usw. - in die Acylderivate XV überführt



XV

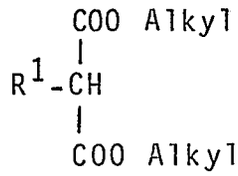
worin R^2 die in Formel I und R^8 die in Formel XIII angegebenen Bedeutungen haben. Die Acylderivate XV werden in einem geeigneten organischen Lösungsmittel, wie z.B. Methanol, Ethanol, Ether, Dioxan oder deren Mischungen untereinander und mit Wasser unter Abspaltung der Benzyl- oder Tritylgruppe in Gegenwart eines der üblichen Hydrierkatalysatoren, wie z.B. Palladium/Aktivkohle mit Wasserstoff hydriert, wobei Verbindungen der Formel XVI entstehen



XVI

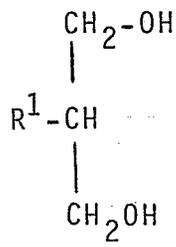
Die Verbindungen der Formel XVI werden analog den vorher beschriebenen Verfahren zur Phosphorylierung von VI in die Phospholipide der Formel I mit R^2 = Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy überführt und diese, falls gewünscht, durch milde alkalische Hydrolyse zu den Lysoverbindungen der Formel II mit l = 0 und m = 1 umgesetzt.

Die als Ausgangsverbindungen der Formel II eingesetzten Lysoverbindungen mit l = 1 und m = 1 werden hergestellt, indem man substituierte Malonsäurediester der Formel XVII



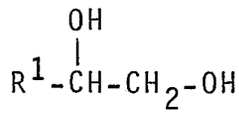
XVII

in der R^1 die in Formel I angegebene Bedeutung hat und Alkyl einen geeigneten Alkylrest, vorzugsweise Methyl- oder Ethyl, darstellt, mit einem gängigen Reduktionsmittel, z.B. Lithiumaluminiumhydrid, zu den Diolen der Formel XVIII



XVIII

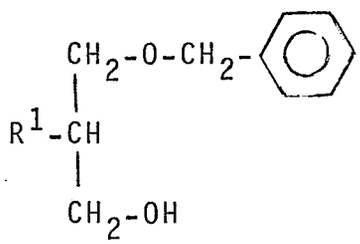
reduziert. Die Diole XVIII können ebenso wie die Diole der Formel XIX



XIX

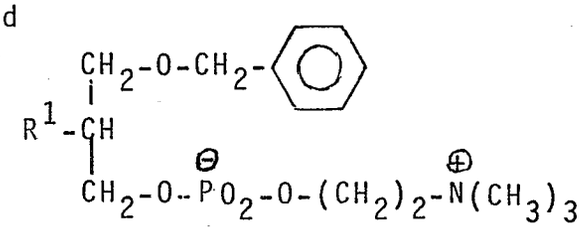
wobei R^1 jeweils die in Formel I angegebene Bedeutung hat, direkt analog den vorher beschriebenen Verfahren zur Phosphorylierung von VI in die Lysoverbindungen II mit l=m=1 bzw. l=0, m=1 überführt werden.

Andererseits können die Verbindungen XVIII auch mit Benzylhalogeniden oder ähnlichen Schutzgruppenreagenzien nach den üblichen Verfahren zu den Monobenzylethern XX umgesetzt werden



XX

aus denen - analog den vorher für die Phosphorylierung von VI beschriebenen Verfahren - die Phospholipide XXI zugänglich sind



XXI

Die Phospholipide XXI liefern analog der für die Herstellung von XVI aus XV beschriebenen Hydrierung bzw. Abspaltung einer ähnlichen Schutzgruppe die Lysoverbindungen der Formel II mit l = m = 1.

Phospholipide der Formel I mit R^2 = Wasserstoff, Alkyl und l = 1 sowie m = 0 können auch hergestellt werden, indem man Epoxide der Formel XII nach dem von U.Zeidler in Fette, Seifen, Anstrichmittel 83 (2), 57 (1981) angegebenen Verfahren mit den ensprechenden Säuren R^2COOH zu den Esternalkoholen XXII aufspaltet

$$R^1\text{-}\overset{OH}{\overset{|}{C}}H\text{-}CH_2\text{-}O\text{-}CO\text{-}R^2 \qquad \text{XXII}$$

und diese analog den für die Phosphorylierung von VI beschriebenen Verfahren behandelt.

Die vorliegende Erfindung betrifft ebenfalls pharmazeutische Präparate, welche die O-Acyl-alkandiol-phospholipide 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 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 zwischen 1-10 mg pro 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.

Die angegebenen Schmelzpunkte wurden mit einem Büchi 510-Schmelzpunktbestimmungsapparat gemessen und sind nicht korrigiert.

Beispiel 1

1-O-Acetyl-1,2-eicosandiol-2-O-phosphocholin.

a) 1-O-Acetyl-1,2-eicosandiol.

95 g 1,2-Epoxyeicosan werden mit 21 g Essigsäure und ca. 0,1 g Natriumacetat gemischt und die Mischung 6 Stunden bei 130°C gerührt. Das Gemisch wird eingeengt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel/Chloroform) gereinigt.

Ausbeute: 74 g mit Schmp. 73°C

b) (1-Acetyloxymethyl-nonadecyl)-2-bromethyl-phosphat.

13 g 1-O-Acetyl-1,2-eicosandiol werden in 200 ml Pyridin gelöst und 17,7 g 2-Bromethylphosphorsäuredichlorid unter Eiskühlung zugetropft. Nach ca. 2 Stunden Rühren bei Raumtemperatur werden 200 ml Wasser hinzugefügt und die Mischung nochmals 1/2 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach Verdünnen mit Wasser wird mit Chloroform extrahiert, die Chloroformphase mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand durch Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel//Chloroform/Methanol).

Ausbeute: 10,4 g (Öl)

c) 1-O-Acetyl-1,2-eicosandiol-2-O-phosphocholin.

9 g (1-Acetyloxymethyl-nonadecyl)-2-bromethyl-phosphat werden in 100 ml Toluol gelöst, zu der Lösung 15 ml 20 %ige Trimethylaminlösung in Toluol hinzugefügt und die Mischung 5 Stunden bei 60 °C im Autoklaven gerührt. Nach Abdampfen des Lösungsmittel im Vakuum wird der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel//Chloroform/Methanol) gereinigt.

Ausbeute: 4,2 g mit Schmp. 194-197°C

Beispiel 2

2-O-Acetyl-1,2-octadecandiol-1-O-phosphocholin.

a) 1-O-Benzyl-1,2-octadecandiol.

216 g Benzylalkohol werden zu einer Suspension von 9,8g Natriumhydrid in Toluol in der Siedehitze zugetropft. Nach Ende der Wasserstoffentwicklung wird abgekühlt und nacheinander 268 g 1,2-Epoxyoctadecan und 2,73g 18-Krone-6 hinzugefügt. Die Mischung wird bis zum Ende der Umsetzung bei 60°C gerührt, abgekühlt,mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des überschüssigen Benzylalkohols und des Lösungsmittels wird der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel/Chloroform) gereinigt.

Ausbeute: 302 g mit Schmp. 48°C

b) 2-O-Acetyl-1-O-benzyl-1,2-octadecandiol.

89 g 1-O-Benzyl-1,2-octadecandiol werden mit 48 g Acetanhydrid versetzt und die Mischung 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Nach Abziehen des überschüssigen Acetanhydrids und Essigsäure im Vakuum wird der Rückstand direkt weiterverarbeitet.

Ausbeute: 97 g (Öl)

c) 2-O-Acetyl-1,2-octadecandiol.

15 g 2-O-Acetyl-1-O-benzyl-1,2-octadecandiol werden in 50 ml Ethanol gelöst, die Lösung nach Zugabe von 1,5g Palladium-Aktivkohle 4 Stunden bei 0°C mit Wasserstoff hydriert. Nach Abfiltrieren der Aktivkohle wird das Filtrat auf -20°C abgekühlt. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 9,1 g mit Schmp. 46-49°C

d) (2-Acetyloxy-octadecyl)-2-bromethyl-phosphat.

6 g 2-O-Acetyl-1,2-octadecandiol werden in 100 ml Chloroform gelöst und bei 0°C nacheinander 8 ml Pyridin und 6,6 g 2-Bromethylphosphorsäuredichlorid hinzugefügt. Nach einer Stunde Rühren bei Eiskühlung und Zugabe von

wenig Eiswasser wird die Mischung nochmals 1/2 Stunde bei 0°C gerührt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand durch Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel//Chloroform/Methanol).
Ausbeute: 5,2 g (Öl)

e) 2-O-Acetyl-1,2-octadecandiol-1-O-phosphocholin.
3 g (2-Acetyloxy-octadecyl)-2-bromethylphosphat werden in 100 ml Toluol gelöst, zu der Lösung 10 ml 20%ige Trimethylaminlösung in Toluol hinzugefügt und die Mischung 5 Stunden bei 60°C im Autoklaven gerührt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel// Chloroform/Methanol) gereinigt.
Ausbeute: 2,1 g mit Schmp. 228°C

Beispiel 3

1-O-Acetyl-1,2-octadecandiol-2-O-phosphocholin.

a) (1-Acetyloxymethyl-heptadecyl)-2-bromethyl-phosphat.
70 g 1-O-Acetyl-1,2-octadecandiol (hergestellt analog 1-O-Acetyl-1,2-eicosandiol) werden in 400 ml Pyridin gelöst und 77 g 2-Bromethylphosphorsäuredichlorid unter Eiskühlung zugetropft. Nach ca. 2 Stunden Rühren bei Raumtemperatur werden 400 ml Wasser hinzugefügt und die Mischung nochmals 1/2 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach Verdünnen mit Wasser wird mit Chloroform extrahiert, die Chloroformphase mit 5%iger Salzsäure und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen. Das Rohprodukt (110 g) wird direkt weiterverarbeitet.

b) 1-O-Acetyl-1,2-octadecandiol-2-O-phosphocholin.
110 g (1-Acetyloxymethyl-heptadecyl)-2-bromethyl-phosphat (Rohprodukt) werden in 500 ml Toluol gelöst, 300 ml 20%-ige Trimethylaminlösung in Toluol hinzugefügt und die Mischung 8 Stunden bei 60°C im Autoklaven gerührt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel//Chloroform/Methanol) gereinigt.
Ausbeute: 50,5 g mit Schmp. 217°-224°C

Beispiel 4

1-O-Acetyl-1,2-octadecandiol-2-O-phosphocholin.
(aus 1,2-Octadecandiol-2-O-phosphocholin)

1 g 1,2 Octadecandiol-2-O-phosphocholin wird in 20 ml Chloroform gelöst und 0,7 g Acetanhydrid hinzugefügt. Die Mischung wird bis zum vollständigen Umsetzung gerührt, im Vakuum zur Trockne eingeengt und der Rückstand nach Lösen in Wasser gefriergetrocknet.
Ausbeute: 1,1 g mit Schmp. 218°-225°C

Analog den Beispielen 1-4 werden hergestellt:
2-O-Acetyl-1,2-dodecandiol-1-O-phosphocholin
2-O-Acetyl-1,2-tetradecandiol-1-O-phosphocholin
2-O-Acetyl-1,2-hexadecandiol-1-O-phosphocholin
2-O-Acetyl-1,2-eicosandiol-1-O-phosphocholin
2-O-Acetyl-1,2-docosandiol-1-O-phosphocholin
1-O-Acetyl-1,2-dodecandiol-2-O-phosphocholin
1-O-Acetyl-1,2-tetradecandiol-2-O-phosphocholin
1-O-Acetyl-1,2-hexadecandiol-2-O-phosphocholin
1-O-Acetyl-1,2-docosandiol-2-O-phosphocholin
2-O-Formyl-1,2-eicosandiol-1-O-phosphocholin
2-O-Propionyl-1,2-eicosandiol-1-O-phosphocholin
2-O-Butyryl-1,2-eicosandiol-1-O-phosphocholin
(2-Acetyloxy-octadecyl)-(triethylammonioethyl)-phosphat
(2-Acetyloxy-octadecyl)-(tripropylammonioethyl)-phosphat
(2-Acetyloxy-octadecyl)-(tributylammonioethyl)-phosphat
(2-Acetyloxy-octadecyl)-(dimethylammonioethyl)-phosphat.

Beispiel 5

3-O-Acetyl-2-octadecyl-1,3-propandiol-1-O-phosphocholin.

a) 2-Octadecylmalonsäurediethylester.

In eine heiße Lösung von 23 g Natrium in 500 ml absol. Ethanol werden nacheinander 160 g Malonsäurediethylester und 350 g Brom-octadecan zugetropft und die Mischung ca. 12 Stunden unter Rückfluß erhitzt, bis die Lösung nahezu neutrale Reaktion zeigt. Dann wird das Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand mit Wasser und Ether geschüttelt, die etherische Phase über Natriumsulfat getrocknet und der Ether abgedampft. Das zurückbleibende Öl wird im Vakuum destilliert.

Ausbeute: 311 g ($Kp_{0,2mm}$ 195-200°C) mit Schmp. 39-41°C

b) 2-Octadecyl-1,3-propandiol.

150 g 2-Octadecylmalonsäurediethylester werden in 200ml absol. Tetrahydrofuran gelöst und die Lösung zu 14 g Lithiumaluminiumhydrid in 300 ml Tetrahydrofuran langsam zugetropft. Die Mischung wird 4 Stunden unter Rückfluß gekocht, unter Eiskühlung mit Isopropanol und nachfolgend mit 10%iger Schwefelsäure versetzt, bis sich der Aluminiumhydroxidniederschlag gerade auflöst. Der größte Teil der Lösungsmittel wird im Vakuum abgezogen und der Rückstand mit Chloroform versetzt. 2-Octadecyl-1,3-propandiol fällt aus der Chloroformphase aus und wird abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 248 g mit Schmp. 88°C

c) 2-Benzyloxymethyl-eicosanol

Zu einer Suspension von 16 g Natriumhydrid in 1,5 l Dimethylformamid werden bei 80°C 110 g 2-Octadecyl-1,3-propandiol hinzugefügt. Nach Ende der Wasserstoffentwicklung werden 42 g Benzylchlorid - gelöst in 500 ml Dimethylformamid - unter kräftigem Rühren zugetropft. Die Mischung wird 8 Stunden bei 80°C gerührt, das Lösungsmittel im Vakuum zum größten Teil abgezogen und Wasser hinzugefügt. Darauf wird mit Chloroform extrahiert, die Chloro-

formphase mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird der Rückstand mit Hexan verrührt, nicht umgesetzte Ausgangssubstanz abfiltriert und das Filtrat eingeengt. Der Filtratrückstand wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel// Hexan/Essigsäureethylester) gereinigt.
Ausbeute: 76 g

d) (2-Benzyloxymethyl-eicosyl)-2-bromethyl-phosphat.
In eine eisgekühlte Mischung aus 17 g 2-Bromethylphosphorsäuredichlorid, 8 ml Pyridin und 200 ml Chloroform werden 20 g 2-Benzyloxymethyl-eicosanol - gelöst in wenig Chloroform - zugetropft. Die Mischung wird 5 Stunden gerührt, mit 200 ml Wasser versetzt und nochmals 1/2 Stunde gerührt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird abgezogen und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel//Chloroform/Methanol) gereinigt.
Ausbeute: 17,5 g (Öl)

e) 3-O-Benzyl-2-octadecyl-1,3-propandiol-1-O-phosphocholin.
17,5 g (2-Benzyloxymethyl-eicosyl)-2-bromethyl-phosphat werden in 150 ml Toluol gelöst, 20 ml 33%ige alkoholische Trimethylaminlösung hinzugefügt und die Mischung 5 Stunden bei 70°C gerührt. Nach Abdampfen der Lösungsmittel im Vakuum wird der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel//Chloroform/Methanol) gereinigt.
Ausbeute: 12 g mit Schmp. 237-242°C

f) 2-Octadecyl-1,3-propandiol-1-O-phosphocholin.
15 g 3-O-Benzyl-2-octadecyl-1,3-propandiol-1-O-phosphocholin werden in 300 ml Ethanol gelöst, die Lösung nach Zugabe von 1,5 g Palladium-Aktivkohle unter allmählicher Zugabe von ca. 100 ml Wasser mit Wasserstoff hydriert. Nach Abfiltrieren der Aktivkohle wird der Rückstand eingeengt und direkt weiterverarbeitet.
Ausbeute: 10,1 g mit Schmp. 240°C

g) 3-O-Acetyl-2-octadecyl-1,3-propandiol-1-O-phosphocholin.
1g 2-Octadecyl-1,3-propandiol-1-O-phosphocholin wird in 20 ml Chloroform gelöst und 5 ml Acetanhydrid hinzugefügt. Die Mischung wird bei 80°C bis zur vollständigen Umsetzung gerührt, im Vakuum zur Trockne eingeengt und der Rückstand mit Aceton gewaschen.
Ausbeute: 10 g mit Schmp.207°-220°C

Analog Beispiel 5 werden hergestellt:
3-O-Acetyl-2-decyl-1,3-propandiol-1-O-phosphocholin
3-O-Acetyl-2-dodecyl-1,3-propandiol-1-O-phosphocholin
3-O-Acetyl-2-tetradecyl-1,3-propandiol-1-O-phosphocholin
3-O-Acetyl-2-hexadecyl-1,3-propandiol-1-O-phosphocholin
3-O-Acetyl-2-eicosyl-1,3-propandiol-1-O-phosphocholin
(2-Acetyloxymethyl-eicosyl)-(trimethylammoniopropyl)-phosphat
(2-Acetyloxymethyl-eicosyl)-(trimethylammoniobutyl)-phosphat
(2-Acetyloxymethyl-eicosyl)-(dimethylammonioethyl)-phosphat.

Beispiel 6

1-O-Methylcarbamoyl-1,2-octadecandiol-2-O-phosphocholin.

a) 1,2-Octadecandiol-2-O-phosphocholin.
10 g 1-O-Acetyl-1,2-octadecandiol-2-O-phosphocholin werden in 100 ml absol. Ethanol gelöst und 2,8 g Kaliumcarbonat hinzugefügt. Die Mischung wird 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, filtriert und im Vakuum zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird mit Aceton ausgerührt, die Festsubstanz abgesaugt und getrocknet.
Ausbeute: 7,5 g mit Schmp. 273°C

b) 1-O-Methylcarbamoyl-1,2-octadecandiol-2-O-phosphocholin.
2 g 1,2-Octadecandiol-2-O-phosphocholin werden in 20ml Chloroform und 1 ml Dimethylformamid gelöst und 0,5 g Methylisocyanat hinzugetropft. Die Mischung wird 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel//Chloroform/Methanol) gereinigt.
Ausbeute: 1,2 g mit Schmp. ca. 240°C (Zersetzung)

Beispiel 7

1-O-Ethylcarbamoyl-1,2-octadecandiol-2-O-phosphocholin.
2 g 1,2-Octadecandiol-2-O-phosphocholin werden in 20 ml Chloroform und 1 ml Dimethylformamid gelöst und 0,5 g Ethylisocyanat hinzugefügt. Die Mischung wird 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel// Chloroform/Methanol) gereinigt.
Ausbeute: 1,3 g mit Schmp. 241°C

Beispiel 8

1-O-Benzylcarbamoyl-1,2-octadecandiol-2-O-phosphocholin.

2 g 1,2 Octadecandiol-2-O-phosphocholin werden in 20 ml Chloroform und 1 ml Dimethylformamid gelöst und 1,2 g Benzylisocyanat hinzugefügt. Die Mischung wird 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel//Chloroform/Methanol) gereinigt.

Ausbeute: 1,6 g mit Schmp. ca. 211°C (Zersetzung)

Beispiel 9

1-O-Carbamoyl-1,2-octadecandiol-2-O-phosphocholin.

Analog 1-O-Carbamoyl-1,2-eicosandiol-2-O-phosphocholin aus:

0,5 g	1-O-Benzylcarbamoyl-octadecandiol-2-O-phosphocholin
50 ml	Ethanol
0,5 g	Palladium-Aktivkohle

Ausbeute: 160 mg mit Schmp. 236°C (Zersetzung)

Beispiel 10

2-O-Methylcarbamoyl-1,2-octadecandiol-1-O-phosphocholin.

a) 1,2-Octadecandiol-1-O-phosphocholin.

1 g 2-O-Acetyl-1,2-octadecandiol-1-O-phosphocholin wird in 10 ml absol. Ethanol gelöst und 300 mg Kaliumcarbonat hinzugefügt. Die Mischung wird 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, filtriert und im Vakuum zur Trockne eingeengt. Der Rückstand (0,8 g) wird direkt weiterverarbeitet.

b) 2-O-Methylcarbamoyl-1,2-octadecandiol-1-O-phosphocholin.

0,2 g 1,2-Octadecandiol-1-O-phosphocholin werden in 10ml Chloroform gelöst und 10 Tropfen Dimethylformamid sowie 0,1 g Methylisocyanat hinzugefügt. Die Mischung wird 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel//Chloroform/Methanol) gereinigt.

Ausbeute: 0,12 g mit Schmp. 246°C (Zersetzung)

Beispiel 11

2-O-Ethylcarbamoyl-1,2-octadecandiol-1-O-phosphocholin.

0,2 g 1,2-Octadecandiol-1-O-phosphocholin werden in 10 ml Chloroform gelöst und 10 Tropfen Dimethylformamid sowie 0,1 g Ethylisocyanat hinzugefügt. Die Mischung wird 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel// Chloroform/Methanol) gereinigt.

Ausbeute: 0,1 g mit Schmp. 241°C

Beispiel 12

1-O-Ethylcarbamoyl-1,2-eicosandiol-2-O-phosphocholin.

a) 1,2-Eicosandiol-2-O-phosphocholin.

2 g 1-O-Acetyl-1,2-eicosandiol-2-O-phosphocholin werden in 20 ml absolutem Ethanol gelöst und 530 mg Kaliumcarbonat hinzugefügt. Die Mischung wird 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, filtriert und im Vakuum zur Trockne eingeengt. Der Rückstand (1,9 g) wird direkt weiterverarbeitet.

b) 1-O-Ethylcarbamoyl-1,2-eicosandiol-2-O-phosphocholin.

0,5 g 1,2-Eicosandiol-2-O-phosphocholin wird in 20 ml Chloroform gelöst und zu der Lösung 1 ml Dimethylformamid und 0,2 g Ethylisocyanat hinzugefügt. Die Mischung wird ca. 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel//Chloroforom/Methanol) gereinigt.

Ausbeute: 0,3 g mit Schmp. 220°C

Beispiel 13

1-O-Methylcarbamoyl-1,2-eicosandiol-2-O-phosphocholin.

0,5 g 1,2-Eicosandiol-2-O-phosphocholin werden in 20 ml Chloroform gelöst und zu der Mischung 1 ml Dimethylformamid und 0,2 g Methylisocyanat hinzugefügt. Die Mischung wird ca. 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel//Chloroform/Methanol) gereinigt.

Ausbeute: 0,23 g mit Schmp. 235°C (Zersetzung)

Beispiel 14

1-O-Benzylcarbamoyl-1,2-eicosandiol-2-O-phosphocholin.

0,5 g 1,2-Eicosandiol-2-O-phosphocholin werden in 20 ml Chloroform gelöst und zu der Lösung 1 ml Dimethylformamid und 0,5 g Benzylisocyanat hinzugefügt. Die Mischung wird bis zur vollständigen Umsetzung bei Raumtemperatur gerührt, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel//Chloroform/Methanol) gereinigt.

Ausbeute: 0,5 g mit Schmp. 225°C (Zersetzung)

Beispiel 15

1-O-Carbamoyl-1,2-eicosandiol-2-O-phosphocholin.

0,4 g 1-O-Benzylcarbamoyl-1,2-eicosandiol-2-O-phosphocholin werden in 50 ml Ethanol gelöst, die Lösung 7 Tage unter sukzessiver Zugabe von insgesamt 0,4 g Palladium-Aktivkohle und etwas Wasser mit Wasserstoff hydriert. Nach Abfiltrieren der Aktivkohle wird das Filtrat im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel//Chloroform/Methanol) gereinigt.

Ausbeute: 0,30 g mit Schmp. 237°C (Zersetzung)

Beispiel 16

3-O-Methylcarbamoyl-2-octadecyl-1,3-propandiol-1-O-phosphocholin.

1g 2-Octadecyl-1,3-propandiol-1-O-phosphocholin werden in 20 ml Chloroform gelöst und zu der Lösung 10 ml Dimethylformamid und 10 ml Methylisocyanat hinzugefügt. Die Mischung wird bis zur vollständigen Umsetzung bei 60°C gerührt, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel//Chloroform/Methanol) gereinigt.

Ausbeute: 0,42 g mit Schmp. 234°-239°C

Beispiel 17

3-O-Ethylcarbamoyl-2-octadecyl-1,3-propandiol-1-O-phosphocholin.

1g 2-Octadecyl-1,3-propandiol-1-O-phosphocholin werden in 20 ml Chloroform gelöst und zu der Lösung 10 ml Dimethylformamid und 10 ml Ethylisocyanat hinzugefügt. Die Mischung wird bis zur vollständigen Umsetzung bei 60°C gerührt, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel//Chloroform/Methanol) gereinigt. Ausbeute: 0,5 g mit Schmp. 209°-218°C

Analog den Beispielen 6-17 werden hergestellt:

2-O-Methylcarbamoyl-1,2-dodecandiol-1-O-phosphocholin
2-O-Ethylcarbamoyl-1,2-dodecandiol-1-O-phosphocholin
2-O-Methylcarbamoyl-1,2-tetradecandiol-1-O-phosphocholin
2-O-Ethylcarbamoyl-1,2-tetradecandiol-1-O-phosphocholin
2-O-Methylcarbamoyl-1,2-hexadecandiol-1-O-phosphocholin
2-O-Ethylcarbamoyl-1,2-hexadecandiol-1-O-phosphocholin
2-O-Methylcarbamoyl-1,2-eicosandiol-1-O-phosphocholin
2-O-Ethylcarbamoyl-1,2-eicosandiol-1-O-phosphocholin
2-O-Methylcarbamoyl-1,2-docosandiol-1-O-phosphocholin
2-O-Ethylcarbamoyl-1,2-docosandiol-1-O-phosphocholin
1-O-Methylcarbamoyl-1,2-dodecandiol-2-O-phosphocholin
1-O-Ethylcarbamoyl-1,2-dodecandiol-2-O-phosphocholin
1-O-Methylcarbamoyl-1,2-tetradecandiol-2-O-phosphocholin
1-O-Ethylcarbamoyl-1,2-tetradecandiol-2-O-phosphocholin
1-O-Methylcarbamoyl-1,2-hexadecandiol-2-O-phosphocholin
1-O-Ethylcarbamoyl-1,2-hexadecandiol-2-O-phosphocholin
1-O-Methylcarbamoyl-1,2-docosandiol-2-O-phosphocholin
1-O-Ethylcarbamoyl-1,2-docosandiol-2-O-phosphocholin
2-O-Phenylcarbamoyl-1,2-eicosandiol-1-O-phosphocholin
2-O-/(4-Chlorphenyl)-carbamoyl/-1,2-eicosandiol-1-O-phosphocholin
2-O-Hexadecylcarbamoyl-1,2-eicosandiol-1-O-phosphocholin
2-O-Oleylcarbamoyl-1,2-eicosandiol-1-O-phosphocholin
2-Decyl-3-O-methylcarbamoyl-1,3-propandiol-1-O-phosphocholin
2-Dodecyl-3-O-methylcarbamoyl-1,3-propandiol-1-O-phosphocholin

3-O-Methylcarbamoyl-2-tetradecyl-1,3-propandiol-1-O-phosphocholin
2-Hexadecyl-3-O-methylcarbamoyl-1,3-propandiol-1-O-phosphocholin
2-Eicosyl-3-O-methylcarbamoyl-1,3-propandiol-1-O-phosphocholin
2-Decyl-3-O-ethylcarbamoyl-1,3-propandiol-1-O-phosphocholin
2-Dodecyl-3-O-ethylcarbamoyl-1,3-propandiol-1-O-phosphocholin
3-O-Ethylcarbamoyl-2-tetradecyl-1,3-propandiol-1-O-phosphocholin
3-O-Ethylcarbamoyl-2-hexadecyl-1,3-propandiol-1-O-phosphocholin
2-Eicosyl-3-O-ethylcarbamoyl-1,3-propandiol-1-O-phosphocholin

Beispiel 18

2-O-Dimethylcarbamoyl-1,2-octadecandiol-1-O-phosphocholin.

0,9 g 1,2-Octadecandiol-1-O-phosphocholin werden in 50 ml Chloroform gelöst, die Lösung mit 0,43 g Dimethylcarbamidsäurechlorid und 0,6 g Silbercarbonat versetzt und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird filtriert, im Vakuum eingeengt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel//Chloroform/Methanol) gereinigt. Ausbeute: 0,75 g mit Schmp. 221°C

Analog Beispiel 18 werden hergestellt:
2-O-Dimethylcarbamoyl-1,2-dodecandiol-1-O-phosphocholin
2-O-Dimethylcarbamoyl-1,2-tetradecandiol-1-O-phosphocholin
2-O-Dimethylcarbamoyl-1,2-hexadecandiol-1-O-phosphocholin
2-O-Dimethylcarbamoyl-1,2-eicosandiol-1-O-phosphocholin
2-O-Dimethylcarbamoyl-1,2-docosandiol-1-O-phosphocholin
1-O-Dimethylcarbamoyl-1,2-dodecandiol-2-O-phosphocholin
1-O-Dimethylcarbamoyl-1,2-tetradecandiol-2-O-phosphocholin
1-O-Dimethylcarbamoyl-1,2-hexadecandiol-2-O-phosphocholin
1-O-Dimethylcarbamoyl-1,2-octadecandiol-2-O-phosphocholin
1-O-Dimethylcarbamoyl-1,2-eicosandiol-2-O-phosphocholin
1-O-Dimethylcarbamoyl-1,2-docosandiol-2-O-phosphocholin

2-Decyl-3-O-dimethylcarbamoyl-1,3-propandiol-1-O-phosphocholin
3-O-Dimethylcarbamoyl-2-dodecyl-1,3-propandiol-1-O-phosphocholin
3-O-Dimethylcarbamoyl-2-tetradecyl-1,3-propandiol-1-O-phosphocholin
3-O-Dimethylcarbamoyl-2-hexadecyl-1,3-propandiol-1-O-phosphocholin
3-O-Dimethylcarbamoyl-2-octadecyl-1,3-propandiol-1-O-phosphocholin
3-O-Dimethylcarbamoyl-2-eicosyl-1,3-propandiol-1-O-phosphocholin.

Beispiel 19

2-O-Ethoxycarbonyl-1,2-eicosandiol-1-O-phosphocholin.
Eine Mischung aus 150 mg 1,2-Eicosandiol-1-O-phosphocholin, 70 mg Chlorameisensäureethylester, 3 Tropfen Triethylamin und 3 ml Chloroform wird 24 Stunden bei 30°-50°C gerührt, die Mischung im Vakuum eingeengt und der Rückstand durch präparative Dünnschichtchromatographie (Kieselgel//Chloroform/Methanol/Wasser = 65/35/4) gereinigt.
Ausbeute: 62 mg Wachs

Analog Beispiel 19 werden hergestellt:
2-O-Methoxycarbonyl-1,2-dodecandiol-1-O-phosphocholin
2-O-Ethoxycarbonyl-1,2-dodecandiol-1-O-phosphocholin
2-O-Methoxycarbonyl-1,2-tetradecandiol-1-O-phosphocholin
2-O-Ethoxycarbonyl-1,2-tetradecandiol-1-O-phosphocholin
2-O-Methoxycarbonyl-1,2-hexadecandiol-1-O-phosphocholin
2-O-Ethoxycarbonyl-1,2-hexadecandiol-1-O-phosphocholin
2-O-Methoxycarbonyl-1,2-octadecandiol-1-O-phosphocholin
2-O-Ethoxycarbonyl-1,2-octadecandiol-1-O-phosphocholin
2-O-Methoxycarbonyl-1,2-eicosandiol-1-O-phosphocholin
2-O-Methoxycarbonyl-1,2-docosandiol-1-O-phosphocholin
2-O-Ethoxycarbonyl-1,2-docosandiol-1-O-phosphocholin
1-O-Methoxycarbonyl-1,2-dodecandiol-2-O-phosphocholin
1-O-Ethoxycarbonyl-1,2-dodecandiol-2-O-phosphocholin

1-O-Methoxycarbonyl-1,2-tetradecandiol-2-O-phosphocholin
1-O-Ethoxycarbonyl-1,2-tetradecandiol-2-O-phosphocholin
1-O-Methoxycarbonyl-1,2-hexadecandiol-2-O-phosphocholin
1-O-Ethoxycarbonyl-1,2-hexadecandiol-2-O-phosphocholin
1-O-Methoxycarbonyl-1,2-octadecandiol-2-O-phosphocholin
1-O-Ethoxycarbonyl-1,2-octadecandiol-2-O-phosphocholin
1-O-Methoxycarbonyl-1,2-eicosandiol-2-O-phosphocholin
1-O-Ethoxycarbonyl-1,2-eicosandiol-2-O-phosphocholin
1-O-Methoxycarbonyl-1,2-docosandiol-2-O-phosphocholin
1-O-Ethoxycarbonyl-1,2-docosandiol-2-O-phosphocholin
2-Decyl-3-O-methoxycarbonyl-1,3-propandiol-1-O-phosphocholin
2-Decyl-3-O-ethoxycarbonyl-1,3-propandiol-1-O-phosphocholin
2-Dodecyl-3-O-methoxycarbonyl-1,3-propandiol-1-O-phosphocholin
2-Dodecyl-3-O-ethoxycarbonyl-1,3-propandiol-1-O-phosphocholin
3-O-Methoxycarbonyl-2-tetradecyl-1,3-propandiol-1-O-phosphocholin
3-O-Ethoxycarbonyl-2-tetradecyl-1,3-propandiol-1-O-phosphocholin
2-Hexadecyl-3-O-methoxycarbonyl-1,3-propandiol-1-O-phosphocholin
3-O-Ethoxycarbonyl-2-hexadecyl-1,3-propandiol-1-O-phosphocholin
3-O-Methoxycarbonyl-2-octadecyl-1,3-propandiol-1-O-phosphocholin
3-O-Ethoxycarbonyl-2-octadecyl-1,2-propandiol-1-O-phosphocholin
2-Eicosyl-3-O-methoxycarbonyl-1,3-propandiol-1-O-phosphocholin
2-Eicosyl-3-O-ethoxycarbonyl-1,3-propandiol-1-O-phosphocholin.