



⑳ Aktenzeichen: P 33 23 871.5
㉑ Anmeldetag: 2. 7. 83
㉒ Offenlegungstag: 3. 1. 85

DE 3323871 A1

㉑ Anmelder:

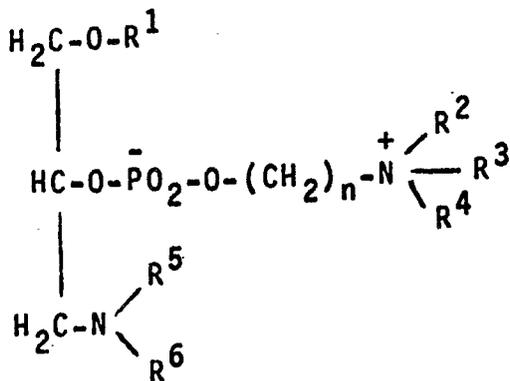
A. Nattermann & Cie GmbH, 5000 Köln, DE

㉒ Erfinder:

Lautenschläger, Hans-Heiner, Dipl.-Chem. Dr., 5024
Pulheim, DE; Parnham, Michael J., Dr., 5000 Köln,
DE; Prop, Gerrit, Dipl.-Chem. Dr., 5024 Pulheim, DE

⑤④ Neue 1-O-Alkyl-3-amino-propan-1,2-diol-2-O-phospholipide, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese enthaltende pharmazeutische Präparate

Die Erfindung betrifft neue 1-O-Alkyl-3-amino-propan-1,2-diol-2-O-phospholipide und ihre Derivate der allgemeinen Formel I



Verfahren zu ihrer Herstellung und diese enthaltende pharmazeutische Präparate.

1

5 Anmelder:

A. Nattermann & Cie GmbH
Nattermannallee 1, 5000 Köln 30

10 Titel:

Neue 1-O-Alkyl-3-amino-propan-1,2-diol-
2-O-phospholipide, Verfahren zu ihrer
Herstellung und diese enthaltende phar-
mazeutische Präparate.

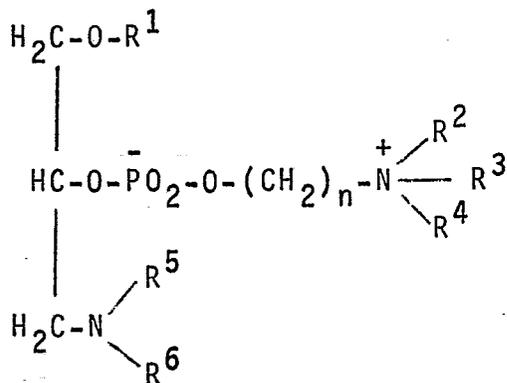
15

Patentansprüche

20

1. 1-O-Alkyl-3-amino-propan-1,2-diol-2-O-phospholipide und
ihre Derivate der allgemeinen Formel I

25



30

I

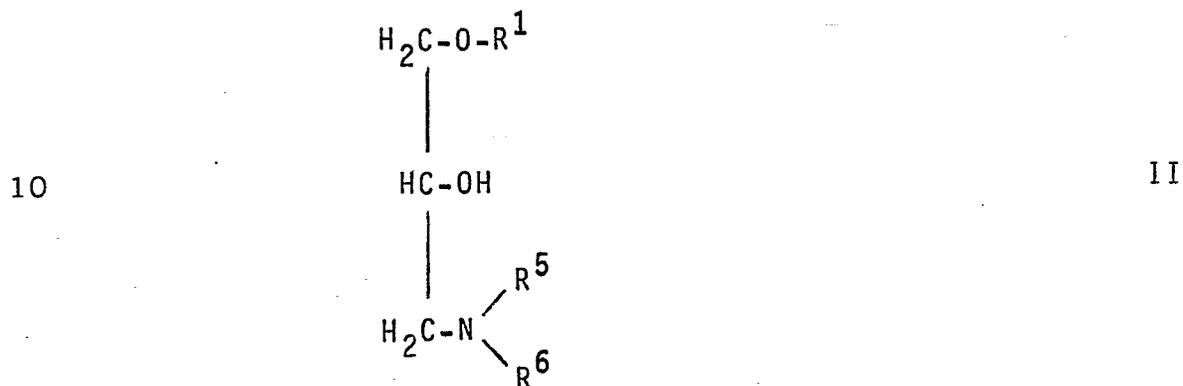
worin

 R^1 einen gesättigten oder ungesättigten gerad-
kettigen oder verzweigten Alkylrest mit 10 -
20 Kohlenstoffatomen

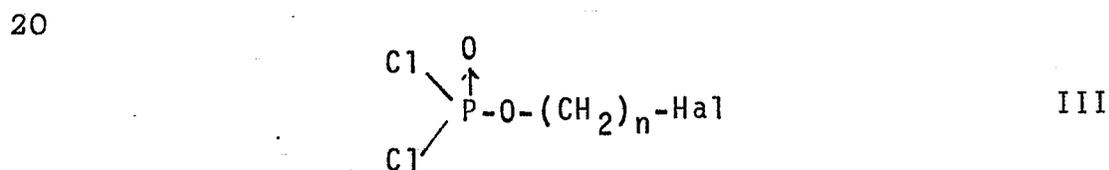
35

- 1 R^2, R^3, R^4 gleich oder voneinander verschieden sein können und Wasserstoff oder einen niedrigen Alkylrest mit 1-4 Kohlenstoffatomen
- 5 R^5, R^6 gleich oder voneinander verschieden sein können und Wasserstoff oder einen Rest $-A-C_mH_{2m}-R^7$ bzw. $A-C_mH_{2m-2}-R^7$
- R^7 Wasserstoff, Phenyl oder durch C_{1-3} -Alkyl, C_{1-3} -Alkoxy, Halogen, Trifluormethyl substituiertes Phenyl
- 10 A eine Bindung, $-CO-$, $-COO-$ oder $-CONR^8-$
 R^8 Wasserstoff oder C_{1-4} -Alkyl
 m eine ganze Zahl von 0 - 20 und
 n eine ganze Zahl von 2 - 4
 bedeuten.
- 15 2. 1-O-Alkyl-3-amino-propan-1,2-diol-2-O-phospholipide der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, worin
- R^1 einen gesättigten oder ungesättigten geradkettigen Alkylrest mit 10 - 20 Kohlenstoffatomen
- 20 R^2, R^3, R^4 gleich oder voneinander verschieden sein können und Wasserstoff oder Methyl
- R^5, R^6 gleich oder voneinander verschieden sein können und Wasserstoff oder den Rest $-A-(CH_2)_m-R^7$
- 25 R^7 Wasserstoff, Phenyl oder durch Methyl, Methoxy, Halogen, Trifluormethyl substituiertes Phenyl
- A eine Bindung, $-CO-$, $-COO-$ oder $-CONR^8-$
 R^8 Wasserstoff oder C_{1-4} -Alkyl
 m eine ganze Zahl von 0 - 20, wenn $R^7 = H$, oder
 eine ganze Zahl von 0 - 2, wenn $R^7 = Phenyl$
 oder substituiertes Phenyl und
 30 n 2
 bedeuten.
- 35

- 1 3. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I
gemäß den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet,
daß man 2,3-Epoxypropylether mit entsprechenden Aminen
und gegebenenfalls nachfolgender N-Acylierung zu den Aus-
5 gangsverbindungen der allgemeinen Formel II



- 15 in der R^1 , R^5 , R^6 die in Formel I angegebenen Bedeutungen besitzen, umgesetzt und diese mit einem Dichlorphosphorsäure- ω -halogenalkylester der Formel III



- 25 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 mit einem Amin der Formel IV



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

1 4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I
 mit R^5 oder $R^6 = H$ oder $R^5 = R^6 = H$ gemäß den Ansprüchen
 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen
 5 der Formel I, in der einer oder beide Reste R^5 , R^6 , die
 Bedeutung einer Benzyl- oder Benzyltoxycarbonylgruppe ha-
 ben, in einem indifferenten organischen Lösungsmittel
 in Gegenwart eines üblichen Hydrierkatalysators hydriert.

10 5. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I
 gemäß den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet,
 daß man Verbindungen der Formel I mit R^5 oder $R^6 = H$ oder
 $R^5 = R^6 = H$ in Gegenwart geeigneter Kondensationsmittel
 mit Säuren der Formel V



15

worin m und R^7 die in Formel I angegebenen Bedeutungen
 haben, oder, gegebenenfalls in Gegenwart von Hilfsbasen,
 mit Säurederivaten der Formel VI

20



25

worin A (mit Ausnahme: Bindung), m und R^7 die in Formel I
 angegebenen Bedeutungen haben und Hal ein Halogen ist
 und sinngemäß durch ein Anhydrid ersetzt werden kann,
 oder, gegebenenfalls unter Zusatz einer Lewis-Base als
 Katalysator, mit Isocyanaten der Formel VII



30

worin R^5 die in Formel I angegebene Bedeutung hat, an
 der 3-Amino-Gruppe acyliert.

35

6. Pharmazeutische Präparate, dadurch gekennzeichnet, daß
 sie eine Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß den
 Ansprüchen 1 und 2 als Wirkstoff im Gemisch mit üblichen
 pharmazeutischen Hilfs- und Trägerstoffen enthalten.

1

5 Anmelder: A. Nattermann & Cie GmbH
Nattermannallee 1, 5000 Köln 30

10 Titel: Neue 1-O-Alkyl-3-amino-propan-1,2-diol-
2-O-phospholipide, Verfahren zu ihrer
Herstellung und diese enthaltende phar-
mazeutische Präparate.

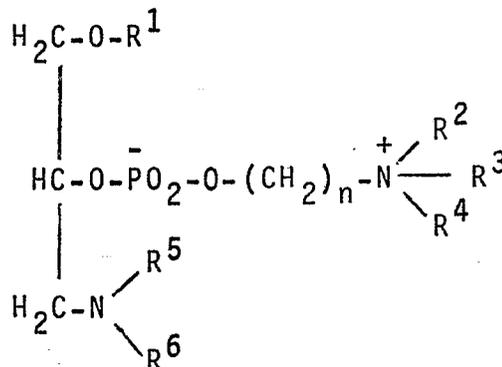
15

Beschreibung

20 Die vorliegende Erfindung betrifft neue 1-O-Alkyl-3-amino-
propan-1,2-diol-2-O-phospholipide und ihre Derivate, Ver-
fahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Wirk-
stoff in Arzneimitteln, insbesondere zur Behandlung des Hoch-
drucks, der Atherosklerose und des Asthmas sowie zur Anwen-
25 dung bei Erkrankungen des Immunsystems und zur Tumorthera-
pie.

Die erfindungsgemäßen 1-O-Alkyl-3-amino-propan-1,2-diol-2-O-
phospholipide entsprechen der allgemeinen Formel I

30



35

I

- 1 worin
R¹ einen gesättigten oder ungesättigten, geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 10 - 20 Kohlenstoffatomen
- 5 R², R³, R⁴ gleich oder voneinander verschieden sein können und Wasserstoff oder einen niedrigen Alkylrest mit 1-4 Kohlenstoffatomen
- R⁵, R⁶ gleich oder voneinander verschieden sein können und Wasserstoff oder einen Rest -A-C_mH_{2m}-R⁷ bzw. A-C_mH_{2m-2}-R⁷ Wasserstoff, Phenyl oder durch C₁₋₃-Alkyl, C₁₋₃-Alkoxy, Halogen, Trifluormethyl substituiertes Phenyl
- 10 R⁷ eine Bindung, -CO-, -COO- oder -CONR⁸- Wasserstoff oder C₁₋₄-Alkyl
- A R⁸ eine ganze Zahl von 0 - 20 und
- 15 m eine ganze Zahl von 2 - 4
- n bedeuten.

- Verbindungen gemäß der Erfindung sind beispielsweise:
- 20 3-Amino-1-0-decyl-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
3-Amino-1-0-undecyl-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
3-Amino-1-0-dodecyl-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
3-Amino-1-0-tridecyl-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
3-Amino-1-0-tetradecyl-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
- 25 3-Amino-1-0-pentadecyl-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
3-Amino-1-0-hexadecyl-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
3-Amino-1-0-heptadecyl-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
3-Amino-1-0-octadecyl-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
3-Amino-1-0-nonadecyl-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
- 30 3-Amino-1-0-eicosyl-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
1-0-Decyl-3-methylamino-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
1-0-Dodecyl-3-methylamino-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
3-Methylamino-1-0-tetradecyl-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
- 35 1-0-Hexadecyl-3-methylamino-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin

- 1 3-Methylamino-1-0-octadecyl-propan-1,2-diol-2-0-phospho-
cholin
1-0-Eicosyl-3-methylamino-propan-1,2-diol-2-0-phosphocho-
lin
- 5 1-0-Decyl-3-ethylamino-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
1-0-Dodecyl-3-ethylamino-prppan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
3-Ethylamino-1-0-tetradecyl-propan-1,2-diol-2-0-phospho-
cholin
3-Ethylamino-1-0-hexadecyl-propan-1,2-diol-2-0-phosphocho-
lin
- 10 3-Ethylamino-1-0-octadecyl-propan-1,2-diol-2-0-phosphocho-
lin
1-0-Eicosyl-3-ethylamino-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
1-0-Decyl-3-hexadecylamino-propan-1,2-diol-2-0-phosphocho-
lin
- 15 1-0-Dodecyl-3-hexadecylamino-propan-1,2-diol-2-0-phospho-
cholin
3-Hexadecylamino-1-0-tetradecyl-propan-1,2-diol-2-0-phos-
phocholin
- 20 1-0-Hexadecyl-3-hexadecylamino-propan-1,2-diol-2-0-phos-
phocholin
3-Hexadecylamino-1-0-octadecyl-propan-1,2-diol-2-0-phos-
phocholin
1-0-Eicosyl-3-hexadecylamino-propan-1,2-diol-2-0-phospho-
cholin
- 25 1-0-Decyl-3-octadecylamino-propan-1,2-diol-2-0-phosphocho-
lin
1-0-Dodecyl-3-octadecylamino-propan-1,2-diol-2-0-phospho-
cholin
- 30 3-Octadecylamino-1-0-tetradecyl-propan-1,2-diol-2-0-phos-
phocholin
1-0-Octadecyl-3-octadecylamino-propan-1,2-diol-2-0-phos-
phocholin
1-0-Eicosyl-3-octadecylamino-propan-1,2-diol-2-0-phospho-
cholin
- 35 1-0-Decyl-3-eicosylamino-propan-1,2-diol-2-0-phosphocho-
lin

- 1 1-0-Dodecyl-3-eicosylamino-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
3-Eicosylamino-1-0-tetradecyl-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
- 5 3-Eicosylamino-1-0-octadecyl-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
1-0-Eicosyl-3-eicosylamino-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
- 10 3-Benzylamino-1-0-decyl-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
3-Benzylamino-1-0-dodecyl-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
3-Benzylamino-1-0-tetradecyl-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
- 15 3-Benzylamino-1-0-hexadecyl-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
3-Benzylamino-1-0-octadecyl-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
3-Benzylamino-1-0-eicosyl-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
- 20 1-0-Hexadecyl-3-phenylamino-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
1-0-Octadecyl-3-phenylamino-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
3-Acetylamino-1-0-decyl-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
- 25 3-Acetylamino-1-0-dodecyl-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
3-Acetylamino-1-0-tetradecyl-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
3-Acetylamino-1-0-hexadecyl-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
- 30 3-Acetylamino-1-0-octadecyl-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
3-Acetylamino-1-0-eicosyl-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
- 35 3-Butyrylamino-1-0-hexadecyl-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
3-Butyrylamino-1-0-octadecyl-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin

- 1 3-Butyrylamino-1-0-eicosyl-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
1-0-Hexadecyl-3-palmitoylamino-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
- 5 1-0-Octadecyl-3-palmitoylamino-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
1-0-Eicosyl-3-palmitoylamino-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
1-0-Hexadecyl-3-stearoylamino-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
- 10 1-0-Octadecyl-3-stearoylamino-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
1-0-Eicosyl-3-stearoylamino-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
- 15 1-0-Hexadecyl-3-methoxycarbonylamino-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
3-Methoxycarbonylamino-1-0-octadecyl-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
1-0-Eicosyl-3-methoxycarbonylamino-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
- 20 3-Ethoxycarbonylamino-1-0-hexadecyl-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
3-Ethoxycarbonylamino-1-0-octadecyl-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
- 25 1-0-Eicosyl-3-ethoxycarbonylamino-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
3-Benzyloxycarbonylamino-1-0-hexadecyl-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
3-Benzyloxycarbonylamino-1-0-octadecyl-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
- 30 3-Benzyloxycarbonylamino-1-0-eicosyl-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
1-0-Hexadecyl-3-ureido-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
1-0-Octadecyl-3-ureido-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
- 35 1-0-Eicosyl-3-ureido-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
1-0-Hexadecyl-3-(3-methylureido)-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin

- 1 3-(3-Methylureido)-1-0-octadecyl-propan-1,2-diol-2-0-phos-
phocholin
1-0-Eicosyl-3-(3-methylureido)-propan-1,2-diol-2-0-phos-
phocholin
- 5 3-(3-Ethylureido)-1-0-hexadecyl-propan-1,2-diol-2-0-phos-
phocholin
3-(3-Ethylureido)-1-0-octadecyl-propan-1,2-diol-2-0-phos-
phocholin
1-0-Eicosyl-3-(3-ethylureido)-propan-1,2-diol-2-0-phospho-
cholin
- 10 1-0-Hexadecyl-3-(3-hexadecylureido)-propan-1,2-diol-2-0-
phosphocholin
3-(3-Hexadecylureido)-1-0-octadecyl-propan-1,2-diol-2-0-
phosphocholin
- 15 1-0-Eicosyl-3-(3-hexadecylureido)-propan-1,2-diol-2-0-phos-
phocholin
3-(3,3-Dimethylureido)-1-0-hexadecyl-propan-1,2-diol-2-0-
phosphocholin
3-(3,3-Dimethylureido)-1-0-octadecyl-propan-1,2-diol-2-0-
phosphocholin
- 20 3-(3,3-Dimethylureido)-1-0-eicosyl-propan-1,2-diol-2-0-
phosphocholin
3-(3-Benzylureido)-1-0-hexadecyl-propan-1,2-diol-2-0-phos-
phocholin
- 25 3-(3-Benzylureido)-1-0-octadecyl-propan-1,2-diol-2-0-phos-
phocholin
3-(3-Benzylureido)-1-0-eicosyl-propan-1,2-diol-2-0-phos-
phocholin
- 30 3-(N-Acetyl-methylamino)-1-0-hexadecyl-propan-1,2-diol-2-0-
phosphocholin
3-(N-Acetyl-methylamino)-1-0-octadecyl-propan-1,2-diol-2-0-
phosphocholin
3-(N-Acetyl-methylamino)-1-0-eicosyl-propan-1,2-diol-2-0-
phosphocholin
- 35 3-(N-Acetyl-methylamino)-1-0-oleyl-propan-1,2-diol-2-0-
phosphocholin
3-(N-Acetyl-methylamino)-1-0-linoly-l-propan-1,2-diol-2-0-
phosphocholin

- 1 3-(N-Benzoyl-methylamino)-1-0-hexadecyl-propan-1,2-diol-
2-0-phosphocholin
- 3-(N-Benzoyl-methylamino)-1-0-octadecyl-propan-1,2-diol-
2-0-phosphocholin
- 5 3-(N-Benzoyl-methylamino)-1-0-eicosyl-propan-1,2-diol-2-0-
phosphocholin
- 3-(N-Benzoyl-methylamino)-1-0-oleyl-propan-1,2-diol-2-0-
phosphocholin
- 3-(N-Benzoyl-methylamino)-1-0-linoly-propan-1,2-diol-2-0-
10 phosphocholin
- 3- γ -N-(4-Chlorbenzoyl)-methylamino-1-0-hexadecyl-propan-1,2-
diol-2-0-phosphocholin
- 1-0-Hexadecyl-3- γ -N-(4-methoxybenzoyl)-methylamino-1-0-propan-
1,2-diol-2-0-phosphocholin
- 15 1-0-Hexadecyl-3- γ -N-(4-methylbenzoyl)-methylamino-1-0-propan-
1,2-diol-2-0-phosphocholin
- 3- γ -N-(4-Ethoxybenzoyl)-methylamino-1-0-hexadecyl-propan-
1,2-diol-2-0-phosphocholin
- 1-0-Hexadecyl-3- γ -N-(3-trifluormethylbenzoyl)-methylamino-1-0-
20 propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
- 3-(N-Acetyl-hexadecylamino)-1-0-hexadecyl-propan-1,2-diol-
2-0-phosphocholin
- 3-(N-Acetyl-hexadecylamino)-1-0-octadecyl-propan-1,2-diol-
2-0-phosphocholin
- 25 3-(N-Acetyl-hexadecylamino)-1-0-eicosyl-propan-1,2-diol-
2-0-phosphocholin
- 3-(N-Acetyl-benzylamino)-1-0-hexadecyl-propan-1,2-diol-2-0-
phosphocholin
- 3-(N-Acetyl-benzylamino)-1-0-octadecyl-propan-1,2-diol-2-0-
30 phosphocholin
- 3-(N-Acetyl-benzylamino)-1-0-eicosyl-propan-1,2-diol-2-0-
phosphocholin
- 1-0-Hexadecyl-3-(N-methyl-palmitoylamino)-propan-1,2-diol-
2-0-phosphocholin
- 35 3-(N-Methyl-palmitoylamino)-1-0-octadecyl-propan-1,2-diol-
2-0-phosphocholin

- 1 1-0-Eicosyl-3-(N-methyl-palmitoylamino)-propan-1,2-diol-
2-0-phosphocholin
3-(N-Methyl-palmitoylamino)-1-0-oleyl-propan-1,2-diol-2-0-
phosphocholin
- 5 3-(N-Methyl-oleoylamino)-1-0-oleyl-propan-1,2-diol-2-0-phos-
phocholin
1-0-Hexadecyl-3-(N-octadecyl-oleoylamino)-propan-1,2-diol-
2-0-phosphocholin
3-(N-Ethoxycarbonyl-methylamino)-1-0-hexadecyl-propan-1,2-
diol-2-0-phosphocholin
- 10 3-(N-Ethoxycarbonyl-methylamino)-1-0-octadecyl-propan-1,2-
diol-2-0-phosphocholin
1-0-Eicosyl-3-(N-ethoxycarbonyl-methylamino)-propan-1,2-diol-
2-0-phosphocholin
- 15 3-(N-Benzyloxycarbonyl-methylamino)-1-0-hexadecyl-propan-
1,2-diol-2-0-phosphocholin
3-(N-Benzyloxycarbonyl-methylamino)-1-0-octadecyl-propan-
1,2-diol-2-0-phosphocholin
3-(N-Benzyloxycarbonyl-methylamino)-1-0-eicosyl-propan-
1,2-diol-2-0-phosphocholin
- 20 3-(N-Benzyloxycarbonyl-hexadecylamino)-1-0-hexadecyl-propan-
1,2-diol-2-0-phosphocholin
3-(N-Benzyloxycarbonyl-hexadecylamino)-1-0-octadecyl-pro-
pan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
- 25 3-(N-Benzyloxycarbonyl-hexadecylamino)-1-0-eicosyl-propan-
1,2-diol-2-0-phosphocholin
3-(N-Benzyloxycarbonyl-octadecylamino)-1-0-hexadecyl-propan-
1,2-diol-2-0-phosphocholin
3-(N-Benzyloxycarbonyl-octadecylamino)-1-0-octadecyl-propan-
1,2-diol-2-0-phosphocholin
- 30 3-(N-Benzyloxycarbonyl-octadecylamino)-1-0-eicosyl-propan-
1,2-diol-2-0-phosphocholin
3-(N-Benzyloxycarbonyl-eicosylamino)-1-0-hexadecyl-propan-
1,2-diol-2-0-phosphocholin
3-(N-Benzyloxycarbonyl-eicosylamino)-1-0-octadecyl-propan-
1,2-diol-2-0-phosphocholin
- 35 3-(N-Benzyloxycarbonyl-eicosylamino)-1-0-eicosyl-propan-
1,2-diol-2-0-phosphocholin

- 1 3-(N-Benzyl-benzyloxycarbonylamino)-1-0-hexadecyl-propan-
1,2-diol-2-0-phosphocholin
3-(N-Benzyl-benzyloxycarbonylamino)-1-0-octadecyl-propan-
1,2-diol-2-0-phosphocholin
- 5 3-(N-Benzyl-benzyloxycarbonylamino)-1-0-eicosyl-propan-1,2-
diol-2-0-phosphocholin
3-(N-Benzyl-benzyloxycarbonylamino)-1-0-oleyl-propan-1,2-
diol-2-0-phosphocholin
1-0-Hexadecyl-3-(1-methylureido)-propan-1,2-diol-2-0-phos-
10 phocholin
3-(1-Methylureido)-1-0-octadecyl-propan-1,2-diol-2-0-phos-
phocholin
1-0-Eicosyl-3-(1-methylureido)-propan-1,2-diol-2-0-phos-
phocholin
- 15 3-(1-Ethylureido)-1-0-hexadecyl-propan-1,2-diol-2-0-phos-
phocholin
3-(1-Ethylureido)-1-0-octadecyl-propan-1,2-diol-2-0-phos-
phocholin
1-0-Eicosyl-3-(1-ethylureido)-propan-1,2-diol-2-0-phospho-
20 cholin
1-0-Hexadecyl-3-(1-hexadecylureido)-propan-1,2-diol-2-0-
phosphocholin
3-(1-Hexadecylureido)-1-0-octadecyl-propan-1,2-diol-2-0-
phosphocholin
- 25 1-0-Eicosyl-3-(1-hexadecylureido)-propan-1,2-diol-2-0-phos-
phocholin
3-(1,3-Dimethylureido)-1-0-hexadecyl-propan-1,2-diol-2-0-
phosphocholin
3-(1,3-Dimethylureido)-1-0-octadecyl-propan-1,2-diol-2-0-
30 phosphocholin
3-(1,3-Dimethylureido)-1-0-eicosyl-propan-1,2-diol-2-0-
phosphocholin
3-(1-Benzylureido)-1-0-hexadecyl-propan-1,2-diol-2-0-phos-
phocholin
- 35 3-(1-Benzylureido)-1-0-octadecyl-propan-1,2-diol-2-0-phos-
phocholin
3-(1-Benzylureido)-1-0-eicosyl-propan-1,2-diol-2-0-phos-
phocholin

- 1 1-0-Hexadecyl-3-(1-hexadecyl-3-methylureido)-propan-1,2-diol-
2-0-phosphocholin
3-(1-Hexadecyl-3-methylureido)-1-0-octadecyl-propan-1,2-diol-
2-0-phosphocholin
- 5 1-0-Eicosyl-3-(1-hexadecyl-3-methylureido)-propan-1,2-diol-
2-0-phosphocholin
1-0-Hexadecyl-3-(3-methyl-1-octadecylureido)-propan-1,2-diol-
2-0-phosphocholin
3-(3-Methyl-1-octadecylureido)-1-0-octadecyl-propan-1,2-diol-
10 2-0-phosphocholin
1-0-Eicosyl-3-(3-methyl-1-octadecylureido)-propan-1,2-diol-
2-0-phosphocholin
3-(3-Ethyl-1-hexadecylureido)-1-0-hexadecyl-propan-1,2-diol-
2-0-phosphocholin
- 15 3-(3-Ethyl-1-hexadecylureido)-1-0-octadecyl-propan-1,2-diol-
2-0-phosphocholin
1-0-Eicosyl-3-(3-ethyl-1-hexadecylureido)-propan-1,2-diol-
2-0-phosphocholin
1-0-Hexadecyl-3-(1-hexadecyl-3-phenylureido)-propan-1,2-
20 diol-2-0-phosphocholin
3-[3-(4-Chlorphenyl)-1-hexadecylureido]-1-0-hexadecyl-propan-
1,2-diol-2-0-phosphocholin
3-(1-Hexadecyl-3-phenylureido)-1-0-octadecyl-propan-1,2-diol-
2-0-phosphocholin
- 25 1-0-Eicosyl-3-(1-hexadecyl-3-phenylureido)-propan-1,2-diol-
2-0-phosphocholin
1-0-Hexadecyl-3-(3-phenylureido)-propan-1,2-diol-2-0-phos-
phocholin
1-0-Octadecyl-3-(3-phenylureido)-propan-1,2-diol-2-0-phos-
30 phocholin
1-0-Eicosyl-3-(3-phenylureido)-propan-1,2-diol-2-0-phospho-
cholin
3-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-1-0-hexadecyl-propan-1,2-diol-
2-0-phosphocholin
- 35 3-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-1-0-octadecyl-propan-1,2-diol-
2-0-phosphocholin

- 1 3-[3-(4-Chlorophenyl)-ureido]-1-O-eicosyl-propan-1,2-diol-
2-O-phosphocholin
1-O-Hexadecyl-3-[3-(2-phenylethyl)-ureido]-propan-1,2-diol-
2-O-phosphocholin
- 5 1-O-Octadecyl-3-[3-(2-phenylethyl)-ureido]-propan-1,2-diol-
2-O-phosphocholin
1-O-Eicosyl-3-[3-(2-phenylethyl)-ureido]-propan-1,2-diol-
2-O-phosphocholin
1-O-Hexadecyl-3-(2-phenylethylamino)-propan-1,2-diol-2-O-
10 phosphocholin
1-O-Octadecyl-3-(2-phenylethylamino)-propan-1,2-diol-2-O-
phosphocholin
1-O-Eicosyl-3-(2-phenylethylamino)-propan-1,2-diol-2-O-
phosphocholin
- 15 3-(N-Acetyl-2-phenylethylamino)-1-O-hexadecyl-propan-1,2-
diol-2-O-phosphocholin
3-(N-Acetyl-2-phenylethylamino)-1-O-octadecyl-propan-1,2-
diol-2-O-phosphocholin
3-(N-Acetyl-2-phenylethylamino)-1-O-eicosyl-propan-1,2-diol-
20 2-O-phosphocholin
3-(N-Acetyl-2-phenylethylamino)-1-O-oleyl-propan-1,2-diol-
2-O-phosphocholin
[1-(N-Acetyl-aminomethyl)-2-hexadecyloxy-ethyl]-3-trimethyl-
ammoniopropyl-phosphat
- 25 [1-(N-Acetyl-aminomethyl)-2-hexadecyloxy-ethyl]-4-trimethyl-
ammoniobutyl-phosphat
[1-(N-Acetyl-methylaminomethyl)-2-hexadecyloxy-ethyl]-3-
trimethylammoniopropyl-phosphat
[1-(N-Acetyl-methylaminomethyl)-2-hexadecyloxy-ethyl]-4-
30 trimethylammoniobutyl-phosphat
[1-(N-Acetyl-aminomethyl)-2-octadecyloxy-ethyl]-3-trimethyl-
ammoniopropyl-phosphat
[1-(N-Acetyl-aminomethyl)-2-octadecyloxy-ethyl]-4-trime-
thylammoniobutyl-phosphat
- 35 [1-(N-Acetyl-methylaminomethyl)-2-octadecyloxy-ethyl]-3-
trimethylammoniopropyl-phosphat

- 1 [1-(N-Acetyl-methylaminomethyl)-2-octadecyloxy-ethyl]-4-trimethylammonioethyl-phosphat
[1-(N-Acetyl-aminomethyl)-2-hexadecyloxy-ethyl]-2-dimethylammonioethyl-phosphat
- 5 [1-(N-Acetyl-methylaminomethyl)-2-hexadecyloxy-ethyl]-2-dimethylammonioethyl-phosphat
[1-(N-Acetyl-aminomethyl)-2-octadecyloxy-ethyl]-2-dimethylammonioethyl-phosphat
- 10 [1-(N-Acetyl-methylaminomethyl)-2-octadecyloxy-ethyl]-2-dimethylammonioethyl-phosphat
[1-(N-Acetyl-aminomethyl)-2-hexadecyloxy-ethyl]-2-butyl-dimethylammonioethyl-phosphat
[1-(N-Acetyl-aminomethyl)-2-octadecyloxy-ethyl]-2-butyl-dimethylammonioethyl-phosphat.

15 Je nachdem, ob im Verlauf der Synthese eine Racematspaltung vorgenommen wird, können die genannten Verbindungen in ihrer R- oder S-Form oder als Racemate vorliegen.

20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind biologisch sehr aktiv und können z.B. in Arzneimitteln und im Pflanzenschutz eingesetzt werden. Die neuen Verbindungen zeichnen sich in pharmakologischer Hinsicht durch blutdrucksenkende und immunregulative Wirkung aus. Sie können daher zur Behandlung des Hochdrucks, aber auch zur Behandlung entzündlicher

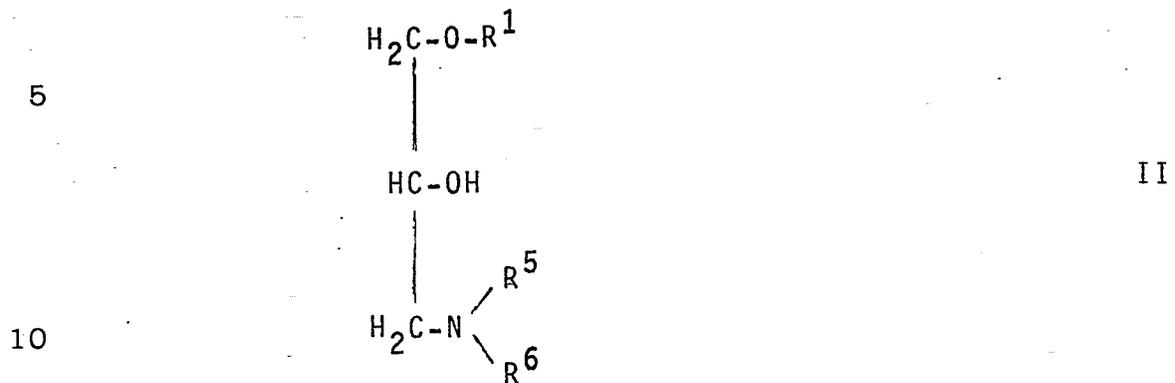
25 Krankheiten und zur Therapie von Tumoren sowie der Atherosklerose genutzt werden.

30 Zur Herstellung der neuen 1-O-Alkyl-3-amino-propan-1,2-diol-2-O-phospholipide werden 2,3-Epoxypropylether (zur Herstellung siehe E. Mouzin et al., Synthesis 1983, 117 ff.) mit den entsprechenden Aminen analog den für Epoxide bekannten Aufspaltungsverfahren (vergl. z.B. Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, 4. Aufl. Bd. 11/1, S. 314 ff., Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1957) zu substituierten 3-Amino-2-

35 hydroxy-propylethern umgesetzt und diese, falls gewünscht,

13. 17.

1 nach den üblichen Methoden N-acyliert. Die daraus resultierenden Ausgangsverbindungen II



worin R^1 , R^5 und R^6 die in Formel I angegebenen Bedeutungen haben, werden mit Dichlorphosphorsäure- ω -halogenalkylestern der Formel III

15



20 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, phosphoryliert und anschließend mit einem Amin der Formel IV

25



30 worin R^2 , R^3 und R^4 die in Formel I angegebenen Bedeutungen haben, in einem indifferenten organischen Lösungsmittel, wie z.B. Toluol, Dioxan, Tetrahydrofuran, ggfs. unter Druck, umgesetzt. (Vergl. hierzu: H.K. Mangold, *Angew. Chem.* 91, 550-560 (1979); H.Eibl, *Chem. and Phys. of Lipids* 26, 405-429 (1980)).

35

14. 18.

1 Sofern die entstandenen Verbindungen der Formel I Benzyl,
 Benzyloxycarbonyl oder vergleichbare Schutzgruppen enthalten,
 lassen sich diese unter den üblichen Bedingungen in Gegen-
 wart von Schwermetallkatalysatoren und Wasserstoff abhy-
 5 drieren, wobei Verbindungen der Formel I mit R^5 oder $R^6 =$
 H oder $R^5 = R^6 = H$ entstehen. Andererseits können Verbin-
 dungen der Formel I mit R^5 oder $R^6 = H$ oder $R^5 = R^6 = H$
 in Gegenwart geeigneter Kondensationsmittel, wie z.B. Thio-
 10 Säuren der Formel V



15 worin m und R^7 die in Formel I angegebenen Bedeutungen ha-
 ben, oder, gegebenenfalls in Gegenwart von Hilfsbasen, wie
 z.B. Triethylamin, Pyridin usw., mit Säurederivaten der
 Formel VI



20 worin A (mit Ausnahme: Bindung), m und R^7 die in Formel
 I angegebenen Bedeutungen haben und Hal ein Halogen ist
 und sinngemäß auch durch ein Anhydrid ersetzt werden kann,
 acyliert werden. Acylierungen können auch mit Isocyanaten
 25 der Formel VII



30 worin R^5 die in Formel I angegebene Bedeutung hat, gegebe-
 nenfalls unter Zusatz von Katalysatoren, wie Dimethylfor-
 amid oder 4-Dimethylaminopyridin, durchgeführt werden.

35 Die Ausgangsverbindungen der Formel II können in ihrer R-
 oder S-Form oder als Racemate eingesetzt werden; dementspre-
 chend erhält man die R- oder S-Formen oder die Racemate
 der Endprodukte I.

16.19.

3323871

1 Die vorliegende Erfindung betrifft ebenfalls pharmazeutische
Präparate, welche die neuen 1-O-Alkyl-3-amino-propan-1,2-diol-
2-O-phospholipide der Formel I enthalten. Bei den erfindungs-
gemäßen pharmazeutischen Präparaten handelt es sich um solche
5 zur enteralen wie oralen oder rektalen sowie parenteralen
Verabreichung, welche die pharmazeutischen Wirkstoffe allein
oder zusammen mit einem üblichen, pharmazeutisch anwendba-
ren Trägermaterial enthalten. Vorteilhafterweise liegt die
pharmazeutische Zubereitung des Wirkstoffes in Form von
10 Einzeldosen vor, die auf die gewünschte Verabreichung abge-
stimmt sind, wie z.B. Tabletten, Dragées, Kapseln, Suppo-
sitorien, Granulate, Lösungen, Emulsionen oder Suspensio-
nen. Die Dosierung der Verbindungen liegt üblicherweise
zwischen 1 - 1000 mg pro Dosis, vorzugsweise zwischen 10 -
15 100 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
20 Schmelzpunkte wurden mit einem Büchi 510-Schmelzpunktbestim-
mungsapparat gemessen und sind nicht korrigiert. Die IR-
Spektren wurden mit dem Gerät Perkin-Elmer 257 bzw. Nicolet
NIC-3600 aufgenommen.

25 Beispiel 1

3-(N-Acetyl-methylamino)-1-O-hexadecyl-propan-1,2-diol-
2-O-phosphocholin.

a) 1-Hexadecyloxy-3-methylamino-propan-2-ol.

30 Eine gekühlte Mischung von 15,5 g Methylamin, 50 ml Te-
trahydrofuran und 15 g Hexadecyl-2,3-epoxypropylether
wird im Autoklaven 2 Stunden auf 60°C erwärmt, abgekühlt
und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird durch Säu-
lenchromatographie (Kieselgel//Chloroform/Methanol) ge-
reinigt.

35 Ausbeute: 10,5 g mit Schmp. 89-91°C

1 b) 3-(N-Acetyl-methylamino)-1-hexadecyloxy-propan-2-ol.
5 g 1-Hexadecyloxy-3-methylamino-propan-2-ol werden in
30 ml absol. Chloroform gelöst, in die Lösung unter Küh-
lung nacheinander 3 g Triethylamin und 2,4 g Acetylchlorid
5 eingetroppt und die Mischung 8 Stunden gerührt. Die
Chloroformlösung wird mit 2%iger Salzsäure und Wasser
gewaschen, eingeengt und der Rückstand in 100 ml Methanol
aufgenommen. Die Methanollösung wird mit einer Lösung
von 0,6 g Natriumhydroxid in wenig Methanol versetzt
10 und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungs-
mittel wird im Vakuum abgedampft und der Rückstand mit
Chloroform aufgenommen. Die Chloroformlösung wird mit
2%iger Salzsäure und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat
getrocknet und eingeengt.
15 Ausbeute: 3,7 g Öl
IR (Film): 3350, 1630, 1120 cm^{-1}

c) [1-(N-Acetyl-methylaminomethyl)-2-hexadecyloxyethyl]-2-
bromethylphosphat.
20 3,3 g 3-(N-Acetyl-methylamino)-1-hexadecyloxy-propan-
2-ol werden in 100 ml absol. Chloroform gelöst, die Lö-
sung tropfenweise zu einer eisgekühlten Mischung aus
4,3 g 2-Bromethylphosphorsäuredichlorid, 10 ml Chloro-
form und 50 ml Pyridin gegeben. Es wird eine Stunde bei
Raumtemperatur gerührt, mit Wasser verdünnt und nochmals
25 eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die organische
Phase wird abgetrennt, mit 5%iger Salzsäure und Wasser
gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum
vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird durch Säu-
30 lenchromatographie (Kieselgel//Chloroform/Methanol) ge-
reinigt.
Ausbeute: 1,6 g Öl

17. 21.

- 1 d) 3-(N-Acetyl-methylamino)-1-0-hexadecyl-propan-1,2-diol-
2-0-phosphocholin.
1,6 g [1-(N-Acetyl-methylaminomethyl)-2-hexadecyloxy-
ethyl]-2-bromethylphosphat werden in 30 ml absol. Toluol
5 gelöst, die Lösung mit ca. 3 ml 33%iger ethanolischer
Trimethylaminlösung versetzt und 4 Stunden bei 60°C im
geschlossenen Gefäß gerührt. Die Lösungsmittel werden
im Vakuum abgedampft und der Rückstand durch Säulenchro-
matographie (Kieselgel//Chloroform/Methanol) gereinigt.
10 Ausbeute: 0,4 g wachsartige Substanz
IR (Film): 1635 cm⁻¹

Analog Beispiel 1 werden hergestellt:

- 3-(N-Acetyl-methylamino)-1-0-octadecyl-propan-1,2-diol-2-0-
phosphocholin
15 3-(N-Acetyl-methylamino)-1-0-eicosyl-propan-1,2-diol-2-0-
phosphocholin
3-(N-Acetyl-methylamino)-1-0-oleyl-propan-1,2-diol-2-0-
phosphocholin
3-(N-Acetyl-methylamino)-1-0-linoly1-propan-1,2-diol-2-0-
20 phosphocholin
3-(N-Benzoyl-methylamino)-1-0-hexadecyl-propan-1,2-diol-2-0-
phosphocholin
3-(N-Benzoyl-methylamino)-1-0-octadecyl-propan-1,2-diol-
2-0-phosphocholin
25 3-(N-Benzoyl-methylamino)-1-0-eicosyl-propan-1,2-diol-2-0-
phosphocholin
3-(N-Benzoyl-methylamino)-1-0-oleyl-propan-1,2-diol-2-0-
phosphocholin
3-(N-Benzoyl-methylamino)-1-0-linoly1-propan-1,2-diol-2-0-
30 phosphocholin
3-[N-(4-Chlorbenzoyl)-methylamino]-1-0-hexadecyl-propan-
1,2-diol-2-0-phosphocholin
1-0-Hexadecyl-3-[N-(4-methoxybenzoyl)-methylamino]-propan-
1,2-diol-2-0-phosphocholin
35 1-0-Hexadecyl-3-[N-(4-methylbenzoyl)-methylamino]-propan-
1,2-diol-2-0-phosphocholin

- 1 3-[N-(4-Ethoxybenzoyl)-methylamino]-1-0-hexadecyl-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
1-0-Hexadecyl-3-[N-(3-trifluormethylbenzoyl)-methylamino]-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
- 5 3-(N-Acetyl-hexadecylamino)-1-0-hexadecyl-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
3-(N-Acetyl-hexadecylamino)-1-0-octadecyl-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
3-(N-Acetyl-hexadecylamino)-1-0-eicosyl-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
- 10 3-(N-Acetyl-benzylamino)-1-0-hexadecyl-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
3-(N-Acetyl-benzylamino)-1-0-octadecyl-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
3-(N-Acetyl-benzylamino)-1-0-eicosyl-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
- 15 1-0-Hexadecyl-3-(N-methyl-palmitoylamino)-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
3-(N-Methyl-palmitoylamino)-1-0-octadecyl-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
- 20 1-0-Eicosyl-3-(N-methyl-palmitoylamino)-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
3-(N-Methyl-palmitoylamino)-1-0-oleyl-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
3-(N-Methyl-oleoylamino)-1-0-oleyl-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
- 25 1-0-Hexadecyl-3-(N-octadecyl-oleoylamino)-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
3-(N-Ethoxycarbonyl-methylamino)-1-0-hexadecyl-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
- 30 3-(N-Ethoxycarbonyl-methylamino)-1-0-octadecyl-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
1-0-Eicosyl-3-(N-ethoxycarbonyl-methylamino)-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin

- 1 3-(N-Benzyloxycarbonyl-methylamino)-1-0-hexadecyl-propan-
1,2-diol-2-0-phosphocholin
3-(N-Benzyloxycarbonyl-methylamino)-1-0-octadecyl-propan-
1,2-diol-2-0-phosphocholin
- 5 3-(N-Benzyloxycarbonyl-methylamino)-1-0-eicosyl-propan-
1,2-diol-2-0-phosphocholin
3-(N-Benzyloxycarbonyl-hexadecylamino)-1-0-hexadecyl-propan-
1,2-diol-2-0-phosphocholin
3-(N-Benzyloxycarbonyl-hexadecylamino)-1-0-octadecyl-propan-
10 1,2-diol-2-0-phosphocholin
3-(N-Benzyloxycarbonyl-hexadecylamino)-1-0-eicosyl-propan-
1,2-diol-2-0-phosphocholin
3-(N-Benzyloxycarbonyl-octadecylamino)-1-0-hexadecyl-pro-
pan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
- 15 3-(N-Benzyloxycarbonyl-octadecylamino)-1-0-octadecyl-pro-
pan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
3-(N-Benzyloxycarbonyl-octadecylamino)-1-0-eicosyl-propan-
1,2-diol-2-0-phosphocholin
3-(N-Benzyloxycarbonyl-eicosylamino)-1-0-hexadecyl-propan-
20 1,2-diol-2-0-phosphocholin
3-(N-Benzyloxycarbonyl-eicosylamino)-1-0-octadecyl-propan-
1,2-diol-2-0-phosphocholin
3-(N-Benzyloxycarbonyl-eicosylamino)-1-0-eicosyl-propan-
1,2-diol-2-0-phosphocholin
- 25 3-(N-Acetyl-2-phenylethylamino)-1-0-hexadecyl-propan-1,2-
diol-2-0-phosphocholin
3-(N-Acetyl-2-phenylethylamino)-1-0-octadecyl-propan-1,2-
diol-2-0-phosphocholin
3-(N-Acetyl-2-phenylethylamino)-1-0-eicosyl-propan-1,2-diol-
30 2-0-phosphocholin
3-(N-Acetyl-2-phenylethylamino)-1-0-oleyl-propan-1,2-diol-
2-0-phosphocholin
[1-(N-Acetyl-methylaminomethyl)-2-hexadecyloxy-ethyl]-3-
trimethylammoniopropyl-phosphat
- 35 [1-(N-Acetyl-methylaminomethyl)-2-hexadecyloxy-ethyl]-4-
trimethylammoniobutyl-phosphat
[1-(N-Acetyl-methylaminomethyl)-2-octadecyloxy-ethyl]-3-
trimethylammoniopropyl-phosphat

- 1 /1-(N-Acetyl-methylaminomethyl)-2-octadecyloxy-ethyl]-4-trimethylammonioethyl-phosphat
 /1-(N-Acetyl-methylaminomethyl)-2-hexadecyloxy-ethyl]-2-dimethylammonioethyl-phosphat
 5 /1-(N-Acetyl-methylaminomethyl)-2-octadecyloxy-ethyl]-2-dimethylammonioethyl-phosphat

Beispiel 2

- 10 3-(N-Benzyl-benzyloxycarbonylamino)-1-O-hexadecyl-propan-1,2-diol-2-O-phosphocholin.
 a) 3-Benzylamino-1-hexadecyloxy-propan-2-ol.
 Eine Mischung aus 24,4 g Benzylamin, 100 ml Tetrahydrofuran und 34 g Hexadecyl-2,3-epoxypropylether wird 8 Stunden unter Rückfluß erhitzt und im Vakuum eingeengt.
 15 Der Rückstand wird aus Hexan umkristallisiert.
 Ausbeute: 30,8 g mit Schmp. 56 - 58°C

- b) 3-(N-Benzyl-benzyloxycarbonylamino)-1-hexadecyloxy-propan-2-ol.
 20 21,4 g 3-Benzylamino-1-hexadecyloxy-propan-2-ol werden in 100 ml absol. Chloroform gelöst, in die Lösung unter Kühlung nacheinander 5,4 g Triethylamin und 9 g Chlorameisensäurebenzylester - gelöst in 50 ml Chloroform - eingetropft und die Mischung 3 Stunden gerührt. Die
 25 Chloroformlösung wird mit 5%iger Salzsäure und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, eingeengt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel// Chloroform) gereinigt.
 Ausbeute: 21 g (Öl)
 30 IR (Film): 3445, 1701, 1125 cm⁻¹

- 1 c) [1-(N-Benzyl-benzyloxycarbonylaminoethyl)-2-hexadecyl-
oxy-ethyl]-2-bromethylphosphat.
16 g 3-(N-Benzyl-benzyloxycarbonylamino)-1-hexadecyl-
oxy-propan-2-ol werden in 30 ml absol. Chloroform ge-
5 löst, die Lösung tropfenweise zu einer eisgekühlten
Mischung aus 14,5 g 2-Bromethylphosphorsäuredichlorid,
120 ml Chloroform und 9,5 g Pyridin gegeben. Es wird
1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt, mit Wasser verdünnt
und nochmals 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die
10 organische Phase wird abgetrennt, mit 5%iger Salzsäure
und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und
im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird
durch Säulenchromatographie (Kieselgel//Chloroform/Metha-
nol) gereinigt.
15 Ausbeute: 11,8 g (Öl)

- d) 3-(N-Benzyl-benzyloxycarbonylamino)-1,2-diol-2-O-phosphocholin.
11,5 g [1-(N-Benzyl-benzyloxycarbonylaminoethyl)-2-hexa-
20 decyloxyethyl]-2-bromethylphosphat werden in 50 ml absol.
Toluol gelöst, die Lösung mit ca. 10 ml 33%iger ethano-
lischer Trimethylaminlösung versetzt und 4 Stunden bei
60°C im geschlossenen Gefäß gerührt. Die Lösungsmittel
werden im Vakuum abgedampft und der Rückstand durch Säu-
25 lenchromatographie (Kieselgel//Chloroform/Methanol) ge-
reinigt.
Ausbeute: 4,6 g wachsartige Substanz
IR (Film): 1696 cm^{-1}

- 30 Analog Beispiel 2 werden hergestellt:
3-(N-Benzyl-benzyloxycarbonylamino)-1,2-diol-2-O-phosphocholin
3-(N-Benzyl-benzyloxycarbonylamino)-1,2-diol-2-O-phosphocholin
3-(N-Benzyl-benzyloxycarbonylamino)-1,2-diol-2-O-phosphocholin
35 3-(N-Benzyl-benzyloxycarbonylamino)-1-O-oleyl-propan-1,2-
diol-2-O-phosphocholin.

1 Beispiel 3

3-Amino-1-0-hexadecyl-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin.
 4,3 g 3-(N-Benzyl-benzyloxycarbonylamino)-1-0-hexadecyl-
 5 propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin werden in 200 ml Dioxan/
 Wasser = 4 : 1 (V/V) gelöst und nach Zugabe von 0,43 g Pal-
 ladium-Aktivkohle mit Wasserstoff hydriert. Die Lösung wird
 10 filtriert, der Filtrerrückstand mit Ethanol gewaschen, die
 Filtrate vereinigt und zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand
 wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel//Chloroform/
 Methanol/konz. Ammoniak) gereinigt.
 Ausbeute: 1,4 g mit Schmp. 217-219°C

Analog Beispiel 3 werden hergestellt:

15 3-Amino-1-0-decyl-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
 3-Amino-1-0-undecyl-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
 3-Amino-1-0-dodecyl-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
 3-Amino-1-0-tridecyl-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
 3-Amino-1-0-tetradecyl-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
 20 3-Amino-1-0-pentadecyl-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
 3-Amino-1-0-heptadecyl-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
 3-Amino-1-0-octadecyl-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
 3-Amino-1-0-nonadecyl-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
 3-Amino-1-0-eicosyl-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin

25 Beispiel 4

3-Benzylamino-1-0-hexadecyl-propan-1,2-diol-2-0-phospho-
 cholin wird analog Beispiel 3 durch unvollständige Hydrie-
 rung hergestellt.

30 Beispielsweise werden bei der unter Beispiel 3 beschriebe-
 nen Arbeitsweise 0,3 g wachsartiges 3-Benzylamino-1-0-hexa-
 decyl-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin als Nebenprodukt
 isoliert. Nach dem gleichen Verfahren lassen sich naturge-
 mäß auch die 3-Alkylamino-, 3-Arylamino- und 3-Arylalkyl-
 amino-Verbindungen herstellen.

- 1 Analog Beispiel 4 werden hergestellt:
1-0-Decyl-3-methylamino-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
1-0-Dodecyl-3-methylamino-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
3-Methylamino-1-0-tetradecyl-propan-1,2-diol-2-0-phospho-
5 cholin
1-0-Hexadecyl-3-methylamino-propan-1,2-diol-2-0-phospho-
cholin
3-Methylamino-1-0-octadecyl-propan-1,2-diol-2-0-phospho-
cholin
10 1-0-Eicosyl-3-methylamino-propan-1,2-diol-2-0-phosphocho-
lin
1-0-Decyl-3-ethylamino-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
1-0-Dodecyl-3-ethylamino-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
3-Ethylamino-1-0-tetradecyl-propan-1,2-diol-2-0-phospho-
15 cholin
3-Ethylamino-1-0-hexadecyl-propan-1,2-diol-2-0-phosphocho-
lin
3-Ethylamino-1-0-octadecyl-propan-1,2-diol-2-0-phosphocho-
lin
20 1-0-Eicosyl-3-ethylamino-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
1-0-Decyl-3-hexadecylamino-propan-1,2-diol-2-0-phosphocho-
lin
1-0-Dodecyl-3-hexadecylamino-propan-1,2-diol-2-0-phospho-
cholin
25 3-Hexadecylamino-1-0-tetradecyl-propan-1,2-diol-2-0-phos-
phocholin
1-0-Hexadecyl-3-hexadecylamino-propan-1,2-diol-2-0-phos-
phocholin
3-Hexadecylamino-1-0-octadecyl-propan-1,2-diol-2-0-phos-
30 phocholin
1-0-Eicosyl-3-hexadecylamino-propan-1,2-diol-2-0-phospho-
cholin
1-0-Decyl-3-octadecylamino-propan-1,2-diol-2-0-phosphocho-
lin
35 1-0-Dodecyl-3-octadecylamino-propan-1,2-diol-2-0-phospho-
cholin

- 1 3-Octadecylamino-1-0-tetradecyl-propan-1,2-diol-2-0-phospho-
cholin
1-0-Octadecyl-3-octadecylamino-propan-1,2-diol-2-0-phos-
phocholin
- 5 1-0-Eicosyl-3-octadecylamino-propan-1,2-diol-2-0-phospho-
cholin
1-0-Decyl-3-eicosylamino-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
1-0-Dodecyl-3-eicosylamino-propan-1,2-diol-2-0-phosphocho-
lin
- 10 3-Eicosylamino-1-0-tetradecyl-propan-1,2-diol-2-0-phospho-
cholin
3-Eicosylamino-1-0-octadecyl-propan-1,2-diol-2-0-phospho-
cholin
1-0-Eicosyl-3-eicosylamino-propan-1,2-diol-2-0-phosphocho-
lin
- 15 3-Benzylamino-1-0-decyl-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
3-Benzylamino-1-0-dodecyl-propan-1,2-diol-2-0-phosphocho-
lin
3-Benzylamino-1-0-tetradecyl-propan-1,2-diol-2-0-phospho-
cholin
- 20 3-Benzylamino-1-0-octadecyl-propan-1,2-diol-2-0-phosphocho-
lin
3-Benzylamino-1-0-eicosyl-propan-1,2-diol-2-0-phosphocho-
lin
- 25 1-0-Hexadecyl-3-phenylamino-propan-1,2-diol-2-0-phosphocho-
lin
1-0-Octadecyl-3-phenylamino-propan-1,2-diol-2-0-phospho-
cholin
1-0-Hexadecyl-3-(2-phenylethylamino)-propan-1,2-diol-2-0-
phosphocholin
- 30 1-0-Octadecyl-3-(2-phenylethylamino)-propan-1,2-diol-2-0-
phosphocholin
1-0-Eicosyl-3-(2-phenylethylamino)-propan-1,2-diol-2-0-
phosphocholin

1 Beispiel 5

3-Acetylamino-1-0-hexadecyl-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin.

5 a) 0,35 g 3-Amino-1-0-hexadecyl-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin werden in 10 ml absol. Chloroform gelöst, die Lösung mit 0,14 g Essigsäureanhydrid versetzt und ca. 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird im Vakuum eingeengt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel//Chloroform/Methanol/Wasser) ge-

10 reinigt.

Ausbeute: 0,2 g mit Schmp. 237-239°C

IR (in KBr): 1667 cm^{-1}

15 b) 0,24 g 3-Amino-1-0-hexadecyl-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin werden in 5 ml absol. Chloroform gelöst, die Lösung mit 0,1 g Triethylamin und 0,08 g Acetylchlorid versetzt und ca. 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird im Vakuum eingeengt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel//Chloroform/Methanol/Wasser) gereinigt.

20

Ausbeute: 0,18 g

Analog Beispiel 5 werden hergestellt:

3-Acetylamino-1-0-decyl-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
25 3-Acetylamino-1-0-dodecyl-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin

3-Acetylamino-1-0-tetradecyl-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin

3-Acetylamino-1-0-octadecyl-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
30

3-Acetylamino-1-0-eicosyl-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin

3-Butyrylamino-1-0-hexadecyl-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin

35 3-Butyrylamino-1-0-octadecyl-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin

- 1 3-Butyrylamino-1-0-eicosyl-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
1-0-Hexadecyl-3-palmitoylamino-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
- 5 1-0-Octadecyl-3-palmitoylamino-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
1-0-Eicosyl-3-palmitoylamino-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
1-0-Hexadecyl-3-stearoylamino-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
- 10 1-0-Octadecyl-3-stearoylamino-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
1-0-Eicosyl-3-stearoylamino-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
- 15 1-0-Hexadecyl-3-methoxycarbonylamino-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
3-Methoxycarbonylamino-1-0-octadecyl-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
1-0-Eicosyl-3-methoxycarbonylamino-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
- 20 3-Ethoxycarbonylamino-1-0-hexadecyl-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
3-Ethoxycarbonylamino-1-0-octadecyl-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
1-0-Eicosyl-3-ethoxycarbonylamino-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
- 25 3-Benzyloxycarbonylamino-1-0-hexadecyl-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
3-Benzyloxycarbonylamino-1-0-octadecyl-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
- 30 3-Benzyloxycarbonylamino-1-0-eicosyl-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
1-0-Hexadecyl-3-ureido-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
1-0-Octadecyl-3-ureido-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
1-0-Eicosyl-3-ureido-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
- 35 1-0-Hexadecyl-3-(1-methylureido)-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin

- 1 3-(1-Methylureido)-1-0-octadecyl-propan-1,2-diol-2-0-phos-
phocholin
1-0-Eicosyl-3-(1-methylureido)-propan-1,2-diol-2-0-phos-
phocholin
- 5 3-(1-Ethylureido)-1-0-hexadecyl-propan-1,2-diol-2-0-phos-
phocholin
3-(1-Ethylureido)-1-0-octadecyl-propan-1,2-diol-2-0-phos-
phocholin
1-0-Eicosyl-3-(1-ethylureido)-propan-1,2-diol-2-0-phospho-
cholin
- 10 1-0-Hexadecyl-3-(1-hexadecylureido)-propan-1,2-diol-2-0-
phosphocholin
3-(1-Hexadecylureido)-1-0-octadecyl-propan-1,2-diol-2-0-
phosphocholin
- 15 1-0-Eicosyl-3-(1-hexadecylureido)-propan-1,2-diol-2-0-phos-
phocholin
3-(1-Benzylureido)-1-0-hexadecyl-propan-1,2-diol-2-0-phos-
phocholin
3-(1-Benzylureido)-1-0-octadecyl-propan-1,2-diol-2-0-phos-
phocholin
- 20 3-(1-Benzylureido)-1-0-eicosyl-propan-1,2-diol-2-0-phos-
phocholin
[1-(N-Acetyl-aminomethyl)-2-hexadecyloxy-ethyl]-3-trimethyl-
ammoniopropyl-phosphat
- 25 [1-(N-Acetyl-aminomethyl)-2-hexadecyloxy-ethyl]-4-trimethyl-
ammoniobutyl-phosphat
[1-(N-Acetyl-aminomethyl)-2-octadecyloxy-ethyl]-3-trimethyl-
ammoniopropyl-phosphat
[1-(N-Acetyl-aminomethyl)-2-octadecyloxy-ethyl]-4-trimethyl-
ammoniobutyl-phosphat
- 30 [1-(N-Acetyl-aminomethyl)-2-hexadecyloxy-ethyl]-2-dimethyl-
ammonioethyl-phosphat
[1-(N-Acetyl-aminomethyl)-2-octadecyloxy-ethyl]-2-dimethyl-
ammonioethyl-phosphat
- 35 [1-(N-Acetyl-aminomethyl)-2-hexadecyloxy-ethyl]-2-butyl-
dimethylammonioethyl-phosphat
[1-(N-Acetyl-aminomethyl)-2-octadecyloxy-ethyl]-2-butyl-di-
methylamminioethyl-phosphat

- 1 3-(3,3-Dimethylureido)-1-0-hexadecyl-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
 3-(3,3-Dimethylureido)-1-0-octadecyl-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
 5 3-(3,3-Dimethylureido)-1-0-eicosyl-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin

Beispiel 6

- 10 1-0-Hexadecyl-3-(3-methylureido)-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
 0,48 g 3-Amino-1-0-hexadecyl-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin werden in 10 ml absol. Chloroform gelöst, die Lösung mit 0,17 g Methylisocyanat versetzt und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird im Vakuum eingeengt
 15 und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel// Chloroform/Methanol/Wasser) gereinigt.
 Ausbeute: 0,4 g mit Schmp. 243-245°C

Analog Beispiel 6 werden hergestellt:

- 20 3-(3-Methylureido)-1-0-octadecyl-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
 1-0-Eicosyl-3-(3-methylureido)-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
 3-(3-Ethylureido)-1-0-hexadecyl-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
 25 3-(3-Ethylureido)-1-0-octadecyl-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
 1-0-Eicosyl-3-(3-ethylureido)-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
 30 1-0-Hexadecyl-3-(3-hexadecylureido)-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
 3-(3-Hexadecylureido)-1-0-octadecyl-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
 1-0-Eicosyl-3-(3-hexadecylureido)-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
 35 3-(3-Benzylureido)-1-0-hexadecyl-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin

- 1 3-(3-Benzylureido)-1-0-octadecyl-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
3-(3-Benzylureido)-1-0-eicosyl-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
- 5 3-(1,3-Dimethylureido)-1-0-hexadecyl-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
3-(1,3-Dimethylureido)-1-0-octadecyl-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
3-(1,3-Dimethylureido)-1-0-eicosyl-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
- 10 1-0-Hexadecyl-3-(1-hexadecyl-3-methylureido)-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
3-(1-Hexadecyl-3-methylureido)-1-0-octadecyl-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
- 15 1-0-Eicosyl-3-(1-hexadecyl-3-methylureido)-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
1-0-Hexadecyl-3-(3-methyl-1-octadecylureido)-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
3-(3-Methyl-1-octadecylureido)-1-0-octadecyl-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
- 20 1-0-Eicosyl-3-(3-methyl-1-octadecylureido)-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
3-(3-Ethyl-1-hexadecylureido)-1-0-hexadecyl-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
- 25 3-(3-Ethyl-1-hexadecylureido)-1-0-octadecyl-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
1-0-Eicosyl-3-(3-ethyl-1-hexadecylureido)-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
- 30 1-0-Hexadecyl-3-(1-hexadecyl-3-phenylureido)-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
3-[3-(4-Chlorophenyl)-1-hexadecylureido]-1-0-hexadecyl-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
3-(1-Hexadecyl-3-phenylureido)-1-0-octadecyl-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
- 35 1-0-Eicosyl-3-(1-hexadecyl-3-phenylureido)-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
1-0-Hexadecyl-3-(3-phenylureido)-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin

- 1 1-0-Octadecyl-3-(3-phenylureido)-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
1-0-Eicosyl-3-(3-phenylureido)-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
- 5 3-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-1-0-hexadecyl-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
3-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-1-0-octadecyl-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
3-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-1-0-eicosyl-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
- 10 1-0-Hexadecyl-3-[3-(2-phenylethyl)-ureido]-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
1-0-Octadecyl-3-[3-(2-phenylethyl)-ureido]-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin
- 15 1-0-Eicosyl-3-[3-(2-phenylethyl)-ureido]-propan-1,2-diol-2-0-phosphocholin

20

25

30

35