(19) Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

(11) Veröffentlichungsnummer: 0 072 936 A1

(12) EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 82106875.6

(22) Anmeldetag: 30.07.82

(51) Int. Cl.³: C 07 F 9/10

(30) Priorität: 12.08.81 DE 3131782
12.08.81 DE 3131783
24.12.81 DE 3151377
24.12.81 DE 3151378

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
02.03.83 Patentblatt 83/9

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

(71) Anmelder: A. Nattermann & Cie. GmbH
Nattermannallee 1
D-5000 Köln 30(DE)

(72) Erfinder: Lautenschläger, Hans-Heiner, Dr.
Neusser Gasse 50
D-5024 Pulheim-Stommeln(DE)

(72) Erfinder: Betzing, Hans, Dr.
Heidestock 7
D-5014 Kerpen-Horrem(DE)

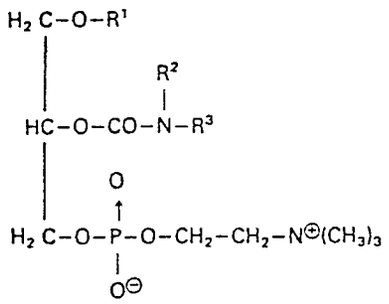
(72) Erfinder: Prop, Gerrit, Dr.
Mohnblumenweg 25
D-5024 Pulheim(DE)

(72) Erfinder: Zierenberg, Ottfried, Dr.
Zum Dammfeld 45
D-5000 Köln 40(DE)

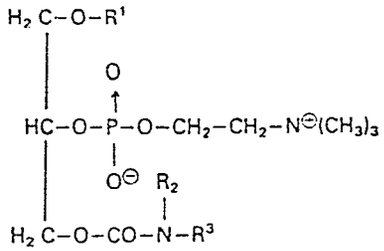
(74) Vertreter: Redies, Bernd, Dr. rer. nat. et al,
Redies, Redies, Türk & Gille, Patentanwälte
Brucknerstrasse 20
D-4000 Düsseldorf 13(DE)

(54) Neue O-alkyl-O-carbamoyl-glycero-phosphocholine und Verfahren zu ihrer Herstellung.

(57) Die vorliegende Erfindung betrifft neue O-Alkyl-O-carbamoyl-glycero-phosphocholine der allgemeinen Formeln I oder II



I



II

und Verfahren zu ihrer Herstellung.

EP 0 072 936 A1

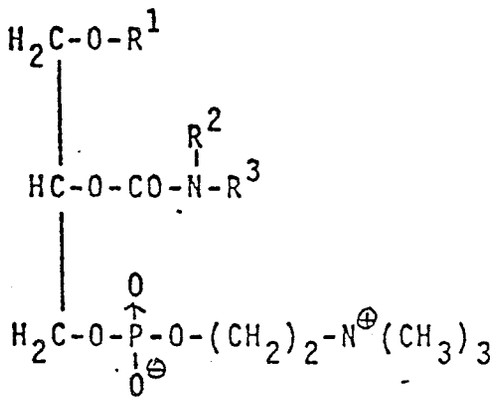
BAD ORIGINAL

Croydon Printing Company Ltd

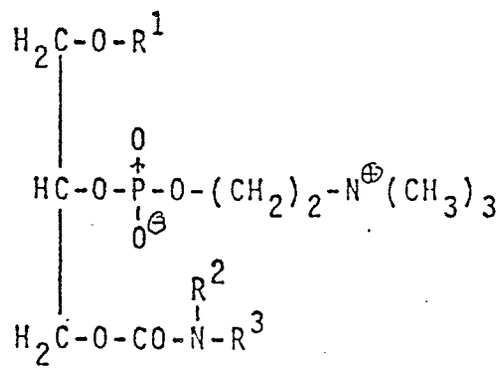
Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue O-Alkyl-O-carbamoyl-glycero-phosphocholine und Verfahren zu ihrer Herstellung.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen entsprechen den allgemeinen Formeln I oder II



I



II

worin R^1 einen geradkettigen, gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit 10-20 C-Atomen bedeutet, während R^2, R^3 gleich oder verschieden sein können und einen geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit 1-20 C-Atomen oder ein Wasserstoffatom bedeuten.

BAD ORIGINAL

Verbindungen gemäß der Erfindung sind beispielsweise:
1-0-Hexadecyl-2-0-methylcarbamoyl-glycero-3-phosphocholin,
2-0-Ethylcarbamoyl-1-0-hexadecyl-glycero-3-phosphocholin,
1-0-Hexadecyl-2-0-propylcarbamoyl-glycero-3-phosphocholin,
1-0-Hexadecyl-2-0-isopropylcarbamoyl-glycero-3-phosphocholin,
2-0-Butylcarbamoyl-1-0-hexadecyl-glycero-3-phosphocholin,
1-0-Hexadecyl-2-0-pentylcarbamoyl-glycero-3-phosphocholin,
1-0-Hexadecyl-2-0-hexylcarbamoyl-glycero-3-phosphocholin,
2-0-Methylcarbamoyl-1-0-octadecyl-glycero-3-phosphocholin,
2-0-Ethylcarbamoyl-1-0-octadecyl-glycero-3-phosphocholin,
1-0-Octadecyl-2-0-propylcarbamoyl-glycero-3-phosphocholin,
2-0-Isopropylcarbamoyl-1-0-octadecyl-glycero-3-phosphocholin,
2-0-Butylcarbamoyl-1-0-octadecyl-glycero-3-phosphocholin,
1-0-Octadecyl-2-0-pentylcarbamoyl-glycero-3-phosphocholin,
2-0-Hexylcarbamoyl-1-0-octadecyl-glycero-3-phosphocholin,
1-0-Hexadecyl-3-0-methylcarbamoyl-glycero-2-phosphocholin,
3-0-Ethylcarbamoyl-1-0-hexadecyl-glycero-2-phosphocholin,
1-0-Hexadecyl-3-0-propylcarbamoyl-glycero-2-phosphocholin,
1-0-Hexadecyl-3-0-isopropylcarbamoyl-glycero-2-phosphocholin,
3-0-Butylcarbamoyl-1-0-hexadecyl-glycero-2-phosphocholin,
1-0-Hexadecyl-3-0-pentylcarbamoyl-glycero-2-phosphocholin,
1-0-Hexadecyl-3-0-hexylcarbamoyl-glycero-2-phosphocholin,
3-0-Methylcarbamoyl-1-0-octadecyl-glycero-2-phosphocholin,
3-0-Ethylcarbamoyl-1-0-octadecyl-glycero-2-phosphocholin,
1-0-Octadecyl-3-0-propylcarbamoyl-glycero-2-phosphocholin,
3-0-Isopropylcarbamoyl-1-0-octadecyl-glycero-2-phosphocholin,
3-0-Butylcarbamoyl-1-0-octadecyl-glycero-2-phosphocholin.
1-0-Octadecyl-3-0-pentylcarbamoyl-glycero-2-phosphocholin,
3-0-Hexylcarbamoyl-1-0-octadecyl-glycero-2-phosphocholin,
3-0-Methylcarbamoyl-1-0-oleyl-glycero-2-phosphocholin,
3-0-Ethylcarbamoyl-1-0-linolyl-glycero-2-phosphocholin,
3-0-Dimethylcarbamoyl-1-0-octadecyl-glycero-2-phosphocholin,
3-0-Dimethylcarbamoyl-1-0-hexadecyl-glycero-2-phosphocholin,
2-0-Decylcarbamoyl-1-0-hexadecyl-glycero-3-phosphocholin,
1-0-Hexadecyl-2-0-undecylcarbamoyl-glycero-3-phosphocholin,
2-0-Dodecylcarbamoyl-1-0-hexadecyl-glycero-3-phosphocholin,
1-0-Hexadecyl-2-0-tetradecylcarbamoyl-glycero-3-phosphocholin,
1-0-Hexadecyl-2-0-hexadecylcarbamoyl-glycero-3-phosphocholin,

BAD ORIGINAL

1-0-Hexadecyl-2-0-octadecylcarbamoyl-glycero-3-phosphocholin,
2-0-Eicosylcarbamoyl-1-0-hexadecyl-glycero-3-phosphocholin,
2-0-Decylcarbamoyl-1-0-octadecyl-glycero-3-phosphocholin,
1-0-Octadecyl-2-0-undecylcarbamoyl-glycero-3-phosphocholin,
2-0-Dodecylcarbamoyl-1-0-octadecyl-glycero-3-phosphocholin,
1-0-Octadecyl-2-0-tetradecylcarbamoyl-glycero-3-phosphocholin,
2-0-Hexadecylcarbamoyl-1-0-octadecyl-glycero-3-phosphocholin,
1-0-Octadecyl-2-0-octadecylcarbamoyl-glycero-3-phosphocholin,
2-0-Eicosylcarbamoyl-1-0-octadecyl-glycero-3-phosphocholin,
3-0-Decylcarbamoyl-1-0-hexadecyl-glycero-2-phosphocholin,
1-0-Hexadecyl-3-0-undecylcarbamoyl-glycero-2-phosphocholin,
3-0-Dodecylcarbamoyl-1-0-hexadecyl-glycero-2-phosphocholin,
1-0-Hexadecyl-3-0-tetradecylcarbamoyl-glycero-2-phosphocholin,
1-0-Hexadecyl-3-0-hexadecylcarbamoyl-glycero-2-phosphocholin,
1-0-Hexadecyl-3-0-octadecylcarbamoyl-glycero-2-phosphocholin,
3-0-Hexadecylcarbamoyl-1-0-oleyl-glycero-2-phosphocholin,
3-0-Hexadecylcarbamoyl-1-0-linolyl-glycero-2-phosphocholin,
3-0-Hexadecylcarbamoyl-1-0-octadecyl-glycero-2-phosphocholin,
1-0-Octadecyl- -0-octadecylcarbamoyl-glycero-2-phosphocholin,
3-0-Eicosylcarbamoyl-1-0-octadecyl-glycero-2-phosphocholin.

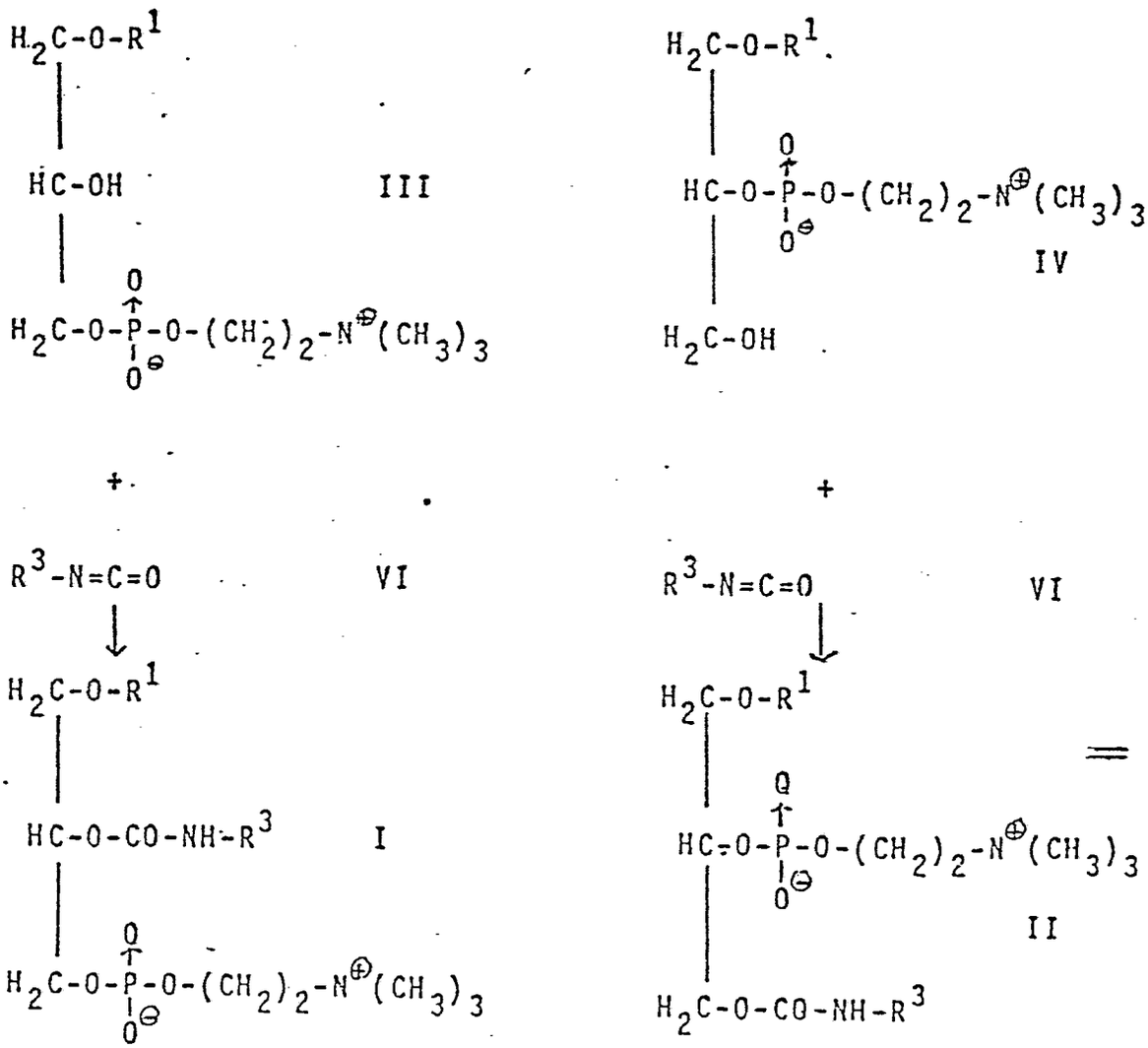
Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen wertvolle, pharmakologische Eigenschaften und sind daher zur Verwendung als Wirkstoff in Arzneimitteln geeignet.

Von den angeführten, erfindungsgemäßen Verbindungen werden Substanzen, wie z.B. 1-0-Hexadecyl-2-0-methylcarbamoyl-glycero-3-phosphocholin oder 2-0-Ethylcarbamoyl-1-0-hexadecyl-glycero-3-phosphocholin besonders bevorzugt, da sie eine sehr starke antihypertensive Wirkung sowie eine günstige Beeinflussung rheumatischer Krankheiten zeigen. Die genannten Verbindungen können daher zur Behandlung des Hochdrucks, verschiedener rheumatischer und einiger atherosklerotischer Krankheitsbilder am Menschen genutzt werden.

BAD ORIGINAL

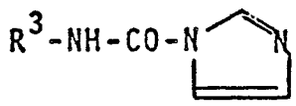
Daneben werden Verbindungen, wie z.B. 1-O-Hexadecyl-2-O-hexadecylcarbamoyl-glycero-3-phosphocholin oder 1-O-Hexadecyl-3-O-hexadecylcarbamoyl-glycero-2-phosphocholin bevorzugt, da sie gegenüber den bisher in der Liposomentechnik verwendeten,natürlichen oder synthetischen 1,2-Diacylglycero-3-phosphocholinen (z.B. DE-OS 27 12 031) deutliche Vorteile aufweisen, da sie im Gegensatz zu diesen Phospholipiden gegen Phospholipase A_2 beständig sind und damit eine bessere Vermittlung des eingeschlossenen Wirkstoffes an den Wirkungsort ermöglichen.

Die erfindungsgemäßen Substanzen werden durch Reaktion der Lysoverbindungen III bzw. IV, worin R^1 die in Anspruch 1 genannte Bedeutung hat, mit den entsprechenden Alkylisocyanaten der Formel VI hergestellt



Die Reaktion wird zweckmäßig in organischen aprotischen Lösungsmitteln, wie z.B. Chloroform, Aceton, Dimethylformamid bzw. deren Mischungen, gegebenenfalls unter Anwendung eines Katalysators, insbesondere einer Lewis-Base, wie z.B. Triethylamin, Pyridin, Dimethylaminopyridin, Dimethylformamid, bei Temperaturen zwischen 0° und $100^{o}C$, vorzugsweise bei 40°-$60^{o}C$, durchgeführt.

Die Isocyanate können auch in Form ihrer Imidazolide mit der allgemeinen Formel VII



VII

unter den obengenannten Bedingungen eingesetzt werden, da sich die Imidazolide wie freie Isocyanate verhalten (vergl. H.A.Staab und W.Rohr, in: Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie, S. 79, Weinheim 1967).

Als Ausgangsverbindungen III bzw. IV kommen z.B. in Frage:
1-O-Decyl-glycero-3-phosphocholin,
1-O-Undecyl-glycero-3-phosphocholin,
1-O-Dodecyl-glycero-3-phosphocholin,
1-O-Tridecyl-glycero-3-phosphocholin,
1-O-Tetradecyl-glycero-3-phosphocholin,
1-O-Pentadecyl-glycero-3-phosphocholin,
1-O-Hexadecyl-glycero-3-phosphocholin,
1-O-Heptadecyl-glycero-3-phosphocholin,
1-O-Octadecyl-glycero-3-phosphocholin,
1-O-Nonadecyl-glycero-3-phosphocholin,
1-O-Eicosyl-glycero-3-phosphocholin,
1-O-Decyl-glycero-2-phosphocholin,
1-O-Undecyl-glycero-2-phosphocholin,
1-O-Dodecyl-glycero-2-phosphocholin,
1-O-Tridecyl-glycero-2-phosphocholin,
1-O-Tetradecyl-glycero-2-phosphocholin,
1-O-Pentadecyl-glycero-2-phosphocholin,

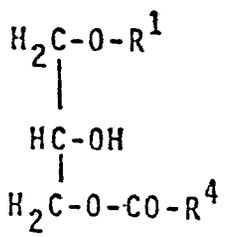
1-O-Hexadecyl-glycero-2-phosphocholin,
1-O-Heptadecyl-glycero-2-phosphocholin,
1-O-Octadecyl-glycero-2-phosphocholin,
1-O-Oleyl-glycero-2-phosphocholin,
1-O-Linolyl-glycero-2-phosphocholin,
1-O-Nonadecyl-glycero-2-phosphocholin,
1-O-Eicosyl-glycero-2-phosphocholin,

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

Als Ausgangsverbindungen VI kommen z.B. in Frage: Methylisocyanat, Ethylisocyanat, Propylisocyanat, Isopropylisocyanat, Butylisocyanat, Pentylisocyanat, Hexylisocyanat, Decylisocyanat, Undecylisocyanat, Dodedylisocyanat, Tridecylisocyanat, Tetradecylisocyanat, Pentadecylisocyanat, Hexadecylisocyanat, Octadecylisocyanat, Nonadecylisocyanat, Eicosylisocyanat.

Die als Ausgangsverbindungen eingesetzten 1-O-Alkyl-3-phosphocholine III sind entweder durch Organextraktion (z.B. M.Blank et al., Biochemical and Biophysical Research Communications 90 (4), 1194 ff (1979))zugänglich oder lassen sich nach den üblichen Verfahren, z.B. durch enzymatische Spaltung (Phospholipase A_2) oder milde alkalische Hydrolyse aus den entsprechenden 2-O-Acyl-1-O-alkyl-glycero-3-phosphocholinen synthetisieren.

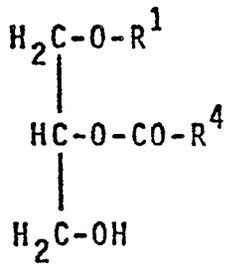
Die als Ausgangsverbindungen verwendeten 1-O-Alkyl-glycero-2-phosphocholine IV können durch milde alkalische Hydrolyse aus O-Acyl-O-alkyl-glycero-2-phosphocholinen erhalten werden, die sich aus Glycerinderivaten der Formel VIII



VIII

in der R^1 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, und R^4 einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1-6 C-Atomen bedeutet, nach bekannten Phosphorylierungsverfahren, wie z.B. durch Umsetzen mit ß-Bromethylphosphorsäuredichlorid in Gegenwart einer Base und nachfolgendes Behandeln mit Trimethylamin herstellen lassen (vergl. z.B. T.Muramatsu et al., Chemistry and Physics of Lipids 29, 121-127 (1981)).

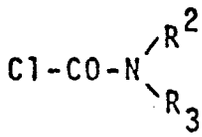
Die Glycerinderivate VIII sind ihrerseits aus 2,3-Epoxypropylethern durch Umsetzung mit den entsprechenden Säuren R^4COOH analog dem von U. Zeidler, Fette, Seifen, Anstrichmittel 83 (2), 57 (1981) für Esteralkohole beschriebenen Verfahren zugänglich. 2,3-Epoxyether erhält man aus Epichlorhydrinen und den entsprechenden Alkoholen R^1OH am besten durch Phasen-Transferkatalyse nach literaturbekannten Verfahren. Andererseits lassen sich Glycerinderivate VIII auch durch Isomerisierung aus den entsprechenden 2-O-Acylglycerinethern IX



IX

z.B. durch einfaches Erwärmen gewinnen. Die Synthese der 2-O-Acyl-glycerinether wird von K. Mangold, Angew. Chemie 91, 550-560 (1979) beschrieben.

Aus den genannten Lysoverbindungen IV lassen sich durch Umsetzung mit Dialkylcarbamidsäurehalogeniden, insbesondere mit Chloriden der Formel V



V

wie z.B.
N,N-Dimethylcarbamidsäurechlorid, N-Ethyl-N-methylcarbamidsäurechlorid, N,N-Diethylcarbamidsäurechlorid, N-Methyl-N-propylcarbamidsäurechlorid, N,N-Dipropylcarbamidsäurechlorid, in indifferenten organische Lösungsmitteln, wie z.B. Chloroform, sowie Lösungsmittelgemischen, gegebenenfalls unter Zusatz von üblichen Basen, wie z.B. tertiären Aminen, Metalloxiden, Metallcarbonaten, 1-O-Alkyl-3-O-dialkylcarbamoyl-glycero-2-phosphocholine herstellen.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen wird durch die folgenden Beispiele näher erläutert.
Da sich die Verbindungen aufgrund ihrer wachsartigen Konsistenz nicht durch Schmelzpunkte charakterisieren lassen, sind die jeweiligen IR-Daten sowie die Rf-Werte der Substanzen angegeben.
Die IR-Spektren wurden mit dem Gerät Perkin-Elmer 257 aufgenommen, wobei die Substanzen als Chloroformlösungen vermessen wurden.
Dünnschichchromatographie: Kieselgel 60F-254, Fa. Merck, Laufmittel: Chloroform/Methanol/Wasser = 65/25/4 (V/V/V)

Beispiel 1

1-O-Hexadecyl-2-O-methylcarbamoyl-glycero-3-phosphocholin.
Eine Mischung aus 50 mg 1-O-Hexadecyl-glycero-3-phosphocholin, 24mg Methylisocyanat, 5ml absol. Chloroform und 0,1ml Dimethylformamid wird bei 40-60°C gerührt, bis das Lysophospholipid dünnschichtchromatographisch nicht mehr nachweisbar ist (Rf: 0,23). Die Lösungsmittel und überschüssiges Alkylisocyanat werden im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel/Chloroform/Methanol/Wasser) gereinigt.
Ausbeute: 41 mg, Rf: 0,26, IR: 1715 cm^{-1}

Analog dieser Vorschrift werden hergestellt:

Beispiel 2

2-O-Ethylcarbamoyl-1-O-hexadecyl-glycero-3-phosphocholin
aus 50mg 1-O-Hexadecyl-glycero-3-phosphocholin
28mg Ethylisocyanat
in 5ml Chloroform und 0,1 ml Dimethylformamid.
Ausbeute: 47mg, Rf: 0,30, IR: 1710 cm^{-1}

Beispiel 3

1-O-Hexadecyl-2-O-propylcarbamoyl-glycero-3-phosphocholin
aus 50mg 1-O-Hexadecyl-glycero-3-phosphocholin
34mg Propylisocyanat
in 5ml Chloroform und 0,1ml Dimethylformamid.
Ausbeute: 38mg, Rf: 0,34, IR: 1715 cm^{-1}

Beispiel 4

1-O-Hexadecyl-2-O-isopropylcarbamoyl-glycero-3-phosphocholin
aus 50mg 1-O-Hexadecyl-glycero-3-phosphocholin
34mg Isopropylisocyanat
in 5ml Chloroform und 0,1ml Dimethylformamid.
Ausbeute: 35mg, Rf: 0,35, IR: 1716 cm^{-1}

Beispiel 5

2-O-Butylcarbamoyl-1-O-hexadecyl-glycero-3-phosphocholin
aus 50mg 1-O-Hexadecyl-glycero-3-phosphocholin
40mg Butylisocyanat
in 5ml Chloroform und 0,1ml Dimethylformamid.
Ausbeute: 40mg, Rf: 0,37, IR: 1712 cm^{-1}

Analog den Beispielen 1-5 werden hergestellt:
1-O-Hexadecyl-2-O-pentylcarbamoyl-glycero-3-phosphocholin,
1-O-Hexadecyl-2-O-hexylcarbamoyl-glycero-3-phosphocholin,
2-O-Methylcarbamoyl-1-O-octadecyl-glycero-3-phosphocholin,
2-O-Ethylcarbamoyl-1-O-octadecyl-glycero-3-phosphocholin,
1-O-Octadecyl-2-O-propylcarbamoyl-glycero-3-phosphocholin,
2-O-Isopropylcarbamoyl-1-O-octadecyl-glycero-3-phosphocholin,
2-O-Butylcarbamoyl-1-O-octadecyl-glycero-3-phosphocholin,
1-O-Octadecyl-2-O-pentylcarbamoyl-glycero-3-phosphocholin,
2-O-Hexylcarbamoyl-1-O-octadecyl-glycero-3-phosphocholin.

Beispiel 6

1-O-Hexadecyl-3-O-methylcarbamoyl-glycero-2-phosphocholin.
Eine Mischung aus 50mg 1-O-Hexadecyl-glycero-2-phosphocholin, 24mg Methylisocyanat, 5ml absol. Chloroform und 0,1ml Dimethylformamid wird bei 40-60°C gerührt, bis das Lysophospholipid dünnschichtchromatographisch nicht mehr nachweisbar ist (Rf: 0,23). Die Lösungsmittel und überschüssiges Methylisocyanat werden im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel/Chloroform/Methanol/Wasser) gereinigt.
Ausbeute: 45 mg, Rf: 0,26, IR: 1712 cm^{-1}

Analog dieser Vorschrift werden hergestellt:

Beispiel 7

3-O-Ethylcarbamoyl-1-O-hexadecyl-glycero-2-phosphocholin
aus 50mg 1-O-Hexadecyl-glycero-2-phosphocholin
28mg Ethylisocyanat
in 5 ml Chloroform und 0,1 ml Dimethylformamid.
Ausbeute: 49 mg, Rf: 0,30, IR: 1715 cm^{-1}

Beispiel 8

1-O-Hexadecyl-3-O-propylcarbamoyl-glycero-2-phosphocholin
aus 50mg 1-O-Hexadecyl-glycero-2-phosphocholin
34mg Propylisocyanat
in 5 ml Chloroform und 0,1 ml Dimethylformamid.
Ausbeute: 40 mg, Rf: 0,33, IR: 1710 cm^{-1}

Beispiel 9

1-O-Hexadecyl-3-O-isopropylcarbamoyl-glycero-2-phosphocholin
aus 50mg 1-O-Hexadecyl-glycero-2-phosphocholin
34mg Isopropylisocyanat
in 5ml Chloroform und 0,1ml Dimethylformamaid.
Ausbeute: 30 mg, Rf: 0,34, IR: 1715 cm^{-1}

Beispiel 10

3-O-Butylcarbamoyl-1-O-hexadecyl-glycero-2-phosphocholin
aus 50mg 1-O-Hexadecyl-glycero-2-phosphocholin
40mg Butylisocyanat
in 5ml Chloroform und 0,1ml Dimethylformamid.
Ausbeute: 35mg, Rf: 0,37, IR: 1710 cm^{-1}

Beispiel 11

3-O-Methylcarbamoyl-1-O-octadecyl-glycero-2-phosphocholin
aus 50mg 1-O-Octadecyl-glycero-2-phosphocholin
24mg Methylisocyanat
in 5ml Chloroform und 0,1 ml Dimethylformamid.
Ausbeute: 40mg, Rf: 0,27, IR: 1715 cm^{-1}

Beispiel 12

3-O-Ethylcarbamoyl-1-O-octadecyl-glycero-2-phosphocholin
aus 50mg 1-O-Octadecyl-glycero-2-phosphocholin
28mg Ethylisocyanat
in 5ml Chloroform und 0,1ml Dimethylformamid.
Ausbeute: 45mg, Rf: 0,30, IR: 1712 cm^{-1}

Beispiel 13

1-O-Octadecyl-3-O-propylcarbamoyl-glycero-2-phosphocholin
aus 50mg 1-O-Octadecyl-glycero-2-phosphocholin
34mg Propylisocyanat
in 5ml Chloroform und 0,1ml Dimethylformamid.
Ausbeute: 35mg, Rf: 0,34, IR: 1715 cm^{-1}

Beispiel 14

3-O-Isopropylcarbamoyl-1-O-octadecyl-glycero-2-phosphocholin
aus 50mg 1-O-Octadecyl-glycero-2-phosphocholin
34mg Isopropylisocyanat
in 5ml Chloroform und 0,1ml Dimethylformamaid.
Ausbeute: 32 mg, Rf: 0,34, IR: 1715 cm^{-1}

Beispiel 15

3-O-Butylcarbamoyl-3-O-octadecyl-glycero-2-phosphocholin
aus 50mg 1-O-Octadecyl-glycero-2-phosphocholin
40mg Butylisocyanat
in 5ml Chloroform und 0,1ml Dimethylformamid.
Ausbeute: 38 mg, Rf: 0,38, IR: 1712 cm^{-1}

Beispiel 16

3-O-Dimethylcarbamoyl-1-O-octadecyl-glycero-2-phosphocholin.
Eine Mischung aus 50mg 1-O-Octadecyl-glycero-2-phosphocholin, 20ml Dimethylcarbamidsäurechlorid und 55mg Silbercarbonat in 5ml Chloroform wird 24 Stunden bei 50°C gerührt, das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel//Chloroform/Methanol/Wasser) gereinigt.
Ausbeute: 35mg, Rf: 0,47

Analog dieser Vorschrift wird hergestellt:

Beispiel 17

3-O-Dimethylcarbamoyl-1-O-hexadecyl-glycero-2-phosphocholin.
aus 50mg 1-O-Hexadecyl-glycero-2-phosphocholin
21mg Dimethylcarbamidsäurechlorid
55mg Ag_2CO_3
in 5ml Chloroform.
Ausbeute: 40mg, Rf: 0,46

Analog den Beispielen 6-15 werden hergestellt:
1-O-Hexadecyl-3-O-pentylcarbamoyl-glycero-2-phosphocholin,
1-O-Hexadecyl-3-O-hexylcarbamoyl-glycero-2-phosphocholin,
1-O-Octadecyl-3-O-pentylcarbamoyl-glycero-2-phosphocholin,
3-O-Hexylcarbamoyl-1-O-octadecyl-glycero-2-phosphocholin,
1-O-Linolyl-3-O-methylcarbamoyl-glycero-2-phosphocholin,
3-O-Ethylcarbamoyl-1-O-linolyl-glycero-2-phosphocholin,
1-O-Linolyl-3-O-propylcarbamoyl-glycero-2-phosphocholin,
3-O-Butylcarbamoyl-1-O-linolyl-glycero-2-phosphocholin,
1-O-Linolyl-3-O-pentylcarbamoyl-glycero-2-phosphocholin,
3-O-Hexylcarbamoyl-1-O-linolyl-glycero-2-phosphocholin,

3-O-Methylcarbamoyl-1-O-oleyl-glycero-2-phosphocholin,
3-O-Ethylcarbamoyl-1-O-oleyl-glycero-2-phosphocholin,
1-O-Oleyl-3-O-propylcarbamoyl-glycero-2-phosphocholin,
3-O-Butylcarbamoyl-1-O-oleyl-glycero-2-phosphocholin,
1-O-Oleyl-3-O-pentylcarbamoyl-glycero-2-phosphocholin,
3-O-Hexylcarbamoyl-1-O-oleyl-glycero-2-phosphocholin.

Beispiel 18

1-O-Hexadecyl-2-O-hexadecylcarbamoyl-glycero-3-phosphocholin.

Eine Mischung aus 50mg 1-O-Hexadecyl-glycero-3-phosphocholin, 107mg Hexadecylisocyanat, 5ml Chloroform und 0,1ml Dimethylformamid wird bei 60°C gerührt (48 Stunden). Das überschüssige Alkylisocyanat wird durch Zugabe von wenig Wasser hydrolysiert und die Mischung im Vakuum weitgehend eingeengt. Der Rückstand wird durch präparative Dünnschichtchromatographie (Kieselgel/Chloroform/Methanol/Wasser = 65/25/4) gereinigt.

Ausbeute: 45mg, Rf: 0,5, IR: 1710 cm^{-1}

Analog werden hergestellt:

1-O-Hexadecyl-2-O-octadecylcarbamoyl-glycero-3-phosphocholin,
2-O-Hexadecylcarbamoyl-1-O-octadecyl-glycero-3-phosphocholin,
1-O-Octadecyl-2-O-octadecylcarbamoyl-glycero-3-phosphocholin,
2-O-Decylcarbamoyl-1-O-hexadecyl-glycero-3-phosphocholin,
1-O-Hexadecyl-2-O-undecylcarbamoyl-glycero-3-phosphocholin,
2-O-Dodecylcarbamoyl-1-O-hexadecyl-glycero-3-phosphocholin,
1-O-Hexadecyl-2-O-tetradecylcarbamoyl-glycero-3-phosphocholin,
2-O-Eicosylcarbamoyl-1-O-hexadecyl-glycero-3-phosphocholin,
2-O-Decylcarbamoyl-1-O-octadecyl-glycero-3-phosphocholin,
1-O-Octadecyl-2-O-undecylcarbamoyl-glycero-3-phosphocholin,
2-O-Dodecylcarbamoyl-1-O-octadecyl-glycero-3-phosphocholin,
1-O-Octadecyl-2-O-tetradecylcarbamoyl-glycero-3-phosphocholin,
2-O-Eicosylcarbamoyl-1-O-octadecyl-glycero-3-phosphocholin.

Beispiel 19

1-0-Hexadecyl-3-0-hexadecylcarbamoyl-glycero-2-phosphocholin.
Eine Mischung aus 50mg 1-0-Hexadecyl-glycero-2-phosphocholin, 107mg Hexadecylisocyanat, 5ml Chloroform und 0,1ml Dimethylformamid wird bei 60°C gerührt (48 Stunden). Das überschüssige Alkylisocyanat wird durch Zugabe von wenig Wasser hydrolysiert und die Mischung im Vakuum weitgehend eingeengt. Der Rückstand wird durch präparative Dünnschichtchromatographie (Kieselgel/Chloroform/Methanol/Wasser = 65/25/4) gereinigt.
Ausbeute: 52 mg, Rf: 0,5, IR: 1712 cm^{-1}

Analog dieser Vorschrift werden hergestellt:

Beispiel 20

1-0-Hexadecyl-3-0-octadecylcarbamoyl-glycero-2-phosphocholin.
aus 50mg 1-0-Hexadecyl-glycero-2-phosphocholin
120mg Octadecylisocyanat
in 5ml Chloroform und 0,1ml Dimethylformamid.
Ausbeute: 61mg, Rf: 0,5, IR: 1715cm^{-1}

Beispiel 21

3-0-Hexadecylcarbamoyl-1-0-octadecyl-glycero-2-phosphocholin
aus 50mg 1-0-Octadecyl-glycero-2-phosphocholin
100mg Hexadecylisocyanat
in 5ml Chloroform und 0,1ml Dimethylformamid.
Ausbeute: 48mg, Rf: 0,51, IR: 1710 cm^{-1}

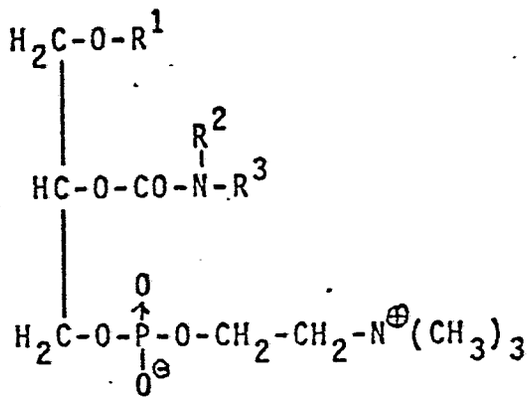
Beispiel 22

1-0-Octadecyl-3-0-octadecylcarbamoyl-glycero-2-phosphocholin
aus 50mg 1-0-Octadecyl-glycero-2-phosphocholin
120 mg Octadecylisocyanat
in 5ml Chloroform und 0,1ml Dimethylformamid.
Ausbeute: 54mg, Rf: 0,52, IR: 1712 cm^{-1}

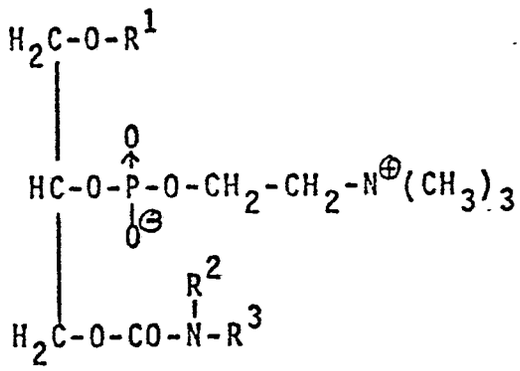
Analog den Beispielen 19-22 werden hergestellt:
3-O-Decylcarbamoyl-1-O-hexadecyl-glycero-2-phosphocholin,
1-O-Hexadecyl-3-O-undecylcarbamoyl-glycero-2-phosphocholin,
3-O-Dodecylcarbamoyl-1-O-hexadecyl-glycero-2-phosphocholin,
1-O-Hexadecyl-3-O-tetradecylcarbamoyl-glycero-2-phosphocholin,
3-O-Eicosylcarbamoyl-1-O-hexadecyl-glycero-2-phosphocholin,
1-O-Decylcarbamoyl-3-O-octadecyl-glycero-2-phosphocholin,
1-O-Octadecyl-3-O-undecylcarbamoyl-glycero-2-phosphocholin,
3-O-Dodecylcarbamoyl-1-O-octadecyl-glycero-2-phosphocholin,
1-O-Octadecyl-3-O-tetradecylcarbamoyl-glycero-2-phosphocholin,
3-O-Eicosylcarbamoyl-1-O-octadecyl-glycero-2-phosphocholin,
3-O-Hexadecylcarbamoyl-1-O-oleyl-glycero-2-phosphocholin,
3-O-Hexadecylcarbamoyl-1-O-linolyl-2-phosphocholin,

1 Patentansprüche

1. O-Alkyl-O-carbamoyl-glycero-phosphocholine der allgemeinen Formeln I oder II



I



II

worin
R^1 einen geradkettigen, gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit 10-20 C-Atomen bedeutet,
R^2, R^3 gleich oder verschieden sein können und einen geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit 1-20 C-Atomen oder ein Wasserstoffatom bedeuten.

2. 1-O-Alkyl-2-O-carbamoyl-glycero-3-phosphocholine der allgemeinen Formel I, worin R^1 einen geradkettigen, gesättigten Kohlenwasserstoffrest mit 10-20 C-Atomen, R^2 ein Wasserstoffatom und R^3 einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1-~~10~~ 4 C-Atomen bedeuten.

3. 1-O-Alkyl-2-O-carbamoyl-glycero-3-phosphocholine gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß R^1 ein geradkettiger, gesättigter Kohlenwasserstoffrest mit 16, 18 oder 20 C-Atomen ist, während R^2 ein Wasserstoffatom und R^3 einen Methyl-, Ethyl- oder Isopropylrest bedeuten.

4. 1-O-Alkyl-3-O-carbamoyl-glycero-2-phosphocholine der allgemeinen Formel II, worin R^1 ein geradkettiger, gesättigter oder ungesättigter Kohlenwasserstoffrest mit 10-20 C-Atomen ist, während R^2, R^3 gleich oder verschieden sein können und einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1-6 C-Atomen oder ein Wasserstoffatom bedeuten.

5. 1-O-Alkyl-3-O-carbamoyl-glycero-2-phosphocholine gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß R^1 ein geradkettiger, gesättigter Kohlenwasserstoffrest mit 16, 18 oder 20 C-Atomen ist, während R^2, R^3 gleich oder verschieden sein können und einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1-3 C-Atomen oder ein Wasserstoffatom bedeuten.

6. 1-O-Alkyl-3-O-carbamoyl-glycero-2-phosphocholine gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichet, daß R^1 ein einfach bzw. zweifach olefinisch ungesättigter, geradkettiger Kohlenwasserstoffrest mit 16, 18 oder 20 C-Atomen ist, während R^2, R^3 gleich oder verschieden sein können und einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1-3 C-Atomen oder ein Wasserstoffatom bedeuten.

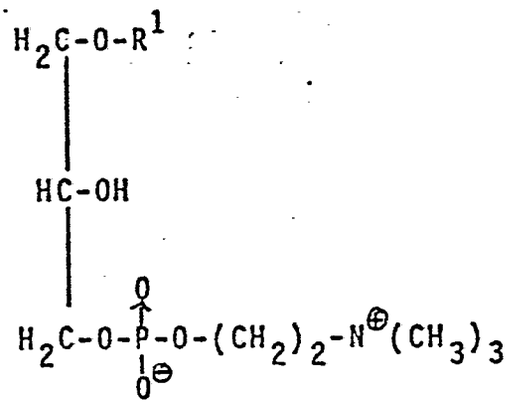
7. 1-O-Alkyl-2-O-carbamoyl-glycero-3-phosphocholine der allgemeinen Formel I, worin R^1 einen geradkettigen, gesättigten Kohlenwasserstoffrest mit 10-20 C-Atomen, R^2 ein Wasserstoffatom und R^3 einen geradkettigen, gesättigten Kohlenwasserstoffrest mit 10-20 C-Atomen bedeuten, wobei R^1 und R^3 gleich oder verschieden sein können.

8. 1-O-Alkyl-2-O-carbamoyl-glycero-3-phosphocholine gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichet, daß R^1 und R^3 einen geradkettigen, gesättigten Kohlenwasserstoffrest mit 16 oder 18 C-Atomen bedeuten, wobei R^1 und R^3 gleich oder verschieden sein können.

9. 1-O-Alkyl-3-O-carbamoyl-glycero-2-phosphocholine der allgemeinen Formel II, worin R^1 ein geradkettiger, gesättigter oder ungesättiger Kohlenwasserstoffrest mit 10-20 C-Atomen, R^2 ein Wasserstoffatom und R^3 einen geradkettigen, gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit 10-20 C-Atomen bedeuten, wobei R^1 und R^3 gleich oder verschieden sein können.

10. 1-O-Alkyl-3-O-carbamoyl-glycero-2-phosphocholine gemäß Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß R^1 und R^3 einen geradkettigen, gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit 16 oder 18 C-Atomen bedeuten, wobei R^1 und R^3 gleich oder verschieden sein können.

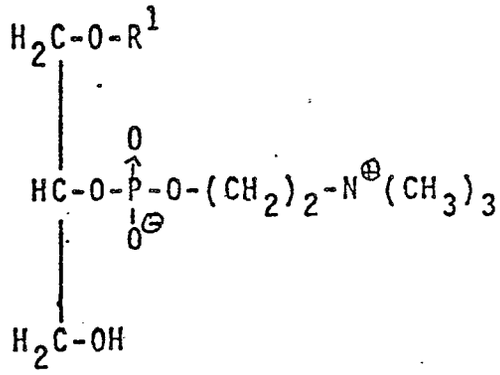
11. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1,2,3,7 und 8, dadurch gekennzeichnet, daß man Lysoverbindungen der allgemeinen Formel III



III

in der R^1 die in Formel I angegebene Bedeutung besitzt, in einem aprotischen organischen Lösungsmittel, gegebenenfalls unter Zusatz einer Lewis-Base als Katalysator mit dem entsprechenden Alkylisocyanat oder dessen Imidazolid umsetzt.

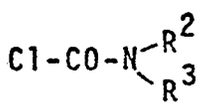
12. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel II gemäß den Ansprüchen 1, 4, 5, 6, 9 und 10, dadurch gekennzeichnet, daß man Lysoverbindungen der allgemeinen Formel IV



IV

in der R^1 die in Formel II angegebene Bedeutung besitzt, in einem aprotischen organischen Lösungsmittel, gegebenenfalls unter Zusatz einer Lewis-Base als Katalysator mit dem entsprechenden Alkylisocyanat oder dessen Imidazolid umsetzt.

13. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel II gemäß den Ansprüchen 1,4,5 und 6, dadurch gekennzeichnet, daß man Lysoverbindungen der Formel IV in einem indifferenten, organischen Lösungsmittel, gegebenenfalls unter Zusatz eines Säureakzeptors, mit den entsprechenden Carbamidsäurechloriden der Formel V umsetzt,



V

in der R^2 und R^3 die in Formel II angegebenen Bedeutungen besitzen.

Europäisches Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung: 0072936

EP 82 10 6875.6

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int Cl.³)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	betrifft Anspruch	
X	Chemical Abstracts Band 93, Nr. 3, 21. Juli 1980 Columbus, Ohio, USA H. KODAMA et al. "Lysolecithin-type coumpounds" Seite 653, Spalte 2, Abstract Nr. 25917n & JP - A - 8002636 --	1	C 07 F 9/10
A,P	EP - A1 - 0 035 375 (TAKEDA YA KUHIN KOGYO KABUSHIKI KAISHA) * Ansprüche 1, 14 * ----	1,11, 12	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.³) C 07 F 9/10

KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE

- X: von besonderer Bedeutung allein betrachtet
- Y: von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie
- A: technologischer Hintergrund
- O: nichtschriftliche Offenbarung
- P: Zwischenliteratur
- T: der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze
- E: älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- D: in der Anmeldung angeführtes Dokument
- L: aus andern Gründen angeführtes Dokument
- &: Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument

X Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.

Recherchenort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer
Berlin	22-11-1982	KAPTEYN

EPA form 1503.1 06.78