



SUOMI-FINLAND
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLAGGNINGSSKRIFT

84832

C (45) Patentti julkaisutty
Patent- och registerstyrelsen 07 01 1988

(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5

C 07F 9/10

(21) Patenttihakemus - Patentansöknings	873365
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	03.08.87
(24) Alkuperä - Löpdag	04.12.86
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	03.08.87
(44) Nähtävöksiannon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	15.10.91
(86) Kv. hakemus - Int. ansökan	EP86/00707
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	

04.12.85 DE 3542894 P

28.02.86 DE 3606633 P

(71) Hakija - Sökande

1. Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften e.V., Bunsenstrasse 10,
Göttingen, BRD, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Eibl, Hansjörg, Steinweg 51, Bovenden, BRD, (DE)

(74) Asiamies - Ombud: Berggren Oy Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

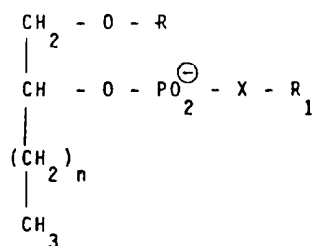
Menetelmä uusien fosfoyhdisteiden valmistamiseksi
Förfarande för framställning av nya fosfo-föreningar

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

DD C 138214 (C 07F 9/09), EP A 61872 (C 07F 9/09), EP A 121088 (C 07F 9/09)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö kohdistuu sytostaattisesti vaikuttaviin yhdisteisiin, joilla on kaava I

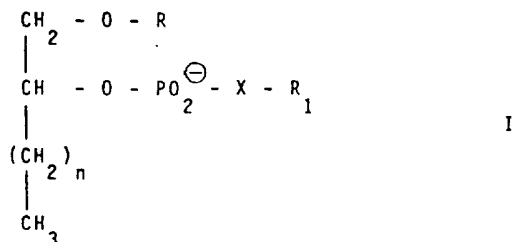


jossa

R tarkoittaa tyydyttynyttä tai tyydyttymätöntä hiilivetyjäännöstä, jossa on 12-14 C-atomia, ja joka voi myös olla substituotunut halogeenilla, X on happiatomi, NH tai NR₂, n tarkoittaa kokonaislukua 0-10, R₁ on C₁₋₈-alkyyliryhmä tai R₁ esittää C₁₋₈-alkyyliryhmää, joka on tyydyttymätön ja/tai substituotunut halogeenilla, aminolla, C₁₋₆-alkyyliaminolla, di-C₁₋₆-alkyyliaminolla, tri-C₁₋₆-alkyyliaminolla, hydroksilla, karboksilla, C₃₋₈-sykloalkyylillä tai fenyyllillä, ja jossa kaavassa R₁ voi tämän lisäksi

tarkoittaa 2-tert.-butyylifoksikarbonyyliaminoetyyliä, 2-tert.-butyylifoksikarbonyylietyyliä, 2,3-isopropylideeni-dioksi-propyyli-(1)-ryhmää, 2,3-dibentsyylifoksipropyyli-(1)-ryhmää, 1,3-dibentsyylifoksipropyyli-(2)-ryhmää tai N-C₁₋₆-alkyyliamino-C₂₋₆-alkyylia, kun X on happiatomi, ja jossa kaavassa R₁ voi tarkoittaa lisäksi myös 2,3-dihydroksipropyyli-(1)-ryhmää, kun X on NH-ryhmä, ja R₁ esittää 2,3-dihydroksipropyyli-(1)-ryhmää, C₁₋₈-alkyyliryhmää tai C₂₋₈-alkyyliryhmää, joka on tyydyttymätön ja/tai substituotunut halogeenilla, aminolla, C₁₋₆-alkyyliaminolla, di-C₁₋₆-alkyyliaminolla, tri-C₁₋₆-alkyyliaminolla, hydroksilla, karboksilla, C₃₋₈-sykloalkyylillä tai fenyyllillä, sekä näiden yhdisteiden fysiologisesti siedettäviin suoloihin ja menetelmään niiden valmistamiseksi.

Uppfinningen avser cytostatiskt aktiva föreningar med formeln I



i vilken

R betecknar en omättad eller mättad kolväterest med 12-14 C-atomer, och som dessutom kan vara substituerad med halogen, X är en syreatom, NH eller NR_2 , n betecknar heltalet 0-10, R_1 är en C_1 - C_8 -alkylgrupp eller R_1 betecknar en C_2 - C_8 -alkylgrupp, som är omättad eller substituerad med halogen, amino, C_1 - C_6 -alkylamino, di- C_1 - C_6 -alkylamino, tri- C_1 - C_6 -alkylamino, hydroxi, karboxi, C_3 - C_8 -cykloalkyl eller fenyli och i vilken formel R_1 därutöver kan beteckna 2-tert.-butyloxi-karbonylaminoetyl, 2-tert.-butyloxikarbonyletyl, en 2,3-isopropylidendioxipropyl-(1)-grupp, 2,3-dibensyloxi-propyl-(1)-grupp, 1,3-dibensyloxi-propyl-(2)-grupp eller NC_1 - C_6 -alkyl-amino- C_2 - C_6 -alkyl, då X är en syreatom, och i vilken formel R_1 kan dessutom beteckna en 2,3-dihydrodixipropyl-(1)-grupp, där X är en NH-grupp, och R_2

betecknar 2,3-dihydroksipropyl-(1)-grupp, C_1 - C_8 -alkylgrupp eller C_2 - C_8 -alkylgrupp som är omättad och/eller substituerad med halogen, amino, C_1 - C_6 -alkylamino, di- C_1 - C_6 -alkylamino, tri- C_1 - C_6 -alkylamino, hydroxi, karboxi, C_3 - C_8 -cykloalkyl eller fenyli, samt fysiologiskt acceptabla salter av dessa föreningar och ett förfarande för framställningen därav.

Menetelmä uusien fosfoyhdisteiden valmistamiseksi

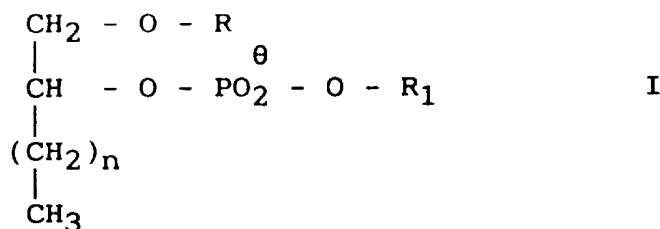
Keksintö kohdistuu analogiamenetelmään uusien fosfoyhdisteiden valmistamiseksi, jotka yhdisteet sopivat erityisesti kasvainten käsittelyyn.

On tunnettua, ettei toistaiseksi käytettävissä ole kaikissa suhteissa tyydyttävää lääkeainetta kasvaimien, erityisesti pahanlaatuisten kasvaimien, käsittelyä varten. Esimerkiksi potilailla, jotka kärsivät etäispesäkkeistä muodostavista kasvaimista, esiintyvien ihometastaasien käsittelyyn voidaan tällä hetkellä käyttää ainoastaan 5-fluoriurasiilia. Muista sytostaateista ei ole toistaiseksi saatu kehitetyksi tällaiseen sovellutukseen sopivia, kliinisesti käyttökelpoisia muotoja. Toisaalta, kliinisesti ajatellen tämänkaltaisen lievittävä hoitomuoto olisi erityisen toivottava, koska vaihtoehtoiset käsittelytavat, kuten kirurgiset toimenpiteet, sädehoito ja systeeminen kemoterapia, ovat suhteellisen aggressiivisia. Lisäksi potilaiden, joihin voitaisiin mahdollisesti soveltaa tällaista paikallista käsittelyä, lukumäärä on huomattava. Esimerkiksi rintasyöpäpotilaiden, joilla esiintyy myös iho-oireita, osuus on noin 25-35 %.

Paikalliseen käsittelyyn käyttökelpoiselle vaikutusaineelle asetettuja vaatimuksia ovat soveltuvuus iholla käytettäväksi, kasvaimen kohdistuva sytotoksinen vaikutus sekä kyky tunkeutua riittävän syvälle ihoon.

Näin ollen keksinnön ensisijaisena tavoitteena on saada aikaan uusia yhdisteitä ja lääkeaineita, joita voidaan käyttää kasvaimien paikalliseen käsittelyyn. Keksinnön muuna tavoitteena on lisäksi saada aikaan yleisesti muunkinlaisiin sovellutuksiin käyttökelpoisia yhdisteitä ja lääkeaineita, joissa kasvaimia vastaan kohdistuva hyvä vaikutus

on saatu yhdistetyksi vähäiseen toksisuuteen, ja joita voidaan näin ollen käyttää yleisesti kasvaimien käsittelyyn. Nämä tavoitteet saavutetaan keksinnön mukaisesti patenttivaatimuksen 1 mukaisella menetelmällä, jolla valmistettavilla yhdisteillä on yleinen kaava I.



Kaava I kattaa myös mahdolliset enantiomeerit ja diastereomeerit. Mikäli nämä yhdisteet ovat rasemaatteja, ne voidaan erottaa optisesti aktiivisiksi isomeereiksi sinänsä tunnetulla tavalla, esimerkiksi optisesti aktiivisen hapon avulla. Yhdisteiden valmistamiseen käytetään kuitenkin mielellään alusta pitäen enantiomeerisia tai mahdollisesti diastereomeerisia lähtöaineita, jolloin lopputuotteena saadaan vastaavaa puhdasta, optisesti aktiivista tai diastereomeerista yhdistettä, vastaavasti.

Keksinnön puitteissa R on mielellään alkyyliryhmä, jonka ketju on esitetyn pituinen, ja joka on sitoutunut glykolijäännöksen happiatomiin ketjun päässä sijaitsevan C-atomin tai alkyyliketjun sisällä sijaitsevan C-atomin välityksellä (esimerkiksi asemassa 2 tai 3 sijaitsevan C-atomin tai jonkin muun sisemmän C-atomin välityksellä). Tämä alkyyliketju voi olla suoraketjuinen tai haaroittunut. Alkyyliketju R voi sisältää yhden, kaksi tai kolme hiiliatomien välistä kaksois- tai kolmoissidosta, joita voi olla läsnä ketjussa samanaikaisesti, ja/tai se voi käsittää halogeenisubstituentteja. Halogeeniatomeina tulevat kyseeseen fluori, kloori tai bromi. Ketjussa R voi olla läsnä yhdestä kolmeen tällaista halogeeniatomia, jotka voivat sijaita jäännöksen R yhdessä C-atomissa tai eri C-atomeissa.

Tyydyttyneiden suoraketjuisten alkyylijäännösten ohella edullisia ovat ryhmät, joiden molekyylissä on läsnä yksi tai kaksi hiiliatomien välistä kaksoissidosta. Erityisen edullisia ovat substituentit R, jotka sisältävät 14-20, mielellään 15-20, erityisesti 16-20, C-atomia käsittävän alkyylijäännöksen tai vastaavan alkenyylijäännöksen, jossa on 14-20, mielellään 15-20, erityisesti 16-20, hiiliatomia.

Esimerkkeinä halogeenilla substituoituneista jäännöksistä R mainittakoon: klooriheksadekyyli, bromiheksadekyyli, fluoriheksadekyyli, 9,10-dibromioktadekyyli, 2,3-dibromioktadekyyli, 15,16-dibromiheksadekyyli ja bromitetradekyyli.

Esimerkkeinä tyydyttymättömistä jäännöksistä R mainittakoon: 9-oktadekenyylijäännös (oleyylialkoholijäännös), 15-heksadekenyylijäännös ja 9,12-oktadekdienyylijäännös (linoleyylijäännös).

Mikäli ryhmässä on läsnä useampia kuin yksi kaksois- tai kolmoissidos, niin ne ovat konjugoituneet. Esimerkkeinä tyydyttyneistä ja substituoitumattomista jäännöksistä R mainittakoon: tetradekyylijäännös, heksadekyylijäännös ja oktadekyylijäännös.

Mikäli R_1 tarkoittaa substituoitumatonta alkyyliryhmää, niin se muodostuu 1-5 hiiliatomista. Mikäli R_1 tarkoittaa tyydyttymätöntä alkyyliryhmää, niin se muodostuu erityisesti 3-5 hiiliatomista, jolloin tyydyttymättömän sidoksen ja hapen välissä on oltava vähintään yksi yksinkertainen C-C-sidos. Kysymyksessä on tällöin erityisesti C_3 - C_5 -alkenyyliryhmä. Esimerkkeinä mainittakoon allyyli, butenyyli ja pentenyyli.

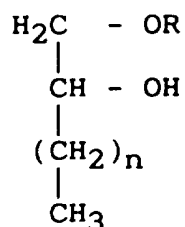
Mikäli R_1 on substituoitu, niin kyseessä ovat tällöin erityisesti suoraketjuiset alkyyli- tai alkenyylijäännökset, missä tapauksessa R_1 muodostuu mielellään 2-6 C-atomista ja mainitut substituentit sijaitsevat alkyyli- tai alkenyy-

liryhmässä R_1 mielellään ω -asemassa; kysymyksessä on esimerkiksi etyyli- tai suora propyylijäännös, jossa yksi mainituista substituentaista sijaitsee ω -asemassa (eli 2-asemassa etyylin tapauksessa ja 3-asemassa propyylin tapauksessa). Ryhmän R^1 substituentaista edullisimpia on trimetyyliaminyrhmä. Tässä erityisen edullisessa suoritusmuodossa kaavan I mukaiset yhdisteet ovat fosfatidyylikoliinijohdannaisia.

2,3-dihydroksi-propyyli-(1)-ryhmän kohdalla kysymyksessä on erityisesti sn-1,2-dihydroksipropyyliamino-(3)-rakenne tai sn-2,3-dihydroksi-propyyliamino-(1)-rakenne.

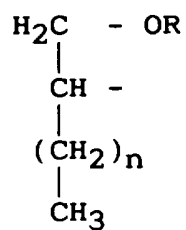
Suoloina tulevat kysymykseen sisäiset suolat (esimerkiksi silloin, kun R_1 tarkoittaa trimetyyliamino-alkyyliyrhmää) tai fysiologisesti siedettyjen kationien kanssa muodostuneet suolat. Keksinnön mukaiset lääkeaineet tai yhdisteet voivat olla sisäisinä suoloina, esimerkiksi silloin, kun R_1 sisältää aminoryhmän. Mikäli yhdiste ei ole sisäisenä suolana, tai mikäli jäännös R_1 ei sisällä emäksistä ryhmää, niin fosforihapporyhmän negatiivinen varaus tasapainotetaan fysiologisesti siedettävällä kationilla. Tällaisena fysiologisesti siedettävänä kationina tulevat kysymykseen esimerkiksi: alkalikationit (Na, K), maa-alkalikationit (Mg, Ca) tai orgaanisten amiinien kationit, kuten esimerkiksi guanidinium-, morfolinium-, sykloheksyyliammoniumkationi, etyleenidiammoniumkationi, piperatsoniumkationi (kahdessa viimeksi mainitussa tapauksessa yksi- tai kaksiemäksisenä), tai kationi, joka saadaan kaavan $NR_aR_bR_c$ mukaisesta amiinista, jossa kaavassa jäännökset $R_a - R_c$ ovat samanlaisia tai erilaisia, ja tarkoittavat vetyä, C_1 - C_2 -alkyyliyrhmää tai oksietyyliyrhmää. Mikäli kysymyksessä ovat kationit, jotka saadaan kaavan $NR_aR_bR_c$ mukaisesta amiinista, niin kationi on tällöin mielellään ammoniumkationi tai yhdestä kolmeen C_1 - C_2 -alkyyliyrhmällä substituotunut ammoniumkationi tai yhdestä kolmeen 2-hydroksietyyliyrhmällä substituotunut ammoniumkationi.

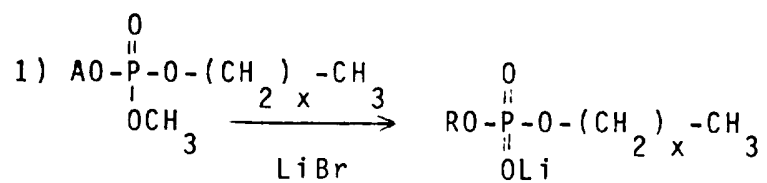
Yleisen kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa sinänsä tunnetuilla menetelmillä. Perusrunko saadaan helposti saattamalla seuraavan kaavan



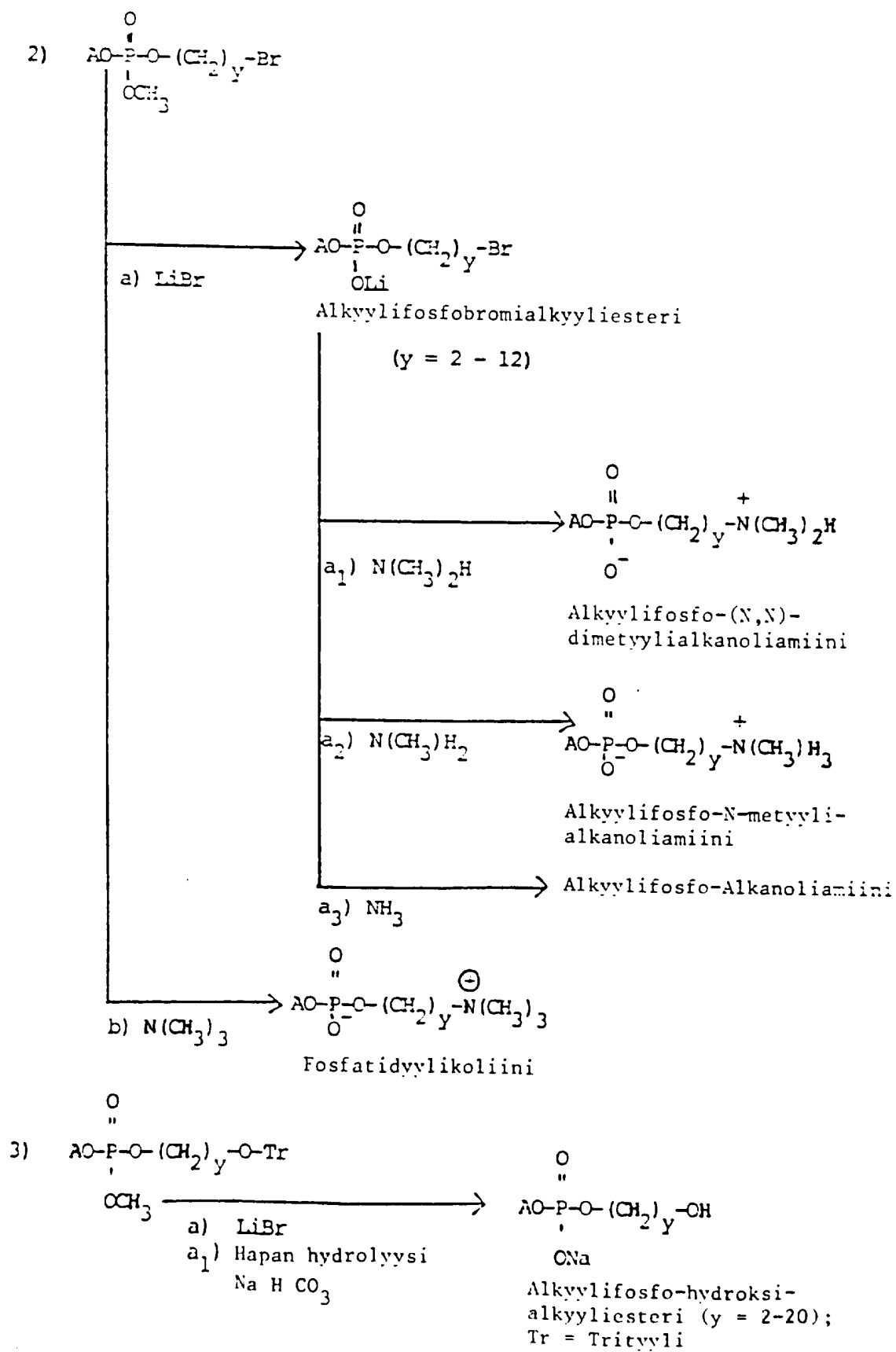
mukainen yhdiste tai sen toiminnallinen johdannainen reagoimaan fosforioksikloridin ja trietyyliamiinin kanssa, sekä saattamalla tuote reagoimaan yhdisteen HOR_1 kanssa, minkä jälkeen toteutetaan hapan pilkkominen. Mainituissa kaavoissa ryhmillä R ja R_1 on edellä esitetty merkitys.

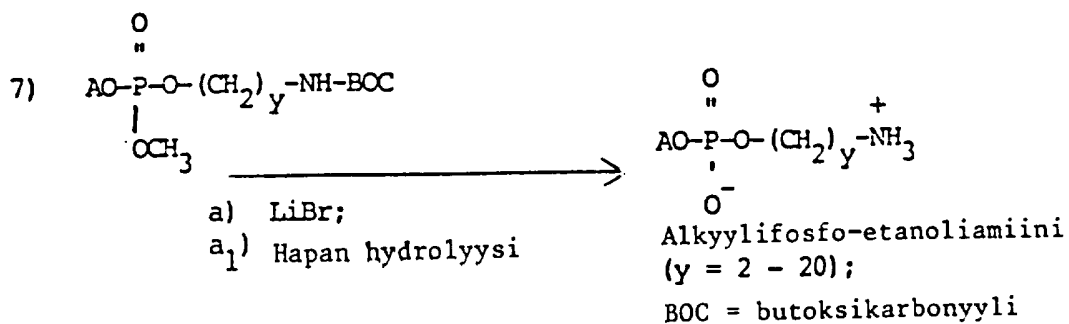
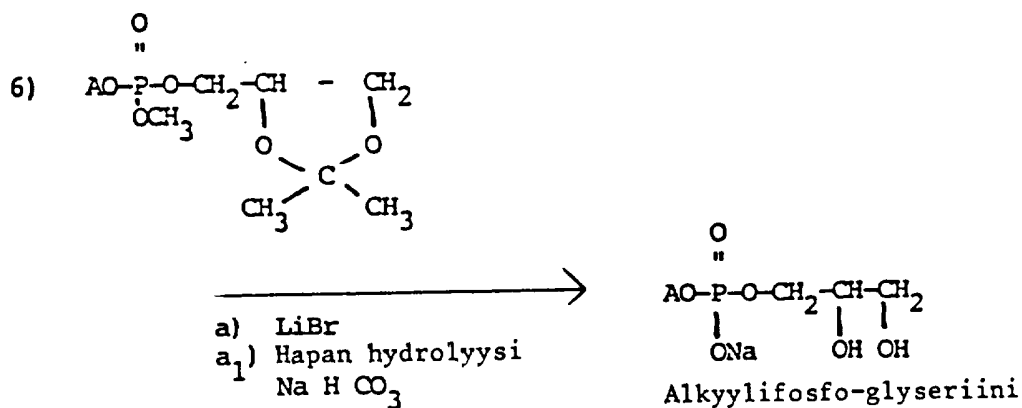
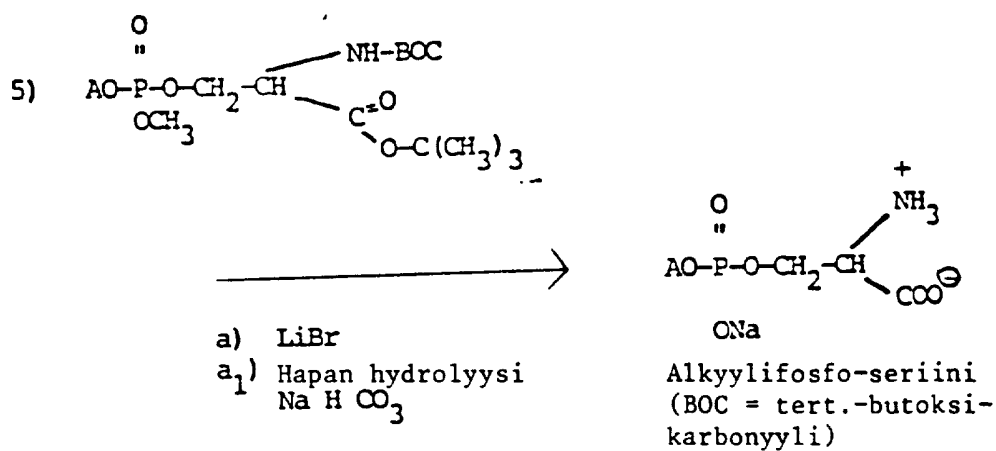
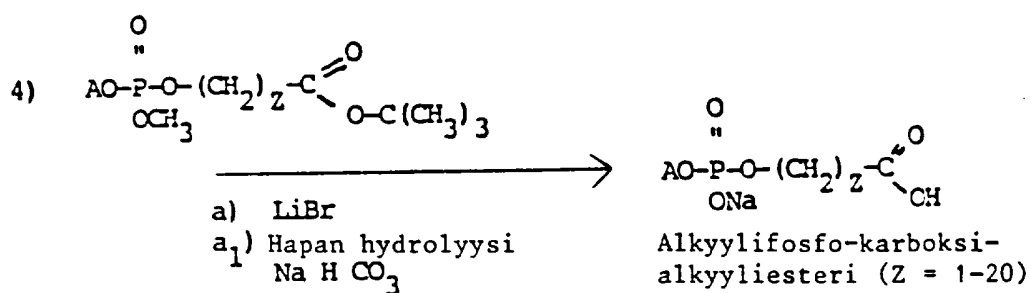
Menetelmää havainnollistetaan kaavamaisesti seuraavilla reaktioyhtälöillä, symbolin A tarkoittaessa jäännöstä

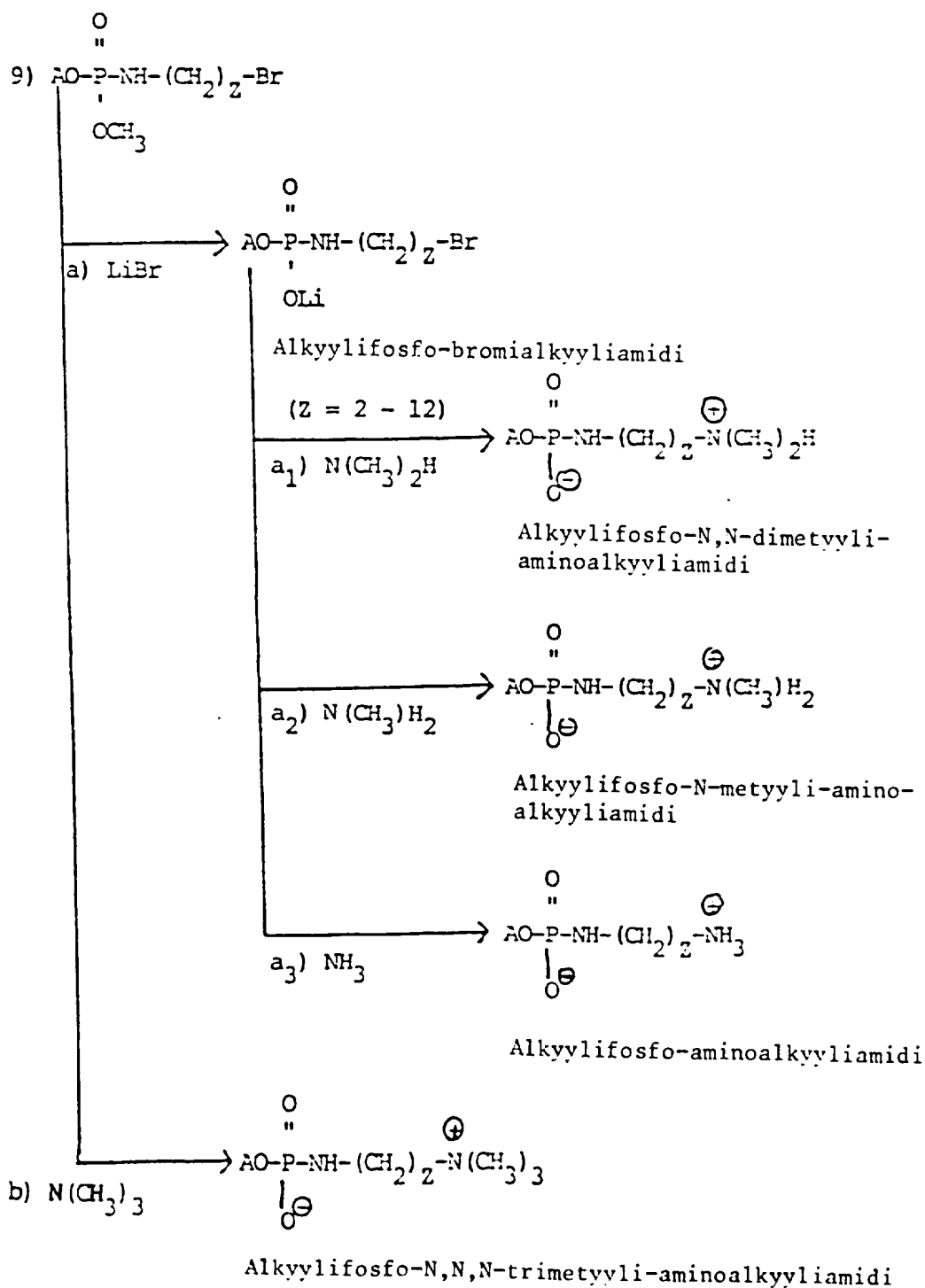
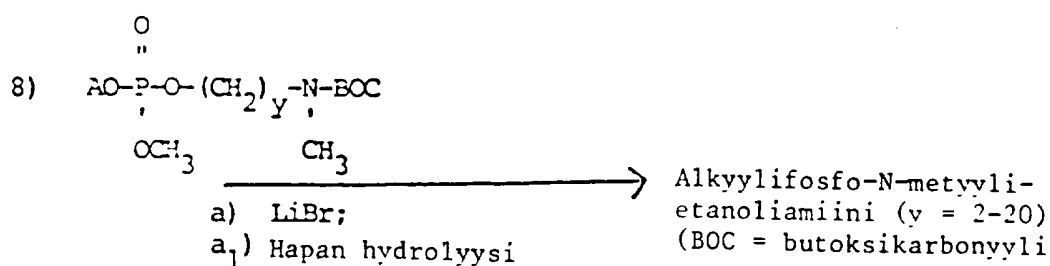


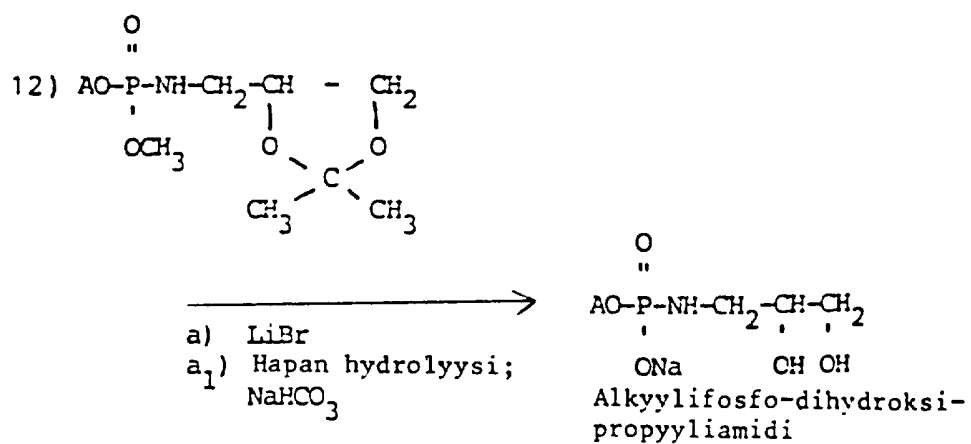
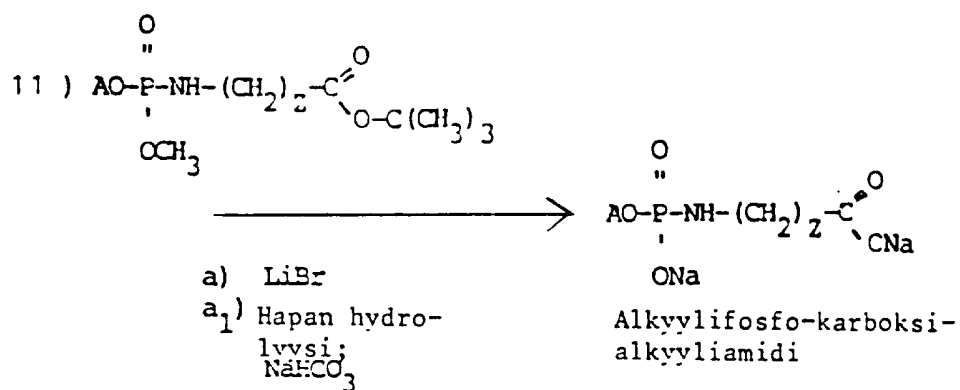
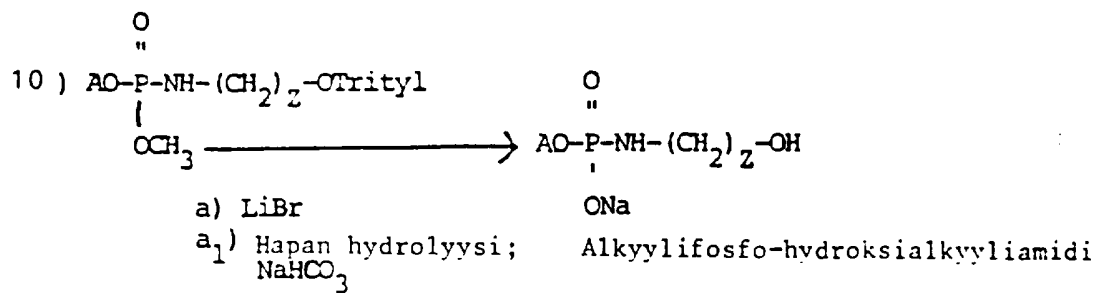


Alkyylifosfoalkyyliesteri
(x= 1-7)









Lisätietoja keksinnön mukaiseen menetelmään:

Kaavan III mukaisissa lähtöaineissa läsnäolevat hydroksiryhmät, karboksiryhmät, aminoryhmät tai metyyliaminoryhmät, joita esiintyy jäännöksessä R_1 , voivat olla tavallisten suojaavien ryhmien suojaamia. Vierekkäiset hydroksiryhmät voivat olla alifaattisen, tyydyttyneen C_3 - C_6 -ketonin kanssa muodostuneen ketaalin suojaamia.

Kyseessä ovat tällöin jäännökset, jotka voidaan lohkaista vaivattomasti irti hydrolyysin tai hydrogenolyysin avulla, ja jotka saadaan poistetuiksi joko reaktion aikana tai sen jälkeen. Mikäli tällaiset suojaavat ryhmät eivät lohkea irti menetelmään kuuluvan reaktion aikana, niin ne irrote-taan reaktion jälkeen. Lähtöyhdisteet sisältävät usein valmistuksesta johtuen valmiiksi tällaisia suojaavia ryhmiä.

Tällaisia suojaavia ryhmiä ovat esimerkiksi asyyliiryhmät, jotka voidaan irrottaa helposti solvolyyttisesti, tai ryhmät, jotka voidaan irrottaa vetyä liittämällä. Solvo-lyyttisesti irrotettavat suojaavat ryhmät lohkaistaan esimerkiksi laimealla hapolla (kuten etikkahapolla, per-kloorihapolla, suolahapolla, rikkihapolla, muurahaisha-polla, trifluorietikkahapolla) saippuoimalla tai emäksis-ten aineiden avulla (joista mainittakoon kaliumkarbonaat-ti, sooda, alkaliset vesiliuokset, alkaliset alkoholi-liuokset, NH_3) lämpötilassa, joka on alueella $-50 - +150^\circ C$, erityisesti alueella $0-100^\circ C$. Vetyä liittämällä irrotettavat ryhmät, kuten aryylialkyylijäännökset (bentsyylijäännös) tai hydroksikarbonyyli-jäännökset (karbobentsoksijäännös) lohkaistaan tarkoituksenmukai-sesti liittämällä vetyä katalyyttisesti tavanomaisten vedyttävien katalyyttien (jalometallikatalyyttien), erityisesti palladiumiin perustuvien katalyyttien tai myös platinakatalyyttien (platinaoksidi) tai Raney-nikkelin, läsnäollessa liuottavassa tai suspendoi-vassa väliaineessa, mahdollisesti korotetussa pai-

neessa (esimerkiksi 1-50 baarin paineessa), alueella 20 - 150^oC, erityisesti alueella 30-100^oC, mielellään alueella 40-80^oC, olevissa lämpötiloissa.

Tällaisia suojaavia ryhmiä irrotettaessa liuottavina tai suspendoivina väliaineina tulevat kysymykseen esimerkiksi: vesi, alemmat alifaattiset alkoholit, sykliset eetterit, kuten dioksaani tai tetrahydrofuraani, alifaattiset eetterit, halogenoitunut hiilivedyt, dimetyyliformamidi ja muut vastaavat, sekä näiden väliaineiden seokset. Hydrogenolyysin avulla lohkaistavina suojaavina ryhminä tulevat kysymykseen esimerkiksi: bentsyylijäännös, alfa-fenyylieetylijäännös, bentsyylietytimeistä substituotunut bentsyylijäännös (p-bromi- tai p-nitrobentsyylijäännös), karbobentsoksijäännös, karbobentstiojäännös ja tert.-butyylioksikarbonylijäännös. Esimerkkeinä hydrolyytisesti irrotettavista jäännöksistä mainittakoon: trifluoriasetyylijäännös, ftalylijäännös, tritylijäännös, p-tolueenisulfonylijäännös, tert.-butyylioksikarbonylijäännös, tert.-butyylijäännös, dimetyylimetyleenijäännös ja muut vastaavat, sekä alemmat alkanoylijäännökset, kuten asetyylijäännös, formyylijäännös, tert.-butyylikarboksijäännös ja muut vastaavat.

Kysymykseen tulevat erityisesti peptidisynteesissä tavalliset suojaavat ryhmät sekä siinä tavallisesti käytettävät lohkaissumenetelmät. Tässä yhteydessä viitattakoon mm. Jesse P. Greensteinin ja Milton Winitzin laatimaan teokseen "Chemistry of Amino Acids", New York 1961, John Wiley and Sons, Inc., 2. osa, esimerkiksi sivulta 883 eteenpäin. Myös karbalkoksiyryhmä (esimerkiksi sellainen, jonka molekyylipaino on pieni) voi toimia tällaisena suojaavana ryhmänä.

Kaavan II mukaisten yhdisteiden ja kaavan III välisen yhdisteen välinen reaktio toteutetaan alueella $0-200^{\circ}\text{C}$, mielellään alueella $20-150^{\circ}\text{C}$, olevissa lämpötiloissa, tai myöskin alueella $50-100^{\circ}\text{C}$ olevissa lämpötiloissa, liuottavassa tai suspendoivassa väliaineessa. Tällaisena väliaineena voidaan käyttää esimerkiksi: aromaattisia hiilivetyjä, kuten pentaania, heksaania, heptaania, bentseeniä, mesityyleeniä, tolueniä, ksyleeniä; alempia alifaattisia ketoneita kuten asetonia, metyylietyyliketonia; halogenoituja hiilivetyjä, kuten kloroformia, trikloorietyleeniä, hiilitetrakloridia, klooribentseeniä, metyleenikloridia; syklisiä eettereitä, kuten tetrahydrofuraania ja dioksaania; alempia alifaattisia ei-syklisiä eettereitä (dietyylieetteriä, di-isopropyylieetteriä); alempia alifaattisia alkoholeja (1-6 C-atomia), kuten metanolia, etanolia, isopropanolia, amyylialkoholia, butanolia, tert.-butanolia; C_1-C_4 -karboksyylihapoista saatuja amideja ja N-alkyyli-substituoituneita amideja (dimetyyliformamidia, dimetyyliasetamidia); C_1-C_6 -dialkyyylisulfoneita (dimetyylisulfonia, tetrametyylisulfonia); C_1-C_6 -dialkyyylisulfoksiedeja (dimetyylisulfoksidia), sekä muita aproottisia väliaineita, kuten N-metyylipyrrolidonia, tetrametyyliureaa, heksametyylifosforihapon triamidia tai asetonitriiliä. Edellä mainituissa liuottimissa läsnäolevat erilliset alkyylijäännökset sisältävät esimerkiksi 1-6, erityisesti 1-4 hiiliatomia. Reaktion väliaineena voidaan käyttää myös näiden väliaineiden seoksia sekä näistä väliaineista ja vedestä muodostettuja seoksia.

Mikäli menetelmässä käytetään liuottavaa tai dispergoivaa väliainetta, niin tällöin työskennellään usein lämpötilassa, jossa tätä väliainetta voidaan palautusjäähdyttää.

Menetelmä toteutetaan tarkoituksenmukaisesti emäksisten aineiden läsnäollessa. Tällaisia emäksisiä aineita ovat esimerkiksi: tertiääriset amiinit (kuten trietyyliamiini), piperidiini, pyridiini, alkaliset karbonaatit (kalium- ja natriumkarbonaatit), alkaliasetaatti, alkali- tai maa-alkalihydroksidi.

Mikäli reaktioon osallistuu sellainen kaavan III mukainen yhdiste, jossa R_1 sisältää hydroksiryhmän tai aminoryhmän siinä C-atomissaan, joka sijaitsee happeen sitoutuneen C-atomin vieressä, niin nämä ryhmät reagoivat yhdisteen I toisen klooriatomin kanssa samoin renkaan muodostaen. Renkaan täydelliseksi sulkemiseksi reaktioseos lämmitetään mahdollisesti 60-80°C:n lämpötilaan.

Tämän renkaan avaaminen toteutetaan epäorgaanisella tai orgaanisella hapolla tai alkalisilla aineilla käsittelemällä, tai mahdollisesti vain lisäämällä vettä 10-100°C:n, mielellään 15-80°C:n, erityisesti 30-60°C:n lämpötilassa. Tähän tarkoitukseen happona voidaan käyttää esimerkiksi: muurahaishappoa, etikkahappoa, trifluori-etikkahappoa, perkloorihappoa, mineraalihappoja (suolahappoa, rikkihappoa, fosforihappoa).

Tässä renkaanavauksessa käytetään tarkoituksenmukaisesti muodostunutta reaktioseosta. Valittua happoa käytetään tarkoituksenmukaisesti laimennettuna, käyttökelpoisia ovat esimerkiksi happojen vesiliuokset, joiden pitoisuus on 0,1-2 N. Alkalisena aineena voidaan käyttää esimerkiksi natriumkarbonaatin, kaliumkarbonaatin tai ammoniakkin 0,1-1-molaarisia vesiliuoksia. Mikäli renkaanmuodostuksessa saadaan renkaita, jotka sisältävät kaksi fosforin ja hapen välistä sidosta, niin tällöin renkaan avaaminen toteutetaan vain veden avulla; mikäli rengas sisältää yhden fosforin ja typen välisen sidoksen ja yhden fosforin ja hapen välisen sidoksen, niin hapoilla käsiteltäessä fosforin ja typen välinen sidoks avautuu ensisijaisesti, kun taas alkalilla käsiteltäessä seurauksena on fosforin ja hapen välisen sidoksen aukeaminen.

Mikäli kaavan II mukaisen yhdisteen ja kaavan III mukaisen yhdisteen välisessä reaktiossa kaksi yhdisteen II klooriatomia reagoi kulloinkin yhdisteen III kahden moolin kanssa (eli kun ryhmän R_1 funktionaaliset ryhmät eivät sulkeudu renkaaksi fosforihappodikloridiryhmän

toisen klooriatomin kanssa), niin tämän jälkeen käsittely C_1 - C_6 -alkanolilla tai mielellään yksinkertaisesti tyydyttömällä alifaattisella C_2 - C_6 -alkoholilla (erityisesti C_3 - C_6 -alkoholilla, jossa kaksoissidos sijaitsee beeta-asemassa hydroksiryhmään nähden, kuten allyylialkoholilla) on välttämätöntä. Tällöin käytetään mielellään metanolia.

Tämä käsittely toteutetaan 10 - 100°C :n, mielellään 15 - 80°C :n, lämpötilassa käyttäen nytkin muodostunutta reaktioseosta. Alkoholimäärä voi olla 1 - 50 moolia yhdisteen II yhtä moolia kohden. Tarkoituksenmukaisesti tämä reaktio voidaan toteuttaa myös emäksisten aineiden, kuten C_1 - C_6 -alkyyliamiinien, erityisesti tertiääristen C_1 - C_6 -alkyyliamiinien (trietyyliamiinin, tripropyyliamiinin, pyridiinin), läsnäollessa. Tässä alkoholien kanssa toteutettavassa reaktiossa muodostuu sellaisia kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa fosforihappo-osan vapaa hydroksiryhmä on korvautunut vastaavalla alkoksiryhmällä, bentsyylioksi-ryhmällä tai alkenoksi-ryhmällä. Näiden alkoholiryhmien lohkaiseminen tämän jälkeen toteutetaan esimerkiksi alkalibromidien, alkalijodidien tai primäärien, sekundääristen tai tertiääristen amiinien avulla, erityisesti vastaavilla alemmilla alkyyliamiineilla, kuten esimerkiksi tertiäärisillä C_1 - C_6 -alkyyliamiineilla (trimetyyliamiinilla). Alkalibromidina tai alkalijodidina voidaan käyttää esimerkiksi: litiumbromidia, natriumbromidia, litiumjodidia tai natriumjodidia.

Tämä käsittely toteutetaan lämpötiloissa, jotka ovat alueella 20 - 200°C , mielellään 50 - 150°C , erityisesti 50 - 80°C , jolloin tähän mennessä saatu reaktiotuote liuotetaan inerttiin väliaineeseen liuottimen poistamisen jälkeen. Tällaisena väliaineena voidaan käyttää: tyydyttäneitä alifaattisia C_3 - C_8 -ketoneita (etyylimetyyliketonia, dietyyliketonia, asetonia), syklisiä eettereitä, ei-syklisiä alempia alifaattisia eettereitä (kuten di-

etyylietteriä). Käytettävän yhdisteen II yhtä moolia kohden käytetään yleensä 1,5-3 moolia, mielellään 2 moolia, edellä mainittua lohkaisevaa ainetta.

Saatujen tuotteiden muuntaminen ammoniakilla tai kaavan $\text{NR}_3\text{R}_4\text{R}_5$ mukaisella amiinilla toteutetaan lämpötiloissa, jotka ovat 10-200°C, mielellään 20-180°C, erityisesti 40-150°C, joko liuotinta käyttäen tai ilman sitä. Mikäli muuntamisessa käytetään liuottavaa tai suspendoivaa väliainetta, niin kysymykseen tulevat: alemmat alifaattiset C_1 - C_4 -alkoholit, halogenoidut hiilivedyt (kloroformi, hiilitetrakloridi), sekä väliaineet, jotka mainittiin edellä kaavan II mukaisen yhdisteen ja kaavan III mukaisen yhdisteen välisen reaktion yhteydessä.

Tällainen aminointireaktio toteutetaan tarkoituksenmukaisesti emäksisten aineiden läsnäollessa. Emäksisenä aineena voidaan käyttää esimerkiksi: alkalihydroksidia, alkalikarbonaattia ja tertiääristä amiinia.

Jäännöksissä R_1 läsnäolevien vapaiden aminoryhmien metylointi toteutetaan lämpötiloissa, jotka ovat 0-200°C, mielellään 20-150°C, erityisesti 20-80°C. Tämä metylointi toteutetaan esimerkiksi käyttämällä reaktiossa kaavojen $\text{R}'\text{Hal}$, $\text{ArSO}_2\text{OR}'$ ja $\text{SO}_2(\text{OR}')_2$ mukaisia yhdisteitä, joissa kaavoissa Hal tarkoittaa halogeeniatomia (erityisesti klooria, bromia tai jodia) ja Ar tarkoittaa aromaattista jäännöstä (esimerkiksi, mahdollisesti yhdellä tai useammalla alkyylijäännöksellä substituotunutta fenyyli- tai naftyylijäännöstä) ja R' on metyyli-ryhmä. Esimerkkeinä mainittakoon p-tolueenisulfonihappometyyliesteri, dimetyylisulfaatti ja metyylihalogenidi. Tämä metylointireaktio toteutetaan lisäämällä reaktioseokseen mahdollisesti tavanomaisia happoja sitovia aineita, kuten alkalihydroksideja, alkalikarbonaatteja, alkalivetykarbonaatteja, maa-alkalikarbonaatteja, alkaliasetaatteja, tertiäärisiä amiineja (esimerkiksi trialkyyliamiinia, kuten trietyyliamiinia), pyridiiniä tai myös alkalihydridejä inerteissa

liuottimissa tai suspendoivissa väliaineissa. Liuottavina tai dispergoivina väliaineina tulevat kysymykseen esimerkiksi: aromaattiset hiilivedyt, kuten bentseeni, tolueni, ksyleeni; alifaattiset ketonit, kuten asetoni, metyylietyyliketoni; halogenoidut hiilivedyt, kuten kloroformi, hiilitetrakloridi, klooribentseeni, metyleenikloridi; alifaattiset eetterit, kuten butyylieetteri; sykliiset eetterit, kuten tetrahydrofuraani, dioksaani; sulfoksidit, kuten dimetyylisulfoksidi; tertiääriset happoamidit, kuten dimetyyliformamidi, N-metyylipyrrolidoni, heksametyylifosforihapon triamidi; alifaattiset alkoholit, kuten metanoli, etanoli, isopropanoli, amyylialkoholi, tert.-butanoli; sykloalifaattiset hiilivedyt, kuten sykloheksaani ja muut vastaavat. Reaktiossa voidaan myös käyttää mainituista liuottimista ja vedestä muodostettuja seoksia. Työskentely tapahtuu usein lämpötilassa, jossa liuottavaa tai dispergoivaa väliainetta voidaan palautusjäähdyttää. Metylointireaktioon osallistuvia komponentteja käytetään usein ylimäärin. Metylointi voidaan myös toteuttaa yhdessä tetra-alkyyl ammoniumsuolojen (erityisesti halogenidien) ja alkalihydroksidien läsnäollessa lämpötiloissa, jotka ovat 0-100°C, mielellään 20-80°C, aproottisessa liuottimessa tai myös kloroformissa tai metyleenikloridissa. Aproottisena liuottimena voidaan käyttää erityisesti: tertiäärisiä amideja (dimetyyliformamidia, N-metyylipyrrolidonia, heksametyylifosforihapon triamidia), dimetyylisulfoksidia, asetonitriiliä, dimetoksietaania, asetonia ja tetrahydrofuraania.

Keksinnön mukaisesti valmistettua yleisen kaavan I mukaista yhdistettä vaikuttavana aineena sisältävillä lääkeaineilla on huomattavaa sytotoksista aktiivisuutta, joka voitiin osoittaa sekä in vivo rotassa kemiallisesti indusoidun maitorauhaskasvaimen avulla että in vitro leukemiasolujen viljelmässä. Tämän lisäksi rintasyöpää sairastavien potilaiden keskuudessa toteutetussa kliinisessä pilot-tutkimuksessa ihometastaasit saatiin

paranemaan täydellisesti keksinnön mukaisesti valmistettua lääkeainetta paikallisesti käytettäessä.

Erityisesti paikallisissa käyttömuodoissa, mutta myös valmistettaessa muunlaisissa sovellutuksissa käyttökelpoisia lääkeaineita, erityisen edulliseksi on osoittautunut yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden käyttö yhdessä vähintään yhden alkyyliglyseriinin kanssa, jonka alkyyliglyseriinin alkyylijäännös käsittää 3-12 hiiliatomia, ja se voi olla sitoutunut eetteriryhmän muodossa glyseriinin yhteen primääriin tai sekundääriseen OH-ryhmään. Tällaiset alkyyliglyseriinit voivat parantaa yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden vaikutusta synergisesti sekä edistämällä yhdisteen kykyä tunkeutua kudokseen. Tähän tarkoitukseen käytetään mielellään 3-9 C-atomia käsittäviä alkyyliglyseriinejä joko yksinään tai seoksena. Erityisen mielellään käytetään seosta, joka sisältää nonyyloglyseriiniä, heksyyloglyseriiniä ja propyyloglyseriiniä tarkoituksenmukaisesti yhtä suuriina painomäärinä, mainitun seoksen sisältäessä vielä tarkoituksenmukaisesti vettä yhtä suuren määrän kuin kutakin muuta erillistä komponenttia. Tällaista nonyyloglyseriinin, heksyyloglyseriinin, propyyloglyseriinin ja veden seosta painosuhteessa 1:1:1:1 nimitetään seuraavassa "kaskadiksi". Yleisen kaavan I mukaisen yhdisteen pitoisuus kaskadissa, yksikkönä mg/ml, ilmoitetaan alaindeksillä siten, että kaskadiseos, joka sisältää 5 mg/ml kaavan I mukaista yhdistettä, esitetään muodossa kaskadi₅, ja seos, joka sisältää 200 mg kaavan I mukaista yhdistettä yhtä kaskadin millilitraa kohden, esitetään muodossa kaskadi₂₀₀. Alkyyliglyseriinien valmistus on tunnettua, esimerkiksi patenttijulkaisun DE-OS 33 43 530.8 perusteella.

Keksinnön mukaisesti valmistetut lääkeaineet sopivat erityisen hyvin paikalliseen käyttöön. Iholla esiintyvien kasvaimien tai etäispesäkkeiden käsittelymiseksi tällä

lääkeaineella kyseessä olevalle ihoalueelle voidellaan kahdesti tai kolmesti vuorokaudessa kaskadi₅-kaskadi-200:aa. Haitallisia sivuvaikutuksia ei ole toistaiseksi todettu, ei edes potilailla, joiden kohdalla käsittely kesti yli kolme kuukautta. Ihometastaasien katoamista (remissio) seuraa ihon normalisoituminen, mikä voitiin osoittaa yksiselitteisesti kudisleikkeillä. Tällä tavalla käsiteltiin useita ihometastaaseista kärsiviä potilaita, jolloin voitiin todeta rintasyöpään liittyvien ihometastaasien täydellinen katoaminen.

Keksinnön mukaisesti valmistettua edullista lääkeainetta voidaan myös käyttää paikallisesti kaskadimuodossa (kaskadi₅-kaskadi₂₀₀) sisäisten kasvaimien tai metastaasien käsittelyyn voitelemalla sillä suuria ihoalueita. Lääkeaineen imeytyminen ihoon johtaa lääkinnällisesti vaikuttaviin pitoisuuksiin veressä. Tämän käyttömuodon etuna on se, että iho sietää ongelmattomasti kaskadimuotoisia valmisteita (kaskadi₅-kaskadi₂₀₀).

Keksinnön mukaisesti valmistetun lääkeaineen tämä edullinen valmistustapa kaskadiliuoksen (kaskadi₅-kaskadi₂₀₀) muotoon sopii myös hyvin peräsuoleen laitettavien peräpuikkojen valmistamiseen. Myös tällä valmistemuodolla voidaan käsitellä hyvin sisäisiä kasvaimia tai sisäisiä etäispesäkkeitä.

Keksinnön mukaisesti valmistetun lääkeaineen toisena käyttömuotona on tiputus edeltäkäsien muodostettuihin ruumiinonteloihin. Tämä käyttömuoto sopii erityisen hyvin käsiteltäessä keuhkopussin yleissyöpäisyyttä (pleurakarsinoosi), pahanlaatuista vesivatsaisuutta, pahanlaatuisia sydänpussin nestepurkaumaa sekä rakon kasvaimia. Tässä tapauksessa keksinnön mukaisesti valmistettuja kasvaimia torjuvia aineita, joilla on yleinen kaava I, käytetään joko yksinään tai yhdessä tavanomaisten kantajien ja laimentimien kanssa, erityisesti myös kaskadin muodossa.

Systeemisissä sovellutuksissa tulevat kysymykseen suun kautta tai suonensisäisesti käytettävät käyttömuodot.

Suun kautta annettaessa yleisen kaavan I mukaisia yhdisteitä käytetään tarkoituksenmukaisesti juotavina liuoksina. Kantajana voidaan käyttää esimerkiksi maitoa, kaakaoa, hedelmämehua tai juomavettä. Heksadekyylifosfokoliinia ja oleyylifosfokoliinia käytettäessä päivittäiset annokset, joiden suuruus on 20, 40 ja 60 mg ruumiinpainon kiloa kohden, johtivat rotilla kemiallisesti indusoitujen maitorauhaskasvaimien täydelliseen häviämiseen. Tässä kokeessa nämä yhdisteet osoittautuivat tehokkaammiksi ja paremmin siedetyiksi kuin 1-oktadekyyli-2-metyyli-rac-glysero-3-fosfokoliini. Näissä kokeissa käytettyjen kasvainmallien tapauksessa kysymyksessä oli nk. kova malli. Tämä tarkoittaa sitä, että tästä mallista saadut löydökset pätevät useimmissa tapauksissa myös ihmiseen.

Annettaessa keksinnön mukaisesti valmistettuja, kaavan I mukaisia yhdisteitä suonensisäisesti infuusiohoitona niitä käytetään tarkoituksenmukaisesti fysiologisessa suolaliuoksessa. Tällöin voidaan myös käyttää muita infuusioliuoksia.

Lopuksi, keksinnön mukaisesti valmistettujen lääkeaineiden useampia käyttömuotoja voidaan käyttää yhdessä, jolloin lääkeaineen hyvä paikallinen siedettävyyys johtaa siihen, että ihon voitelemista ko. lääkeaineella voidaan käyttää yhdessä jonkin toisen käyttömuodon kanssa.

Eräs toinen hyväksi havaittu kantajaseos kaavan I mukaisia yhdisteitä varten muodostuu noin 4 paino-osasta vettä, 4 paino-osasta propyyli glyseriiniä ja kulloinkin 2 paino-osasta heksyyli glyseriiniä ja nonyyli glyseriiniä. Keksinnön mukaisesti valmistetun lääkeaineen paikallinen käyttö useiden kuukausien ajan erityisen edullisena valmistemuotona (kaskadi₅-kaskadi₂₀₀) osoitti, että paikallinen toksisuus rajoittui ihon voimakkaampaan

hilseilyyn, jollaista esiintyy myös asetyylisalisyylihappoa paikallisesti käytettäessä.

Keksinnön mukaisesti valmistettujen yhdisteiden todetaan vaikuttavan hyvin esimerkiksi rotissa 7,12-dimetyylibentsantraseenilla indusoituun maitorauhasen syöpään; samoin rotissa metyyli-nitrosourealla indusoituun maitorauhasen syöpään.

Esimerkiksi edellä mainittuja koemenetelmiä käytettäessä rotille annettu annos, jonka suuruus on 10 mg painokiloa kohden, johtaa kasvaimien kasvun pysähtymiseen, suurempien annosten aiheuttaessa kasvaimien täydellisen katoamisen.

Edellä esitetyssä eläinkokeessa pienin jo vaikuttava annos on suuruudeltaan esimerkiksi

5 mg/kg suun kautta annettaessa, ja
5 mg/kg suonensisäisesti annettaessa.

Vaikutuksen saavuttamiseksi annossuuruus on yleisesti esimerkiksi (edellä kuvatun kaltaisessa eläinkokeessa):

5-50 mg/kg suun kautta annettaessa, erityisesti 15-32 mg/kg, 5-50 mg/kg suonensisäisesti annettaessa, erityisesti 15-32 mg/kg.

Keksinnön mukaisesti valmistettujen yhdisteiden vaikutussuunta on verrannollinen tunnetun, lääkeaineissa käytetävän vaikuttavan aineen "Tamoxifen" vaikutukseen, jolloin kuitenkin erityisesti seuraavat erot voidaan todeta: vaikutus on voimakkaampaa ja pitempiaikaista kuin "Tamoxifeninä" käytettäessä.

Keksinnön mukaisesti valmistettuja yhdisteitä voidaan käyttää rintarauhasen syöpää ja muita ihmisen syöpämuotoja käsiteltäessä.

Farmaseuttiset valmisteet sisältävät yleisesti 5-2000 mg, esimerkiksi 10-400 mg keksinnön mukaisia aktiivisia komponentteja.

Yhdisteitä voidaan käyttää esimerkiksi tabletteina, kapseleina, pillereinä, pinnoitettuina tabletteina, puikkoina, salvoina, hyytelöinä, voiteina, puutereina, hienoina jauheina, aerosoleina tai nestemäisessä muodossa. Nestemäisinä käyttömuotoina tulevat kysymykseen esimerkiksi: öljyyn, alkoholiin tai veteen valmistetut liuokset sekä suspensiot ja emulsiot. Edullisin käyttömuoto on tabletit, jotka sisältävät aktiivista ainetta 40-400 mg, tai liuokset, jotka sisältävät aktiivista ainetta 0,1-5 %.

Keksinnön mukaisen aktiivisen komponentin yksikköannos voi olla suuruudeltaan esimerkiksi

- a) suun kautta annettavien lääkemuotojen tapauksessa 5-100 mg painokiloa kohden, mielellään 15-50 mg painokiloa kohden;
- b) ruuansulatuskanavan ulkopuolisesti (esimerkiksi suon- tai lihaksensisäisesti) annettavien lääkemuotojen tapauksessa 5-100 mg painokiloa kohden;
- c) iholla ja limakalvoilla paikallisesti käytettävien lääkemuotojen (kuten liuosten, vesien, emulsioiden, voiteiden ja muiden vastaavien) tapauksessa 50-200 mg, mielellään 80-1500 mg.

(Annosten suuruus perustuu kulloinkin vapaaseen emäkseen.)

Suositteltavaa on esimerkiksi ottaa kolmasti vuorokaudessa 1 tabletti, joka sisältää vaikuttavaa ainetta 40-400 mg, tai injektoida potilaaseen suonensisäisesti 1-5 kertaa vuorokaudessa ampullista 1-5 ml, joka sisältää 50-250 mg ainetta. Suun kautta annettaessa pienin päivittäinen annos on esimerkiksi 120 mg; suurin päivittäinen annos

suun kautta annettaessa ei saisi olla yli 100 mg painokiloa kohden.

Keksinnön mukaisesti valmistettujen yhdisteiden akuutti toksisuus hiirillä (ilmoitettuna arvona LD50 mg/kg; menetelmä julkaisusta Miller ja Tainter: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 57 (1944) 261) on esimerkiksi suun kautta annettaessa 200-450 mg painokiloa kohden.

(Annossuuruus perustuu kulloinkin vapaaseen emäkseen.)

Näitä lääkeaineita voidaan käyttää lääketieteessä, eläinlääketieteessä sekä maataloudessa joko yksinään tai seoksena muiden farmakologisesti aktiivisten aineiden kanssa.

Näin ollen keksinnössä saadaan aikaan uusia yhdisteitä sekä uusi lääkeaine kasvaimien käsittelymiseksi, ja siinä ei saada pelkästään aikaan jälleen uusi kasvaimia torjuva aine, vaan ensimmäistä kertaa myös sellainen aine, jonka tehokkuus paikallisesti käytettäessä on saatu osoitetuksi kliinisissä kokeissa. Tämä johtaa uusiin mahdollisuuksiin syöpäpotilaita hoidettaessa.

Keksintöä havainnollistetaan seuraavilla esimerkeillä.

Esimerkki 1

1-heksadekyyli-propaanidioli-(1,2)-fosfoetanoliamiini (fosforylointi fosforioksikloridilla, fosforihappodikloridin sulkeminen renkaaksi etanoliamiinilla sekä renkaan avaaminen)

1-heksadekyyli-propaanidiolia-(1,2) (1 mooli) ja trietyyliamiinia (1,8 moolia) liuotetaan 1,5 litraan tetrahydrofuraania (THF) ja lisätään sitten pisaroittain, koko ajan sekoittaen, fosforioksikloridista (1,2 moolia) ja 120 millilitrasta yh-

distettä THF muodostettuun liuokseen siten, ettei lämpötila nouse arvon 25°C yläpuolelle (jäähdytys jäähauteessa). Reaktio on edennyt loppuun 30 minuutin kuluttua siitä, kun liuos lisättiin pisaroina ja kun lämpötila pidettiin arvossa 25°C (osoittaminen toteutetaan ohutkerroskromatografisesti eetteriä käyttäen: lähtötuotteen Rf-arvo on 0,9 ja reaktiotuotteen Rf-arvo on 0,0 vedellä hydrolysoinnin jälkeen). Jäähaude poistetaan ja reaktioseokseen lisätään pisaroittain voimakkaasti sekoittaen etanoliamiinista (1,5 moolia) ja trietyyliamiinista (1,8 moolia) muodostettu liuos siten, että reaktioastiassa vallitseva lämpötila nousee arvoon $65-70^{\circ}\text{C}$. Rengas on tällöin muodostunut täydellisesti (osoittaminen toteutetaan ohutkerroskromatografisesti eetteriä käyttäen: Rf-arvo on 0,2). Liuos erotetaan suodattamalla saostuneesta trietyyliamiinihydrokloridista, ja suodokseen lisätään $40-50^{\circ}\text{C}$:n lämpötilassa 1,5 litraa 2N muurahaishappoa. Rengas on avautunut täydellisesti 15 minuutin kuluttua /osoittaminen toteutetaan ohutkerroskromatografisesti eetteriä käyttäen: Rf-arvo 0,0; Rf-arvo kloroformia, metanolia, etikkahappoa ja vettä sisältävällä seoksella (100:60:20:5, tilavuussuhteina) on 0,8/. Reaktioseos jäähdytetään -20°C :n lämpötilaan ja pääasiallisesti puhtaana saostunut tuote eristetään imun avulla. 1-heksadekyyli-propaanidioli-(1,2)-fosfoetanoliamiinin saanto on 90 % lähtöaineena käytetystä alkoholista laskien.

Analyysitulokset:

1-heksadekyyli-propaanidioli-(1,2)-fosfoetanoliamiini (MP 423,6)

laskettu/todettu (%):

C, 59,55/59,43

H, 10,95/10,86

N, 3,31/3,26

P, 7,31/7,21

1-oleyyli-propaanidioli-(1,2)-fosfoetanoliamiini (MP 449,6)

laskettu/todettu (%):

C, 61,44/61,29

H, 10,76/10,62

N, 3,12/3,03

P, 6,89/6,59

Lisäksi seuraavat yhdisteet valmistettiin analogisella tavalla:

1-tetradekyyli-propaanidioli-(1,2)-fosfokoliini

1-oktadekyyli-propaanidioli-(1,2)-fosfokoliini

1-eikosyyli-propaanidioli-(1,2)-fosfokoliini

1-cis-11-heksadekenyyli-propaanidioli-(1,2)-fosfokoliini.

Esimerkki 2

1-heksadekyyli-propaanidioli-(1,2)-fosfokoliini, + 1 H₂O
(tuotteen 1 metylointi)

Esimerkistä 1 saadut kiteet (1 mooli) sekoitettiin 1,2 litraan 2-propanolia ja 0,4 litraan dikloorimetaania. Saatuun suspensioon lisätään voimakkaasti sekoittaen kaliumkarbonaattia (4 moolia) 1 litrassa vettä. Tähän kaksifaasisiin reaktio-seokseen lisätään pisaroittain dimetyylisulfaattia (4 moolia) sekoittaen siten, ettei lämpötila nouse arvon 40^oC yläpuolelle. Reaktio on edennyt loppuun 60 minuutin kuluttua lisäyksestä (osoittaminen toteutetaan ohutkerroskromatografisesti käyttäen kloroformin, metanolin ja 25-prosenttisen ammoniakkin seosta tilavuussuhteessa 50:50:5: Rf-arvo 0,3). Faasit erotetaan 20^oC:n lämpötilassa, minkä jälkeen ylempi faasi sisältää tuotteen. Liuotin poistetaan vakuuissa ja viskoosi jäännös käsitellään kromatografisesti silikageelillä (Merck, tuoteno. 7733, Kieselgel 60, hiukkaskoko 0,2-0,5 mm).

Kromatografinen käsittely

Silikageeliin, jota on 2 kg, lisätään kloroformin, metanolin ja 25-prosenttisen ammoniakkin seosta (tilavuussuhteissa

200:50:1), ja sillä täytetään kromatografiakolonne. Saatu viskoosi öljy liuotetaan 800 millilitraan edellä mainittua liuotinseosta, ja raakatuote kaadetaan kolonniin (liukenematomat komponentit erotetaan ensin suodattamalla). Eluointi aloitetaan polaarisuudeltaan suurenevillä eluointiliuottimilla, ja sitä jatketaan niin kauan, kunnes epäpuhtaudet on saatu poistumaan kolonnista. Tämän jälkeen tuote eluoidaan kloroformin, metanolin ja 25-prosenttisen ammoniakkin seoksella (tilavuussuhteissa 50:50:5). Eluentit yhdistetään ja haihdutetaan pyöröhaihduttajalla, minkä jälkeen jäljellä oleva vesi poistetaan tolueenin avulla. Jäännös sekoitetaan 600 millilitraan dikloorimetaania, ja siihen lisätään 4 l asetonia. -20°C :n lämpötilassa erottuvat kiteet pestään kylmällä asetonilla, sitten pentaanilla, ja ne kuivataan vakuuissa.

Analyysitulokset:

1-heksadekyyli-propaanidioli-(1,2)-fosfokoliini (MP 483,7)

laskettu/todettu (%):

C, 59,60/59,47

H, 11,25/11,18

N, 2,90/2,73

P, 6,40/6,31

1-oleyyli-propaanidioli-(1,2)-fosfokoliini, + H_2O
(MP 509,7)

laskettu/todettu (%):

C, 61,27/61,18

H, 11,07/11,03

N, 2,75/2,65

P, 6,08/6,05

Vastaavia yhdisteitä saatiin tetradekyyli-, oktadekyyli- ja eikosyylijohdannaisina.

Esimerkki 3

1-heksadekyyli-propaanidioli-(1,2)-fosfo-(N-metyyli)-etanoliamiini

(fosforylaatio fosforioksidikloridilla, 2. fosforylaatio muodostetulla fosforihappodikloridilla, metanolyysi, LiBr-lohkaisu, aminaatio)

Ensimmäinen fosforylaatio toteutetaan esimerkissä 1 kuvatulla tavalla. Reaktioseos, noin 1 mooli 1-heksadekyyli-propaanidioli-(1,2)-fosforihappodikloridia, muunnetaan edelleen lisäämällä siihen pisaroittain bromietanolia (1,5 moolia) sekä trietyyliamiinia (1,8 moolia) 1,5 litrassa yhdistettä THF. Lämpötila nostetaan seosta jatkuvasti sekoittaen arvoon 30 °C. Reaktio on edennyt loppuun 2 tunnin kuluttua 30 °C:n lämpötilassa. Metanolyysin toteuttamiseksi reaktioseokseen lisätään metanolia (10 moolia), ja se jatkokäsitellään 30 minuutin kuluttua. Tätä tarkoitusta varten seokseen lisätään 1,5 l heksaania ja 1,5 l vettä, ravistellaan huolellisesti ja faasien erottumisen jälkeen ylempi heksaanifaasi erotetaan. Liuotin poistetaan vakuumissa, ja öljymäiseen jäännökseen lisätään liuos, joka sisältää 2 moolia yhdistettä LiBr 1,5 litrassa etyyli-metyyliketonia. Jäännöstä keitetään palautusjäähdyttämällä 30 minuuttia, jonka ajan kuluttua demetylaatio on saatu suoritetuksi täydellisesti.

Liuotin poistetaan ja jäännökseen lisätään seos, joka sisältää kulloinkin yhden litran metanolia, vettä ja kloroformia, saatua seosta ravistellaan huolellisesti, ja tuotteen sisältävää alempaa kloroformifaasia käsitellään edelleen. Liuotin poistetaan ja jäännökseen lisätään 500 ml kloroformia ja sitten 500 ml etanolia, joka sisältää 1 moolin metyyliamiinia. Seos lämmitetään 50 °C:n lämpötilaan, astia suljetaan hioskorkilla ja reaktioseosta jatkokäsitellään 24 tunnin kuluttua. Sitten liuotin poistetaan vakuumissa ja jäännöstä ravistellaan huolellisesti seoksessa, joka sisältää kulloinkin yhden litran kloroformia, metanolia ja vettä. Faasien erottumisen

jälkeen alempi kloroformifaasi otetaan talteen, ja siitä poistetaan liuotin vakuuissa. Tuote puhdistetaan kromatografisesti (katso esimerkki 2).

Analyysitulokset:

1-heksadekyyli-propaanidioli-(1,2)-(N-metyyli)-etanoliamiini
(MP 437,6)

laskettu/todettu (%):

C, 60,39/60,34

H, 11,06/10,93

N, 3,20/3,14

P, 7,08/7,00

Tämän menetelmän mukaisesti valmistettiin myös tetradekyyli-, oktadekyyli-, oleyyli- ja eikosyylijohdannaiset.

Esimerkki 4

1-heksadekyyli-propaanidioli-(1,2)-fosfo-(N,N-dimetyyli)-etanoliamiini (fosforylaatio fosforioksikloridilla, 2. fosforylaatio muodostetulla fosforihappodikloridilla, metanolyysi, LiBr-lohkaisu, aminaatio)

Reaktion toteutus, jatkokäsittely ja puhdistus tapahtuu esimerkissä 3 kuvatulla tavalla. Aminaatio toteutetaan kuitenkin dietyyliamiinin, jota käytetään 2 moolia, läsnäollessa.

Analyysitulokset:

1-heksadekyyli-propaanidioli-(1,2)-(N,N-dimetyyli)-etanoli-
amiini MP 451,6)

laskettu/todettu (%):

C, 61,17/61,09

H, 11,16/11,04

N, 3,10/3,02

P, 6,86/6,75

Tämän menetelmän mukaisesti valmistettiin myös tetradekyyli-, oktadekyyli-, oleyyli- ja eikosyylijohdannaiset.

Esimerkki 5

1-heksadekyyli-propaanidioli-(1,2)-fosfo-(N,N,N-trimetyyli)-
alkanoliamiini + 1 H₂O

Reaktion kulku, jatkokäsittely ja puhdistus toteutetaan esimerkissä 3 kuvatulla tavalla. Kuitenkin toisessa fosforylointivaiheessa bromietanolin sijasta käytetään vastaavia bromialkanoleja, eli bromibutanolia, bromiheksanolia tai bromioktanolia, toivottujen rakenteiden, joissa fosforin ja tyypin välinen etäisyys on muuttunut, säilyttämiseksi aminointivaiheessa. Trimetyyliammoniumyhdisteitä syntetoitaessa aminointivaiheen reaktio toteutetaan trietyyliamiinin, jota käytetään 2 moolia, läsnäollessa. Alkanoliamiinien valmistamiseksi kulloinkin 500 millilitrasta kloroformia ja etanolia muodostuvaan liuokseen lisätään 25-prosenttista ammoniakki-liuosta (150 ml). Reaktioseosta jatkokäsitellään ja se puhdistetaan esimerkissä 3 kuvatulla tavalla.

Analyysitulokset:

1-heksadekyyli-propaanidioli-(1,2)-fosfo-(N,N,N-trimetyyli)-
butanoliamiini + 1 H₂O (MP 511,7)

laskettu/todettu (%):

C, 61,03/60,87

H, 11,42/11,29

N, 2,74/2,69

P, 6,05/5,94

1-heksadekyyli-propaanidioli-(1,2)-fosfo-(N,N,N-trimetyyli)-
heksanoliamiini + 1 H₂O (MP 539,8)

laskettu/todettu (%):

C, 62,31/62,24

H, 11,58/11,49

N, 2,58/2,42

P, 5,74/5,59

1-heksadekyyli-propaanidioli-(1,2)-fosfo-(N,N,N-trimetyyli)-
oktanoliamiini + 1 H₂O

laskettu/todettu (%):

C, 61,17/61,05

H, 11,16/11,09

N, 3,10/3,03

P, 6,86/6,79

1-oleyyli-propaanidioli-(1,2)-fosfobutanoliamiini (MP 477,7)

laskettu/todettu (%):

C, 62,86/62,79

H, 10,97/10,84

N, 2,93/2,89

P, 6,48/6,29

1-oleyyli-propaanidioli-(1,2)-fosfoheksanoliamiini (MP 505,7)

laskettu/todettu (%):

C, 64,13/64,05

H, 11,16/11,03

N, 2,77/2,71

P, 6,12/6,02

1-oleyyli-propaanidioli-(1,2)-fosfo-oktanoliamiini (MP 533,8)

laskettu/todettu (%):

C, 65,26/65,19

H, 11,33/11,21

N, 2,62/2,59

P, 5,80/5,73

1-oleyyli-propaanidioli-(1,2)-fosfo-(N,N,N-trimetyyli)-butano-
liamiini + 1H₂O (MP 537,8)

laskettu/todettu (%):

C, 62,54/62,42

H, 11,25/11,21

N, 2,61/2,53

P, 5,76/5,69

1-oleyyli-propaanidioli-(1,2)-fosfo-(N,N,N-trimetyyli)-heksanoliamiini + 1H₂O (MP 565,8)

laskettu/todettu (%):

C, 63,68/63,52

H, 11,40/11,37

N, 2,48/2,35

P, 5,47/5,33

1-oleyyli-propaanidioli-(1,2)-fosfo-(N,N,N-trimetyyli)-oktanoliamiini + 1H₂O

laskettu/todettu (%):

C, 64,72/64,63

H, 11,54/11,49

N, 2,36/2,29

P, 5,22/5,14

Tämän menetelmän mukaisesti valmistettiin myös tetradekyyli-, oktadekyyli- ja eikosyylijohdannaiset.

Esimerkki 6

1-oleyyli-propaanidioli-(1,2)-fosfoglyseriini, natriumsuola + 1 H₂O

(fosforylaatio fosforioksidikloridilla, fosforylaatio muodostetulla fosforihappodikloridilla, metanolyysi, LiBr-lohkaisu, hydrolyysi 70-prosenttisessä etikkahapossa)

Reaktio toteutetaan esimerkissä 3 kuvatulla tavalla, aina demetylointivaiheeseen saakka, se mukaan lukien. Demetylointivaiheesta saatu jäännös sekoitetaan 2 litraan 70-prosenttista etikkahappoa ja lämmitetään 60 °C:n lämpötilaan. Muodostuva asetoni poistetaan heikossa vakuuissa. Reaktio on kulunut loppuun 2 tunnin kuluttua. Reaktioseokseen lisätään 2 l vettä ja 2 l kloroformia, ja ravistellaan huolellisesti. Kloroformifaasi käsitellään 2 litralla 0,5 M natriumkarbonaattiliuosta, ja se otetaan talteen faasien erottumisen jälkeen. Liuotin poistetaan ja jäännös käsitellään kromatografisesti sili-kageelillä.

Analyysitulokset:

1-oleyyli-propaanidioli-(1,2)-fosfoglyseriini, natriumsuola
+ 1 H₂O (MP 520,6)

laskettu/todettu (%):

C, 55,37/55,22

H, 9,68/9,57

P, 5,95/5,89

Tämän lisäksi valmistettiin analogisesti tetradekyyli-, heksadekyyli-, oktadekyyli- ja eikosyylijohdannaiset.

Esimerkki 7

1-oleyyli-propaanidioli-(1,2)-fosfoglykoliesteri, natriumsuola
+ 1 H₂O (fosforylaatio, renkaan sulkeminen, renkaan avaaminen)

Fosforylaatio toteutetaan esimerkissä 1 kuvatulla tavalla. Reaktioseos, noin 1 mooli 1-oleyyli-propaanidioli-(1,2)-fosforihappodikloridia, muunnetaan suoraan edelleen lisäämällä siihen pisaroittain etyleeniglykolia (1,5 moolia) sekä trietyyliamiinia (1,8 moolia) 1,5 litrassa yhdistettä THF. Lämpötila nostetaan arvoon 60°C renkaan sulkemiseksi täydellisesti. Reaktio on edennyt loppuun kahden tunnin kuluttua tässä lämpötilassa. Saostunut trietyyliamiinihydrokloridi erotetaan suodattamalla se porsliinisintterillä, minkä jälkeen suodokseen lisätään voimakkaasti sekoittaen 1,5 l vettä 20°C:n lämpötilassa. Hydrolyysi on edennyt loppuun kahden tunnin kuluttua. Liuotin poistetaan ylemmästä THF-faasista pyöröhaihduttamalla vakuuissa. Jäännökseen lisätään seosta, joka muodostuu kulloinkin yhdestä litrasta kloroformia, metanolia sekä puolittain kylläistä NaCl-liuosta, ja ravistellaan huolellisesti, minkä jälkeen faasien annetaan erottua. Alempi kloroformifaasi sisältää tuotteen, ja siitä poistetaan liuotin vakuuissa, minkä jälkeen jäännös puhdistetaan kromatografisesti silikageelillä.

Analysitulokset:

1-oleyyli-propaanidioli-(1,2)-fosfoglykoli, natriumsuola +
1 H₂O (MP 490,6)

laskettu/todettu (%):

C, 56,31/56,26

H, 9,86/9,79

P, 6,28/6,23

Vastaavasti valmistettiin tetradekyyli-, heksadekyyli-, okta-
dekyyli- ja eikosyylijohdannaiset.

Esimerkki 8

1-oleyyli-propaanidioli-(1,2)-fosfometyyli, natriumsuola +

1 H₂O

(fosforylaatio, metanolyysi sekä LiBr-lohkaisu)

Fosforylaatiovaihe tapahtuu esimerkissä 1 kuvatulla tavalla. Metanolyysiä varten reaktioseokseen, jota on noin 1 mooli, lisätään metanolia (10 moolia) ja trietyyliamiinia (1,8 moolia) 20^oC:n lämpötilassa. Metanolyysi on edennyt loppuun 30 minuutin kuluttua. Reaktioseokseen lisätään 1,5 litraa heksaania ja 1,5 litraa vettä, ravistellaan huolellisesti, ja liuotin poistetaan ylemmästä heksaanifaasista, öljymäistä jäännöstä keitetään palautusjäähdyttään LiBr-yhdisteen (2 moolia) kanssa 1,5 litrassa etyyli-metyyliketonia. Demetylaatio on edennyt täydellisesti loppuun yhden tunnin kuluttua. Liuotin poistetaan, jäännös sekoitetaan seokseen, joka muodostuu kulloinkin yhdestä litrasta kloroformia, metanolia ja vettä, sitä ravistellaan huolellisesti, ja alempi kloroformifaasi käsitellään 1 litralla kylläistä NaCl-liuosta natriumsuolan aikaansaamiseksi. Alempi kloroformifaasi haihdutetaan pyöröhaihduttajalla, ja tuote puhdistetaan kromatografisesti silikageelillä.

Analyysitulokset:

1-oleyyli-propaanidioli-(1,2)-fosfometyyli, natriumsuola +
1 H₂O (MP 460,6)

laskettu/todettu (%):

C, 57,38/57,25

H, 10,07/9,94

P, 6,69/6,43

Vastaavasti valmistettiin tetradekyyli-, heksadekyyli-, okta-
dekyyli- ja eikosyylijohdannaiset.

Esimerkki 9

1-oleyyli-propaanidioli-(1,2)-fosfopentyyli, natriumsuola +
1 H₂O

(fosforylaatio, 2. fosforylaatio muodostetulla fosforihappo-
dikloridilla, metanolyysi, LiBr-lohkaisu)

Esimerkissä menetellään esimerkissä 3 kuvatulla tavalla. Toi-
nen fosforylaatio toteutetaan kuitenkin bromietanolin sijasta
pentyylialkoholilla. Yhdisteellä LiBr toteutetusta demetylaa-
tiosta saatu tuote sekoitetaan Li⁺-ionien vaihtamiseksi
Na⁺-ioneiksi seokseen, joka muodostuu kulloinkin yhdestä
litrasta kloroformia, metanolia sekä puolittain kylläistä
NaCl-liuosta, sitä ravistellaan voimakkaasti, ja alempi klo-
roformifaasi haihdutetaan pyörhaihduttajalla. Jäännös käsi-
tellään kromatografisesti silikageelillä.

Analyysitulokset:

1-oleyyli-propaanidioli-(1,2)-fosfopentyyli, natriumsuola +
1 H₂O (MP 516,7)

laskettu/todettu (%):

C, 60,44/60,13

H, 10,53/10,39

P 5,99/5,87

Analogiset yhdisteet valmistettiin tetradekyyli-, heksadekyyli-, oktadekyyli- ja eikosyylijohdannaisina.

Esimerkki 10

1-oleyli-propaanidioli-(1,2)-fosfoseriini, natriumsuola (fosforylaatio, 2. fosforylaatio muodostetulla fosforihappodikloridilla, metanolyysi, LiBr-lohkaisu, hapan hydrolyysi)

Ensimmäiset neljä reaktiovaihetta toteutetaan esimerkissä 3 kuvatulla tavalla. Kuitenkin 2. fosforylaatiovaiheessa bromietanolin sijasta käytetään N-tert.-butyylioksikarbonyyliseriini-tert.-butyyliesteriä. Suojaavien seriiniryhmien hapan hydrolyysi toteutetaan seoksessa, joka muodostuu 2 litrasta metyleenikloridia, 1 litrasta trifluorietikkahappoa sekä 500 millilitrasta 70-prosenttista perkloorihappoa jäähauteessa, alle 10⁰ C:n lämpötilassa. Reaktioseokseen lisätään 30 minuutin kuluttua 4 l vettä, 2 l kloroformia ja 4 l metanolia. Seosta ravistellaan huolellisesti, ja alempi kloroformifaasi erotetaan. Kloroformifaasia ravistellaan vielä sen neutraloimiseksi 2 litralla 0,5 M Na₂CO₃-liuosta. Kloroformifaasi haihdutetaan pyöröhaihduttajalla, ja tuote käsitellään kromatografisesti silikageelillä.

Analyysitulokset:

1-oleyli-propaanidioli-(1,2)-fosfoseriini, natriumsuola (MP 515,6)

laskettu/todettu (%):

C, 55,91/55,73

H, 9,19/9,08

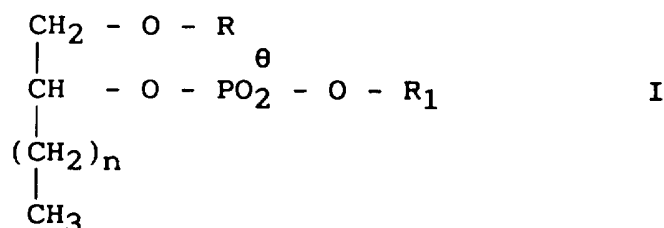
N, 6,01/5,92

P, 2,72/2,51

Analogisia yhdisteitä saatiin tetradekyyli-, heksadekyyli-, oktadekyyli- ja eikosyylijohdannaisina.

Patenttivaatimukset

1. Analogiamenetelmä kaavan

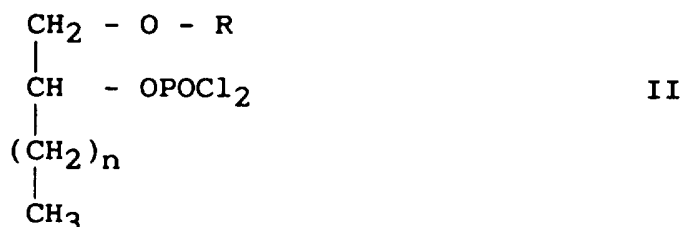


jossa

R tarkoittaa 12-24 C-atomia käsittävää tyydyttynyttä tai tyydyttymätöntä hiilivetyjäännöstä, joka voi myös olla substituoitunut halogeenilla,

n tarkoittaa kokonaislukua 0-10, ja

R₁ tarkoittaa C₁-C₅-alkyyli ryhmää, substituotua C₂-C₈-alkyyli ryhmää, jossa substituenttina on amino-, metyyliamino-, dimetyyliamino-, trimetyyliamino-, hydroksi- tai karboksiryhmä, tai 2,3-dihydroksipropyyli(1)-ryhmää, mukaisten yhdisteiden sekä niiden fysiologisesti siedettyjen suolojen valmistamiseksi, tunnettu siitä, että kaavan II



jossa symboleilla R ja n on edellä esitetty merkitys, mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan inertissä liuottimessa kaavan III



mukaisen yhdisteen kanssa, jossa kaavassa III ryhmällä R₁ on edellä esitetty merkitys, ja jossa läsnäolevat hydroksiryhmät, karboksiryhmät, aminoryhmät tai metyyliaminoryhmät voivat myös käsittää tavallisen suojaavan ryhmän, tai jossa kaksi vierekkäistä hydroksiryhmää voi myös muodostaa asetaa-

lin alifaattisen C_3 - C_6 -ketonin kanssa, jolloin siinä tapauksessa, että R_1 sisältää vapaan hydroksiryhmän tai vapaan aminoryhmän siinä C-atomissaan, joka sijaitsee happeen liittyneen C-atomin vieressä, saatu reaktioseos tai saatu reaktiotuote lämmitetään mahdollisesti $60-80^{\circ}\text{C}$:n lämpötilaan renkaan sulkemiseksi täydellisesti, minkä jälkeen sitä käsitellään mahdollisesti inertissä väliaineessa vedellä, epäorgaanisella tai orgaanisella hapolla tai alkalisilla aineilla, kun taas muissa tapauksissa saatu reaktioseos tai saatu reaktiotuote saatetaan reagoimaan C_1 - C_6 -alkanolin tai tyydyttymättömän C_2 - C_6 -alkoholin kanssa, minkä jälkeen saatua reaktiotuotetta käsitellään alkalibromideilla, alkalijodideilla tai amiineilla, että saaduissa yhdisteissä mahdollisesti läsnäolevat suojaavat ryhmät lohkaistaan irti, että mahdollisesti saadut reaktiotuotteet, joihin reaktion aikana on liittynyt halogeeniatomi, saatetaan reagoimaan ammoniakkin tai kaavan $\text{NR}_3\text{R}_4\text{R}_5$ mukaisen amiinin kanssa, jossa kaavassa R_3 , R_4 ja R_5 ovat samanlaisia tai erilaisia jäänöksiä, jotka tarkoittavat vetyä tai metyyliä, ja/tai saaduissa, aminoryhmän käsittävissä tuotteissa tämä aminoryhmä metyloidaan metyyli-ryhmillä, ja että saadut tuotteet muunnetaan mahdollisesti suoloikseen.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että R on 14-20 C-atomia sisältävä alkyyli- tai alkenyyli-jäännös ja R_1 on trimetyyliaminoetyyli.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan 1-heksadekyyli-propaanidioli-(1,2)-fosfokoliinia.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan 1-oleyyli-propaanidioli-(1,2)-fosfokoliinia.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan 1-heksadekyyli-propaanidioli-(1,2)-fosfo-(N,N,N-trimetyyli)-propanoliamiinia.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että valmistetaan 1-oleyyli-propaanidioli-(1,2)-fosfo-(N,N,N-trimetyyli)-propanoliamiinia.

7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että valmistetaan 1-oleyyli-propaanidioli-(1,2)-fosfo-(N,N,N-trimetyyli)-butanoliamiinia.

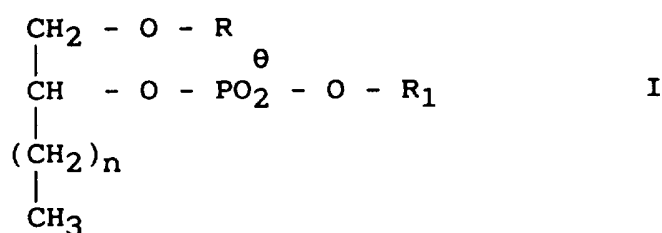
8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että valmistetaan 1-heksadekyyli-propaanidioli-(1,2)-fosfo-(N,N,N-trimetyyli)-butanoliamiinia.

9. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että valmistetaan 1-oleyyli-propaanidioli-(1,2)-fosfo-(N,N,N-trimetyyli)-pentanoliamiinia.

10. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että valmistetaan 1-heksadekyyli-propaanidioli-(1,2)-fosfo-(N,N,N-trimetyyli)-pentanoliamiinia.

Patentkrav

1. Analogiförfarande för framställning av föreningar enligt formeln

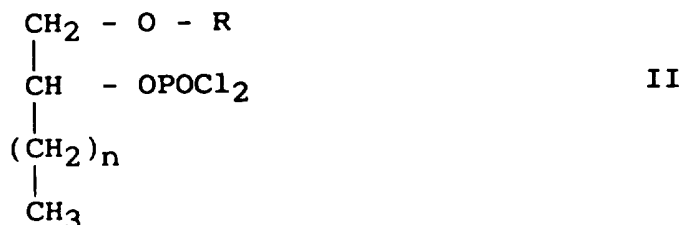


vari

R betecknar en mättad eller omättad kolvätegrupp med 12 till 24 kolatomer, som även kan vara halogensubstituerad, n betecknar ett helt tal från 0 till 10, och

R₁ betecknar en C₁-C₅-alkylgrupp, en substituerad C₂-C₈-alkylgrupp som har som substituent en amino-, metylamino-, dimetylamino-, trimetylamino-, hydroxi- eller karboxigrupp, eller en 2,3-dihydroxipropyl(1)-grupp,

samt fysiologiskt tolererbara salter därav, **kännetecknat** av att man i ett inert lösningsmedel bringar en förening med formeln II



vari symbolerna R och n har den ovan angivna betydelsen, att reagera med en förening med formeln III



vari gruppen R_1 har den ovan angivna betydelsen, och vari närvarande hydroxigrupper, karboxigrupper, aminogrupper eller metylaminogrupper även kan innehålla en vanlig skyddsgrupp, eller vari respektive två angränsande hydroxigrupper även kan vara acetaliserade med en alifatisk C_3 - C_6 -keton, varvid för fallet, att R_1 innehåller en fri hydroxigrupp eller en fri aminogrupp vid den kolatom, som är angränsande till den med syreatomen sammankopplade kolatomen, värmer den erhållna reaktionsblandningen respektive den erhållna reaktionsprodukten för fullständig ringslutning eventuellt till en temperatur av 60-80°C och därefter eventuellt i ett inert medel behandlar med vatten, en oorganisk eller organisk syra eller med alkaliska medel, medan i övriga fall bringar den erhållna reaktionsblandningen respektive den erhållna reaktionsprodukten att reagera med en C_1 - C_6 -alkanol eller en omättad C_2 - C_6 -alkohol, varefter man behandlar den erhållna reaktionsprodukten med alkalibromider, alkalijodider eller aminer, avspjälkar de skyddsgrupper som eventuellt är närvarande i de erhållna föreningarna, eventuellt bringar erhållna reaktionsprodukter, med vilka under reaktionen har sammankopplats en halogenatom, att reagera med ammoniak eller en amin med formeln $\text{NR}_3\text{R}_4\text{R}_5$, varvid grupperna R_3 , R_4 och R_5 är lika eller olika och

betecknar väte eller metyl, och/eller i erhållna produkter med en aminogrupp metylerar denna aminogrupp med metylkgrupper, och eventuellt överför de erhållna produkterna till deras salter.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, **kännetecknat** av att R betecknar en alkyl- eller alkenylgrupp med 14 till 20 kolatomer och R₁ betecknar trimetylaminoetyl.

3. Förfarande enligt patentkravet 1, **kännetecknat** av att man framställer 1-hexadekyl-propandiol-(1,2)-fosfokolin.

4. Förfarande enligt patentkravet 1, **kännetecknat** av att man framställer 1-oleyl-propandiol-(1,2)-fosfokolin.

5. Förfarande enligt patentkravet 1, **kännetecknat** av att man framställer 1-hexadekyl-propandiol-(1,2)-fosfo-(N,N,N-trimetyl)-propanolamin.

6. Förfarande enligt patentkravet 1, **kännetecknat** av att man framställer 1-oleyl-propandiol-(1,2)-fosfo-(N,N,N-trimetyl)-propanolamin.

7. Förfarande enligt patentkravet 1, **kännetecknat** av att man framställer 1-oleyl-propandiol-(1,2)-fosfo-(N,N,N-trimetyl)-butanolamin.

8. Förfarande enligt patentkravet 1, **kännetecknat** av att man framställer 1-hexadekyl-propandiol-(1,2)-fosfo-(N,N,N-trimetyl)-butanolamin.

9. Förfarande enligt patentkravet 1, **kännetecknat** av att man framställer 1-oleyl-propandiol-(1,2)-fosfo-(N,N,N-trimetyl)-pentanolamin.

10. Förfarande enligt patentkravet 1, **kännetecknat** av att man framställer 1-hexadekyl-propandiol-(1,2)-fosfo-(N,N,N-trimetyl)-pentanolamin.