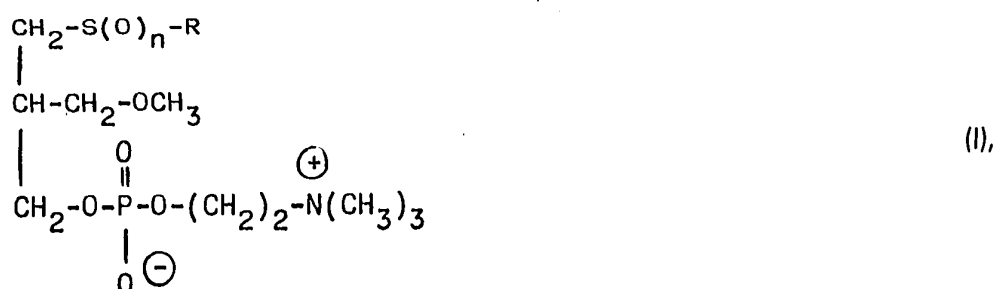


Patentansprüche:

Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I



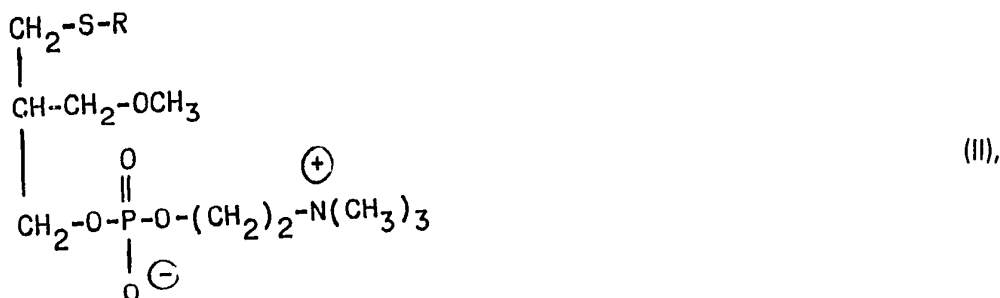
in der

n die Zahlen 1 oder 2, und

R eine geradkettige, gesättigte Alkylkette mit 16–18 Kohlenstoffatomen

bedeutet, deren Stereoisomere sowie deren pharmakologisch unbedenkliche Salze, **dadurch gekennzeichnet, daß man in an sich bekannter Weise**

I) eine Verbindung der allgemeinen Formel II, die als Racemat oder als Enantiomeres vorliegen kann,



in der R die oben angegebene Bedeutung hat, mit einem Oxidationsmittel behandelt, oder

II) eine Verbindung der allgemeinen Formel III, die als Racemat oder als Enantiomeres vorliegen kann,



in der n und R die oben angegebenen Bedeutungen haben,

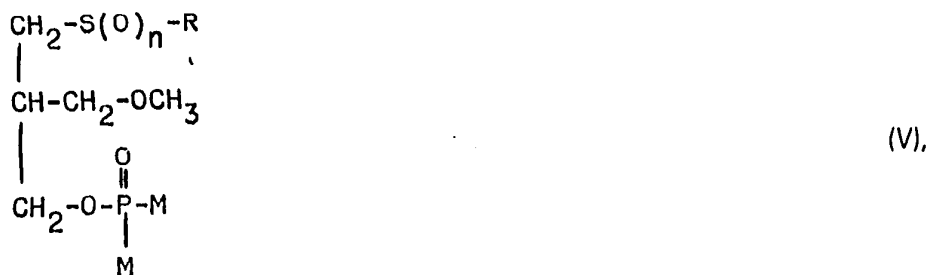
a) mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IV



in der X = Chlor, Y = Brom oder X und Y zusammen Sauerstoff bedeuten, in Gegenwart eines säurebindenden Mittels umgesetzt und das Reaktionsprodukt mit Trimethylamin behandelt, wobei im Falle von X = Chlor eine selektive Hydrolyse der Aminierung vorausgeht,

oder

b) in eine Verbindung der allgemeinen Formel V überführt



in der n und R die oben angegebenen Bedeutungen haben und M = Hydroxy, Chlor, Brom oder Alkylmercapto bedeutet, und diese mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VI



in der T = Chlor, Brom oder die Gruppe $\text{N}(\text{CH}_3)_3^+ \text{Hal}^-$ darstellt, wobei Hal^- Chlorid, Bromid oder Iodid sein soll, umgesetzt und für den Fall, daß T = Chlor oder Brom ist, das so erhaltene Zwischenprodukt anschließend mit Trimethylamin quaternisiert,

oder

c) mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VII



in der M und T die oben angegebenen Bedeutungen haben, in Gegenwart eines säure- oder wasserbildenden Mittels umgesetzt und gegebenenfalls in das innere Salz überführt, und anschließend gegebenenfalls die erhaltenen racemischen Verbindungen in optische Isomere und/oder pharmakologisch unbedenkliche Salze überführt.

Hierzu 2 Seiten Zeichnungen

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von (3-(C₁₆-C₁₈)alkansulfinyl- und sulfonyl-2-methoxymethyl-propyl)-(2-trimethylammonio-ethyl)phosphaten, deren pharmakologisch unbedenklichen Salze sowie Arzneimitteln, die diese Verbindungen enthalten.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Propyl-(trialkylammonio-alkyl)phosphate, die in 3-Stellung durch Alkylmercapto-, Alkylsulfinyl- und Alkylsulfonylreste substituiert sind, sind Gegenstand der EP-PS 050327. Beschrieben sind insbesondere Verbindungen, die in 3-Stellung eine Alkylmercaptogruppe tragen, so z. B. das (3-Hexadecyl-mercapto-2-methoxymethyl-propyl)-(2-trimethylammonio-ethyl)-phosphat (Ilmofosine), das hervorragende antitumorale Eigenschaften besitzt.

Ziel der Erfindung

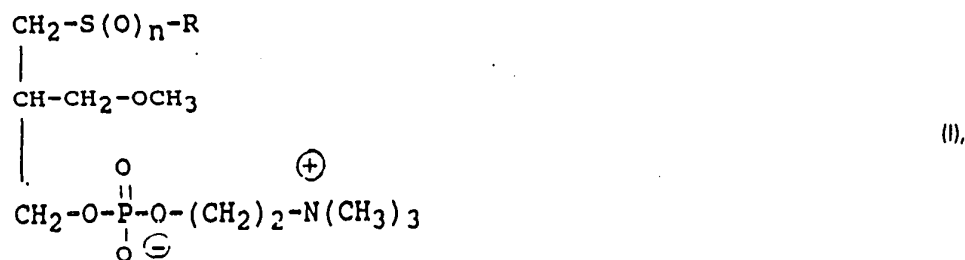
Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung von neuen (3-(C₁₆-C₁₈)alkansulfinyl- und sulfonyl-2-methoxymethyl-propyl)-(2-trimethylammonio-ethyl)phosphaten mit noch stärkerer antitumorale Wirkung.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Sulfinyl- und Sulfonyl-Verbindungen mit den gewünschten Eigenschaften und Verfahren zu ihrer Herstellung aufzufinden.

Es wurde nun gefunden, daß die analogen Sulfinyl- und Sulfonyl-Verbindungen sowie die entsprechenden Heptadecyl- und Octadecyl-derivate, die in der EP 050327 nicht beschrieben sind, aber unter den breiten Anspruch fallen, überraschenderweise in vivo eine noch bessere Wirkung als das Ilmofosine aufweisen, insbesondere die beiden Verbindungen (3-Hexadecansulfonyl-2-methoxymethyl-propyl)-(2-trimethylammonio-ethyl)phosphat und (2-Methoxymethyl-3-octadecan-sulfonyl-propyl)-(2-trimethylammonio-ethyl)-phosphat.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind demnach Verbindungen der allgemeinen Formel I



in der

$n = 1$ oder 2 und R eine geradkettige, gesättigte Alkylkette mit $16-18$ Kohlenstoffatomen bedeuten, deren Stereoisomere sowie deren pharmakologisch unbedenklichen Salze.

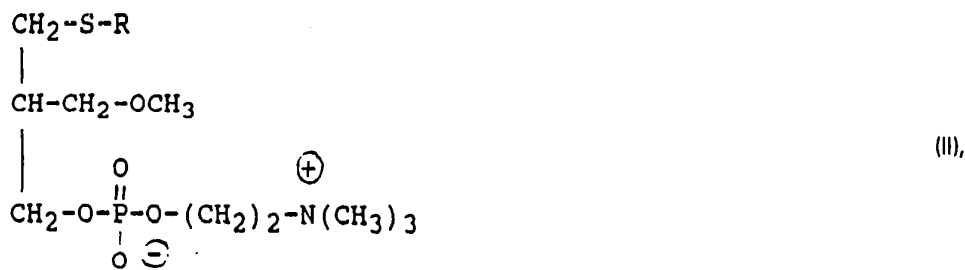
Bevorzugt sind hierbei Verbindungen der allgemeinen Formel I, bei denen $n = 1$ oder 2 und R den Hexadecyl- bzw. Octadecylrest bedeuten.

Besonders bevorzugt sind das (3-Hexadecansulfonyl-2-methoxymethyl-propyl)-(2-trimethylammonio-ethyl)phosphat und das (2-Methoxymethyl-3-octadecansulfonyl-propyl)-(2-trimethylammonio-ethyl)phosphat.

Gegenstand der Erfindung sind ferner sämtliche stereoisomeren Verbindungen der Formel I, die z. B. aufgrund des asymmetrischen Kohlenstoffatoms oder der Sulfoxidgruppe anfallen.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I werden nach an sich bekannten Methoden hergestellt, vorzugsweise in dem man

I) eine Verbindung der allgemeinen Formel II, die als Racemat oder als Enantiomeres vorliegen kann,



in der R die oben angegebene Bedeutung hat, mit einem Oxidationsmittel behandelt, oder

II) eine Verbindung der allgemeinen Formel III, die als Racemat oder als Enantiomeres vorliegen kann,



in der n und R die oben angegebenen Bedeutungen haben,

a) mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IV



in der $X = \text{Chlor}$, $Y = \text{Brom}$ oder X und Y zusammen Sauerstoff bedeuten, in Gegenwart eines säurebindenden Mittels umgesetzt und das Reaktionsprodukt mit Trimethylamin behandelt, wobei im Falle von $X = \text{Chlor}$ eine selektive Hydrolyse der Aminierung vorausgeht, oder

b) in eine Verbindung der allgemeinen Formel V überführt

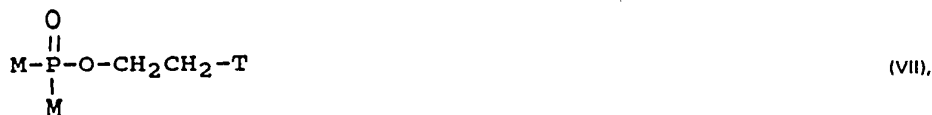


in der n und R die oben angegebenen Bedeutungen haben und M = Hydroxy, Chlor, Brom oder Alkylmercapto bedeutet, und diese mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VI



in der T = Chlor, Brom oder die Gruppe $\text{N}(\text{CH}_3)_3^+ \text{Hal}^-$ darstellt, wobei Hal^- Chlorid, Bromid oder Iodid sein soll, umgesetzt und für den Fall, daß T = Chlor oder Brom ist, das so erhaltene Zwischenprodukt anschließend mit Trimethylamin quaternisiert, oder

c) mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VII



in der M und T die oben angegebenen Bedeutungen haben, in Gegenwart eines säure- oder wasserbildenden Mittels umgesetzt und gegebenenfalls in das innere Salz überführt.

Bei Verfahren I wird als Oxidationsmittel vorzugsweise 30%iges Wasserstoffperoxid in Eisessig verwendet. Bei Einsatz von äquimolaren Mengen erhält man die Sulfoxide, mit einem drei- bis fünffachen Überschuß an Oxidationsmittel gelangt man zu den entsprechenden Sulfonen. Man kann zur Oxidation aber auch sehr gut organische Peroxide wie z. B. m-Chlorperbenzoesäure einsetzen, wobei man inerte Lösungsmittel wie z. B. Methylenechlorid verwendet. Die Reaktionstemperatur liegt zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise bei 20°C.

Die als Ausgangsverbindung eingesetzten Thioether der allgemeinen Formel II sind in der EP 050327 beschrieben oder lassen sich nach den dort angegebenen Methoden herstellen.

Die bei Verfahren II angegebenen Methoden sind ebenfalls in der EP 050327 beschrieben. Die hierbei eingesetzten Sulfoxide bzw. Sulfone der allgemeinen Formel III lassen sich analog der im Verfahren I beschriebenen Oxidation aus den entsprechenden Thioethern, die ebenfalls in der EP 050327 beschrieben sind oder sich nach den dort angegebenen Verfahren herstellen lassen, gewinnen.

Die für die Synthese der enantiomerenreinen Verbindungen benötigten optisch aktiven Zwischenstufen der allgemeinen Formel III lassen sich z. B. nach folgender Methode herstellen. Ein als Racemat vorliegender Alkohol der allgemeinen Formel III wird mit Hilfe eines optisch aktiven Hilfsreagens in ein Diastereomerenpaar überführt, dies mit Hilfe säulenchromatographischer Methoden getrennt und hieraus jeweils durch Abspaltung des Hilfsreagens der enantiomerenreine Alkohol der allgemeinen Formel III gewonnen. So kann man als Hilfsreagenz optisch aktive Säuren wie z. B. die (R)- oder (S)-2-Phenylpropionsäure oder die (S)-Camphansäure mit dem Alkohol der allgemeinen Formel III verestern. Nach der Trennung der Diastereomeren werden die Ester sauer, vorzugsweise jedoch alkalisch verseift. Dasselbe Verfahren kann auch zur Trennung der Thioetheralkohole, die als Vorstufen für die Synthese der Verbindungen der allgemeinen Formel III eingesetzt werden, verwendet werden. Diese so getrennten Thioetheralkohole können dann analog der in Verfahren II beschriebenen Methode zu optisch aktiven Verbindungen der allgemeinen Formel II, die als Ausgangsmaterial für Verfahren I genommen werden können, umgesetzt werden.

Die pharmakologisch verträglichen Salze erhält man in üblicher Weise, z. B. durch Neutralisation der Verbindungen der Formel I mit nichttoxischen anorganischen oder organischen Säuren wie z. B. Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Bromwasserstoffsäure, Essigsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Äpfelsäure, Salicylsäure, Malonsäure, Maleinsäure oder Bernsteinsäure.

Die erfindungsgemäßen neuen Substanzen der allgemeinen Formel I und ihre Salze können in flüssiger oder fester Form enteral oder parenteral appliziert werden. Hierbei kommen alle üblichen Applikationsformen in Frage, beispielsweise Tabletten, Kapseln, Dragees, Sirupe, Lösungen, Suspensionen etc. Als Injektionsmedium kommt vorzugsweise Wasser zur Anwendung, welches die bei Injektionslösungen üblichen Zusätze wie Stabilisierungsmittel, Lösungsvermittler und Puffer enthält. Derartige Zusätze sind z. B. Tartrat- und Citratpuffer, Ethanol, Komplexbildner (wie Ethylendiamintetraessigsäure und deren nichttoxische Salze) und hochmolekulare Polymere (wie flüssiges Polyethylenoxid) zur Viskositätsregulierung. Flüssige Trägerstoffe für Injektionslösungen müssen steril sein und werden vorzugsweise in Ampullen abgefüllt. Feste Trägerstoffe sind z. B. Stärke, Lactose, Mannit, Methylcellulose, Talkum, hochdisperse Kieselsäuren, hochmolekulare Fettsäuren (wie Stearinsäure), Gelatine, Agar-Agar, Calciumphosphat, Magnesiumstearat, tierische und pflanzliche Fette und feste hochmolekulare Polymere (wie Polyethylenglykole). Für orale Applikation geeignete Zubereitungen können gewünschtenfalls Geschmacks- und Süßstoffe enthalten.

Die Dosierung kann von verschiedenen Faktoren, wie Applikationsweise, Spezies, Alter und/oder individuellen Zuständen abhängen. Die täglich zu verabreichenden Dosen liegen bei etwa 0,05–100 mg/kg Körpergewicht.

Die Wirkung der Substanzen wurde in einem In-vivo-Modell an dem Methylcholanthren induzierten Fibrosarkom der Maus geprüft.

Versuchsbeschreibung

Weiblichen CB_6F_1 -Mäusen wurden am Tag 0 1×10^5 Meth-A-Zellen i. c. gespritzt. Die Therapie erfolgte täglich ab Tag 1 bis zum Tag 21 mit 2,5, 10 und 40 mg/kg p. o. Anzahl der Tiere pro Gruppe: 10. Als Parameter wurden bestimmt:

- 1) Das Tumolvolumen am Tag 7, 14, 21 und 28 nach Tumorzellinokulation.
- 2) Das Tumorgewicht am Tag 28.

Als Vergleichssubstanz wurden die am Schwefel nicht oxidierte Verbindung (3-Hexadecylmercapto-2-methoxymethyl-propyl)-(2-trimethylammonio-ethyl)phosphat (Ilmofosine) aus der EP 050327 und die Verbindung (3-Octadecyloxy-2-methoxy-propyl)-(2-trimethylammonio-ethyl)phosphat (ET-18-OCH₃) gewählt, als Positivkontrolle Cyclophosphamid mitgeführt (s. Abbildung 1 und 2).

Bei der Betrachtung des Tumolvolumens sieht man deutlich, daß 2,5 mg BM2 [= (3-Hexadecansulfonyl-2-methoxymethyl-propyl)-(2-trimethylammonio-ethyl)phosphat] dieselbe Wirksamkeit zeigt wie 10 mg Ilmofosine. Das Tumorgewicht am Tag 28 zeigt dasselbe Ergebnis. BM2 ist deutlich wirksamer als Ilmofosine.

Ausführungsbeispiel

Die Erfindung wird nachstehend an einigen Beispielen näher erläutert.

Beispiel 1

(3-Hexadecansulfonyl-2-methoxymethyl-propyl)-(2-trimethylammonio-ethyl)phosphat

Zu 7,56 g (14 mmol) (3-Hexadecylmercapto-2-methoxymethylpropyl)-(2-trimethylammonio-ethyl)phosphat in 70 ml Eisessig gibt man 4,2 ml (42 mmol) 30%igen Wasserstoffperoxid und läßt bei Raumtemperatur rühren. Nach 24 h gibt man noch einmal 1,4 ml Wasserstoffperoxid zu und läßt insgesamt 72 h rühren. Die Lösung wird am Rotavapor bei 20°C eingeeengt, der Rückstand mit Diethylether versetzt und über Nacht im Kühlschrank stehengelassen. Man dekantiert die Etherlösung von einem zähen Niederschlag ab, löst diesen in 1 l Wasser und läßt die Lösung gefriertrocknen. Man erhält so 5,2 g = 65% der gewünschten Verbindung in amorpher Form mit 1 mol Wasser; R_f-Wert auf einer RP-18-Kieselgelplatte mit dem Fließmittelgemisch Aceton(7)/Wasser(3)/0,1% Eisessig: 0,35; SO-Derivat: 0,39; Ausgangsmaterial: 0,28

In analoger Weise wurden durch Verwendung des (-)- bzw. (+)-enantiomere Thioethers die folgenden Sulfonylderivate hergestellt:

- (-)-(3-Hexadecansulfonyl-2-methoxymethyl-propyl)-(2-trimethylammonio-ethyl)phosphat
- (+)-(3-Hexadecansulfonyl-2-methoxymethyl-propyl)-(2-trimethylammonio-ethyl)phosphat
- (3-Octadecansulfonyl-2-methoxymethyl-propyl)-(2-trimethylammonio-ethyl)phosphat
- (-)-(3-Octadecansulfonyl-2-methoxymethyl-propyl)-(2-trimethylammonio-ethyl)phosphat
- (+)-(3-Octadecansulfonyl-2-methoxymethyl-propyl)-(2-trimethylammonio-ethyl)phosphat

Beispiel 2

(3-Hexadecansulfinyl-2-methoxymethyl-propyl)-(2-trimethylammonio-ethyl)phosphat

Zu 10,8 g (20 mmol) (3-Hexadecylmercapto-2-methoxymethyl-propyl)-(2-trimethylammonio-ethyl)phosphat in 100 ml Eisessig gibt man 2 ml (20 mmol) 30%igen Wasserstoffperoxid und läßt die Lösung 144 h bei Raumtemperatur stehen. Die Lösung wird am Rotavapor eingeeengt, der Rückstand jeweils zweimal in Toluol aufgenommen und wieder eingeeengt. Anschließend verrührt man den Rückstand mit 250 ml Aceton, filtriert von wenig Ungelöstem ab und läßt das Filtrat langsam verdunsten. Nachdem ca. die Hälfte des Acetons verdunstet ist, fällt ein Niederschlag aus. Man saugt ab und erhält 3,0 g = 27% des gewünschten Produktes, Fp: 235–240°C; R_f-Wert auf einer RP-18-Kieselgelplatte mit dem Fließmittelgemisch Aceton(7)/Wasser(3)/0,1% Eisessig: 0,39; SO₂-Derivat: 0,35; Ausgangsmaterial: 0,28

In analoger Weise werden durch Verwendung des (-)- bzw. (+)-enantiomeren Thioethers die folgenden Sulfoxide hergestellt:

- (-)-(3-Hexadecansulfinyl-2-methoxymethyl-propyl)-(2-trimethylammonio-ethyl)phosphat
- (+)-(3-Hexadecansulfinyl-2-methoxymethyl-propyl)-(2-trimethylammonio-ethyl)phosphat

Beispiel 3

Analog Beispiel 2 wird durch Einsatz des entsprechenden Octadecylderivates hergestellt das

(3-Octadecansulfinyl-2-methoxymethyl-propyl)-(2-trimethylammonio-ethyl)phosphat

und durch Verwendung der entsprechenden (-)- bzw. (+)-enantiomeren Thioether das

- (-)-(3-Octadecansulfinyl-2-methoxymethyl-propyl)-(2-trimethylammonio-ethyl)phosphat
- (+)-(3-Octadecansulfinyl-2-methoxymethyl-propyl)-(2-trimethylammonio-ethyl)phosphat

Abb. 1

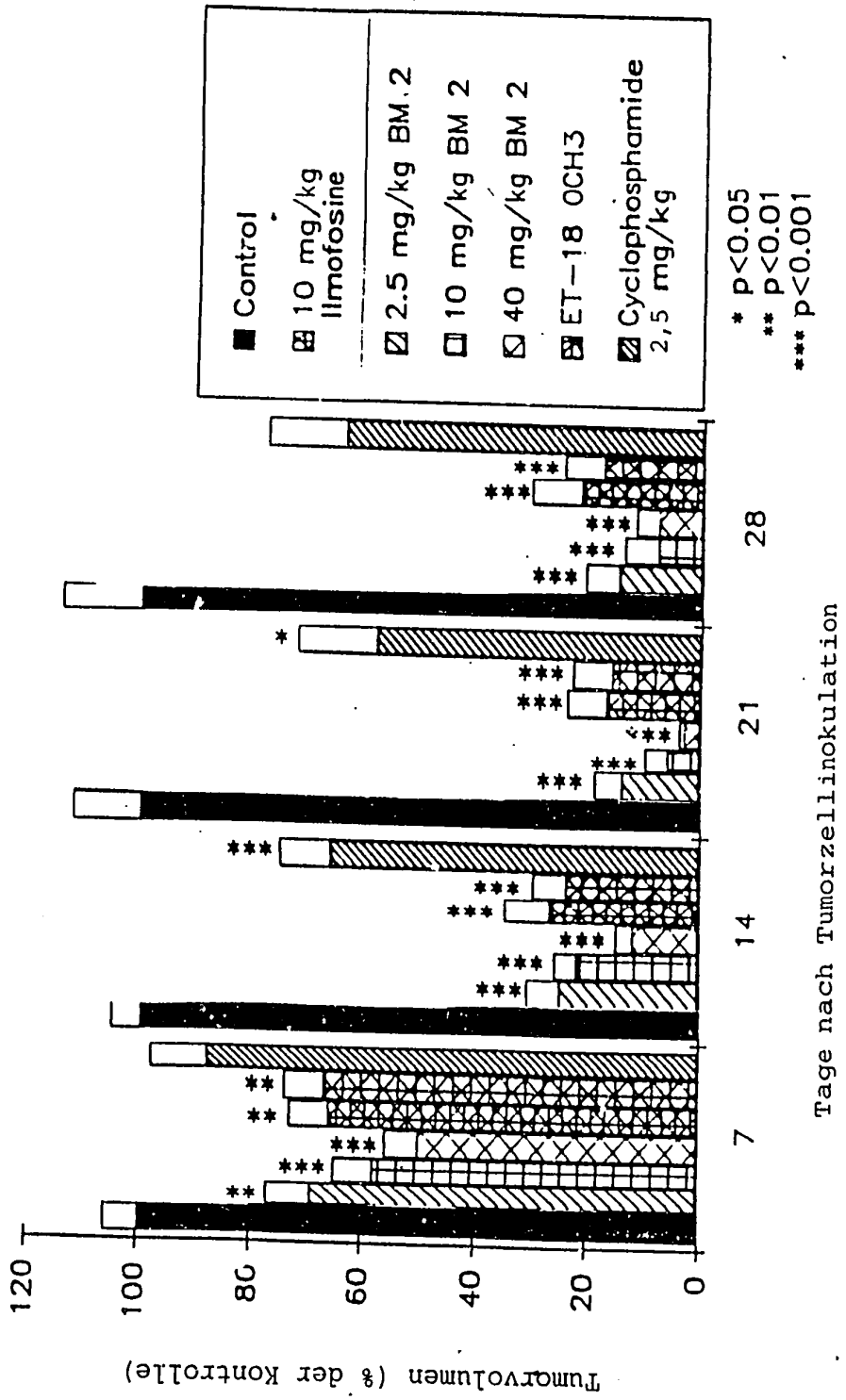


Abb. 2

Tumorgewicht am Tag 28

