



Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes
zum Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11)

155 168

Int.Cl.³

3(51) C 07 F 9/10

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP C 07 F/ 225 903

(22) 10.12.80

(44) 19.05.82

(71) AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN DER DDR, BERLIN; DD;

(72) BRACHWITZ, HANS, DR. SC. NAT. DIPL.-CHEM.; LANGEN, PETER, PROF. DR. RER. NAT. HABIL. DIPL.-BIOL.;
SCHILD, JUERGEN; DD;

(73) siehe (72)

(74) ADW D. DDR, FZ F. MOLEKULARBIOL. U. MEDIZIN, AG PATENT- UND NEUERERWESEN, 1115
BERLIN, LINDENBERGER WEG 70/1

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON ANALOGEN DER 1-O-ALKYL-GLYCERO-3-PHOSPHOCHOLINE

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Analogen der 1-O-Alkyl-glycero-3-phosphocholine der allgemeinen Formel I, in der R einen langkettigen gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit mindestens 8 C-Atomen bedeutet, der auch substituiert sein kann, und $n = 2$ bis 6 ist. Das Ziel der Erfindung besteht darin, ein geeignetes, technisch anwendbares Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen zu entwickeln. Erfindungsgemäß wird 1-O-Alkyl-2-chlor-2-desoxy-glycero-3-phosphorsäure- β -halogenalkylester mit Trimethylamin bei Temperaturen zwischen 30 und 90 °C umgesetzt. - Formel

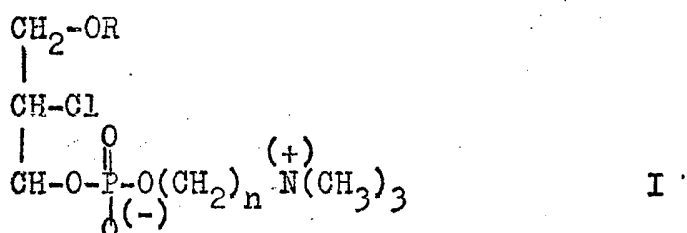
- 1 - 2 2 5 9 0 3

Dr. H. Brachwitz
Prof. Dr. P. Langen
J. Schildt

"Verfahren zur Herstellung von Analogen der 1-O-Alkyl-glycero-3-phosphocholine"

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Analogen der 1-O-Alkyl-glycero-3-phosphocholine der allgemeinen Formel I,



in der R einen langkettigen gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit mindestens 8 C-Atomen bedeutet, der auch substituiert sein kann, und $n = 2$ bis 6 ist. Die Verbindungen stehen in enger struktureller Beziehung zu den Lysolecithinen, die in zahlreichen Organismen vorkommen und im biologischen Geschehen von großer Bedeutung sind. Anwendungsgebiet der Erfindung ist die pharmazeutische bzw. chemische Industrie.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

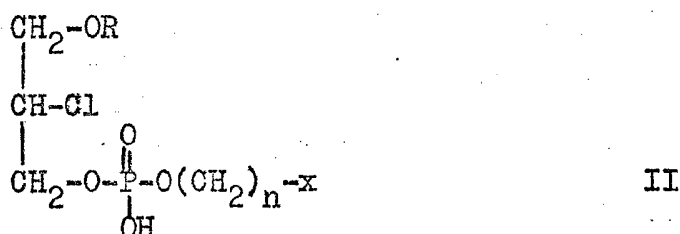
1-O-Alkyl-glycero-3-phosphocholin-Analoga der allgemeinen Formel I sind bisher in der Literatur noch nicht beschrieben worden. Es ist lediglich bekannt, daß halogenfreie O-Acyl (alkyl)-glycero-3-phosphocholine durch Reaktion von O-Acyl (alkyl)-glycero-3-phosphorsäure- β -bromethylestern mit Trimethylamin synthetisiert wurden (R. Hirt u. R. Berchtold, Pharmaceutica Acta Helvetiae 33, 349 (1958)).

Ziel der Erfindung

Das Ziel der Erfindung besteht darin, ein Verfahren zur Herstellung von 1-O-Alkyl-glycero-3-phosphocholin-Analogen der allgemeinen Formel I zu entwickeln.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Das erfindungsgemäße Verfahren besteht darin, daß man 1-O-Alkyl-2-chlor-2-desoxy-glycero-3-phosphorsäure- β -halogenalkylester der allgemeinen Formel II,



in der R die bereits genannte Bedeutung besitzt und x für Halogen, vorzugsweise für Chlor, Brom und Jod steht, mit Trimethylamin umgesetzt und die entstandenen quartären Ammoniumhalogenide von I in die Verbindungen vom Typ I überführt.

Die Umsetzung der Verbindungen II erfolgt im allgemeinen in der Weise, daß man überschüssiges Trimethylamin bei Temperaturen zwischen 30 und 90°, vorzugsweise bei 50° über eine Reaktionszeit zwischen 5 und 48 Stunden, in Anwesenheit von inerten Lösungsmitteln wie Wasser, Chloroform, Acetonitril, i-Propanol oder Gemischen derselben zur Reaktion bringt.

Bei dieser Verfahrensweise erfolgt überraschenderweise kein Austausch des in 2-Stellung am Desoxyglycerylrest befindlichen Chloratoms, durch die Trimethylammonium-Gruppe.

Die Überführung der durch den Austausch des Halogens x (Formel II) zunächst gebildeten quartären Ammoniumhalogenide in die Verbindungen vom Typ I erfolgt nach an sich bekannten Methoden, z. B. durch Ionenaustausch oder durch Behandlung von II mit Silberacetat.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen sind biologisch aktiv. So bewirkt z. B. das 2-Chlor-2-desoxy-1-O-hexadecyl-glycero-3-phosphocholin (I, R = C₁₆H₃₃, n = 2) in einer

Konzentration von $2 \cdot 10^{-5}$ M eine fast 100 %ige Hemmung des Zellwachstums von Ehrlich-Ascites-Tumorzellen in vitro. Die Erfindung wird an nachstehendem Beispiel erläutert.

Ausführungsbeispiel

2-Chlor-2-desoxy-1-O-hexadecyl-glycero-3-phosphocholin

(I; $R = C_{16}H_{33}$, $n = 2$)

260 mg (0,5 mmol) 2-Chlor-2-desoxy-1-O-hexadecyl-glycero-3-phosphorsäure-bromethylester (II; $R = C_{16}H_{33}$, $x = Br$, $n = 2$) werden in 2 ml Chloroform gelöst und auf $50^{\circ}C$ erwärmt. Es werden 3 ml i-Propanol und 3 ml Acetonitril und anschließend 6 ml einer 33 %igen wäßrigen Trimethylaminlösung zugegeben. Nach 10 stündigem Erhitzen auf $50^{\circ}C$ wird das Lösungsmittel im Vakuum eingeengt. Man erhält ein gelbes Öl, welches säulenchromatographisch an 50 g Kieselgel Mallinckrodt, 100 mesh, gereinigt wird. Elutionsmittel: Chloroform/Methanol/Ammoniak (25 %ige wäßrige Lösung), 65 : 25 : 3 v/v/v. Aus den Fraktionen 32 bis 45 (je 6 ml) werden 0,195 g (48.7 % d. Th.) 2-Chlor-2-desoxy-1-O-hexadecyl-glycero-3-phosphocholin erhalten.

F. $102 - 104^{\circ}C$ (Aceton)

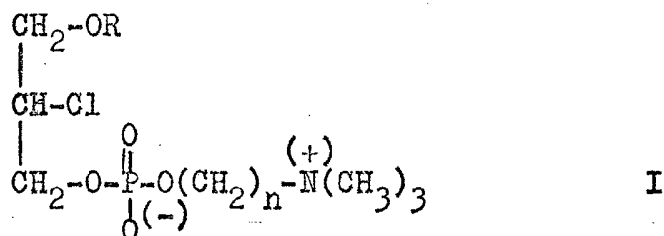
$C_{24}H_{53}ClNO_6P$ (518.1)

ber.: C 55.63 H 10.31 N 2.70

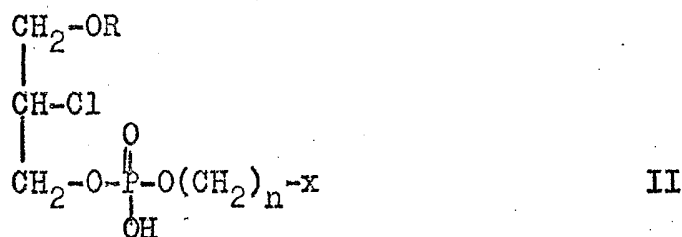
gef.: C 55,59 H 10.63 N 2.67

Erfindungsanspruch

Verfahren zur Herstellung von Analogen der 1-O-Alkyl-glycero-3-phosphocholine der allgemeinen Formel I,



in der R einen langkettigen gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit mindestens 8 C-Atomen bedeutet, der auch substituiert sein kann, und n = 2 bis 6 ist, dadurch gekennzeichnet, daß man 1-O-Alkyl-2-chlor-2-desoxy-glycero-3-phosphorsäure-β-halogenalkylester der allgemeinen Formel II,



in der R und n die bereits genannte Bedeutung besitzen und x für Halogen, vorzugsweise für Chlor, Brom und Jod steht, mit Trimethylamin in Anwesenheit von inerten Lösungsmitteln, bei Temperaturen zwischen 30 und 90°C umsetzt.