



Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11)

210 911

Int.Cl.³

3(51) C 07 F 9/10

AMT FUER ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP C 07 F/ 2443 035

(22) 27.10.82

(44) 27.06.84

(71) ADW DER DDR, BERLIN, DD

(72) BRACHWITZ, HANS, DR. RER. NAT. DIPL.-CHEM.;

LANGEN, PETER, PROF. DR. RER. NAT. HABIL. DIPL.-BIOL.; SCHILDT, JUERGEN; DD;

(54) **VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON 2-0-ALKYL-1-CHLOR-1-DESOXYGLYCÉROPHOCHOLINEN**

(57) Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein geeignetes, technisch anwendbares Verfahren zur Herstellung von 2-0-Alkyl-1-chlor-1-desoxy-glycero-3-phosphocholinen der allgemeinen Formel I zu entwickeln. Erfindungsgemäß werden 2-0-Alkyl-1-chlor-1-desoxy-glycero-3-phosphorsäure- β -halogen-ethylester mit Trimethylamin bei Temperaturen von 30 bis 80°C bei einer Reaktionszeit bis zu 48 Stunden in inerten organischen Lösungsmitteln umgesetzt und die Reaktionsprodukte nach an sich bekannten Methoden in die Verbindungen I überführt.

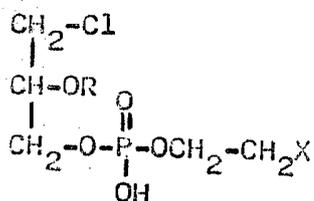
Pharmazeutica Acta Helvitiæ, 33, 349 (1948)). Es ist außerdem bekannt, daß man zur Herstellung von Phosphatidylcholinen sowie analoger Verbindungen anstelle von Glycerophosphorsäure- β -bromalkylestern auch die entsprechenden β -Chloralkylester zur Reaktion mit Glycerol-Derivaten einsetzen kann.

Ziel der Erfindung

Das Ziel der Erfindung besteht darin, ein geeignetes, technisch anwendbares Verfahren zur Herstellung von 2-O-Alkyl-1-chlor-1-desoxy-3-phosphocholinen der allgemeinen Formel I zu entwickeln.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Das erfindungsgemäße Verfahren besteht darin, daß man 2-O-Alkyl-1-chlor-1-desoxy-glycero-3-phosphorsäure- β -halogenalkylester der allgemeinen Formel II, in der R die bereits genannte Bedeutung besitzt und X für Br und J steht, mit Trimethylamin umsetzt und die entstandenen quartären Ammoniumha-



II

logenide in die 2-O-Alkyl-1-chlor-1-desoxy-glycero-3-phosphocholine der allgemeinen Formel I überführt. Da nach I. Wasilenko u. a., Bioorgan. Chimija, 2, 75 (1976) auch Glycerophosphorsäure- β -chloralkylester mit Trimethylamin unter Substitution des Chlors durch die Trimethylammonio-Gruppe reagieren, war bei einer analogen Umsetzung mit Verbindungen der Formel II, die ebenfalls aliphatisch gebundenes Chlor im Molekül enthalten, nicht nur mit einer Aminierung der $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-X}$ -Gruppierung, sondern mit einer zusätzlichen Aminierung der Chloralkyl-Gruppe zu rechnen. Überraschenderweise wurde nun

gefunden, daß man die Verbindungen der allgemeinen Formel II mit Trimethylamin zu Verbindungen der allgemeinen Formel I umsetzen kann, ohne daß eine wesentliche Ausbeuteverminderung durch Bisaminierung stattfindet.

Die Umsetzung der Verbindungen II erfolgt im allgemeinen mit überschüssigem Trimethylamin bei Temperaturen zwischen 30 und 80°C über eine Reaktionszeit von 10 bis 48 Stunden. Die Reaktion wird zweckmäßigerweise in Anwesenheit von inerten Lösungsmitteln, vorzugsweise Chloroform, Acetonitril und iso-Propanol vorgenommen. Die zunächst entstandenen quartären Ammoniumhalogenide werden mit geeigneten, an sich bekannten Methoden, z. B. durch Ionenaustausch oder durch Behandlung mit Silbersalzen, in die Verbindungen I übergeführt und anschließend durch Umkristallisation oder chromatographische Verfahren gereinigt.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen sind biologisch hochaktiv und zeigen z. B. eine antitumorale Wirkung gegenüber Ehrlich-Ascites-Tumorzellen in vitro.

Die Erfindung wird an nachstehendem Beispiel erläutert:

Ausführungsbeispiel

1-Chlor-1-desoxy-2-O-hexadecyl-glycero-3-phosphocholin
(I, R = C₁₆H₃₃)

0,1 g (0,2 mmol) 1-Chlor-1-desoxy-2-O-hexadecyl-glycero-3-phosphorsäure-β-bromethylester (II, R = C₁₆H₃₃; X = Br) werden in 0,7 ml Chloroform gelöst. Nach Zusatz von 1,2 ml iso-Propanol, 1,2 ml Acetonitril und 2,3 ml 33 %iger wäßriger Trimethylaminlösung wird das Reaktionsgemisch 24 Std. auf 50°C erwärmt. Danach wird das Lösungsmittel eingeengt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (50 g Kieselgel Mallinckrodt, 100 mesh; Elutionsmittel: Chloroform/Methanol/Ammoniak (25 %ige wäßrige Lösung) 13 : 7 : 1 v/v/v). Aus den Fraktionen 15 bis 60 (je 6 ml) wurden nach Behandlung mit Mischbetaustauscher Dowex 50w x 8/Dowex 1 x 8 (je 2 ml) in Chloroform/Methanol/Wasser 5 : 4 : 1 v/v/v 0,082 g (85,6 % d. Th.)

1-Chlor-1-desoxy-2-O-hexadecyl-glycero-3-phosphocholin (farblose Kristalle) erhalten. F. 164 - 165°C (Zers.) (Aceton).

Elementaranalyse:

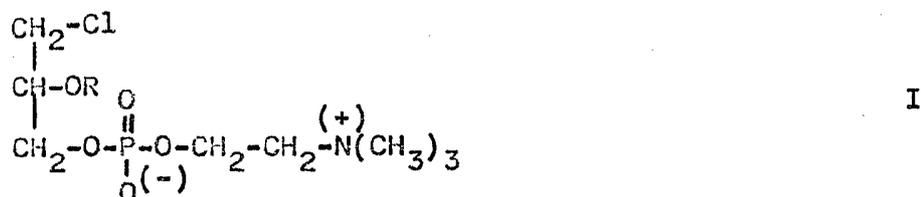
$C_{24}H_{51}ClNO_5P \cdot H_2O$ (518,1)

ber.: C 55.64 H 10.31 N 2.70

gef.: C 55.76 H 10.25 N 2.73

Erfindungsanspruch

Verfahren zur Herstellung von 2-O-Alkyl-1-chlor-1-desoxy-glycero-3-phosphocholinen der allgemeinen Formel I, in der R einen langkettigen gesättigten



Kohlenwasserstoffrest mit mindestens 8 C-Atomen, der auch substituiert sein kann, bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß man 2-O-Alkyl-1-chlor-1-desoxy-glycero-3-phosphorsäure-β-halogenalkylester der allgemeinen Formel II, in der R die



bereits genannten Bedeutungen besitzt und X = Br, J ist, mit Trimethylamin bei Temperaturen von 30 bis 80°C über eine Reaktionszeit bis zu 48 Stunden umgesetzt und die entstandenen quartären Ammoniumhalogenide in die Verbindungen I überführt.