

RZECZPOSPOLITA  
POLSKA



Urząd Patentowy  
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY** (19) **PL** (11) **238965**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **421981**

(51) Int.Cl.

**C07F 9/10 (2006.01)**

**C07C 67/14 (2006.01)**

**A61P 29/00 (2006.01)**

(22) Data zgłoszenia: **22.06.2017**

---

(54) **Sposób otrzymywania 2-lizofosfatydylocholiny zawierającej ibuprofen w pozycji sn-1**

---

(43) Zgłoszenie ogłoszono:

**02.01.2019 BUP 01/19**

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:

**25.10.2021 WUP 30/21**

(73) Uprawniony z patentu:

**UNIWERSYTET PRZYRODNICZY  
WE WROCŁAWIU, Wrocław, PL**

(72) Twórca(y) wynalazku:

**MAREK KŁOBUCKI, Lubin, PL  
ALEKSANDRA GRUDNIEWSKA, Wrocław, PL  
BARTOSZ KOCBACH, Wrocław, PL  
GABRIELA MACIEJEWSKA, Wrocław, PL  
MACIEJ UGORSKI, Wrocław, PL  
CZESŁAW WAWRZEŃCZYK, Wrocław, PL**

(74) Pełnomocnik:

**rzecz. pat. Anna Kasperowicz**

---

**PL 238965 B1**

## Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania 2-lizofosfolipidu zawierającego ibuprofen w pozycji *sn*-1 fosfatydylocholiny, o wzorze 3 przedstawionym na rysunku.

Związek ten może znaleźć zastosowanie w przemyśle farmaceutycznym jako składnik preparatów o działaniu przeciwzapalnym i przeciwbólowym.

Znany jest sposób otrzymywania fosfatydylocholiny posiadającej ibuprofen w pozycji *sn*-1 na drodze wieloetapowej syntezy chemicznej (Kurz M. i inni, Chemistry and Physics of Lipids, 2000, 107, 143–157).

Brak jest doniesień literaturowych o otrzymywaniu 2-lizofosfatydylocholiny zawierającej ibuprofen w pozycji *sn*-1, gdzie związkiem wyjściowym jest *sn*-glicero-3-fosfocholina (GPC).

Celem wynalazku było opracowanie nowej metody otrzymywania fosfolipidowej pochodnej zawierającej cząsteczkę ibuprofenu w pozycji *sn*-1. Nowa metoda składa się z jednego etapu i jest szybsza niż dotychczas znana.

Istota wynalazku polega na tym, że chlorek ibuprofenu poddaje się reakcji z acetalem *sn*-glicero-3-fosfocholiny (GPC) z tlenkiem dibutylocyny (DBTO), rozpuszczonych w 2-propanolu w obecności trietyloaminy (TEA). Całość miesza się przez co najmniej 30 minut, a surowy produkt, którym jest 1-[2'-(4"-izobutylofenylo)]propanoilo-2-hydroksy-*sn*-glicero-3-fosfocholina, oczyszcza się za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym.

Opis wynalazku przedstawiony jest szerzej w przykładzie wykonania

Przykład: Chlorek ibuprofenu został otrzymany metodą opisaną w literaturze WO 2012/121701 A1.

Do 0,250 g (0,97 mmola) *sn*-glicero-3-fosfocholiny (GPC) dodaje się 0,242 g (0,97 mmola) tlenu dibutylocyny (DBTO). Całość zawieszają w 15 cm<sup>3</sup> 2-propanolu i ogrzewa przez godzinę pod chłodnicą zwrotną w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika. Po zakończonej reakcji mieszaninę o wzorze 2 ochładza się do temperatury pokojowej, dodaje trietyloaminę (TEA) (0,203 cm<sup>3</sup>, 1,46 mmola), a następnie chlorek ibuprofenu o wzorze 1 (0,328 g, 1,46 mmola) i miesza się przez 30 minut. Po zakończeniu reakcji (TLC, HPLC) rozpuszczalnik odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem w wyniku czego otrzymuje się 1-[2'-(4"-izobutylofenylo)]propanoilo-2-hydroksy-*sn*-glicero-3-fosfocholinę (wzór 3), którą oczyszcza się za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym stosując jako eluent mieszaninę CHCl<sub>3</sub> : CH<sub>3</sub>OH : H<sub>2</sub>O 65 : 25 : 4 (v/v/v). Otrzymuje się 0,292 g bezbarwnego woskowatego produktu z wydajnością 68%. TLC R<sub>f</sub>: 0,42 (CHCl<sub>3</sub> : CH<sub>3</sub>OH : H<sub>2</sub>O 65 : 25 : 4 v/v/v). Dane spektroskopowe i właściwości fizyczne tak otrzymanego związku przedstawione są poniżej:

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>:CD<sub>3</sub>OD, 2:1, v/v) δ: 0,86 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>-), 1,46 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>-3'), 1,81 (m, 1H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>-), 2,41 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>-), 3,17 (s, 9H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 3,58 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-β), 3,72 (kw, *J* = 7,2 Hz, 1H, H-2'), 3,81 (ddd, *J* = 11,0, 7,5, 5,7 Hz, 1H, jeden z CH<sub>2</sub>-3), 3,88 (m, 1H, jeden z CH<sub>2</sub>-3), 3,92 (m, 1H, H-2), 4,02 (dd, *J* = 11,5, 6,1 Hz, 1H, jeden z CH<sub>2</sub>-1), 4,18 (dd, *J* = 11,5, 5,0 Hz, 1H, jeden z CH<sub>2</sub>-1), 4,23 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-α), 7,04–7,08 (m, 2H, H-2" i H-6"), 7,14–7,18 (m, 2H, H-3" i H-5").

<sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>:CD<sub>3</sub>OD, 2:1, v/v) δ: 17,85 (C-3'), 21,63 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>-), 29,68 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>-), 44,46 (C-2'), 44,53 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>-), 53,48, 53,51 i 53,53 (N(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 58,67 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 4,7 Hz, C-α), 64,76 (C-1), 65,87 (C-β), 66,34 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 5,6 Hz, C-3), 68,11 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 6,6 Hz, C-2), 126,62 (C-3" i C-5"), 128,82 (C-2" i C-6"), 137,06 (C-1"), 140,15 (C-4"), 174,80 (C-1').

<sup>31</sup>P NMR (243 MHz, CDCl<sub>3</sub>:CD<sub>3</sub>OD, 2:1, v/v) δ: -0,34.

ESI-MS *m/z* wyliczone dla C<sub>21</sub>H<sub>36</sub>NO<sub>7</sub>P: [M+H]<sup>+</sup> - 446,2308, oznaczone 446,2319.

## Zastrzeżenie patentowe

1. Sposób otrzymywania 1-[2'-(4"-izobutylofenylo)]propanoilo-2-hydroksy-*sn*-glicero-3-fosfocholiny, **znamienny tym**, że chlorek ibuprofenu o wzorze 1 poddaje się reakcji z acetalem *sn*-glicero-3-fosfocholiny z tlenkiem dibutylocyny o wzorze 2, w obecności trietyloaminy w 2-propanolu, po czym całość miesza się przez co najmniej 30 minut, a produkt, którym jest 1-[2'-(4"-izobutylofenylo)]propanoilo-2-hydroksy-*sn*-glicero-3-fosfocholina o wzorze 3, oczyszcza się za pomocą chromatografii kolumnowej.

Rysunek

