

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY**

(19) **PL**

(11) **240744**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **426427**

(22) Data zgłoszenia: **24.07.2018**

(51) Int.Cl.

C07C 67/14 (2006.01)

C07F 9/10 (2006.01)

(54) **1-(3-Metoksycynamoilo)-2-hydroksy-sn-glicero-3-fosfocholina
oraz sposób otrzymywania
1-(3-metoksycynamoilo)-2-hydroksy-sn-glicero-3-fosfocholiny**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:

27.01.2020 BUP 03/20

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:

30.05.2022 WUP 22/22

(73) Uprawniony z patentu:

**UNIwersytet Przyrodniczy
we Wrocławiu, Wrocław, PL**

(72) Twórca(y) wynalazku:

**ANNA GLISZCZYŃSKA, Wrocław, PL
MARTA CZARNECKA, Rokietnica, PL**

(74) Pełnomocnik:

rzecz. pat. Anna Kasperowicz

PL 240744 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest 1-(3-metoksycynamoilo)-2-hidroksy-*sn*-glicero-3-fosfocholina, o wzorze 3, przedstawionym na rysunku oraz sposób jej otrzymywania.

Lizofosfatydylocholina, o wzorze 3, może znaleźć zastosowanie w przemyśle farmaceutycznym między innymi jako środek wspomagający terapię chorób nowotworowych, a także w przemyśle kosmetycznym jako składnik formułacji kosmetycznych.

Pochodne kwasu cyamonomowego zawierające w swojej strukturze grupę metoksyłową przyłączoną bezpośrednio do pierścienia aromatycznego występują w wielu roślinach, m.in. w cyamonomowcu cejlońskim (*Cinnamomum zeylanicum*) (Hameed i in., *Oriental Journal of Chemistry*, 2016, 32, s. 1769) orzechu ziemnym (*Arachis hypogaea*) (Sobolev i in., *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2006, 54, s. 3505) oraz syropie klonowym (Abou-Zaid i in., *Pharmaceutical Biology*, 2008, 46, s. 117) i charakteryzują się szerokim spektrum właściwości prozdrowotnych. Udowodniono, że grupa metoksyłową przyłączona do pierścienia aromatycznego w cząsteczce kwasu cyamonomowego wzmacnia nie tylko jego aktywność przeciwutleniającą (Avanesyan, *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 2009, 43, s. 249), ale także właściwości przeciwnowotworowe (Hudson i in., *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 2000, 9, s. 1163, Sivagami i in., *Chemico-Biological Interactions*, 2012, 196, s. 11). Ponadto kwas cyamonomowy posiadający grupę metoksyłową w pozycji *orto*, *meta* lub *para* skutecznie hamuje aktywność α -glukozydazy, enzymu biorącego udział w rozkładzie polisacharydów do cukrów prostych, którego inhibicja prowadzi do zmniejszenia stężenia glukozy we krwi, dzięki czemu związek ten może być stosowany w prewencji lub leczeniu cukrzycy (Adisakwattana i in., *Life Sciences*, 2005, 78, s. 406). Późniejsze badania przeprowadzone w warunkach *in vivo* na modelu szczurzym potwierdziły tezę, że kwas *p*-metoksycynamonomowy skutecznie obniża poziom glukozy we krwi poprzez stymulowanie komórek trzustki do wyrzutu insuliny (Yibchok-anun i in., *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 2008, 102, s. 476).

Nie jest znana lizofosfatydylocholina zawierająca kwas 3-metoksycynamonomowy w pozycji *sn*-1 i grupę hydroksyłową w pozycji *sn*-2.

Celem wynalazku było opracowanie metody otrzymywania nowej lizofosfatydylocholiny zawierającej cząsteczkę kwasu 3-metoksycynamonomowego w pozycji *sn*-1 fosfatydylocholiny, która pełni w tym wypadku rolę nośnika aktywnego biologicznie kwasu fenolowego, ułatwiając jego wnikanie do komórek żywych, zwiększając biodostępność w układach biologicznych.

Istotą wynalazku jest 1-(3-metoksycynamoilo)-2-hidroksy-*sn*-glicero-3-fosfocholina przedstawiona na rysunku oraz sposób jej otrzymywania.

Istotą sposobu otrzymywania lizofosfatydylocholiny z cząsteczką kwasu 3-metoksycynamonomowego, jaką jest 1-(3-metoksycynamoilo)-2-hidroksy-*sn*-glicero-3-fosfocholina, jest to, że mieszaninę *sn*-glicero-3-fosfocholiny (GPC) i tlenu dibutylocyny (DBTO) rozpuszczonych w bezwodnym 2-propanolu poddaje się reakcji z chlorkiem kwasu 3-metoksycynamonomowego, również rozpuszczonym w propan-2-olu, w obecności trietyloaminy (TEA). Całość miesza się przez co najmniej 1 godzinę w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika, a następnie wydziela powstały produkt i oczyszcza go za pomocą chromatografii kolumnowej.

Sposób, według wynalazku, objaśniony jest bliżej na przykładzie wykonania.

P r z y k ł a d 1

Do kolby okrągłodennej zawierającej 12 cm³ 2-propanolu dodaje się 257 mg (1 mmol) osuszonej *sn*-glicero-3-fosfocholiny (GPC) o wzorze 1 oraz 249 mg (1 mmol) tlenu dibutylocyny (DBTO) i całość ogrzewa się w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika przez 1 godzinę. Po tym czasie mieszaninę reakcyjną ochładza się i dodaje trietyloaminę (TEA) (242 mg, 2,4 mmol) oraz 428 mg (2,4 mmol) chlorku kwasu 3-metoksycynamonomowego rozpuszczonego w 5 cm³ bezwodnego 2-propanolu. Zawiesinę miesza się intensywnie w temperaturze pokojowej w atmosferze N₂ przez 1 godzinę. Po tym czasie mieszaninę poreakcyjną odsącza się pod zmniejszonym ciśnieniem na lejku Shotta przez warstwę celitu, a następnie odparowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt oczyszcza się za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym, stosując jako eluent mieszaninę rozpuszczalników CHCl₃ : MeOH : H₂O, 65 : 25 : 4 (v/v/v). Otrzymuje się 288 mg (0,69 mmol) 1-(3-metoksycynamoilo)-2-hidroksy-*sn*-glicero-3-fosfocholiny z wydajnością 69% w postaci mazistej substancji.

Współczynnik podziału (R_f) w cienkowarstwowej chromatografii cieczowej wyniósł 0,15 (CHCl₃ : MeOH : H₂O, 65 : 25 : 4 (v/v/v)).

Dane spektroskopowe otrzymanego związku, którym jest 1-(3-metoksycynamoilo)-2-hydroksy-*sn*-glicero-3-fosfocholiny, są następujące:

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃/CD₃OD 2 : 1 (v/v)), δ: 3,01 (s, 9H, -N(CH₃)₃), 3,49 (m, 2H, CH₂-β), 3,58 (s, 3H, -OCH₃), 3,77–3,85 (m, 3H, H-2', CH₂-3', -OH), 4,00–4,12 (m, 4H, CH₂-1', CH₂-α), 6,23 (d, *J* = 16 Hz, 1H, H-2), 6,71 (m, 1H, H-4"), 6,83 (m, 1H, H-2"), 6,90 (m, 1H, H-6"), 7,06 (m, 1H, H-5"), 7,44 (d, *J* = 16 Hz, 1H, H-3).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃/CD₃OD 2 : 1 (v/v)) δ: 53,61 ((-N(CH₃)₃), 54,71 (OCH₃), 59,21 (C-α), 64,73 (C-1'), 65,78 (C-β), 66,53 (C-3'), 68,04 (C-2'), 112,76 (C-2"), 115,84 (C-4"), 117,04 (C-2), 120,35 (C-6"), 129,52 (C-5"), 135,01 (C-1"), 145,29 (C-3), 159,51 (C-3"), 166,94 (C-1).

³¹P NMR (243 MHz, CDCl₃/CD₃OD 2 : 1 (v/v)) δ: -1,26.

Zastrzeżenia patentowe

1. 1-(3-Metoksycynamoilo)-2-hydroksy-*sn*-glicero-3-fosfocholiny, o wzorze 3 przedstawionym na rysunku.
2. Sposób otrzymywania 1-(3-metoksycynamoilo)-2-hydroksy-*sn*-glicero-3-fosfocholiny, **znamienny tym**, że mieszaninę *sn*-glicero-fosfocholiny (GPC) o wzorze 1 i tlenku dibutylocyny (DBTO) rozpuszczonych w bezwodnym 2-propanolu poddaje się reakcji z chlorkiem kwasu 3-metoksycynamonowego o wzorze 2, również rozpuszczonym w propan-2-olu, w obecności trietyloaminy (TEA), przy czym całość miesza się przez co najmniej 1 godzinę w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika, a następnie wydziela powstały produkt 1-(3-metoksycynamoilo)-2-hydroksy-*sn*-glicero-3-fosfocholiny o wzorze 3 i oczyszcza go za pomocą chromatografii kolumnowej.

Rysunki

