

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY**

(19) **PL**

(11) **238966**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **421982**

(22) Data zgłoszenia: **22.06.2017**

(51) Int.Cl.

C07F 9/10 (2006.01)

C07C 67/08 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

(54)

**Sposób otrzymywania
1,2-di-[2'-(4''-izobutylofenylo)]propanoilo-sn-glicero-3-fosfocholiny**

(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 238966 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania fosfatydylocholiny zawierającej ibuprofen w pozycjach *sn*-1 i *sn*-2 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 pozycjach *sn*-1 i *sn*-2 na drodze wieloetapowej syntezy chemicznej (Kurz M. i inni, Chemistry and Physics of Lipids, 2000, 107, 143–157).

Brak jest doniesień literaturowych o otrzymywaniu fosfatydylocholin zawierających ibuprofen w pozycji *sn*-1 i *sn*-2, gdzie związkiem wyjściowym jest kompleks *sn*-glicero-3-fosfocholiny (GPC) z chlorkiem kadmu.

Celem wynalazku było opracowanie nowej jednoetapowej metody otrzymywania fosfolipidowych pochodnych zawierających cząsteczkę ibuprofenu w pozycjach *sn*-1 i *sn*-2.

Istota wynalazku polega na tym, że ibuprofen (wzór 1) poddaje się reakcji z kompleksem *sn*-glicero-3-fosfocholiny i chlorku kadmu (wzór 2) w bezwodnym rozpuszczalniku w obecności 4-(*N,N*-dimetyloamino)pirydyny oraz stosując *N,N'*-dicykloheksylokarbodiimid jako odczynnik sprzęgający. Całość miesza się przez co najmniej 48 godzin w atmosferze N_2 , a produkt, którym jest 1,2-di-[2'-(4"-izobutylofenylo)]propanoilo-*sn*-glicero-3-fosfocholina (wzór 3) oczyszcza się za pomocą chromatografii kolumnowej.

Korzystnie jest, gdy reakcję prowadzi się w atmosferze N_2 .

Opis wynalazku przedstawiony jest szerzej w przykładzie wykonania

P r z y k ł a d: Do 0,2 g (0,46 mmola) kompleksu *sn*-glicero-3-fosfocholiny z chlorkiem kadmu o wzorze 2 oraz 0,056 g (0,46 mmola) 4-(*N,N*-dimetyloamino)pirydyny rozpuszczonych w 5 cm³ bezwodnego chlorku metylenu dodaje się *N,N'*-dicykloheksylokarbodiimid (0,380 g, 1,84 mmola) i ibuprofen o wzorze 1 (0,380 g, 1,84 mmola) rozpuszczone w 5 cm³ tego samego rozpuszczalnika. Całość miesza się przez 48 godzin w atmosferze N_2 w temperaturze pokojowej. Po tym czasie powstały precipitat dicykloheksylomocznika odsącza się, a do roztworu dodaje się żywicę jonowymienną Dowex 50W X8 (forma H⁺) i intensywnie miesza przez 30 minut. Następnie żywicę odsącza się pod zmniejszonym ciśnieniem, a surowy produkt oczyszcza za pomocą chromatografii na żelu krzemionkowym stosując jako eluent mieszaninę $CHCl_3$: MeOH : H₂O w proporcjach 65 : 25 : 4 (v/v/v). Otrzymuje się 0,177 g 1,2-di-[2'-(4"-izobutylofenylo)]propanoilo-*sn*-glicero-3-fosfocholiny o wzorze 3 z wydajnością 61%. TLC R_f = 0,67 ($CHCl_3$: MeOH : H₂O, 65 : 25 : 4, v/v/v). Dane spektroskopowe podane są poniżej:

¹H NMR (600 MHz, $CDCl_3$: CD_3OD , 2:1, v/v) δ : 0,84–0,88 (dublety, J = 6,6 Hz, 12H, $(CH_3)_2-CH-CH_2-$), 1,29–1,43 (dublety, J = 7,2 Hz, 6H, CH_3-3'), 1,76–1,85 (dwa m, 2H, 2 x $(CH_3)_2-CH-CH_2-$), 2,39–2,43 (m, 4H, $(CH_3)_2-CH-CH_2-$), 3,11, 3,12, 3,15 i 3,16 (cztery s, 9H, $N(CH_3)_3$), 3,43–3,69 (multiplety, 2H, H-2'), 3,49 i 3,55 (dwa m, 2H, $CH_2-\beta$), 3,84–3,96 (dwa m, 2H, $CH_2-\beta$), 3,98, 4,08–4,29, 4,35 i 4,42 (multiplety, 2H, CH_2-1), 4,11 i 4,19 (dwa m, 2H, $CH_2-\alpha$), 5,15 i 5,20 (dwa m, 1H, H-2), 7,02–7,16 (dwa m, 8H, H-2", H-3", H-5" i H-6").

¹³C NMR ($(CH_3)_2-CH-CH_2-$), 29,65 ($(CH_3)_2-CH-CH_2-$), 44,24–44,58 (C-2' i $(CH_3)_2-CH-CH_2-$), 53,45 i 53,47 ($N(CH_3)_3$), 58,54 i 58,60 (dwa d, J_{C-P} = 5,1 Hz, C- α), 62,29–63,11 (C-1 i C-3), 65,75–65,90 (C- β), 70,21 (d, J_{C-P} = 8,0 Hz, C-2), 126,58, 126,60, 126,62 i 126,66 (C-3" i C-5"), 128,74, 128,76, 128,78 i 128,80 (C-2" i C-6"), 136,78, 136,80, 136,84, 136,85, 136,89, 136,92, 136,95 i 136,97 (C-1"), 140,06, 140,10, 140,13 i 140,15 (C-4"), 173,86, 173,94, 173,97, 174,05, 174,23, 174,25, 174,33 i 174,36 (C-1').

³¹P NMR (243 MHz, $CDCl_3$: CD_3OD , 2:1, v/v) δ : –1,02.

ESI-MS m/z wyliczone dla $C_{34}H_{52}NO_8P$: $[M+H]^+$ – 634,3509, oznaczone 634,3510.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób otrzymywania 1,2-di-[2'-(4"-izobutylofenylo)]propanoilo-*sn*-glicero-3-fosfocholiny, **znamienny tym**, że do mieszaniny kompleksu *sn*-glicero-3-fosfocholiny z chlorkiem kadmu o wzorze 2 i 4-(*N,N*-dimetyloamino)pirydyny, rozpuszczonych w bezwodnym chlorku metylenu albo chloroformie, dodaje się mieszaninę *N,N'*-dicykloheksylokarbodiimidu oraz ibuprofenu o wzorze 1, rozpuszczonych w jednym z wyżej wymienionych rozpuszczalników, po czym ca-

łość miesza się przez co najmniej 48 godzin, a produkt, którym jest 1,2-di-[2'-(4''-izobutylofenylo)]propanoilo-*sn*-glicero-3-fosfocholina o wzorze 3 oczyszcza się za pomocą chromatografii kolumnowej.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w atmosferze N₂.

Rysunek

