

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY** (19) **PL** (11) **238967**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **421985**

(51) Int.Cl.

C07F 9/10 (2006.01)

C07C 67/08 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

(22) Data zgłoszenia: **22.06.2017**

(54) **Sposób otrzymywania fosfatydylocholiny zawierającej ibuprofen w pozycji sn-2
oraz resztę kwasu tłuszczowego 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 238967 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania fosfolipidowej pochodnej zawierającej ibuprofen w pozycji sn-2 oraz resztę kwasu palmitynowego w pozycji sn-1 fosfatydylocholino o wzorze 2 przedstawionym na rysunku.

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

Znany jest sposób otrzymywania fosfatydylocholino posiadającej ibuprofen w pozycji 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 fosfatydylocholino zawierającej ibuprofen w pozycji sn-2, gdzie związkiem wyjściowym jest 1-palmitoilo-2-hydroksy-sn-glicero-3-fosfocholina (wzór 1).

Celem wynalazku było opracowanie nowej jednoetapowej metody syntezy fosfolipidowej pochodnej zawierającej cząsteczkę ibuprofenu w pozycji sn-2 oraz resztę kwasu palmitynowego w pozycji sn-1 (wzór 2).

Istotą wynalazku jest to, że do mieszaniny zawierającej osuszoną 1-palmitoilo-2-hydroksy-sn-glicero-3-fosfocholinyę rozpuszczoną w bezwodnym chlorku metylenu, osuszony ibuprofen oraz katalityczną ilość 4-(N,N-dimetyloamino)pirydyny, dodaje się N,N'-dicykloheksylokarbodiimid, w ilości co najmniej równomolowej w stosunku do ibuprofenu. N,N'-dicykloheksylokarbodiimid rozpuszczony jest w tym samym rozpuszczalniku. Całość miesza się przez co najmniej 48 godzin w temperaturze pokojowej, a produkt, którym jest 1-palmitoilo-2-[2'-(4"-izobutylofenylo)]propanoilo-sn-glicero-3-fosfocholina, oczyszcza się za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym.

Opis wynalazku przedstawiony jest szerzej w przykładzie wykonania

P r z y k ł a d: 1-Palmitoilo-2-hydroksy-sn-glicero-3-fosfocholina została otrzymana metodą opisaną w literaturze (Fasoli E. i inni, *Organic and Biomolecular Chemistry*, 2006, 4, 2974–2978).

Przed kolejnymi etapami syntezy, wszystkie substraty zostały poddane liofilizacji.

Do znanej 1-palmitoilo-2-hydroksy-sn-glicero-3-fosfocholiny (0,2 g, 0,4 mmola), 0,049 g (0,4 mmola) 4-(N,N-dimetyloamino)pirydyny oraz ibuprofenu (0,163 g, 0,8 mmola) rozpuszczonych w 5 cm³ bezwodnego chlorku metylenu dodaje się 0,165 g (0,8 mmola) N,N'-dicykloheksylokarbodiimidu rozpuszczonego w 3 cm³ tego samego rozpuszczalnika. Całość miesza się przez co najmniej 48 godzin w temperaturze pokojowej. Po zakończeniu reakcji (TLC, HPLC) powstały osad odsącza się, a do roztworu dodaje się żywicę jonowymienną DOWEX 50W X8 w formie H⁺ i intensywnie miesza przez 30 minut. Po tym czasie żywicę odsącza się pod zmniejszonym ciśnieniem na lejku Shotta, a produkt oczyszcza za pomocą chromatografii na żelu krzemionkowym stosując jako eluent mieszaninę CHCl₃ : MeOH : H₂O 65 : 25 : 4 (v/v/v). Otrzymuje się 0,113 g 1-palmitoilo-2-[2'-(4"-izobutylofenylo)]propanoilo-sn-glicero-3-fosfocholiny z wydajnością 41%. TLC R_f = 0,65 (CHCl₃ : MeOH : H₂O, 65 : 25 : 4, v/v/v). Właściwości fizyczne i stałe spektroskopowe tak otrzymanego produktu przedstawione są poniżej:

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃:CD₃OD, 2:1, v/v) δ: 0,85 (t, J = 7,1 Hz, 3H, CH₃-16"), 0,86 (d, J = 6,6 Hz, 6H, (CH₃)₂-CH-CH₂-), 1,23-1,26 (m, 24H, CH₂-4"-CH₂-15"), 1,45 (m, 1H, jeden z CH₂-3"), 1,44 (d, J = 7,1 Hz, CH₃-3'), 1,53 (m, 1H, jeden z CH₂-3"), 1,81 (m, 1H, (CH₃)₂-CH-CH₂-), 2,02-2,31 (dwa m, 2H, CH₂-2"), 2,41 (d, J = 7,2 Hz, 2H, (CH₃)₂-CH-CH₂-), 3,19 (s, 9H, N(CH₃)₃), 3,52 i 3,58 (m, 2H, CH₂-β), 3,67 i 3,71 (dwa kw, J = 7,1 Hz, 1H, H-2'), 3,91-3,99 (dwa m, 2H, CH₂-3), 4,05 i 4,11 (dwa dd, J = 11,9, 7,5 Hz, 1H, jeden z CH₂-1), 4,22 (m, 2H, CH₂-α), 4,26 i 4,39 (dwa dd, J = 11,9, 3,1 Hz, 1H, jeden z CH₂-1), 5,20 (m, 1H, H-2), 7,03-7,08 (m, 2H, H-2" i H-6"), 7,12-7,17 (m, 2H, H-3" i H-5").

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃:CD₃OD, 2:1, v/v) δ: 13,29 (C-16"), 17,57 (C-3"), 21,59 ((CH₃)₂-CH-CH₂-), 24,14 (C-3"), 28,57-31,37 (C-4"-C-15"), 29,68 ((CH₃)₂-CH-CH₂-), 33,25 (C-2"), 44,44 i 44,48 (C-2' i (CH₃)₂-CH-CH₂-), 53,44, 53,46 i 53,49 (N(CH₃)₃), 58,60 (C-α), 62,03 (C-1), 63,19 (d, J_{C-P} = 4,6 Hz, C-3), 65,86 (C-β), 70,21 (d, J_{C-P} = 6,3 Hz, C-2), 126,56 (C-3" i C-5"), 128,75 (C-2" i C-6"), 136,97 (C-1"), 140,07 (C-4"), 173,35 (C-1"), 174,10 (C-1').

³¹P NMR (243 MHz, CDCl₃:CD₃OD, 2:1, v/v) δ: - 0,78.

ESI-MS m/z wyliczone dla C₃₇H₆₆NO₈P: [M+H]⁺ - 684,4604, oznaczone 684,4617

Zastrzeżenie patentowe

1. Sposób otrzymywania 1-palmitoilo-2-[2'-(4"-izobutylofenylo)]propanoilo-sn-glicero-3-fosfocholiny, **znamienny tym**, że do mieszaniny 1-palmitoilo-2-hydroksy-sn-glicero-3-fosfocholiny o wzorze 1,4-(*N,N*-dimetylo-amino)pirydyny i ibuprofenu rozpuszczonych w bezwodnym chlorku metylenu, dodaje się *N,N'*-dicykloheksylokarbodiimidu rozpuszczonego w takim samym rozpuszczalniku, po czym całość miesza się przez co najmniej 48 godzin w temperaturze pokojowej, a produkt, którym jest 1-palmitoilo-2-[2'-(4"-izobutylofenylo)]propanoilo-sn-glicero-3-fosfocholina o wzorze 2 oczyszcza się za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym.

Rysunek

