

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY**

(19) **PL**

(11) **236557**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **419069**

(22) Data zgłoszenia: **11.10.2016**

(51) Int. Cl.

C07F 9/10 (2006.01)

C07F 9/09 (2006.01)

A61K 31/661 (2006.01)

A61K 8/55 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(54) **1'-[3,7,11-Trimetylo-3-winylododeka-6,10-dienylo]-2'-hydroksy-*sn*-glicero-3'-fosfocholina
i sposób jej otrzymywania**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:

19.06.2017 BUP 13/17

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:

25.01.2021 WUP 02/21

(73) Uprawniony z patentu:

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

(72) Twórca(y) wynalazku:

**ANNA GLISZCZYŃSKA, Wrocław, PL
NATALIA NIEZGODA, Wrocław, PL
WITOLD GŁADKOWSKI, Wrocław, PL**

(74) Pełnomocnik:

rzecz. pat. Anna Kasperowicz

PL 236557 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest 1'-[3,7,11-trimetylo-3-winylododeka-6,10-dienylo]-2'-hydroksy-*sn*-glicero-3'-fosfocholina, o wzorze 1, przedstawionym na rysunku oraz sposób jej otrzymywania.

Przedmiotem wynalazku jest także sposób otrzymywania 1'-[3,7,11-trimetylo-3-winylododeka-6,10-dienylo]-2'-hydroksy-*sn*-glicero-3'-fosfocholiny o wzorze 1.

Wynalazek może znaleźć zastosowanie w przemyśle kosmetycznym, farmaceutycznym oraz jako środek w terapii chorób nowotworowych.

Dotychczas znany jest ze zgłoszenia patentowego P.418653 fosfolipid zawierający dwie cząsteczki kwasu 3,7,11-trimetylo-3-winylododeka-6,10-dienowego jednocześnie w pozycji *sn*-1 i *sn*-2 fosfatydylocholiny. Z kolei z opisu wynalazku P.418943 znana jest fosfatydylocholina zawierająca cząsteczkę kwasu palmitynowego w pozycji *sn*-1 i cząsteczkę kwasu 3,7,11-trimetylo-3-winylododeka-6,10-dienowego w pozycji *sn*-2.

Nie jest znana lizofosfatydylocholina zawierająca kwas 3,7,11-trimetylo-3-winylododeka-6,10-dienowego w pozycji *sn*-1.

Istotą wynalazku jest 1'-[3,7,11-trimetylo-3-winylododeka-6,10-dienylo]-2'-hydroksy-*sn*-glicero-3'-fosfocholina przedstawiona na rysunku oraz sposób jej otrzymywania.

Istotą sposobu otrzymywania lizofosfatydylocholiny z cząsteczką kwasu 3,7,11-trimetylo-3-winylododeka-6,10-dienowego jest to, że mieszaninę *sn*-glicero-3-fosfocholiny (GPC) i tlenku dibutylocyny (DBTO) rozpuszczonych w bezwodnym 2-propanolu poddaje się reakcji z chlorkiem kwasu 3,7,11-trimetylo-3-winylododeka-6,10-dienowego, 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.

Przykład 1

Do kolby okrągłodennej zawierającej 8 cm³ 2-propanol dodaje się 300 mg (1,16 mmol) osuszonej *sn*-glicero-3-fosfocholiny (GPC) oraz 290 mg (1,17 mmol) tlenku dibutylocyny (DBTO) i całość ogrzewa się w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika przez 1 godzinę. Po tym czasie mieszaninę reakcyjną ochładza się i dodaje 242 mg (2,4 mmol) trietyloaminy (TEA) oraz 678 mg (2,4 mmol) chlorku kwasu 3,7,11-trimetylo-3-winylododeka-6,10-dienowego rozpuszczonego w 4 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 Schotta 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 305 mg (0,61 mmol) 1'-[3,7,11-trimetylo-3-winylododeka-6,10-dienylo]-2'-hydroksy-*sn*-glicero-3'-fosfocholiny z wydajnością 52% w postaci mazistej substancji o czystości >97% (wg HPLC).

Dane spektroskopowe otrzymanego związku są następujące:

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃/CD₃OD 2 : 1 (v/v)), δ: 0.91 (s, 6H, CH₃-15 (A), CH₃-15 (B)), 1.18–1.21 (m, 4H, CH₂-4 (A), CH₂-4 (B)), 1.35, 1.44 (dwa s, 12H, CH₃-12 (A), CH₃-12 (B), CH₃-17 (A), CH₃-17 (B)), 1.36 (s, 3H, CH₃-16 (A), CH₃-16 (B)), 1.67–1.71 (m, 4H, CH₂-5 (A), CH₂-5 (B)), 1.72–1.74 (m, 2H, CH₂-8 (A), CH₂-8 (B)), 1.80–1.84 (m, 2H, CH₂-9 (A), CH₂-9 (B)), 2.12–2.18 (dwa d, J = 14,4 Hz, 4H, układ AB, CH₂-2 (A), CH₂-2 (B)), 2.98 (s, 18H, -N(CH₃)₃ (A), -N(CH₃)₃ (B)), 3.38 (m, 4H, CH₂-β (A), CH₂-β), 3.61–3.66 (m, 2H, jeden z CH₂-3' (A), jeden z CH₂-3' (B)), 3.70–3.75 (dwa m, 4H, jeden z CH₂-3' (A), jeden z CH₂-3' (B), H-2' (A), H-2' (B)), 3.84–3.90 (dwa m, 4H, CH₂-1' (A), CH₂-1' (B)), 4.01–4.06 (szeroki m, 4H, CH₂-α (A), CH₂-α (B)), 4.74 (d, J = 17.4 Hz, 2H, szeroki CH₂-14 (A), jeden z CH₂-14 (B)), 4.80 (d, J = 10.8 Hz, 2H, jeden z CH₂-10 (A), jeden z CH₂-10 (B)), 4.84–4.86 (m, 4H, H-6 (A), H-6 (B), H-10 (A), H-10 (B)), 5.59 (dd, J = 17,4, 10.8 Hz, 2H, H-13 (A), H-13 (B));

¹³C MMR (151 MHz, CDCl₃/CD₃OD 2 : 1 (v/v)) δ: 15.22, 24.97 (C-12 (A), C-12 (B), C-17 (A), C-17 (B)), 16.95 (C-16 (A), C-16 (B)), 22.25 (C-5 (A), C-5 (B)), 22.27 (C-15 (A), C-15 (B)), 26.21 (C-9 (A), C-9 (B)), 38.77 (C-3 (A), C-3 (B)), 39.22 (C-8), 40.43, 40.46 (C-4 (A), C-4 (B)), 44.49, 44.52 (C-2 (A), C-2 (B)), 53.60 (t, J = 3.8 Hz, -N(CH₃)₃ (A), -N(CH₃)₃ (B)), 58.61, 58.65 (d, J = 4.8 Hz, C-α (A), C-α (B)), 64.31, 64.32 (C-1' (A), C-1' (B)), 66.00 (m, C-β (A), C-β (B)), 66.51 (d, J = 5.4 Hz, C-3' (A), C-3' (B)), 68.28 (d, J = 6.5 Hz, C-2' (A), C-2' (B)), 111.75 (C-14 (A), C-14 (B)), 123.78 (C-10 (A), C-10 (B)),

123.84 (C-6 (A), C-6 (B)), 130.80 (C-11 (A), C-11 (B)), 134.61 (C-7 (A), C-7 (B)), 144.87 (C-13 (A), C-13 (B)), 171.75 (C-1 (A), C-1 (B));

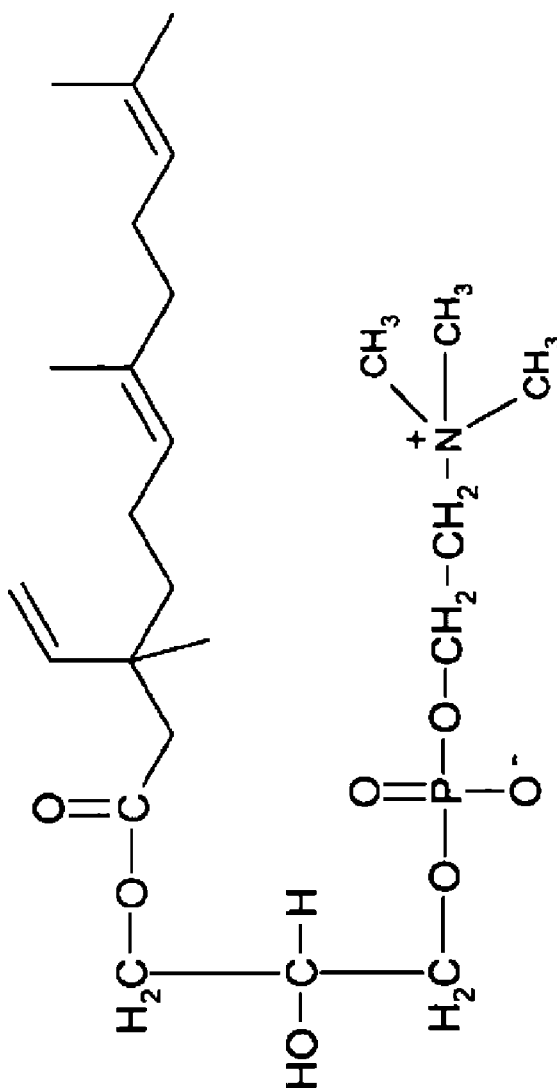
^{31}P NMR (243 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ 2 : 1 (v/v)) δ : 0.00;

(α , β) – oznacza sygnały pochodzące od choliny

Zastrzeżenia patentowe

- 1'-[3,7,11-Trimetylo-3-winylododeka-6,10-dienylo]-2'-hydrokso-*sn*-glicero-3'-fosfocholina, o wzorze 1 przedstawionym na rysunku.
- Sposób otrzymywania 1'-[3,7,11-trimetylo-3-winylododeka-6,10-dienylo]-2'-hydrokso-*sn*-glicero-3'-fosfocholiny, **znamienny tym**, że chlorek kwasu 3,7,11-trimetylo-3-winylododeka-6,10-dienowego poddaje się reakcji z *sn*-glicero-3'-fosfocholimą i tlenkiem dibutylocyny w obecności trietyloaminy, przy czym reakcję prowadzi się w środowisku bezwodnego 2-propanolu, a zawiesinę miesza się przez co najmniej jedną godzinę, następnie wydziela się powstałą 1'-[3,7,11-trimetylo-3-winylododeka-6,10-dienylo]-2'-hydrokso-*sn*-glicero-3'-fosfocholinę.

Rysunek



Wzór 1