

RZECZPOSPOLITA  
POLSKA



Urząd Patentowy  
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY**

(19) **PL**

(11) **238120**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **419067**

(22) Data zgłoszenia: **11.10.2016**

(51) Int. Cl.

**C07F 9/10 (2006.01)**

**A61K 31/661 (2006.01)**

**A61P 35/00 (2006.01)**

(54) **1'-Palmitoilo-2'-(3,7,11,15-tetrametylo-3-winyloheksadekanoilo)-sn-glicero-3'-  
-fosfocholina oraz sposób jej otrzymywania**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:

**19.06.2017 BUP 13/17**

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:

**05.07.2021 WUP 14/21**

(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:

**rzec. pat. Anna Kasperowicz**

**PL 238120 B1**

## Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest 1'-palmitoilo-2'-(3,7,11,15-tetrametylo-3-winyloheksadekanolo)-sn-glicero-3'-fosfocholina o wzorze 1, przedstawionym na rysunku.

Przedmiotem wynalazku jest także sposób otrzymywania 1'-palmitoilo-2'-(3,7,11,15-tetrametylo-3-winyloheksadekanolo)-sn-glicero-3'-fosfocholiny o wzorze 1.

Z opisu zgłoszenia P.418655 znany jest sposób otrzymywania kwasu 3,7,11,15-tetrametylo-3-winyloheksadekanowego oraz jego aktywność antyproliferacyjna w stosunku do komórek nowotworowych białaczki linii MV4-11. Z opisu wynalazku P.418942 znany jest fosfolipid zawierający kwas 3,7,11,15-tetrametylo-3-winyloheksadekanowy wbudowany jednocześnie w pozycje sn-1 i sn-2. Nie jest znana w literaturze pochodna glicerofosfocholiny zawierająca w swojej strukturze cząsteczkę kwasu palmitynowego w pozycji sn-1 i cząsteczkę kwasu 3,7,11,15-tetrametylo-3-winyloheksadekanowego w pozycji sn-2.

Istotą wynalazku jest fosfolipidowa pochodna kwasu 3,7,11,15-tetrametylo-3-winyloheksadekanowego, którą jest 1'-palmitoilo-2'-(3,7,11,15-tetrametylo-3-winyloheksadekanolo)-sn-glicero-3'-fosfocholina.

Istota sposobu, według wynalazku polega na tym, że do mieszaniny 1-palmitoilo-sn-glicero-3-fosfocholiny, kwasu 3,7,11,15-tetrametylo-3-winyloheksadekanowego i 4-dimetylo-aminopirydyny rozpuszczonych w rozpuszczalniku organicznym, dodaje się *N,N'*-dicykloheksylokarbodiimid rozpuszczony w rozpuszczalniku organicznym, po czym miesza się przez co najmniej 1 dobę. Następnie mieszaninę poreakcyjną odsącza się pod zmniejszonym ciśnieniem, a do przesącza dodaje się żywicę jonowymienną w formie H<sup>+</sup> i miesza przez co najmniej 30 minut a żywicę jonowymienną odsącza się, natomiast rozpuszczalnik odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt, którym jest 1'-palmitoilo-2'-(3,7,11,15-tetrametylo-3-winyloheksadekanolo)-sn-glicero-3'-fosfocholina oczyszcza się za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym.

Korzystnie jest, gdy proces estryfikacji prowadzi się w temperaturze od 18 do 55°C.

Korzystnie jest, gdy jako rozpuszczalnik w reakcji estryfikacji stosuje się bezwodny chlorek metylenu lub bezwodny chloroform.

Zasadniczą zaletą wynalazku jest otrzymanie z dużą wydajnością i wysoką czystością 1'-palmitoilo-2'-(3,7,11,15-tetrametylo-3-winyloheksadekanolo)-sn-glicero-3'-fosfocholiny o wzorze 1.

Wynalazek jest bliżej objaśniony w przykładzie wykonania.

### Przykład 1

Do roztworu osuszonej 1-palmitoilo-sn-glicero-3-fosfocholiny (150 mg, 0.302 mmol) rozpuszczonej w bezwodnym chlorku metylenu (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 1 cm<sup>3</sup>) dodaje się kwas 3,7,11,15-tetrametylo-3-winyloheksadekanowy (205 mg, 0.604 mmol), 4-dimetyloaminopirydynę (DMAP) (74 mg, 0.604 mmol) rozpuszczoną w 3 cm<sup>3</sup> bezwodnego chlorku metylenu oraz *N,N'*-dicykloheksylokarbodiimidu (DCC) (268 mg, 1.3 mmol) rozpuszczony w 5 cm<sup>3</sup> bezwodnego chlorku metylenu. Zawiesinę miesza się intensywnie w temperaturze 40°C w atmosferze N<sub>2</sub> przez 72 godziny. Po tym czasie mieszaninę poreakcyjną odsącza się pod zmniejszonym ciśnieniem na lejku Schotta, a do przesącza dodaje się żywicę jonowymienną w formie H<sup>+</sup> i miesza przez 30 minut. Następnie żywicę jonowymienną odsącza się, a rozpuszczalnik odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt oczyszcza się za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym stosując jako eluent mieszaninę rozpuszczalników CHCl<sub>3</sub>:MeOH:H<sub>2</sub>O, 65:25:4 (v/v/v). Otrzymuje się 205 mg (0.154 mmol) 1'-palmitoilo-2'-(3,7,11,15-tetrametylo-3-winyloheksadekanolo)-sn-glicero-3'-fosfocholiny z wydajnością 51% w postaci mazistej substancji o czystości >99% (wg HPLC).

Dane spektroskopowe otrzymanego związku są następujące:

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD 2:1 (v/v)), δ: 0.60-0.65 (m, 18H, CH<sub>3</sub>-20, CH<sub>3</sub>-20 (B), CH<sub>3</sub>-21 (A), CH<sub>3</sub>-21 (B), CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>13</sub>CH<sub>2</sub>C(O) (A), CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>13</sub>CH<sub>2</sub>C(O) (B)), 0.63 (d, J = 6.6 Hz, 12H, CH<sub>3</sub>-16 (A), CH<sub>3</sub>-16 (B), CH<sub>3</sub>-22 (A), CH<sub>3</sub>-22 (B)), 0.88 (s, 6H, CH<sub>3</sub>-19 (A), CH<sub>3</sub>-19 (B)), 0.83-1.13 (four m, 88H, CH<sub>2</sub>-4 (A), CH<sub>2</sub>-4 (B), CH<sub>2</sub>-5 (A), CH<sub>2</sub>-5 (B), CH<sub>2</sub>-6 (A), CH<sub>2</sub>-6 (B), CH<sub>2</sub>-8 (A), CH<sub>2</sub>-8 (B), CH<sub>2</sub>-9 (A), CH<sub>2</sub>-9 (B), CH<sub>2</sub>-10 (A), CH<sub>2</sub>-10 (B), CH<sub>2</sub>-12 (A), CH<sub>2</sub>-12 (B), CH<sub>2</sub>-13 (A), CH<sub>2</sub>-13 (B), CH<sub>2</sub>-14 (A), CH<sub>2</sub>-14 (B), H-7 (A), H-7 (B), H-11 (A), H-11 (B), CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O) (A), CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O) (B)), 1.29 (m, 2H, H-15 (A), H-15 (B)), 1.36-1.38 (m, 2H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O) (A), CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O) (B)), 2.06-2.15 (dwa m, 8H, CH<sub>2</sub>-2 (A), CH<sub>2</sub>-2 (B), CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>13</sub>CH<sub>2</sub>C(O) (A), CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>13</sub>CH<sub>2</sub>C(O) (B)), 2.99 (s, 18H, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (A), -N(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (B)), 3.37-3.41 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-β (A), CH<sub>2</sub>-β (B)), 3.75-3.77 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-3' (A), CH<sub>2</sub>-3' (B)), 3.88-3.91 (m, 2H, jeden z CH<sub>2</sub>-1' (A), jeden z CH<sub>2</sub>-1' (B)), 4.00-4.06 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-α (A), CH<sub>2</sub>-α (B)), 4.16 (m, 2H, jeden z CH<sub>2</sub>-1' (A), jeden z CH<sub>2</sub>-1' (B)), 4.69-4.73 (dwa d, J= 18.0 Hz,

2H, jeden z CH<sub>2</sub>-18 (A), jeden z CH<sub>2</sub>-18 (B)), 4.76-4.79 (dwa d, J = 10.2 Hz, 2H, H, jeden z CH<sub>2</sub>-18 (A), jeden z CH<sub>2</sub>-18 (B)), 4.97 (m, 2H, H-2' (A), H-2' (B)), 5.55 (m, 2H, H-17 (A), H-17 (B));

<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD 2:1 (v/v)), δ: 13.51, 13.53 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>13</sub>CH<sub>2</sub>C(O) (A), CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>13</sub>CH<sub>2</sub>C(O) (B)), 19.08, 19.14, 19.22, 22.07, 22.16 (C-20 (A), C-20 (B), C-21 (A), C-21 (B), C-16 (A), C-16 (B), C-22 (A), C-22 (B), (C-19 (A), C-19 (B)), 21.11, 21.13, 22.25, 22.42, 22.44, 22.51, 24.06, 24.39, 24.40, 24.43, 24.47, 28.75, 28.90, 28.94, 29.10, 29.24, 29.28, 36.87, 36.98, 36.99, 37.04, 37.06, 37.28, 37.37, 38.83, 38.84, 38.91, 38.93, 40.93 (C-4 (A), C-4 (B), C-5 (A), C-5 (B), C-6 (A), C-6 (B), C-8 (A), C-8 (B), C-9 (A), C-9 (B), C-10 (A), C-10 (B), C-12 (A), C-12 (B), C-13 (A), C-13 (B), C-14 (A), C-14 (B), CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O) (A), CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O) (B), 27.56 (C-15 (A), C-15 (B)), 31.52, 32.37, 32.38 (C-7 (A), C-7 (B), C-11 (A), C-11 (B)), 33.69 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>13</sub>CH<sub>2</sub>C(O) (A), CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>13</sub>CH<sub>2</sub>C(O) (B)), 38.97 (C-3 (A), C-3 (B)), 44.73, 44.79 (C-2 (A), C-2 (B)), 53.73 (-N(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (A), -N(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (B)), 58.81 (d, J = 4.2 Hz, C-α (A), C-α (B)), 62.42 (C-1' (A), C-1' (B)), 63.34 (d, J = 5.3 Hz, C-3' (A), C-3' (B)), 66.03 (m, C-β (A), C-β (B)), 69.80 (d, J = 8.0 Hz, C-2'(A), C-2'(B)), 111.71 (C-18 (A), C-18 (B)), 145.02 (C-17 (A), C-17 (B)), 171.06 (C-1 (A), C-1 (B)), 173.59 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>13</sub>CH<sub>2</sub>C(O) (A), CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>13</sub>CH<sub>2</sub>C(O) (B));

<sup>31</sup>P NMR (243 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD 2:1 (v/v)), δ: -0.91;

(α, β) – oznacza sygnały pochodzące od choliny

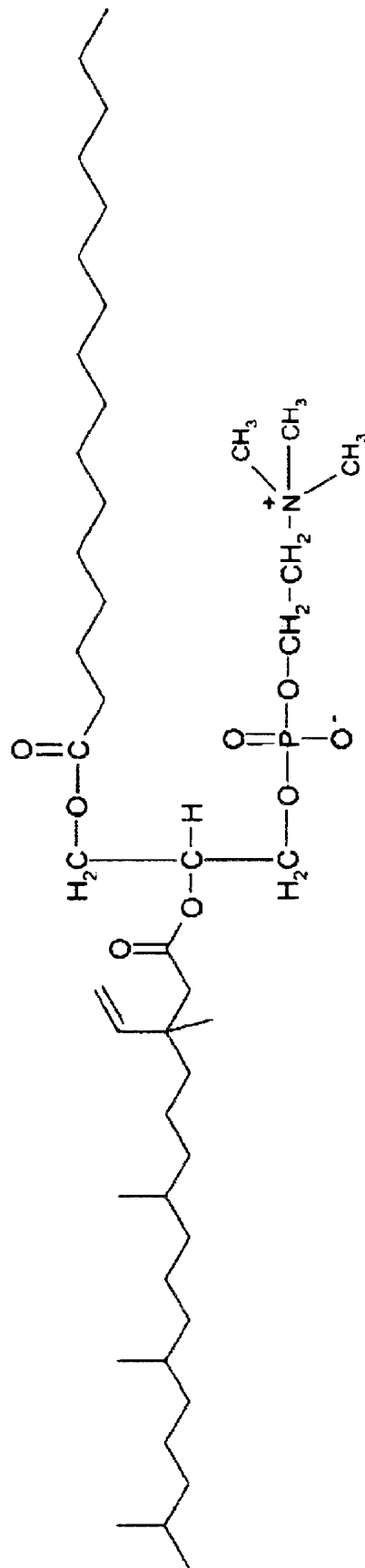
#### Przykład 2

Postępuje się tak jak w przykładzie 1 z tym, że jako rozpuszczalnik w reakcji estryfikacji stosuje się bezwodny chloroform. Otrzymuje się w ten sposób 1'-palmitoilo-2'-(3,7,11,15-tetrametylo-3-winyloheksadekanoilo)-sn-glicero-3'-fosfocholiny z wydajnością 50% w postaci mazistej substancji o czystości >98% (wg HPLC).

### Zastrzeżenia patentowe

- 1'-Palmitoilo-2'-(3,7,11,15-tetrametylo-3-winyloheksadekanoilo)-sn-glicero-3'-fosfocholiny o wzorze 1.
- Sposób otrzymywania 1'-palmitoilo-2'-(3,7,11,15-tetrametylo-3-winyloheksadekanoilo)-sn-glicero-3'-fosfocholiny, **znamienny tym**, że do mieszaniny 1-palmitoilo-sn-glicero-3'-fosfocholiny, kwasu 3,7,11,15-tetrametylo-3-winyloheksadekanowego i 4-dimetylo-aminopirydyny rozpuszczonych w rozpuszczalniku organicznym, dodaje się *N,N'*-dicykloheksylokarbodiimid rozpuszczony w rozpuszczalniku organicznym, po czym miesza się przez co najmniej 1 dobę, a następnie mieszaninę poreakcyjną odsącza się pod zmniejszonym ciśnieniem, a do przesączu dodaje się żywicę jonowymienną w formie H<sup>+</sup> i miesza przez co najmniej 30 minut a następnie żywicę jonowymienną odsącza się, a rozpuszczalnik odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem i surowy produkt, którym jest 1'-palmitoilo-2'-(3,7,11,15-tetrametylo-3-winyloheksadekanoilo)-sn-glicero-3'-fosfocholiny oczyszcza się za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym.
- Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że proces estryfikacji prowadzi się w temperaturze od 18 do 55°C.
- Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że jako rozpuszczalnik w reakcji estryfikacji stosuje się bezwodny chlorek metylenu.
- Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że jako rozpuszczalnik w reakcji estryfikacji stosuje się bezwodny chloroform.

## Rysunek



Wzór 1