

(19)



URZĄD
PATENTOWY
RZECZYPOSPOLITEJ
POLSKIEJ

(10)

PL 245375 B1

(12)

Opis patentowy

(21) Numer zgłoszenia: **446045**

(22) Data zgłoszenia: **2021.09.28**

(43) Data publikacji o zgłoszeniu: **2023.04.03 BUP 14/2023**

(45) Data publikacji o udzieleniu patentu: **2024.07.08 WUP 28/2024**

(51) MKP:

C07C 229/08 (2006.01)

C07C 227/14 (2006.01)

C07C 59/64 (2006.01)

(62) Numer zgłoszenia, z którego nastąpiło
wydzielenie:
439049

(73) Uprawniony z patentu:
**ZACHODNIOPOMORSKI UNIWERSYTET
TECHNOLOGICZNY W SZCZECINIE,
Szczecin, PL**

(72) Twórca(-y) wynalazku:
**EWA JANUS, Goleniów, PL
PAULA OSSOWICZ-RUPNIEWSKA, Mierzyn, PL
JOANNA KLEBEKO, Szczecin, PL
EWELINA ŚWIĄTEK, Dębno, PL**

(74) Pełnomocnik:
rzecz. pat. Monika Wielecka, Szczecin, PL

(54) Tytuł:

Sposób wytwarzania naproksenianu estru alkilowego L-leucyny

PL 245375 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania naproksenianu estru alkilowego L-leucyny. Otrzymany związek może znaleźć zastosowanie, jako substancja aktywna w preparatach farmaceutycznych wykorzystywanych w leczeniu bólu różnego pochodzenia.

Z artykułu autorstwa I.T. Harrison, B. Lewis, P. Nelson, W. Rooks, A. Roszkowski, A. Tomolonis, J.H. Fried w *Nonsteroidal Antiinflammatory Agents*, 1970, vol. 13, 203–205 znane są naprokseniany sodu i potasu. Z artykułu C. Goia, E. Matijevic w *J. Colloid Interface Sci.* 206 (1998) 583–591 znane są naprokseniany baru i wapnia. Z opisu patentowego US3904682 znane są naprokseniany sodu, wapnia, manganu, żelaza(II), żelaza(III), cynku, glinu, amonu, prokainy, etanoloaminy, 2-hydroksyetylo(dietyleto)amoniowy, 2-hydroksyetylo(dimetylo)amoniowy. Znany jest także naproksenian tetrabutylamoniowy [K. Martin, J. Nöges, K. Haav, S.A. Kadam, A. Pung, I. Leito, *Eur. J. Org. Chem.* (2017) 5231–5237]. Z opisu wynalazku BE903568 znane są naprokseniany cetylotrimetyloamoniowy, benzalkoniowy, benzetonowy, dekwalinowy, cetylopirydynowy, domifenu. Z opisu patentowego PL237318 znane jest otrzymywanie naproksenainów estrów alkilowych waliny o długości łańcucha C2–C4, w wyniku równomolowej reakcji estru alkilowego aminokwasu z kwasem (2S)-2-(6-metoksynaftalen-2-yl)propanowym w środowisku rozpuszczalnika organicznego (eteru dietylowego lub chloroformu) w temperaturze od 25°C do 35°C. Z publikacji T. Aboul-Fadl, S. S. Al-Hamad, K. Lee, N. Li, B. D. Gary, A. B. Keeton, G. A. Piazza, M. K. Abdel-Hamid w *Medicinal Chemistry Research*, 2014; 23(9): 4177–4188 znane są amidy naproksenu z estrami aminokwasów, takimi jak estry metylowe: L-alaniny, D-alaniny, kwasu α -aminomastowego, D-waliny, L-leucyny, ester dimetylowy kwasu L-asparaginowego, estry etylowe glicyny, β -alaniny, D,L-alaniny, L-waliny, L-metioniny, L-fenylalaniny. Badania biodostępności in vivo dwóch najsilniejszych proleków (pochodnych glicynianu etylu i L-walinianu etylu) wykazały, że związki te charakteryzują się wyższą biodostępnością (nawet do 200%) w porównaniu z naprokselem. Ponadto znany jest również naproksenian choline o zwiększonej w porównaniu do naproksenu rozpuszczalności [Azevedo A., Costa S., Dias A., Marques A., Pinto P., Bica K., Rössmann A., Passos M., Araújo A., Reis S., Saraiva L. *Anti-inflammatory choline based ionic liquids: Insights into their lipophilicity, solubility and toxicity parameters. Journal of Molecular Liquids.* 2017, 232, 20–26]. Poprawa rozpuszczalności związków bezpośrednio wpływa na zwiększenie biodostępności leków.

Problemem technicznym jaki rozwiązuje wynalazek jest alternatywny, jednoetapowy, sposób wytwarzania naproksenianu o zwiększonej biodostępności.

Sposób wytwarzania naproksenianu estru alkilowego L-leucyny, według wynalazku, o Wzorzec, którego część kationową stanowi ester alkilowy L-leucyny, gdzie $n=1-4$, a część anionową stanowi anion (2S)-2-(6-metoksynaftalen-2-yl)propanianowy, charakteryzuje się tym, że chlorowodorek estru alkilowego L-leucyny poddaje się reakcji z (2S)-2-(6-metoksynaftalen-2-yl)propanianem sodu w równomolowej ilości, w środowisku rozpuszczalnika organicznego w temperaturze od 25°C do 60°C w czasie od 30 do 120 minut. Jako rozpuszczalnik organiczny stosuje się chloroform, chlorek metylenu lub toluen. Po reakcji produkt oczyszcza się z nieorganicznego chlorku, poprzez dodanie wody i ekstrakcję produktu ubocznego w postaci chlorku sodu do warstwy wodnej. Następnie warstwy rozdziela się, a czynność powtarza się do całkowitego usunięcia chlorków z warstwy organicznej, po czym oddestylowuje się rozpuszczalnik. Wytworzony naproksenian suszy w temperaturze 40–70°C pod obniżonym ciśnieniem.

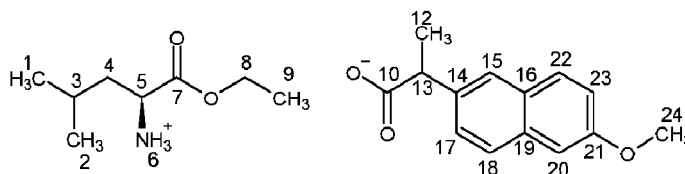
Zaletą rozwiązania według wynalazku jest otrzymanie naproksenianu estru alkilowego L-leucyny z dostępnych komercyjnie substratów. Za względu na właściwości przeciwbólowe, przeciwgorączkowe i przeciwzapalne anionu (2S)-2-(6-metoksynaftalen-2-yl)propanianowego oraz wpływ organicznego kationu estru alkilowego L-leucyny, związek ten może być wykorzystany jako składnik aktywny preparatów farmaceutycznych o zwiększonej rozpuszczalności i biodostępności. Metoda ta w porównaniu do znanych z literatury metod otrzymywania naproksenainów estrów alkilowych L-aminokwasów jest jednoetapowa, a jej wydajność bardzo wysoka. Wytworzone związki charakteryzują się zwiększoną w porównaniu do naproksenu rozpuszczalnością w płynach ustrojowych, zwiększoną przenikalnością przez błony biologiczne oraz zwiększoną biozgodnością.

Wynalazek ilustrują bliżej poniższe przykłady wykonania.

Przykład 1 – naproksenian estru etylowego L-leucyny

Do szklanego reaktora o pojemności 50 cm³ wprowadza się 2,1209 g (8,41 mmola) (2S)-2-(6-metoksynaftalen-2-yl)propanianu sodu (naproksenian sodu) i 20 cm³ chloroformu. Następnie wkrapla się 1,6538 g (8,41 mmol) chlorowodoru estru etylowego L-leucyny. Reakcję prowadzono przez 80 min

w temperaturze 35°C. Następnie ekstrahuje się produkt uboczny wodą (3 x 15 cm³). Warstwy rozdziela się. Z warstwy organicznej oddestylowuje rozpuszczalnik na wyparce rotacyjnej w temperaturze 40°C, pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymany produkt, w postaci białego ciała stałego suszy się w temperaturze 60°C pod zmniejszonym ciśnieniem przez 4 godziny. Naproksenian estru etylowego L-leucyny otrzymuje się z wydajnością 98,9%. Temperatura topnienia wynosi 132,2°C, temperatura początku rozkładu $T_{\text{onset}} = 116,3^{\circ}\text{C}$, a skręcalność właściwa $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +29,042$ ($c = 0,496 \text{ g}/100 \text{ cm}^3 \text{ EtOH}$).



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ w ppm: 7,63-7,66 (s+d, 3H, H18, H20, H22); 7,39-7,42 (dd, 1H, H23); 7,07-7,12 (s+d, 2H, H15, H17); 5,47 (s, 3H, H6); 4,09-4,16 (m, 1H, H8); 3,89 (s, 1H, H24); 3,75-3,81 (dd, 1H, H13); 3,49-3,52 (dd, 1H, H5); 1,64-1,72 (m, 1H, H4); 1,52-1,57 (m, 4H, H3; H12); 1,38-1,45 (m, 1H, H4); 1,22 (t, 3H, H9); 0,83-0,88 (dd, 6H, H1, H2).

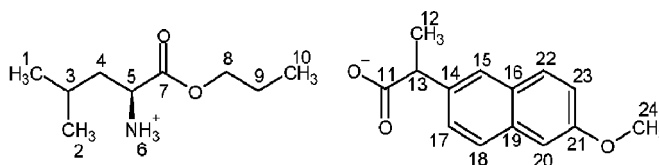
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ w ppm: 179,12 (C10); 175,13 (C7); 157,50 (C21); 136,36 (C14); 133,61 (C19); 129,29 (C22); 128,96 (C16); 127,00 (C18); 126,48 (C15); 125,96 (C17); 118,80 (C23); 105,57 (C20); 61,17 (C8); 55,30 (C24); 52,14 (C5); 45,97 (C13); 43,10 (C4); 24,64 (C3); 22,76 (C2); 21,83 (C1); 18,53 (C12); 14,15 (C9).

FT-IR: ν_{max} (ATR): 2962, 2950, 2935, 2868, 2789, 2722, 2649, 2531, 2520, 2499, 1738, 1629, 1605, 1587, 1503, 1487, 1471, 1458, 1419, 1387, 1379, 1365, 1357, 1266, 1255, 1232, 1194, 1176, 1159, 1127, 1121, 1094, 1030, 927, 893, 857, 812, 473 cm⁻¹.

UV-VIS (99,8% EtOH): widoczne maksimum absorpcji przy 228.6 nm.

Przykład 2 – naproksenian estru propylowego L-leucyny

W kolbie okrągłodennej o pojemności 50 cm³, zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne, termometr, chłodnicę zwrotną i układ dozujący, umieszcza się 1,9990 g (7,92 mmol) (2S)-2-(6-metoksynaftalen-2-yl)propanianu sodu (naproksenian sodu) oraz 15 cm³ chloroformu. Intensywnie mieszając dodaje się 1,6620 g (7,92 mmola) chlorowodorku estru propylowego L-leucyny. Kolbę zamyka się korkiem i reakcję prowadzi się przez 45 minut w temperaturze 30°C, mieszając. Następnie ekstrahuje się produkt uboczny wodą (3x5 cm³). Warstwy rozdziela się. Z warstwy organicznej oddestylowuje chloroform na wyparce rotacyjnej w temperaturze 35°C, pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymany produkt, w postaci białego ciała stałego suszy się w temperaturze 50°C pod zmniejszonym ciśnieniem przez 6 godzin. Naproksenian estru propylowego L-leucyny otrzymuje się z wydajnością 98,8%. Temperatura topnienia wynosi 105,1°C, temperatura początku rozkładu $T_{\text{onset}} = 112,5^{\circ}\text{C}$, a skręcalność właściwa $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +29,741$ ($c = 0,501 \text{ g}/100 \text{ cm}^3 \text{ EtOH}$).



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ w ppm: 7,63-7,66 (s+d, 3H, H18, H20, H22); 7,40-7,42 (dd, 1H, H23); 7,07-7,11 (s+d, 2H, H15, H17); 5,71 (s, 3H, H6); 3,98-4,08 (m, 1H, H8); 3,89 (s, 1H, H24); 3,75-3,81 (dd, 1H, H13); 3,50-3,54 (dd, 1H, H5); 1,58-1,74 (m, 4H, H4, H9); 1,51-1,56 (m, 3H, H12); 1,39-1,46 (m, 1H, H3); 0,85-0,93 (m, 9H, H1, H2, H10).

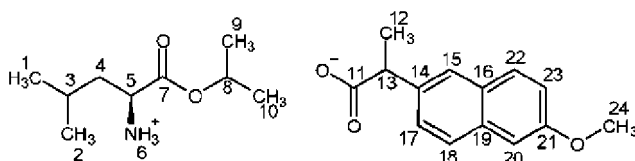
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ w ppm: 179,06 (C11); 175,22 (C7); 157,50 (C21); 136,43 (C14); 133,61 (C19); 129,29 (C22); 128,96 (C16); 126,98 (C18); 126,50 (C15); 125,95 (C17); 118,78 (C23); 105,57 (C20); 66,75 (C8); 55,29 (C24); 52,18 (C5); 46,00 (C13); 43,18 (C4); 29,72 (C9); 24,67 (C3); 22,72 (C2); 21,90 (C1); 18,55 (C12); 10,34 (C10).

FT-IR: ν_{max} (ATR): 2961, 2927, 2872, 2707, 2631, 2439, 1741, 1624, 1605, 1582, 1560, 1517, 1505, 1488, 1469, 1454, 1417, 1383, 1355, 1330, 1264, 1253, 1230, 1194, 1175, 1158, 1131, 1122, 1032, 1011, 927, 893, 852, 813, 473 cm⁻¹.

UV-VIS (99,8% EtOH): widoczne maksimum absorpcji przy 228.5 nm.

Przykład 3 – naproksenian estru izopropylowego L-leucyny

Do szklanego reaktora o pojemności 50 cm³ zaopatrzonego w termometr, chłodnicę zwrotną, mieszkadło i wkraplacz, wprowadza się 1,9877 g (7,88 mmola) (2S)-2-(6-metoksynaftalen-2-yl)propanianu sodu (naproksenian sodu) i 15 cm³ chloroformu. Następnie wkrapla się roztwór 1,6526 g (7,88 mmol) chlorowodoru estru izopropylowego L-leucyny w 5 cm³ chloroformu. Reakcję prowadzono przez 45 min w temperaturze 45°C. Następnie ekstrahuje się produkt uboczny wodą (3 x 10 cm³). Warstwy rozdziela się. Z warstwy organicznej oddestylowuje rozpuszczalnik na wyparce rotacyjnej w temperaturze 40°C, pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymany produkt, w postaci białego ciała stałego suszy się w temperaturze 50°C pod zmniejszonym ciśnieniem przez 10 godzin. Naproksenian estru izopropylowego L-leucyny otrzymuje się z wydajnością 98,1%. Temperatura topnienia wynosi 102,6°C, temperatura początku rozkładu T_{onset} = 111,5°C, a skręcalność właściwa $[\alpha]_D^{20} = +30,120$ (c = 0,498 g/100 cm³ EtOH).



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ w ppm: 7,63-7,66 (s+d, 3H, H18, H20, H22); 7,40-7,42 (dd, 1H, H23); 7,07-7,11 (s+d, 2H, H15, H17); 5,90 (s, 3H, H6); 4,96-5,02 (m, 1H, H8); 3,89 (s, 1H, H24); 3,74-3,80 (dd, 1H, H13); 3,46-3,49 (dd, 1H, H5); 1,63-1,73 (m, 1H, H4); 1,48-1,55 (m, 4H, H3, H12); 1,37-1,44 (m, 1H, H4); 1,19-1,21 (dd, 6H, H9, H10); 0,85 (t, 6H, H1, H2).

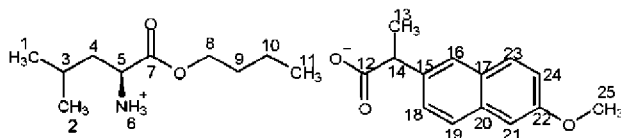
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ w ppm: 179,09 (C11); 174,49 (C7); 157,47 (C21); 136,55 (C14); 133,59 (C19); 129,29 (C22); 128,97 (C16); 126,97 (C18); 126,52 (C15); 125,94 (C17); 118,75 (C23); 105,58 (C20); 66,78 (C8); 55,29 (C24); 52,19 (C5); 46,09 (C13); 43,00 (C4); 24,64 (C3); 22,72 (C2); 21,88 (C1); 21,72 (C10); 21,69 (C9); 18,59 (C12).

FT-IR: ν_{max} (ATR): 2960, 2949, 2925, 2870, 2718, 2622, 2581, 2568, 2520, 2517, 1735, 1636, 1624, 1606, 1584, 1560, 1504, 1487, 1470, 1457, 1419, 1382, 1353, 1327, 1267, 1257, 1233, 1194, 1177, 1159, 1131, 1121, 1100, 1072, 1030, 927, 893, 856, 811, 684, 471 cm⁻¹.

UV-VIS (99,8% EtOH): widoczne maksimum absorpcji przy 228,7 nm.

Przykład 4 – naproksenian estru butylowego L-leucyny

Do szklanego reaktora o pojemności 50 cm³ zaopatrzonego w termometr, chłodnicę zwrotną, mieszkadło i wkraplacz, wprowadza się 2,0345 g (8,07 mmola) (2S)-2-(6-metoksynaftalen-2-yl)propanianu sodu (naproksenian sodu) i 15 cm³ chloroformu. Następnie wkrapla się roztwór 1,8046 g (8,07 mmol) chlorowodoru estru butylowego L-leucyny w 5 cm³ chloroformu. Reakcję prowadzono przez 45 min w temperaturze 45°C. Następnie ekstrahuje się produkt uboczny wodą (3x10 cm³). Warstwy rozdziela się. Z warstwy organicznej oddestylowuje rozpuszczalnik na wyparce rotacyjnej w temperaturze 40°C, pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymany produkt, w postaci białego ciała stałego suszy się w temperaturze 50°C pod zmniejszonym ciśnieniem przez 10 godzin. Naproksenian estru butylowego L-leucyny otrzymuje się z wydajnością 98,5%. Temperatura topnienia wynosi 90,0°C, temperatura początku rozkładu T_{onset} = 112,1°C, a skręcalność właściwa $[\alpha]_D^{20} = +27,680$ (c = 0,513% (m/v) w EtOH).



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ w ppm: 7,61-7,66 (s+d, 3H, H19, H21, H23); 7,40-7,42 (dd, 1H, H24); 7,07-7,12 (s+d, 2H, H16, H18); 5,69 (s, 3H, H6); 4,04-4,12 (m, 2H, H8); 3,89 (s, 1H, H25); 3,75-3,81 (dd, 1H, H14); 3,50-3,53 (dd, 1H, H5); 1,55-1,72 (m, 4H, H4, H9); 1,53 (d, 3H, H13); 1,30-1,45 (m, 1H, H3, H10); 0,84-0,93 (m, 9H, H1, H2, H11).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ w ppm: 179,09 (C12); 175,27 (C7); 157,51 (C22); 136,35 (C15); 133,62 (C20); 129,29 (C23); 128,96 (C17); 127,00 (C19); 126,47 (C16); 125,96 (C18); 118,80 (C24); 105,58 (C21); 65,05 (C8); 55,29 (C25); 52,18 (C5); 45,95 (C14); 43,19 (C4); 30,56 (C9); 24,67 (C3); 22,72 (C2); 21,88 (C1); 19,08 (C13); 18,54 (C10); 13,68 (C11).

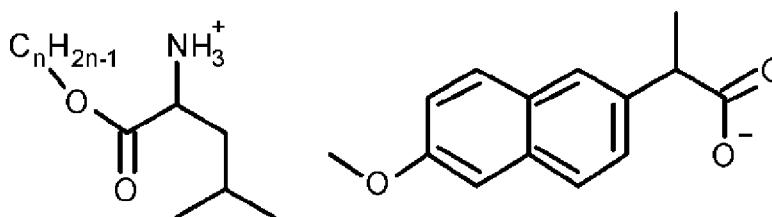
FT-IR: $\nu_{\max}$ (ATR): 3059, 2959, 2929, 2870, 1742, 1605, 1560, 1557, 1545, 1541, 1538, 1533, 1525, 1508, 1505, 1487, 1458, 1456, 1436, 1421, 1387, 1356, 1345, 1260, 1232, 1194, 1178, 1159, 1133, 1119, 1069, 1030, 927, 892, 858, 810, 753, 685, 475 cm^{-1} .

UV-VIS (99,8% EtOH): widoczne maksimum absorpcji przy 228.8 nm.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania naproksenianu estru alkilowego L-leucyny o Wzorze, którego część kationową stanowi ester alkilowy L-leucyny, gdzie $n=1-4$, a część anionową stanowi anion (2S)-2-(6-metoksynaftalen-2-ylo)propanianowy, **znamienny tym**, że reakcji poddaje się chlorowodorek estru alkilowego L-leucyny z (2S)-2-(6-metoksynaftalen-2-ylo)propanianem sodu w równomolowej ilości, w środowisku rozpuszczalnika organicznego, w temperaturze od 25°C do 60°C, w czasie od 30 do 120 minut.
2. Sposób wytwarzania naproksenianu estru alkilowego L-leucyny według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako rozpuszczalnik organiczny stosuje się chloroform, chlorek metylenu lub toluen.
3. Sposób wytwarzania naproksenianu estru alkilowego L-leucyny według zastrz. 1, **znamienny tym**, że po reakcji produkt oczyszcza się z nieorganicznego chlorku, poprzez dodanie wody i ekstrakcję produktu ubocznego w postaci chlorku sodu do warstwy wodnej, następnie warstwy rozdziela się, a czynność powtarza się do całkowitego usunięcia chlorków z warstwy organicznej, po czym oddestylowuje się rozpuszczalnik, a wytworzony naproksenian suszy w temperaturze 40–70°C pod obniżonym ciśnieniem.

Rysunek



Gdzie: $n = 1 - 4$

Wzór