

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY**

(19) **PL**

(11) **237318**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **427717**

(22) Data zgłoszenia: **13.11.2018**

(51) Int.Cl.

C07C 229/08 (2006.01)

C07C 227/14 (2006.01)

C07C 59/64 (2006.01)

(54)

Pochodna naproksenu i sposób wytwarzania pochodnej naproksenu

(43) Zgłoszenie ogłoszono:

18.05.2020 BUP 11/20

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:

06.04.2021 WUP 07/21

(73) Uprawniony z patentu:

**ZACHODNIOPOMORSKI UNIWERSYTET
TECHNOLOGICZNY W SZCZECINIE,
Szczecin, PL**

(72) Twórca(y) wynalazku:

**PAULA OSSOWICZ, Szczecin, PL
JOANNA KLEBEKO, Szczecin, PL
EWA JANUS, Goleniów, PL**

PL 237318 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest pochodna naproksenu tj. kwasu (2S)-2-(6-metoksynaftalen-2-ylo)propanowego i sposób jej wytwarzania. Pochodna ta może być wykorzystana jako składnik preparatów farmaceutycznych.

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 naprokseniiany ((2S)-2-(6-metoksynaftalen-2-ylo)propaniany) sodu i potasu. Z artykułu C. Goia, E. Matijevic w *J. Colloid Interface Sci.* 206 (1998) 583–591 znane są sole baru i wapnia. Z opisu wynalazku US3904682 znane są (2S)-2-(6-metoksynaftalen-2-ylo)propaniany sodu, wapnia, manganu, żelaza(II), żelaza(III), cynku, glinu, amonu, prokainy, etanoloaminy, 2-hydroksyetylo(dietylo)amoniowy, 2-hydroksyetylo(dimetylo)amoniowy. Znany jest także (2S)-2-(6-metoksynaftalen-2-ylo)propanian 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 (2S)-2-(6-metoksynaftalen-2-ylo)propanian cetylotrimetylamoniowy, benzalkoniowy, benzetonowy, dekwalny, cetylopirydyniowy, domifenu.

Pochodna naproksenu, według wynalazku, charakteryzuje się tym, że ma postać o Wzorze, której część kationową stanowi sprotonowany ester alkilowy L-waliny i gdzie łańcuch alkilowy stanowi łańcuch etylowy, izopropylowy, propylowy lub butylowy, zaś część anionową stanowi anion (2S)-2-(6-metoksynaftalen-2-ylo)propanowy. Pochodna stanowi chiralną sól estrów alkilowych L-waliny.

Sposób wytwarzania pochodnej naproksenu, według wynalazku, polegający na reakcji kwasu (2S)-2-(6-metoksynaftalen-2-ylo)propanowego i estru alkilowego aminokwasu w ilościach stechiometrycznych charakteryzuje się tym, że prowadzi się reakcję estru alkilowego L-waliny z kwasem (2S)-2-(6-metoksynaftalen-2-ylo)propanowym w środowisku rozpuszczalnika organicznego w temperaturze od 25°C do 35°C w czasie od 5 do 15 minut. Jako rozpuszczalnik organiczny stosuje się chloroform lub eter dietylowy. Po reakcji oddestylowuje się rozpuszczalnik w temperaturze od 25 do 40°C pod obniżonym ciśnieniem, a następnie otrzymaną pochodną suszy się pod obniżonym ciśnieniem.

Ester alkilowy L-waliny otrzymuje się w reakcji zobojętniania chlorowodoru estru alkilowego L-waliny wodnym roztworem amoniaku, użytych w stosunku molowym 1:1 lub 1:1,5 lub 1:2 lub 1:2,5 lub 1:3, następnie ekstrahuje się eterem dietylowym, a warstwę organiczną suszy nad bezwodnym siarczanem(VI) sodu, następnie oddestylowuje eter dietylowy. Chlorowodorek estru alkilowego L-waliny otrzymuje w reakcji L-waliny z alkoholem etylowym, propylowym, izopropylowym lub butylowym w obecności czynnika chlorującego w temperaturze 60–70°C w czasie 4–72 godziny. Korzystnie jest prowadzić reakcję w obecności chlorotrimetylosilanu. Po zakończeniu reakcji nadmiar użytego alkoholu oddestylowuje się w temperaturze 60°C pod obniżonym ciśnieniem, następnie otrzymany chlorowodorek przeemywa eterem dietylowym. Osad rozpuszcza się w chloroformie i roztwór sączy pod obniżonym ciśnieniem. Z przesączu oddestylowuje się rozpuszczalnik i otrzymuje chlorowodorek estru alkilowego L-waliny w postaci ciała stałego, które suszy się w temperaturze 60°C pod obniżonym ciśnieniem przez 24 godziny.

Zaletą rozwiązania według wynalazku jest to, że połączenie właściwości przeciwbólowych, przeciwgorączkowych i przeciwzapalnych naproksenu z aminokwasowym pochodzeniem kationu sprawia, że sole te mogą być wykorzystane jako składniki preparatów farmaceutycznych o zwiększonej rozpuszczalności i przenikalności w porównaniu do dotychczas stosowanych, zwłaszcza w postaciach preparatów do stosowania na skórę.

Przedmiot wynalazku został przedstawiony w dokładnych przykładach wykonania.

Przykład 1

W kolbie o pojemności 25 ml umieszczono 2,73 mmola (0,629 g) kwasu (2S)-2-(6-metoksynaftalen-2-ylo)propanowego (naproksenu), 2,73 mmola (0,397 g) estru etylowego L-waliny i 5 ml eteru dietylowego. Całość mieszano i ogrzewano do temperatury 30°C na łaźni olejowej zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne. Reakcję prowadzono 10 minut od momentu dodania estru etylowego L-waliny. Po tym czasie roztwór zatężano na wyparce rotacyjnej pod zmniejszonym ciśnieniem i suszono pod próżnią w podwyższonej temperaturze (60°C/4 hPa). Otrzymano (2S)-2-(6-metoksynaftalen-2-ylo)propanian (2S)-1-etoksy-3-metylobutanoilo-2-amoniowy (naproksenian estru etylowego L-waliny) z wydajnością 94%. Miał on postać białego ciała stałego. Temperatura topnienia wynosi 137,2°C, a skręcalność właściwa $[\alpha]_{D}^{20} = +29,630$ ($c = 1\%$ (m/v) w EtOH).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ w ppm: 7,62-7,65 (s, d, 3H); 7,42 (d, *J*=6,9 Hz, 1H); 7,07-7,11 (s, d, 2H); 6,18 (s, 3H); 4,10-4,14 (m, 2H); 3,89 (s, 3H); 3,75-3,80 (m, 1H); 3,37 (d, *J*=4,4 Hz, 1H); 1,99-2,04 (m, 1H); 1,53 (d, *J*=7,1 Hz, 3H); 1,21 (t, *J*=7,3 Hz, 3H); 0,83-0,89 (m, 6H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ w ppm: 179,20; 173,67; 157,49; 136,42; 133,60; 129,28; 128,96; 126,97; 126,49; 125,95; 118,77; 105,56; 61,07; 58,95; 55,27; 46,01; 31,42; 18,69; 18,53; 17,29; 14,18.

FT-IR: ν_{max} (cienki film): 3434,71; 3059,71; 2973,72; 2935,02; 2850,01; 2639,44; 1744,58; 1629,28; 1604,58; 1578,16; 1505,83; 1484,58; 1465,41; 1447,94; 1416,90; 1387,37; 1358,73; 1297,44; 1263,05; 1227,44; 1263,05; 1227,86; 1211,11; 1175,35; 1159,62; 1083,86; 1059,05; 925,24; 880,05; 856,13; 809,67; 748,36; 705,31; 682,38; 650,36; 618,38; 530,70; 522,60; 477,52 cm⁻¹;

UV-VIS (EtOH): widoczne maksimum absorpcji przy 331,9 nm;

Przykład II

Do naczynia reakcyjnego wprowadzono 2,84 mmola (0,655 g) kwasu (2*S*)-2-(6-metoksynaftalen-2-yl)opropanowego (naproksenu), 2,84 mmola (0,453 g) estru propylowego L-waliny i 10 ml eteru dietylowego. Całość mieszano w temperaturze 25°C przez 15 minut. Po tym czasie roztwór zatężano na wyparce rotacyjnej pod zmniejszonym ciśnieniem. Następnie produkt suszono pod próżnią w podwyższonej temperaturze (60°C/4 hPa). Otrzymano (2*S*)-2-(6-metoksynaftalen-2-yl)opropanian (2*S*)-3-metylo-1-propyloksybutanoilo-2-amoniowy (naproksenian estru propylowego L-waliny) z wydajnością 99% w postaci białego ciała stałego. Temperatura topnienia wynosi 123,7°C, a skręcalność właściwa [α]_D²⁰ = +31,034 (c = 1% (m/v) w EtOH).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ w ppm: 7,66-7,68 (s, d, 3H); 7,43 (d, *J*=8,5 Hz, 1H); 7,09-7,13 (s, d, 2H); 5,34 (s, 3H); 4,00-4,11 (m, 2H); 3,91 (s, 3H); 3,78-3,84 (m, 1H); 3,40 (d, *J*=4,6 Hz, 1H); 2,03-2,08 (m, 1H); 1,59-1,68 (m, 2H); 1,56 (d, *J*=7,1 Hz, 3H); 0,87-0,95 (m, 9H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ w ppm: 179,09; 174,36; 157,53; 136,15; 133,64; 129,29; 128,95; 127,03; 126,43; 125,98; 118,82; 105,27; 66,65; 59,15; 55,28; 45,82; 31,61; 21,93; 18,86; 18,46; 17,25; 10,39.

FT-IR: ν_{max} (cienki film): 3059,35; 2971,97; 2937,59; 2853,22; 2838,68; 1745,51; 1628,66; 1604,40; 1505,45; 1481,73; 1468,30; 1416,80; 1387,15; 1357,78; 120,51; 1296,27; 1262,63; 1228,18; 1211,70; 1193,88; 1174,80; 1157,46; 1117,37; 1085,03; 1060,96; 1031,69; 1000,14; 965,04; 924,84; 896,45; 879,66; 855,71; 816,963; 808,40; 748,26; 702,75; 682,86; 532,91; 522,95; 472,85; 420,79 cm⁻¹;

UV-VIS (EtOH): widoczne maksimum absorpcji przy 331,5 nm;

Przykład III

Do naczynia reakcyjnego wprowadzono 3,69 mmola (0,850 g) kwasu (2*S*)-2-(6-metoksynaftalen-2-yl)opropanowego (naproksenu), 3,69 mmola (0,588 g) estru izopropylowego L-waliny i 5 ml chloroformu. Reakcję prowadzono w temperaturze 35°C przez 5 minut od momentu dodania estru izopropylowego L-waliny. Po tym czasie roztwór zatężano na wyparce rotacyjnej pod zmniejszonym ciśnieniem w celu usunięcia rozpuszczalnika. Następnie otrzymany produkt suszono pod próżnią w podwyższonej temperaturze (60°C/4 hPa). Otrzymano (2*S*)-2-(6-metoksynaftalen-2-yl)opropanian (2*S*)-1-metyloetoksy-3-metylobutanoilo-2-amoniowy (naproksenian estru izopropylowego L-waliny) z wydajnością 97%. Miał on postać białego ciała stałego o temperaturze topnienia 139,6°C i skręcalności właściwej [α]_D²⁰ = +30,740 (c = 1% (m/v) w EtOH).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ w ppm: 7,66-7,68 (s, d, 3H); 7,43 (d, *J*=8,6 Hz, 1H); 7,09-7,13 (s, d, 2H); 5,32 (s, 3H); 5,00-5,07 (m, 1H); 3,91 (s, 3H); 3,78-3,83 (m, 1H); 3,35 (d, *J*=4,4 Hz, 1H); 2,02-2,07 (m, 1H); 1,56 (d, *J*=7,1 Hz, 3H); 1,23 (d, *J*=6,3 Hz, 6H); 0,94 (d, *J*=7,1 Hz, 3H); 0,88 (d, *J*=6,9 Hz, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ w ppm: 179,10; 173,36; 157,47; 136,38; 133,59; 129,28; 128,94; 126,98; 126,48; 125,95; 118,78; 105,53; 68,71; 59,00; 55,28; 45,97; 31,45; 21,76; 18,73; 18,53; 17,21.

FT-IR: ν_{max} (cienki film): 3430,28; 3058,77; 2975,12; 2937,15; 1741,61; 1628,76; 1604,50; 1505,53; 1481,99; 1467,42; 1416,71; 1387,21; 1321,01; 1294,66; 1262,73; 1229,54; 1193,04; 1174,77; 1157,81; 1117,19; 1107,01; 1058,14; 961,79; 924,70; 879,31; 96; 748,67; 705,03; 682,77; 653,27; 616,59; 571,96; 523,57; 477,74 cm⁻¹;

UV-VIS (EtOH): widoczne maksimum absorpcji przy 331,0 nm;

Przykład IV

Do kolby reakcyjnej zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne wprowadzono 3,16 mmola (0,548 g) estru butylowego L-waliny. Następnie dodano 3,16 mmola (0,728 g) kwasu (2*S*)-2-(6-metoksynaftalen-2-yl)opropanowego (naproksenu) rozpuszczonego w 10 ml eteru dietylowego. Całość mieszano i ogrzewano do temperatury 30°C na łaźni olejowej zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne przez 10 minut. Następnie roztwór zatężono na wyparce rotacyjnej pod zmniejszonym ciśnieniem. Następnie produkt

suszono pod próżnią w podwyższonej temperaturze (60°C/4 hPa). Otrzymano (2S)-2-(6-metoksynaftalen-2-ylo)propanian (2S)-1-butoksy-3-metylobutanoilo-2-amoniowy (naproksenian estru butylowego L-waliny) z wydajnością 92%. Miał on postać białego ciała stałego. Temperatura topnienia wynosi 103,2°C, a skręcalność właściwa $[\alpha]_{D^{20}} = +29,750$ (c = 1% (m/v) w EtOH).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ w ppm: 7,68-7,70 (s, d, 3H); 7,44 (d, $J=7,5$ Hz, 1H); 7,10 (s, d, 2H); 4,52 (s, 3H); 4,07-4,14 (m, 2H); 3,91 (s, 3H); 3,82-3,84 (m, 1H); 3,38 (d, $J=7,1$ Hz, 1H); 2,05-2,06 (m, 1H); 1,56-1,63 (d, m, 5H); 1,33-1,40 (m, 2H); 0,87-0,95 (m, 9H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ w ppm: 179,09; 174,53; 157,58; 135,90; 133,69; 129,29; 128,95; 127,08; 126,37; 126,01; 118,88; 105,58; 64,87; 59,26; 55,30; 45,65; 31,71; 30,61; 19,12; 18,95; 18,42; 17,21; 13,66.

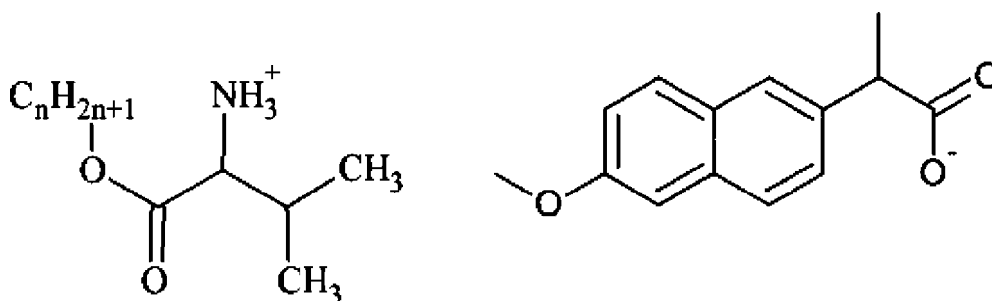
FT-IR: ν_{max} (cienki film): cm^{-1} ; 2964,96; 2872,89; 2620,40; 1742,19; 1630,74; 1604,73; 1504,76; 1464,92; 1415,39; 1386,86; 1367,28; 1348,55; 1307,14; 1295,60; 1266,50; 1253,03; 1212,57; 1159,71; 1117,45; 1085,12; 1061,73; 1035,33; 1020,62; 925,06; 984,17; 878,69; 860,15; 840,10; 811,66; 747,52; 697,11; 521,26; 472,74;

UV-VIS (EtOH): widoczne maksimum absorpcji przy 331,6 nm.

Zastrzeżenia patentowe

1. Pochodna naproksenu, **znamienna tym**, że ma postać o Wzorze, której część kationową stanowi sprotonowany ester alkilowy L-waliny i gdzie łańcuch alkilowy stanowi łańcuch etylowy, izopropylowy, propylowy lub butylowy, zaś część anionową stanowi anion (2S)-2-(6-metoksynaftalen-2-ylo)propanowy.
2. Sposób wytwarzania pochodnej naproksenu, polegający na reakcji kwasu (2S)-2-(6-metoksynaftalen-2-ylo)propanowego i estru alkilowego aminokwasu w ilościach stechiometrycznych, **znamienny tym**, że prowadzi się reakcję estru alkilowego L-waliny z kwasem (2S)-2-(6-metoksynaftalen-2-ylo)propanowym w środowisku rozpuszczalnika organicznego w temperaturze od 25°C do 35°C w czasie od 5 do 15 minut.
3. Sposób wytwarzania pochodnej według zastrz. 2, **znamienny tym**, że jako rozpuszczalnik organiczny stosuje się chloroform lub eter dietylowy.
4. Sposób wytwarzania pochodnej według zastrz. 2, **znamienny tym**, że po reakcji oddestylowuje się rozpuszczalnik pod obniżonym ciśnieniem, a następnie otrzymaną pochodną suszy się pod obniżonym ciśnieniem.
5. Sposób wytwarzania pochodnej według zastrz. 2, **znamienny tym**, że ester alkilowy L-waliny otrzymuje się w reakcji zobojętniania chlorowodoru estru alkilowego L-waliny wodnym roztworem amoniaku w stosunku 1:1 lub 1:1,5 lub 1:2 lub 1:2,5 lub 1:3, następnie ekstrahuje się eterem dietylowym, a warstwę organiczną suszy nad bezwodnym siarczanem(VI) sodu, następnie oddestylowuje eter dietylowy.

Rysunek



$n = 2-4$

Wzór