

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY**

(19) **PL**

(11) **241669**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **432085**

(22) Data zgłoszenia: **05.12.2019**

(51) Int.Cl.

C07C 229/08 (2006.01)

C07C 227/14 (2006.01)

C07C 57/30 (2006.01)

C07C 59/84 (2006.01)

C07C 59/64 (2006.01)

(54) **Aminokwasowa pochodna niesteroidowego leku przeciwzapalnego i sposób wytwarzania aminokwasowej pochodnej niesteroidowego leku przeciwzapalnego**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:

14.06.2021 BUP 12/21

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:

14.11.2022 WUP 46/22

(73) Uprawniony z patentu:

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

(72) Twórca(y) wynalazku:

**PAULA OSSOWICZ, Szczecin, PL
EWA JANUS, Goleniów, PL
EWELINA ŚWIĄTEK, Dębno, PL**

(74) Pełnomocnik:

rzecz. pat. Monika Wielecka

PL 241669 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest aminokwasowa pochodna niesteroidowego leku przeciwzapalnego i sposób wytwarzania aminokwasowej pochodnej niesteroidowego leku przeciwzapalnego. Sole te mogą być wykorzystane jako nowe formy niesteroidowych leków przeciwzapalnych o zwiększonej biodostępności.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne, to duża i bardzo zróżnicowana pod względem budowy chemicznej grupa związków wykazująca charakter kwasowy. Należą do niej związki będące kwasami średniej mocy (pK_a 3-5). Większość tej grupy leków stanowią pochodne kwasów karboksylowych i enolowych, mające wolne grupy funkcyjne o charakterze kwasowym. Niesteroidowe leki przeciwzapalne charakteryzują się działaniem przeciwbólowym, przeciwgorączkowym i przeciwzapalnym. W związku z ich mechanizmem działania i kwaśnym charakterem mogą wywoływać szereg działań niepożądanych, szczególnie dotyczących przewodu pokarmowego i układu krążenia. W celu uniknięcia efektów ubocznych, np. działania wrzodotwórczego, związanego z hamowaniem biosyntezy PGI_2 , wprowadzono wiele preparatów, w których aktywne grupy kwasowe uzyskiwane są po enzymatycznej hydrolizie. Po podaniu doustnym leki tego typu przechodzą przez żołądek w praktycznie nie zmienionej postaci. Są to proleki, estry (np. bonorylat) lub inne struktury, które umożliwiają w procesie biotransformacji (np. utleniania) uzyskanie ugrupowania kwasowego.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne stosowane są zarówno w postaci kwasu jak i soli sodowych, potasowych, barowych, wapniowych, glinowych, miedziowych czy cynkowych. Z uwagi na ograniczenia w stosowaniu związane z ograniczoną rozpuszczalnością, a tym samym biodostępnością, soli z kationem metalicznym wprowadza się bardziej biokompatybilny kation organiczny. Znany i powszechnie stosowany w medycynie, jako środek o działaniu przeciwbólowym, przeciwzapalnym i przeciwgorączkowym jest salicylan choline. Kation choline obniża właściwości drażniące błonę śluzową żołądka oraz wspomaga o działanie miejscowo odkażające, kwas salicylowy. Znany jest również salicylan tetraetyloamoniowy, który znalazł zastosowanie jako absorber promieniowania UV i konserwant w kosmetykach oraz salicylan monoetanoloamoniowy, który stosowany jest jako konserwant w kosmetykach.

Z opisu patentowego FR2580641 znana jest sól organiczna ketoprofenu – (RS)-2-(3-benzoilofenilo)propanian imidazoliowy. Z publikacji autorstwa K. Martin, J. Nöges, K. Haav, S.A. Kadam, A. Pung, I. Leito, *Eur. J. Org. Chem.* (2017) 5231–5237 znany jest (RS)-2-(3-benzoilofenilo)propanian tetrabutylamoniowy. Z publikacji zgłoszenia międzynarodowego WO 94/11332 znane są sole – (RS)-2-(3-benzoilofenilo)propaniany trometaminy. Z opisu wynalazku US3904682 znane są (2S)-2-(6-metoksynaftalen-2-yl)propaniany prokainy, etanoloaminy, 2-hydroksyetylo(dietylo)amoniowy, 2-hydroksyetylo(dimetylo)amoniowy. Z publikacji autorstwa K. Martin, J. Nöges, K. Haav, S.A. Kadam, A. Pung, I. Leito, *Eur. J. Org. Chem.* (2017) 5231–5237 znany jest także (2S)-2-(6-metoksynaftalen-2-yl)propanian tetrabutylamoniowy. Z opisu wynalazku BE903568 znane są (2S)-2-(6-metoksynaftalen-2-yl)propanian cetylotrimetyloamoniowy, benzalkoniowy, benzetoniowy, dekwainy, cetylopirydyniowy, domifenu. Z opisów wynalazków CN 1733704 i GB 950505 znany jest sposób otrzymywania salicylanu betainy, który znalazł zastosowanie, jako środek przeciwbakteryjny, złuszczący i keratolityczny w kosmetykach. Z publikacji w *Journal of the Chinese Chemical Society*, 1991, 38, 221–230 autorstwa Mou-Yung Yeh, Dyi-Hwa Hwu, Cbyi Hwang, Tsao-Kuan Hwang i Yen-Ping Shih znany jest salicylan tetrabutylamoniowy. Z artykułu autorów L. Amaral, J. Minkiewicz, B. Šljukić, D.M.F. Santos, C.A.C. Sequeira, M. Vraneš, S. Gadžurić, w *ACS Appl. Energy Mater*, znane są salicylany 1-butylo-3-metyloimidazoliowy, 1-(3-hydroksylpropylo)-3-metyloimidazoliowy i imidazoliowy o potencjalnym zastosowaniu jako skuteczne dodatki do elektrolizy wody. Z artykułu w *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2010, 12, 2011–2017 znane są: salicylan cetylopirydyniowy, benzetoniowy, benzalkoniowy, heksetydy, tramadolu, lidokainy, prokainy, prokainamidu, a z artykułu w *New J. Chem.*, 2013, 37, 4095–4102 salicylan 1-etylo-3-metyloimidazoliowy, określane jako aktywne farmaceutycznie ciecze jonowe łączące w jednej strukturze dwa działania farmakologiczne.

Znane są także sole, w których część kationowa stanowi kation aminokwasowy lub pochodna kationu aminokwasowego. Z opisu patentowego EP424028 znany jest ibuprofenuan lizyny, otrzymany przez połączenie kwasu (RS)-2-[4-(2-metylopropylo)fenylo]propanowego i lizyny w stosunku molowym 1 : 1. Z opisów wynalazków EP136470, BE882889 i DE2508895 znany jest ketoprofenuan lizyny.

Z publikacji R. Moshikur, R. Chowdhury, R. Wakabayashi, Y. Tahara, M. Moniruzzaman, M. Goto, w *International Journal of Pharmaceutics* 546 (2018) 31–38 znane są również salicylany estrów etylo- wch proliny, alaniny i asparaginy oraz z publikacji S.-Y. Furukawa, G. Hattori, S. Sakai, N. Kamiya,

w RSC Advances 6 (2016) 87753–87755, sól ibuprofenu, w której kation pochodzi od L-proliny, otrzymywana w reakcji estru etylowego L-proliny i ibuprofenu. Ze zgłoszeń patentowych PL427716, PL427717, PL427718, PL427719 znane są ketoprofeniany, naprokseniany, ibuprofeniany i salicylany estrów alkilowych L-waliny, o długości łańcucha C2-C4.

Aminokwasowa pochodna niesteroidowego leku przeciwzapalnego, według wynalazku, charakteryzuje się tym, że ma postać o Wzorze, gdzie część anionową stanowi anion ibuprofenianowy, naproksenianowy lub ketoprotenianowy, a część kationową stanowi ester alkilowy L-leucyny, zaś łańcuch alkilowy R stanowi łańcuch etylowy, izopropylowy, propylowy, butylowy lub heksylowy.

Sposób wytwarzania aminokwasowej pochodnej niesteroidowego leku przeciwzapalnego, według wynalazku, polegający na reakcji równomolowej estru alkilowego aminokwasu z kwasem arylopropionowym w środowisku rozpuszczalnika organicznego, charakteryzuje się tym, że ester alkilowy L-leucyny poddaje się reakcji z kwasem (RS)-2-[4-(2-metylopropylo)fenylo]propanowym lub (2S)-2-(6-metoksynaftalen-2-yl)propanowym lub (RS)-2-(3-benzoilofenylo)propanowym w temperaturze od 25°C do 45°C w czasie od 5 do 45 minut wytwarzając pochodną o Wzorze.

Ester alkilowy L-leucyny otrzymuje się w reakcji zobojętniania chlorowodoru estru alkilowego L-leucyny wodnym roztworem amoniaku w stosunku molowym 1 : 3, następnie prowadzi się ekstrakcję eterem dietylowym, a warstwę organiczną suszy nad bezwodnym siarczanem(VI) sodu, następnie oddestylowuje eter dietylowy.

Jako rozpuszczalnik organiczny stosuje się chloroform, eter dietylowy lub octan etylu. Po reakcji oddestylowuje się rozpuszczalnik organiczny pod obniżonym ciśnieniem, a następnie wytworzoną aminokwasową pochodną suszy pod obniżonym ciśnieniem.

Zaletą rozwiązania według wynalazku jest to, że połączenie właściwości przeciwbólowych, przeciwgorączkowych i przeciwzapalnych z aminokwasowym pochodzeniem sprawia, że wytworzone sole mogą być wykorzystane jako składniki preparatów farmaceutycznych o zwiększonej rozpuszczalności i przyswajalności.

Przedmiot wynalazku został przedstawiony w dokładnych przykładach wykonania.

Przykład I

W kolbie okrągłodennej o pojemności 25 cm³, zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne umieszcza się 0,6601 g (3,2 mmol) kwasu ((RS)-2-[4-(2-metylopropylo)fenylo]propanowego (ibuprofenu) oraz 10 cm³ eteru dietylowego. Intensywnie mieszając dodaje się 0,5169 g (3,2 mmola) estru etylowego L-leucyny. Kolbę zamyka się korkiem i reakcję prowadzi się przez 15 minut w temperaturze 25°C, intensywnie mieszając na mieszadle magnetycznym. Następnie oddestylowuje się eter dietylowy na wyparce rotacyjnej w temperaturze 60°C pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymany produkt, w postaci białego ciała stałego suszy się w temperaturze 60°C pod zmniejszonym ciśnieniem przez 10 godzin. (RS)-2-[4--(2-metylopropylo)fenylo]propanian (2S)-1-etoksy-4-metylopentanoilo-2-amoniowy (ibuprofenian estru etylowego L-leucyny) otrzymuje się z wydajnością 85%. Zakres temperatury topnienia wynosi 83–90°C, a skręcalność właściwa $[\alpha]_D^{20} = +8,448$ (c = 1% (m/v) w EtOH).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ w ppm: 7,21 (d, J = 8,3 Hz, 2H); 7,06 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 5,77 (s, 3H); 4,13-4,18 (q, 2H); 3,60-3,63 (m, 1H); 3,51-3,55 (m, 1H); 2,43 (d, J = 7,1 Hz, 2H); 1,80-1,87 (m, 1H); 1,68-1,75 (m, 1H); 1,53-1,60 (m, 1H); 1,41-1,48 (d, 1H; s, 3H); 1,25 (t, J = 7,1 Hz, 3H); 0,88 (t, J = 6,9 Hz, 12H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ w ppm: 179,15; 175,08; 140,18; 138,55; 129,19; 127,26; 61,16; 52,12; 45,74; 45,07; 43,07; 30,19; 24,63; 22,76; 22,42; 21,85; 18,55; 14,16.

FT-IR: $\nu_{\max}$ (cienki film): 2956,33; 2870,21; 2198,99; 1744,34; 1618,56; 1514,42; 1465,96; 1390,34; 1357,80; 1330,05; 1303,60; 1286,29; 1259,41; 1226,75; 1191,66; 1167,65; 1130,88; 1093,97; 1062,03; 1024,11; 997,07; 883,44; 855,66; 828,73; 728,13; 695,87; 544,21 cm⁻¹;

UV-VIS (EtOH): widoczne maksimum absorpcji przy 296 nm;

Przykład II

W zakręcanej fiole o pojemności 16 cm³, zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne umieszcza się 0,7598 g (3,3 mmola) kwasu (2S)-2-(6-metoksynaftalen-2-yl)propanowego (naproksenu), oraz 10 cm³ eteru dietylowego. Intensywnie mieszając dodaje się 0,5189 g (3,3 mmola) estru etylowego L-leucyny. Kolbę zamyka się korkiem i reakcję prowadzi się przez 10 minut w temperaturze 30°C, intensywnie mieszając na mieszadle magnetycznym. Następnie oddestylowuje się eter dietylowy na wyparce rotacyjnej pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymany produkt suszy się w temperaturze 60°C pod zmniejszonym ciśnieniem.

szonym ciśnieniem przez 24 godziny. (2S)-2-(6-metoksynaftalen-2-yl)propanian (2S)-1-etoksy-4-metylopentanoilo-2-amoniowy (naproksenian estru etylowego L-leucyny) otrzymuje się z wydajnością 82%. Ma on postać białego ciała stałego o skręcalności właściwej $[\alpha]_D^{20} = +29,042$ ($c = 1\%$ (m/v) w EtOH) i o zakresie temperatury topnienia $T_f = 128\text{--}132^\circ\text{C}$.

Widma ^1H NMR i ^{13}C NMR, FT-IT i UV-Vis potwierdzają strukturę (2S)-2-(6-metoksynaftalen-2-yl)propanianu (2S)-1-etoksy-4-metylopentanoilo-2-amoniowego.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ w ppm: 7,63-7,66 (s, d, d, 3H); 7,42 (dd, 1H); 7,07-7,12 (s, d, 2H); 6,21 (s, 3H); 4,09-4,15 (dt, 2H); 3,90 (s, 3H); 3,75-3,80 (dt, 1H); 3,50-3,53 (dd, 1H); 1,66-1,70 (m, 1H); 1,51-1,55 (m, s, 4H); 1,40-1,46 (m, 1H); 1,22 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H); 0,85 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ w ppm: 179,11; 174,79; 157,45; 136,51; 133,56; 129,28; 128,96; 126,94; 126,53; 125,92; 118,75; 105,55; 61,24; 55,28; 52,04; 46,15; 42,83; 24,60; 22,69; 21,83; 18,62; 14,12.

FT-IR: ν_{max} (cienki film): 3063,14; 2963,97; 2936,89; 2868,87; 2722,04; 2206,41; 1740,40; 1629,30; 1605,68; 1586,17; 1504,41; 1471,14; 1458,81; 1389,03; 1357,26; 1300,78; 1267,32; 1232,76; 1193,80; 1176,51; 1159,45; 1127,87; 1094,38; 1030,62; 926,65; 892,99; 857,97; 813,03; 712,82; 473,92 cm^{-1} ;

UV-VIS (EtOH): widoczne maksimum absorpcji przy 316 nm;

Przykład III

Do kolby reakcyjnej zaopatrzonej w mieszadło wprowadzono 3,0 mmola (0,7628 g) kwasu (RS)-2-(3-benzoiłofenylo)propanowego (ketoprofenu), 3,0 mmol estru etylowego L-leucyny i 10 ml eteru dietylowego. Całość mieszano i ogrzewano w temperaturze 25°C przez 30 minut. Roztwór zatężono na wyparce rotacyjnej pod zmniejszonym ciśnieniem. Następnie produkt suszono pod próżnią w podwyższonej temperaturze ($60^\circ\text{C}/4$ hPa). Otrzymano (RS)-2-(3-benzoiłofenylo)propanian (2S)-1-etoksy-4-metylopentanoilo-2-amoniowy (ketoprofenian estru etylowego L-leucyny) z wydajnością 45%, w postaci białego ciała stałego o zakresie temperatury topnienia $93\text{--}95^\circ\text{C}$ i skręcalności właściwej $[\alpha]_D^{20} = +7,739$ ($c = 1\%$ (m/v) w EtOH).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ w ppm: 7,76-7,79 (d, d, d, 3H); 7,61 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H); 7,55 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H); 7,45 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H); 7,37 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H); 6,65 (s, 3H); 4,1-4,17 (m, 2H); 3,67-3,72 (q, 1H); 3,58 (t, $J = 6,7$ Hz, 1H); 1,68-1,73 (m, 1H); 1,53-1,59 (m, 1H); 1,43-1,48 (t, s, 4H); 1,23 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H); 0,86 (t, $J = 6,4$ Hz, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ w ppm: 196,74; 178,81; 173,81; 142,39; 137,58; 137,54; 132,44; 131,85; 130,10; 129,31; 128,59; 128,45; 128,27; 61,50; 51,80; 46,55; 42,10; 24,53; 22,59; 21,86; 18,74; 14,10.

FT-IR: ν_{max} (cienki film): 3047,37; 2957,29; 2932,98; 2871,73; 2195,27; 1742,43; 1652,92; 1611,55; 1573,98; 1539,49; 1446,08; 1361,76; 1280,56; 1251,77; 1230,94; 1195,83; 1182,46; 1172,02; 1158,05; 1132,03; 1026,25; 879,71; 728,26; 705,94; 643,75 cm^{-1} ;

UV-VIS (EtOH): widoczne maksimum absorpcji przy 314 nm;

Przykład IV

Do szklanego reaktora umieszczonego w łaźni ogrzanej do temperatury 35°C , zaopatrzonego w mieszadło magnetyczne, wprowadzono 3,2 mmola (0,6601 g) kwasu ((RS)-2-[4-(2-metylopropylo)fenylo]propanowego (ibuprofenu), 3,2 mmol (0,5596 g) estru propylowego L-leucyny i 10 ml chloroformu. Reakcję prowadzono 25 minut. Po tym czasie z roztworu usunięto chloroform na wyparce rotacyjnej pod zmniejszonym ciśnieniem. Produkt suszono pod próżnią w podwyższonej temperaturze ($60^\circ\text{C}/4$ hPa). Otrzymano (RS)-2-[4-(2-metylopropylo)fenylo]propanian (2S)-1-etoksy-4-metylopentanoilo-2-amoniowy (ibuprofenian estru propylowego L-leucyny) z wydajnością 45%. Miał on postać białego ciała stałego o zakresie temperatury topnienia $81\text{--}92^\circ\text{C}$ i skręcalności właściwej $[\alpha]_D^{20} = +8,103$ ($c = 1\%$ (m/v) w EtOH).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ w ppm: 7,22 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H); 7,07 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H); 6,10 (s, 3H); 4,05-4,08 (m, 2H); 3,61-3,64 (q, 1H); 3,54-3,58 (dd, 1H); 2,44 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H); 1,82-1,86 (dt, 1H); 1,69-1,73 (m, 1H); 1,63-1,68 (m, 2H); 1,54-1,59 (m, 1H); 1,44-1,49 (m, s, 4H); 0,87-0,94 (q, t, d, d, 15H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ w ppm: 179,33; 174,69; 140,14; 138,63; 129,18; 127,28; 66,85; 52,02; 45,83; 45,08; 42,80; 30,19; 24,63; 22,66; 22,42; 21,91; 18,57; 10,34.

FT-IR: ν_{max} (cienki film): 2965,21; 2661,93; 2608,05; 2565,227; 2012,15; 1740,40; 1599,45; 1582,59; 1486,35; 1466,10; 1413,71; 1388,24; 1369,73; 1250,88; 1220,93; 1188,04; 1148,28; 1056,90; 929,80; 916,45; 750,57 cm^{-1} ;

UV-VIS (EtOH): widoczne maksimum absorpcji przy 296 nm;

Przykład V

Do szklanego reaktora, zaopatrzonego w mieszadło magnetyczne, wprowadzono 0,5923 g (3,4 mmol) estru izopropylowego L-leucyny. Następnie do estru dodano 0,7014 g (3,4 mmol) kwasu ((*RS*)-2-[4-(2-metylopropylo)fenylo]propanowego (ibuprofenu), rozpuszczonego w 10 ml octanu etylu. Całość mieszano przez 20 min w temperaturze 40°C. Po tym czasie roztwór zatężono na wyparce rotacyjnej pod zmniejszonym ciśnieniem. Następnie produkt suszono pod próżnią w podwyższonej temperaturze (60°C/4 hPa). Otrzymano ((*RS*)-2-[4-(2-metylopropylo)fenylo]propanian (2*S*)-1-etoksy-4-metylopentanoilo-2-amoniowy (ibuprofenian estru izopropylowego L-leucyny) z wydajnością 90%. Miał on postać białego ciała stałego o skręcalności właściwej $[\alpha]_D^{20} = +9,162$ ($c = 1\%$ (m/v) w EtOH) i zakresie temperatury topnienia 84–87°C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ w ppm: 7,21 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 7,07 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 5,95 (s, 3H); 4,99-5,05 (dd, 1H); 3,62-3,64 (q, 1H); 3,48-3,52 (dd, 1H); 2,43 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H); 1,82-1,85 (dt, 1H); 1,69-1,73 (m, 1H); 1,51-1,58 (m, 1H); 1,40-1,47 (t, s, 4H); 0,86-0,90 (t, d, d, 12H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ w ppm: 179,17; 174,42; 140,12; 138,45; 129,12; 127,19; 68,71; 52,08; 45,66; 45,00; 42,91; 30,13; 24,56; 22,67; 22,35; 21,82; 21,67; 21,63; 18,48.

FT-IR: $\nu_{\max}$ (cienki film): 2978,13; 2963,53; 2862,82; 2821,73; 1736,99; 1508,98; 1496,60; 1276,96; 1215,32; 1104,39 cm⁻¹;

UV-VIS (EtOH): widoczne maksimum absorpcji przy 229 nm;

Przykład VI

Do naczynia reakcyjnego wprowadzono 3,7 mmola (0,6910 g) kwasu ((*RS*)-2-[4-(2-metylopropylo)fenylo]propanowego (ibuprofenu), 3,7 mmol (0,7632 g) estru butylowego L-leucyny i 10 ml chloroformu. Całość mieszano i ogrzewano do temperatury 45°C przez 35 minut na łaźni olejowej zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne. Po tym czasie roztwór zatężono na wyparce rotacyjnej pod zmniejszonym ciśnieniem. Następnie produkt suszono pod próżnią w podwyższonej temperaturze (60°C/4 hPa). Otrzymano ((*RS*)-2-[4-(2-metylopropylo)fenylo]propanian (2*S*)-1-etoksy-4-metylopentanoilo-2-amoniowy (ibuprofenian estru butylowego L-leucyny) z wydajnością 90% w postaci białego ciała stałego. Skręcalność właściwa $[\alpha]_D^{20} = +7,547$ ($c = 1\%$ (m/v) w EtOH) i zakresie temperatury topnienia 80–89°C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ w ppm: 7,21 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 7,07 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H); 5,94 (s, 3H); 4,09-4,12 (td, 2H); 3,60-3,64 (q, 1H); 3,53-3,56 (dd, 1H); 2,43 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H); 1,82-1,85 (dt, 1H); 1,67-1,72 (m, 1H); 1,53-1,65 (t, m, 3H); 1,43-1,48 (m, s, 4H); 1,34-1,40 (m, 2H); 0,87-0,96 (d, d, d, d, 15H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ w ppm: 179,19; 175,02; 140,13; 138,41; 129,13; 127,19; 65,02; 52,03; 45,64; 45,00; 42,96; 30,50; 30,19; 24,58; 22,65; 22,35; 21,82; 19,02; 18,47; 13,62.

FT-IR: $\nu_{\max}$ (cienki film): 2958,92; 2871,91; 2782,26; 2657,89; 2609,10; 2565,01; 1736,77; 1600,36; 1578,16; 1481,86; 1411,23; 1386,22; 1369,62; 1330,68; 1296,55; 1266,46; 1249,87; 1230,26; 1206,71; 1187,53; 1146,97; 1132,41; 1058,62; 1036,73; 1002,93; 928,14; 905,88; 851,41; 828,57; 808,54; 747,29; 536,50; 509,25 cm⁻¹;

UV-VIS (EtOH): widoczne maksimum absorpcji przy 229 nm;

Przykład VII

W kolbie okrągłodennej o pojemności 25 ml, zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne, umieszczono 2,9 mmola (0,5982 g) kwasu ((*RS*)-2-[4-(2-metylopropylo)fenylo]propanowego (ibuprofenu). Następnie dodano 3,9 mmola (0,6322 g) estru heksylowego L-leucyny rozpuszczonego w 10 ml eteru dietylowego. Całość mieszano w temperaturze 30°C przez 45 minut. Po tym czasie z roztworu oddestyloowano rozpuszczalnik na wyparce próżniowej, w temperaturze 60°C, pod obniżonym ciśnieniem 4 hPa. Następnie produkt suszono w suszarce próżniowej, w temperaturze 60°C, pod obniżonym ciśnieniem. Otrzymano ((*RS*)-2-[4-(2-metylopropylo)fenylo]propanian (2*S*)-1-etoksy-4-metylopentanoilo-2-amoniowy (ibuprofenian estru heksylowego L-leucyny) z wydajnością 88%. Produkt miał postać kremowego ciała stałego i skręcalność właściwą $[\alpha]_D^{20} = +6,634$ ($c = 1\%$ (m/v) w EtOH) oraz zakresie temperatury topnienia 59–77°C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ w ppm: 7,21 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H); 7,07 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 5,95 (s, 3H); 4,08-4,12 (m, 2H); 3,62-3,64 (q, 1H); 3,53-3,56 (dd, 1H); 2,43 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H); 1,82-1,85 (m, 1H); 1,67-1,72 (m, 1H); 1,53-1,65 (t, m, 4H); 1,41-1,48 (m, s, 4H); 1,26-1,36 (m, m, m, 6H); 0,87-0,92 (d, d, d, d, 15H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ w ppm: 179,20; 175,00; 140,12; 138,44; 129,12; 127,19; 65,31; 52,02; 45,65; 45,00; 42,95; 31,31; 30,13; 28,41; 25,45; 24,58; 22,62; 22,46; 22,35; 21,84; 18,47; 13,93.

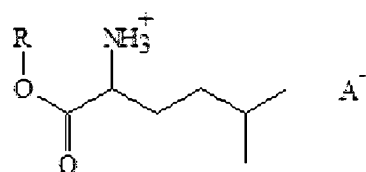
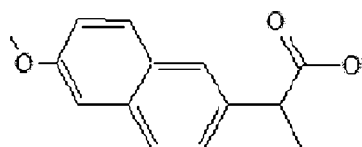
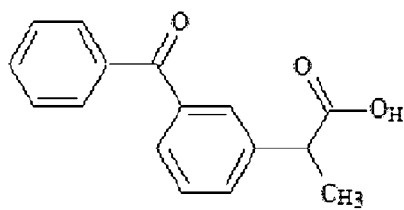
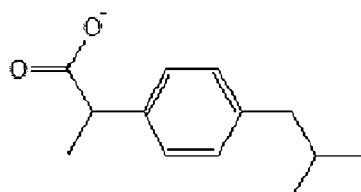
FT-IR: $\nu_{\max}$ (cienki film): 2959,68; 2925,24; 2871,04; 2782,76; 2746,39; 1736,61; 1481,83; 1465,84; 1248,87; 1202,28; 1187,19; 1146,71; 1040,56 cm^{-1} ;

UV-VIS (EtOH): widoczne maksimum absorpcji przy 260 nm.

Zastrzeżenia patentowe

1. Aminokwasowa pochodna niesteroidowego leku przeciwzapalnego, **znamienna tym**, że ma postać o Wzorze, gdzie część anionową stanowi anion ibuprofenianowy, naproksenianowy lub ketoprofenianowy, a część kationową stanowi ester alkilowy L-leucyny, zaś łańcuch alkilowy R stanowi łańcuch etylowy, izopropylowy, propylowy, butylowy lub heksylowy.
2. Sposób wytwarzania aminokwasowej pochodnej niesteroidowego leku przeciwzapalnego polegający na reakcji równomolowej estru alkilowego aminokwasu z kwasem arylopropionowym w środowisku rozpuszczalnika organicznego, **znamienny tym**, że ester alkilowy L-leucyny poddaje się reakcji z kwasem (RS)-2-[4-(2-metylopropylo)fenylo]propanowym lub (2S)-2-(6-metoksynaftalen-2-ylo)propanowym lub (RS)-2-(3-benzoilofenylo)propanowym w temperaturze od 25°C do 45°C w czasie od 5 do 45 minut wytwarzając pochodną o Wzorze.
3. Sposób wytwarzania aminokwasowej pochodnej według zastrz. 2, **znamienny tym**, że ester alkilowy L-leucyny otrzymuje się w reakcji zobojętniania chlorowodorku estru alkilowego L-leucyny wodnym roztworem amoniaku w stosunku molowym 1 : 3, następnie prowadzi się ekstrakcję eterem dietylowym, a warstwę organiczną suszy nad bezwodnym siarczanem(VI) sodu, następnie oddestylowuje eter dietylowy.
4. Sposób wytwarzania aminokwasowej pochodnej według zastrz. 2, **znamienny tym**, że jako rozpuszczalnik organiczny stosuje się chloroform, eter dietylowy lub octan etylu.
5. Sposób wytwarzania aminokwasowej pochodnej według zastrz. 2, **znamienny tym**, że po reakcji oddestylowuje się rozpuszczalnik organiczny pod obniżonym ciśnieniem, a następnie wytworzoną aminokwasową pochodną suszy pod obniżonym ciśnieniem.

Rysunek

gdzie A⁻:R = -C₂H₅, -C₃H₇, -C₄H₉, -C₆H₁₃

Wzór