

Warszawa, 9 grudnia 1933 r.

A61k 27/10

URZĄD PATENTOWY



RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 18950.

Kl. 30 h, 2.

Société des Usines Chimiques Rhône-Poulenc
(Paryż, Francja).

Sposób otrzymywania organicznych soli bizmutu i ich roztworów olejowych.

Zgłoszono 18 lipca 1932 r.

Udzielono 18 września 1933 r.

Pierwszeństwo: 2 maja 1932 r. (Wielka Brytania).

Wiadomo, że od kilku lat pochodne bizmutu mają szerokie zastosowanie jako środki antysyfilityczne. Wiadomo jednak również (patrz New and non official remedies, wydanie 1929, str. 92 do 94), że pochodnych bizmutu nie można stosować do wstrzykiwań dożylnych z powodu dużej toksyczności tego metalu przechodzącego szybko do krwiobiegu. Dotychczasowy sposób leczenia polegał na wstrzykiwaniu do mięśnia zawiesiny koloidalnej bizmutu lub jednej z jego soli również pod postacią zawiesiny koloidalnej. Do tych wstrzykiwań

stosowano ogólnie jako przenośnik olej roślinny, najkorzystniej olej oliwkowy.

Ten rodzaj zastrzyków posiada jednakże wady, gdyż tworzą się nierozpuszczalne osady bizmutu lub jego soli, trudno przyswajalne, a więc tem samem o nierównem działaniu. Próby ulepszenia kuracji bizmutowej dotyczą dwóch punktów:

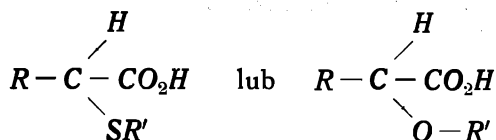
1°. Otrzymania związku bizmutu rzeczywiście rozpuszczalnego w olejach i równie łatwo przyswajalnego, jak sam olej. Jako przykłady takich związków mogą służyć naftenjan bizmutu (pat. niem. Nr

441871 E. Merck) i kamfowęglań bizmutu (Pat. franc. Nr 657694, M. L. Picon).

2°. Otrzymania związku bizmutu rozpuszczalnego w wodzie, trwałego i niekwasnego, takiego jako produkt zwany Thiobismol (patrz New and Non-Officiel Remedies, 1931).

Dotychczas proponowane związki bizmutu, rozpuszczalne w olejach roślinnych i zwierzęcych, posiadają wiele cech ujemnych. Naftenjany są nietrwałe na wodę i ich roztwory olejowe przy zetknięciu się z nią ścinają się dość szybko (patrz Lebeau i Courtois), *Traité de pharmacie chimique*, tom II, strona 482). Kamfowęglańy są nietrwałe na ciepło i łatwo oddają kwas węglowy podczas sterylizacji.

Stwierdzono, że sole bizmutu, zawierające jedną, dwie lub trzy cząsteczki kwasowe na jeden atom Bi, o wzorze:



w których *R* jest to rodnik alkiłowy, aryłowy lub aryloalkiłowy, zawierający najkorzystniej przynajmniej 6 atomów węgla, a *R'* jest to rodnik alkiłowy, aryłowy lub alkiłowy, zawierający od 1 do 10 atomów węgla, są naogół rozpuszczalne w olejach roślinnych i zwierzęcych; ich roztwory olejowe są trwałe nawet w 120°C, można je wstrzykiwać do mięśnia bez wywołania bólu, przyczem przyswajają się one szybko.

To zjawisko jest zupełnie nowe, gdyż wiadomo (Picon, *J. de Pharmacie et de Chimie*, 8-a serja, tom 10, strona 481), że obojętne lub zasadowe sole bizmutu kwasów tłuszczowych lub wyższych oksykwasów tłuszczowych (oktylany, palmitynjan, rycynjany) są bardzo mało lub całkowicie nierozpuszczalne w olejach; dlatego też można je było stosować do celów tera-

peutycznych jedynie pod postacią zawiesiny olejowej, jak np. w przypadku olejanu. (Hoffmann-Laroche & Co., patent angielski Nr. 206487).

Rozpuszczalność soli wzrasta w tym samym szeregu wraz z ilością atomów węgla. Nie można było przewidzieć np., że zasady butylooksyłauran lub butylotiolauran zasady bizmutu, które zawierają jedną resztę kwasową o 16 atomach węgla na atom bizmutu, posiadają tak wielką rozpuszczalność w olejach, że można otrzymywać roztwory olejowe tych soli, zawierające powyżej 200 g bizmutu w litrze roztworu, podczas gdy jak wiadomo, zasady palmitynjan bizmutu jest nierozpuszczalny w olejach.

Roztwory olejowe tych soli posiadają bardzo zanczną trwałość i mogą być ogrzewane przez pewien czas w 120°C bez spowodowania rozkładu; można je przechowywać bardzo długo bez żadnych zmian. Należy stwierdzić zwłaszcza trwałość, nawet w temperaturze podwyższonej, soli arylo-, alkił- lub aryloalkiłowych tiokwasów, przyczem siarka i bizmut nie oddziałują na siebie w tym przypadku, jakkolwiek posiadają one naogół duże wzajemne powinowactwo.

Według niniejszego wynalazku działa się solą sodową wyżej wymienionych kwasów na roztwór azotanu bizmutu w mieszaninie wody i gliceryny. Jeżeli stosuje się jedną lub dwie cząsteczki soli sodowej na cząsteczkę azotanu bizmutu, wówczas dodaje się jedną lub dwie cząsteczki sodu w ten sposób, aby mieć zawsze 3 atomy sodu na atom bizmutu.

Alkił- (arył- lub aryloalkił-)-oksy- (lub tio)-kwas otrzymuje się przez zmydlanie odpowiednich estrów.

Estry takie otrzymuje się z łatwością przez działanie pochodnych sodowych alkoholi (lub fenoli) lub alkił- (arył- lub aryloalkił-)-merkaptidów sodu na kwasy chlorowcowe.

Poniższe przykłady przedstawiają sposób uskuteczniania tych reakcji, przyczem nie ograniczają one jednak niniejszego wynalazku.

Przykład I. 62,4 g kwasu α -fenylooksykapronowego rozpuszcza się w mieszaninie 300 cm³ sody normalnej i 450 g gliceryny; do otrzymanego roztworu wlewa się roztwór 48,5 g azotanu bizmutu w 50 cm³ wody i 70 g gliceryny. Otrzymaną sól bizmutu ługuje się zapomocą benzenu; przez dodanie oleju oliwkowego i oddestylowanie benzenu otrzymuje się roztwór olejowy α -fenylooksykapronianu bizmutu, który jest trwały nawet w 120°C.

Zastępując w tym przykładzie 62,4 g kwasu α -fenylooksykapronowego 41,6 lub 20,8 g tego samego kwasu, otrzymuje się w ten sam sposób roztwory olejowe zasadowego fenylooksykapronianu bizmutu (zawierające dwie lub jedną cząsteczkę kwasową na atom bizmutu), również trwałe, jak i poprzednie.

Kwas α -fenylooksykapronowy otrzymuje się przez zmydlenie α -fenylooksykapronianu etylowego, który otrzymuje się przez działanie fenylnem sodowym na α -bromokapronian etylowy w sposób analogiczny do zastosowanego przy α -fenyloaksymaślanie etylowym (Luchmann, Berichte, tom 29, str. 1421). Destyluje w 135°C pod próżnią 7 mm.

Przykład II. 86,4 g kwasu α -butylotiolaurowego (otrzymanego przez zmydlenie α -butylotiolauranu etylowego) rozpuszcza się w mieszaninie 300 cm³ sody normalnej i 450 g gliceryny; do otrzymanego roztworu wlewa się roztwór 48,5 g azotanu bizmutu w 50 cm³ wody i 70 g gliceryny. Po wyługowaniu utworzonej soli bizmutu zapomocą benzenu i po dodaniu oleju oliwkowego, oddestylowuje się benzen i otrzymuje się roztwór olejowy α -butylotiolauranu bizmutu, trwałego nawet w 120°C.

Stosując tylko 57,6 g lub 28,8 g kwasu α -butylo-tiolaurowego zamiast 86,4 g moż-

na w ten sam sposób otrzymać roztwory olejowe zasadowego α -butylotiolauranu bizmutu (zawierającego dwie lub jedną cząsteczkę kwasową na atom bizmutu). Te roztwory olejowe mogą być bardzo stężone i zawierać powyżej 20 g bizmutu w 100 cm³ roztworu; są one również trwałe, jak i poprzednie roztwory.

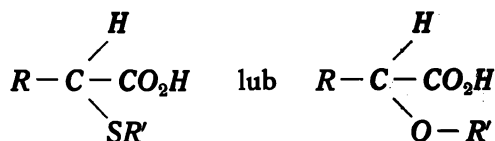
α -butylotiolauran etylowy otrzymuje się, działając butylomerkaptydem sodu na α -bromolauran etylowy w środowisku alkoholowym, przyczem uzyskuje się bardzo dobre wydajności. Otrzymany ester destyluje w 180°C pod próżnią 5 mm.

Przykład III. 62,4 g kwasu α -butylooksyfenylooctowego (otrzymanego przez zmydlenie α -butylooksyfenylooctanu etylowego) rozpuszcza się w mieszaninie 300 cm³ sody normalnej i 450 g gliceryny; do otrzymanego roztworu wlewa się roztwór 48,5 g azotanu bizmutu w 50 cm³ wody i 70 g gliceryny. Do benzenowego roztworu soli bizmutu, otrzymanej przez wyługowanie, dodaje się oleju oliwkowego; po oddestylowaniu benzenu otrzymuje się trwały roztwór olejowy soli bizmutu.

α -butylooksyfenylooctan etylowy otrzymuje się przez działanie butylanu sodowego na fenylochloorooctan etylowy, przyczem uzyskuje się dobre wydajności. Destyluje w 169°C pod próżnią 15 mm.

Zastrzeżenia patentowe.

1. Sposób otrzymywania organicznych soli bizmutu, znamienny tem, że na roztwór azotanu bizmutu w glicerynie, rozcieńczonej wodą, działa się solą sodową kwasu:



w którym R oznacza rodnik alkylowy, aryłowy lub aryloalkylowy, zawierający naj-

korzystniej przynajmniej 6 atomów węgla, a R' — rodnik alkylowy, aryłowy lub aryloalkylowy, zawierający od jednego do 10 atomów węgla.

2. Sposób otrzymywania roztworów olejowych soli organicznych bizmutu, przygotowanych według zastrz. 1, znamieny

tem, że wymienione sole rozpuszcza się w olejach roślinnych lub zwierzęcych.

Société des Usines Chimiques
Rhône-Poulenc.

Zastępca: M. Skrzypkowski,
rzecznik patentowy.