

(19)



URZĄD
PATENTOWY
RZECZYPOSPOLITEJ
POLSKIEJ

(10)

PL 246762 B1

(12)

Opis patentowy

(21) Numer zgłoszenia: **444849**

(22) Data zgłoszenia: **2023.05.10**

(43) Data publikacji o zgłoszeniu: **2024.03.25 BUP 13/2024**

(45) Data publikacji o udzieleniu patentu: **2025.03.03 WUP 09/2025**

(51) MKP:

C07D 307/68 (2006.01)

C07C 237/20 (2006.01)

C07C 231/12 (2006.01)

A61K 31/341 (2006.01)

A61K 31/167 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

(73) Uprawniony z patentu:

POLITECHNIKA POZNAŃSKA, Poznań, PL

(72) Twórca(-y) wynalazku:

MICHAŁ NIEMCZAK, Poznań, PL

WITOLD STACHOWIAK, Poznań, PL

ADRIANA OLEJNICZAK, Babin, PL

TOMASZ RZEMIENIECKI, Poznań, PL

MARCIN WYSOCKI, Swarzędz, PL

GABRIELA DUDCZAK, Zygry, PL

(74) Pełnomocnik:

rzecz. pat. Marcin Walkowiak, Dobra, PL

(54) Tytuł:

Nowe czwartorzędowe sole amoniowe z kationem pochodzącym od lidokainy i anionem 2-pirośluzanowym, sposób ich otrzymywania oraz zastosowanie jako środki bakteriostatyczne i bakteriobójcze

PL 246762 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku są nowe czwartorzędowe sole amoniowe z kationem pochodzącym od lidokainy i anionem 2-pirośluzanowym, sposób ich otrzymywania oraz zastosowanie jako środki bakteriostatyczne i bakteriobójcze.

Kwas 2-furanokarboksylowy, znany również jako kwas 2-pirośluzowy jest związkiem organicznym posiadającym pierścień furanowy oraz przyłączoną do niego grupę karboksylową. Estrы i sole tego kwasu są znane pod nazwą 2-furoinianów lub 2-pirośluzanów. Kwas 2-pirośluzowy jest stosowany w przemyśle spożywczym w postaci substancji aromatyzującej i konserwującej. Produkty z jego dodatkiem posiadają słodki i ziemisty smak. Związek ten posiada ponadto właściwości grzybobójcze oraz bakteriobójcze. Pierwsza metoda syntezy kwasu 2-pirośluzowego opierała się na suchej destylacji kwasu galaktarowego, natomiast obecnie na skalę przemysłową wykorzystuje się reakcję Cannizzaro, w której furfural ulega przemianom w alkohol furfurylowy i kwas 2-pirośluzowy w wodnym roztworze wodorotlenku sodu. Możliwe jest także otrzymanie kwasu 2-pirośluzowego poprzez utlenienie furfuralu bądź alkoholu furfurylowego albo na drodze biokatalitycznej przy wykorzystaniu bakterii barwiących Gram-dodatnich, *Nocardia corallina*.

Kwas 2-pirośluzowy jest surowcem do produkcji estrów o aktywności farmakologicznej lub pestycydowej. W przemyśle farmaceutycznym dopuszcza się użycie estrów kwasu 2-pirośluzowego ze względu na ich wysoką biodegradowalność i budowę chemiczną ułatwiającą przyswajanie substancji aktywnej przez organizm człowieka. Powszechną metodą syntezy estrów 2-pirośluzanowych jest estryfikacja Fishera, w której reakcja kwasu 2-pirośluzowego z wybranym alkoholem zachodzi przy użyciu katalizatora kwasowego (np. kwasu siarkowego) (H. Klostergaard, *J Org. Chem.*, 1958, 23, 108–110; K. Shaoyong, L. Fengyi, W. Ni, Y. Qing, Q. Xuhong; *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2009, 19, 332–335).

Jednym z najbardziej znanych i najczęściej opisywanych przykładów w literaturze jest 2-pirośluzan mometazonu, który jest prolekiem mometazonu. Mometazon jest kortykosteroidowym lekiem, który stosuje się w leczeniu chorób skóry, alergicznego nieżytu nosa lub astmy. Znane są dwa ogólne podejścia do syntezy 2-pirośluzanu mometazonu (R. Vardanyan, V. Hruby, „*Synthesis of Best-Seller Drugs*” Academic Press, 2016). Jednak są one są skomplikowane i wieloetapowe, wymagają też użycia różnorodnych katalizatorów i niebezpiecznych mediów reakcyjnych (chlorek metanosulfonylu, kwas nadchłorowy).

Sole kwasu 2-pirośluzanowego są stabilne chemicznie i możliwe jest ich długotrwałe przechowywanie w temperaturze pokojowej, nie stanowią ponadto zagrożenia dla środowiska. 2-Pirośluzany nie wykazują toksyczności wobec ssaków, dlatego też możliwe jest ich stosowanie w medycynie, w połączeniu z odpowiednim kationem. Lidokaina w postaci soli jest stosowana jako środek znieczulający miejscowo, a produkty jej alkilowania – np. sole *N*-etylidokainy (przykładowo związek o oznaczeniu QX-314) mogą wykazywać działanie znieczulające silniejsze od lidokainy niepoddanej derywatywacji (T. K. Y. Lim, B. A. MacLeod, C. R. Ries, S. K. W. Schwarz; *Anesthesiology* 2007, 107, 305–311).

Połączenie aktywnego farmaceutycznie kationu z anionem 2-pirośluzanowym o właściwościach bakteriobójczych jest rozwiązaniem innowacyjnym, pozwalającym na otrzymanie wielofunkcyjnych związków o zastosowaniu między innymi w przemyśle farmaceutycznym. Ponadto nowo opracowana, efektywna metoda syntezy umożliwi tanie otrzymywanie tego typu związków bez wykorzystania niebezpiecznych chemikaliów.

Istotą wynalazku są nowe czwartorzędowe sole amoniowe z kationem pochodzącym od lidokainy i anionem 2-pirośluzanowym o wzorze ogólnym 1, gdzie R oznacza podstawnik alkilowy zawierający od 2 do 18 atomów węgla.

Istotą wynalazku jest również sposób wytwarzania czwartorzędowych soli amoniowych z kationem pochodzącym od lidokainy i anionem 2-pirośluzanowym o wzorze ogólnym 1, gdzie R oznacza podstawnik alkilowy zawierający od dwóch do osiemnastu atomów węgla. W sposobie tym czwartorzędowy bromek *N*-alkilidokainy o wzorze ogólnym 2, w którym R oznacza nierozgałęziony łańcuch alkilowy o długości od 2 do 18 atomów węgla, poddaje się reakcji wymiany anionu z 2-pirośluzanem potasu, w stosunku molowym czwartorzędowej soli amoniowej do 2-pirośluzanem potasu od 1:1 do 1:1,2, korzystnie 1:1, w temperaturze od 30°C do 65°C, przez okres od 1 minuty do 1 godziny, korzystnie 5 minut, w bezwodnym metanolu, przy pH mieszaniny reakcyjnej 4–6,5, korzystnie 6. Następnie odsącza się powstały nieorganiczny produkt uboczny, z przesączu odparowuje się rozpuszczalnik, a pozostałość

ługuje bezwodnym etanolem, po czym odsącza się zanieczyszczenia, a z przesączu odparowuje rozpuszczalnik, a pozostałość suszy.

Przedmiotem wynalazku jest również zastosowanie nowych czwartorzędowych soli amoniowych z kationem pochodzącym od lidokainy i anionem 2-pirośluzanowym o wzorze ogólnym 1, gdzie R oznacza podstawnik alkilowy zawierający od dwóch do osiemnastu atomów węgla jako substancje o aktywności przeciwbakteryjnej w stężeniu co najmniej 0,0002%.

Korzystnie substancje o aktywności przeciwbakteryjnej w stężeniu co najmniej 0,0002% stosuje się w postaci wodnego roztworu.

Przykładami 2-pirośluzanów z kationem *N*-alkilolidokainy są:

- 2-pirośluzan *N*-etylolidokainy,
- 2-pirośluzan *N*-butylolidokainy,
- 2-pirośluzan *N*-heksylolidokainy,
- 2-pirośluzan *N*-oktylolidokainy,
- 2-pirośluzan *N*-decylolidokainy,
- 2-pirośluzan *N*-dodecylolidokainy,
- 2-pirośluzan *N*-tetradecylolidokainy,
- 2-pirośluzan *N*-heksadecylolidokainy,
- 2-pirośluzan *N*-oktadecylolidokainy.

Dzięki zastosowaniu rozwiązania według wynalazku uzyskano następujące efekty techniczno-ekonomiczne:

- Opracowano wysoce wydajną metodę otrzymywania nowej grupy czwartorzędowych soli amoniowych z kationem pochodzącym od lidokainy i anionem będącym pochodną kwasu 2-pirośluzowego.
- Obecność wiązania amidowego w otrzymanym związku warunkuje podatność na hydrolizę, a tym samym zwiększa jego biodegradowalność. Otrzymane związki są zatem bezpieczniejsze dla środowiska.
- Zsyntezowane sole amoniowe lidokainy z anionem 2-pirośluzanowym jako związki o budowie jonowej charakteryzują się dobrą rozpuszczalnością w wodzie oraz wysoką stabilnością termiczną (są stabilne do temperatury około 150°C).
- Opisane syntezy przebiegają z bardzo wysokimi wydajnościami sięgającymi 95%, a uzyskane produkty charakteryzują się wysoką czystością, którą warunkuje prowadzenie procesu w warunkach bezwodnych i ścisła kontrola pH mieszaniny reakcyjnej.
- Obecność kationu z długim podstawnikiem alkilowym powoduje, że część z otrzymanych związków charakteryzuje się korzystnymi właściwościami amfifilowymi i posiada aktywność powierzchniową. Związki te mogą znaleźć zastosowanie jako substancje powierzchniowo czynne, tj. surfaktanty.
- W toku syntezy nie wykorzystywano szkodliwych dla środowiska odczynników. Opracowana metoda syntezy nie wymaga wysokiej temperatury do zainicjowania reakcji chemicznej, co zmniejsza nakłady energetyczne potrzebne do przeprowadzenia syntezy.
- Otrzymane sole amoniowe lidokainy z anionem pirośluzanowym nie zawierają zanieczyszczeń organicznych, co zostało potwierdzone na podstawie analizy wykonanych widm magnetycznego rezonansu jądrowego.
- Innowacyjne połączenie aktywnie farmaceutycznego kationu z bakteriobójczym anionem 2-pirośluzanowym, pozwala na zastosowanie tak odkrytego związku w przemyśle farmaceutycznym.

Sposób syntezy 2-pirośluzanów *N*-alkilolidokainy opisują poniższe przykłady. Należy rozumieć, że przykłady przedstawiono dla zilustrowania wynalazku i że nie ograniczają one w żaden sposób zakresu wynalazku

Przykład 1

Sposób otrzymywania 2-pirośluzanu *N*-etylolidokainy,

Do kolby w zaopatrzonej w mieszałko magnetyczne wprowadzono 1,20 g (0,008 mol) 2-pirośluzanu potasu, po czym dodano 40 cm³ bezwodnego metanolu o pH 5,5. Roztwór ogrzewano w temperaturze 30°C, aż do pełnego rozpuszczenia ciała stałego. W dalszej kolejności do układu dodano roztwór 2,00 g (0,0087 mol) bromku *N*-etylolidokainy w 5 cm³ bezwodnego metanolu. Zawartość kolby mieszano przez 1 minutę w temperaturze 50°C, w celu wytrącenia się osadu. Powstały osad odsączono,

a rozpuszczalnik usunięto przy pomocy wyparki rotacyjnej. Stałą pozostałość oczyszczono poprzez ługowanie 15 cm³ etanolu. Zawiesinę ponownie poddano sączeniu, po czym usunięto rozpuszczalnik przy pomocy wyparki rotacyjnej. Pozostały po odparowaniu etanolu surowy produkt suszono w warunkach obniżonego ciśnienia w temperaturze 70°C w czasie 24 godzin. Otrzymano gotowy produkt w postaci krystalicznego ciała stałego barwy białej. Wydajność reakcji wyniosła 85%.

Struktura otrzymanego związku została potwierdzona na podstawie analizy widm protonowego i węglowego magnetycznego rezonansu jądrowego:

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ [ppm] = 1,37 (t, *J* = 7,2 Hz, 9H); 2,24 (s, 6H); 3,62 (q, *J* = 7,3 Hz, 6H); 4,41 (s, 2H); 6,44 (dd, *J* = 3,3; 1,8 Hz, 1H); 6,91 (dd, *J* = 3,3; 0,9 Hz, 1H); 7,11 (m, 3H); 7,48 (dd, *J* = 1,8; 0,9 Hz, 1H).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ [ppm] = 8,2; 18,7; 55,8; 57,2; 112,3; 114,5; 129,0; 129,4; 136,8; 144,9; 152,6; 164,0; 166,9.

Przykład 2

Sposób otrzymywania 2-pirośluzanu *N*-butylolidokainy,

Do kolby w zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne odważono 4,61 g (0,0124 mol) bromku *N*-butylolidokainy, wprowadzono 5 cm³ odwodnionego metanolu. Kolejną czynnością było odważenie do zlewki 2,05 g (0,0137 mol) 2-pirośluzanu potasu, a następnie wprowadzono 30 cm³ odwodnionego metanolu o pH 6,0. Roztwór ogrzewano w temperaturze 60°C, aż do rozpuszczenia. Następnie zawartość zlewki z rozpuszczonym 2-pirośluzanu potasu umieszczono w kolbie z bromkiem *N*-butylolidokainy. Zawartość kolby mieszano przez 5 minut, w celu wytrącenia się osadu. Następnie osad oddzielono, usunięto rozpuszczalnik przy pomocy wyparki rotacyjnej, a pozostałość przemyto 15 cm³ odwodnionego etanolu. Ponownie osad usunięto, a rozpuszczalnik odparowano przy pomocy wyparki rotacyjnej. Uzyskany osad suszono pod próżnią w temperaturze 70°C przez 24 godziny. Otrzymano produkt w postaci białych kryształów. Wydajność reakcji wyniosła 89%.

Struktura otrzymanego związku została potwierdzona przy pomocy analizy widm protonowego i węglowego magnetycznego rezonansu jądrowego:

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ [ppm] = 0,92 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); 1,37 (m, 8H); 1,71 (m, 2H); 2,24 (s, 6H); 3,56 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H); 3,62 (q, *J* = 7,2 Hz, 4H); 4,41 (s, 2H); 6,44 (dd, *J* = 3,3; 1,8 Hz, 1H); 6,91 (dd, *J* = 3,3; 0,9 Hz, 1H); 7,11 (m, 3H); 7,48 (dd, *J* = 1,8; 0,9 Hz, 1H).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ [ppm] = 8,2; 14,1; 18,7; 19,1; 23,0; 56,1; 60,0; 57,2; 112,3; 114,5; 129,0; 129,4; 136,8; 144,9; 152,6; 164,0; 166,9.

Przykład 3

Sposób otrzymywania 2-pirośluzanu *N*-heksylolidokainy,

Do kolby w zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne odważono 4,64 g (0,0125 mol) bromku *N*-heksylolidokainy, wprowadzono 5 cm³ bezwodnego metanolu. Kolejno odważono do zlewki 1,74 g (0,0116 mol) 2-furanokarboksylanu potasu, a następnie wprowadzono 15 cm³ bezwodnego metanolu o pH 5,6. Roztwór ogrzewano w temperaturze 60°C, aż do rozpuszczenia. Następnie zawartość zlewki z rozpuszczonym 2-pirośluzanem potasu umieszczono w kolbie z bromkiem *N*-heksylolidokainy. Zawartość kolby mieszano przez 5 minut, w celu wytrącenia się osadu. Następnie osad usunięto, a rozpuszczalnik odparowano przy pomocy wyparki rotacyjnej. Surowy produkt rozpuszczono w 15 cm³ bezwodnego etanolu. Następnie, nierozpuszczalne zanieczyszczenia usunięto, a rozpuszczalnik odparowano przy pomocy wyparki rotacyjnej. Uzyskany osad suszono pod próżnią w temperaturze 70°C przez 24 godziny. Otrzymano produkt w postaci białych kryształów. Wydajność reakcji wyniosła 90%.

Struktura otrzymanego związku została potwierdzona przy pomocy analizy widm protonowego i węglowego magnetycznego rezonansu jądrowego:

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ [ppm] = 0,89 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); 1,37 (m, 12H); 1,71 (m, 2H); 2,24 (s, 6H); 3,56 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H); 3,62 (q, *J* = 7,2 Hz, 4H); 4,41 (s, 2H); 6,44 (dd, *J* = 3,3; 1,8 Hz, 1H); 6,91 (dd, *J* = 3,3; 0,9 Hz, 1H); 7,11 (m, 3H); 7,48 (dd, *J* = 1,8; 0,9 Hz, 1H).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ [ppm] = 8,2; 14,2; 18,7; 23,0; 24,0; 31,0; 56,1; 60,0; 57,2; 112,3; 114,5; 129,0; 129,4; 136,8; 144,9; 152,6; 162,4; 166,2.

Przykład 4

Sposób otrzymywania 2-pirośluzanu *N*-oktylolidokainy,

Do kolby w zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne odważono 4,66 g (0,0117 mol) bromku *N*-oktylolidokainy, wprowadzono 6 cm³ odwodnionego metanolu. Kolejną czynnością było odważenie do zlewki 1,64 g (0,0109 mol) 2-pirośluzanu potasu, a następnie wprowadzono 12 cm³ odwodnionego

metanolu o pH 4,8. Roztwór ogrzewano w temperaturze 60°C, aż do rozpuszczenia. Następnie zawartość zlewki z rozpuszczonym 2-pirośluzanem potasu umieszczono w kolbie z bromkiem *N*-oktylidokainy. Zawartość kolby mieszano przez 5 minut, w celu wytrącenia się osadu. Następnie powstały osad usunięto i rozpuszczalnik odparowano przy pomocy wyparki rotacyjnej. Pozostałość rozpuszczono w 15 cm³ bezwodnego etanolu. Następnie, nierozpuszczalne zanieczyszczenia usunięto, a rozpuszczalnik odparowano przy użyciu wyparki rotacyjnej. Uzyskany osad suszono pod próżnią w temperaturze 70°C przez 24 godziny. Otrzymano produkt w postaci białych kryształów. Wydajność reakcji wyniosła 95%.

Struktura otrzymanego związku została potwierdzona przy pomocy analizy widm protonowego i węglowego magnetycznego rezonansu jądrowego:

¹H NMR (DMSO-*d*₆) [ppm] = 0,89 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); 1,38 (m, 16H); 1,71 (m, 2H); 2,24 (s, 6H); 3,56 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H); 3,62 (q, *J* = 7,2 Hz, 4H); 4,41 (s, 2H); 6,44 (dd, *J* = 3,3; 1,8 Hz, 1H); 6,91 (dd, *J* = 3,3; 0,9 Hz, 1H); 7,11 (m, 3H); 7,48 (dd, *J* = 1,8; 0,9 Hz, 1H).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ [ppm] = 8,2; 14,2; 18,7; 23,0; 27,0; 29,2; 31,0; 56,1; 60,0; 57,2; 112,3; 114,5; 129,0; 129,4; 136,8; 144,9; 152,6; 162,3; 162,5.

Przykład 5

Sposób otrzymywania 2-pirośluzanu *N*-decylolidokainy,

Do kolby w zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne odważono 4,68 g (0,0110 mol) bromku *N*-decylolidokainy, wprowadzono 5 cm³ bezwodnego metanolu. Kolejną czynnością było odważenie do zlewki 1,54 g (0,0103 mol) 2-pirośluzanu potasu, a następnie wprowadzono 15 cm³ bezwodnego metanolu o pH 6,5. Roztwór ogrzewano w temperaturze 60°C, aż do rozpuszczenia. Następnie zawartość zlewki z rozpuszczonym 2-pirośluzanem potasu umieszczono w kolbie z bromkiem *N*-decylolidokainy. Zawartość kolby mieszano przez 5 minut w temperaturze 50°C, w celu wytrącenia się osadu. Następnie osad usunięto, a rozpuszczalnik odparowano przy pomocy wyparki rotacyjnej. Pozostałość rozpuszczono w 15 cm³ bezwodnego etanolu, po czym ponownie odsączono wytrącone zanieczyszczenia, a rozpuszczalnik usunięto przy pomocy wyparki rotacyjnej. Uzyskany osad suszono pod próżnią w temperaturze 70°C przez 24 godziny. Otrzymano produkt w postaci białych kryształów. Wydajność reakcji wyniosła 93%.

Struktura otrzymanego związku została potwierdzona przy pomocy analizy widm protonowego i węglowego magnetycznego rezonansu jądrowego:

¹H NMR (DMSO-*d*₆) [ppm] = 0,89 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); 1,38 (m, 20H); 1,71 (m, 2H); 2,24 (s, 6H); 3,56 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H); 3,62 (q, *J* = 7,2 Hz, 4H); 4,41 (s, 2H); 6,44 (dd, *J* = 3,3; 1,8 Hz, 1H); 6,91 (dd, *J* = 3,3; 0,9 Hz, 1H); 7,11 (m, 3H); 7,48 (dd, *J* = 1,8; 0,9 Hz, 1H).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ [ppm] = 8,2; 14,2; 18,7; 23,0; 27,0; 29,2; 29,6; 31,0; 56,1; 60,0; 57,2; 112,3; 114,5; 129,0; 129,4; 136,8; 144,9; 152,6; 162,3; 162,5.

Przykład 6

Sposób otrzymywania 2-pirośluzanu *N*-dodecylolidokainy.

Do kolby w zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne odważono 2,86 g (0,0063 mol) bromku *N*-dodecylolidokainy, wprowadzono 10 cm³ odwodnionego metanolu. Kolejną czynnością było odważenie do zlewki 0,89 g (0,0059 mol) 2-pirośluzanu potasu, a następnie wprowadzono 15 cm³ odwodnionego metanolu o pH 5,1. Roztwór ogrzewano w temperaturze 60°C, aż do rozpuszczenia. Następnie zawartość zlewki z rozpuszczonym 2-pirośluzanem potasu umieszczono w kolbie z bromkiem *N*-dodecylolidokainy. Zawartość kolby mieszano przez 5 minut, w celu wytrącenia się osadu, który odsączono. Następnie usunięto rozpuszczalnik przy pomocy wyparki rotacyjnej. Pozostałość rozpuszczono w 15 cm³ bezwodnego etanolu, po czym ponownie odsączono wytrącone zanieczyszczenia, a rozpuszczalnik usunięto przy pomocy wyparki rotacyjnej. Ponownie usunięto rozpuszczalnik przy pomocy wyparki rotacyjnej. Uzyskany osad suszono pod próżnią w temperaturze 70°C przez 24 godziny. Otrzymano produkt w postaci białych kryształów. Wydajność reakcji wyniosła 90%.

Struktura otrzymanego związku została potwierdzona przy pomocy analizy widm protonowego i węglowego magnetycznego rezonansu jądrowego:

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ [ppm] = 0,86 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); 1,38 (m, 24H); 1,71 (m, 2H); 2,24 (s, 6H); 3,56 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H); 3,62 (q, *J* = 7,2 Hz, 4H); 4,41 (s, 2H); 6,44 (dd, *J* = 3,3; 1,8 Hz, 1H); 6,91 (dd, *J* = 3,3; 0,9 Hz, 1H); 7,11 (m, 3H); 7,48 (dd, *J* = 1,8; 0,9 Hz, 1H); 11,80 (s, 1H).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ [ppm] = 8,0; 14,2; 18,7; 23,0; 27,0; 29,2; 29,6; 31,0; 56,1; 60,0; 57,2; 112,3; 114,5; 129,0; 129,4; 136,8; 144,9; 152,6; 162,3; 162,5.

Przykład 7

Sposób otrzymywania 2-pirośluzanu *N*-tetradecylolidokainy.

Do kolby zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne odważono 2,83 g (0,0059 mol) bromku *N*-tetradecylolidokainy, wprowadzono 8 cm³ bezwodnego metanolu. Kolejną czynnością było odważenie do zlewki 0,83 g (0,0055 mol) 2-pirośluzanu potasu, a następnie wprowadzono 15 cm³ odwodnionego metanolu o pH 5,7. Roztwór ogrzewano w temperaturze 60°C, aż do rozpuszczenia. Następnie zawartość zlewki z rozpuszczonym 2-pirośluzanem potasu umieszczono w kolbie z bromkiem *N*-tetradecylolidokainy. Zawartość kolby mieszano przez 10 minut, w celu wytrącenia się osadu, który odsączono. Następnie usunięto rozpuszczalnik przy pomocy wyparki rotacyjnej. Pozostałość rozpuszczono w 20 cm³ bezwodnego etanolu, po czym ponownie odsączono wytrącone zanieczyszczenia, a rozpuszczalnik usunięto przy pomocy wyparki rotacyjnej. Ponownie usunięto rozpuszczalnik przy pomocy wyparki rotacyjnej. Uzyskany osad suszono pod próżnią w temperaturze 70°C przez 24 godziny. Otrzymano produkt w postaci białych kryształów. Wydajność reakcji wyniosła 95%.

Struktura otrzymanego związku została potwierdzona przy pomocy analizy widm protonowego i węglowego magnetycznego rezonansu jądrowego:

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ [ppm] = 0,85 (m, 3H); 1,06 (t, *J* = 7 Hz, 2H); 1,28 (m, 28H); 1,74 (s, 2H); 2,18 (s, 2H); 3,56 (m, 4H); 4,70 (s, 2H); 6,35 (dd, *J* = 3,2; 1,7 Hz, 1H); 6,58 (dd, *J* = 3,2; 0,9 Hz, 1H); 7,07 (m, 3H); 7,45 (dd, *J* = 1,7; 0,9 Hz, 1H); 11,81 (s, 1H).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ [ppm] = 7,5; 13,9; 18,5; 21,3; 22,1; 25,9; 28,5; 28,7; 28,8; 28,9; 29,1; 31,3; 56,0; 56,2; 58,3; 110,5; 110,8; 126,6; 127,6; 134,3; 134,9; 142,0; 153,7; 162,3; 162,5.

Przykład 8

Sposób otrzymywania 2-pirośluzanu *N*-heksadecylolidokainy.

Do kolby w zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne odważono 4,73 g (0,0093 mol) *N*-heksadecylolidokainy, wprowadzono 5 cm³ bezwodnego metanolu. Kolejno odważono do zlewki 1,31 g (0,0088 mol) 2-pirośluzanu potasu, a następnie wprowadzono 10 cm³ bezwodnego metanolu o pH 4,0. Roztwór ogrzewano w temperaturze 65°C, aż do rozpuszczenia. Następnie zawartość zlewki z rozpuszczonym 2-pirośluzanem potasu umieszczono w kolbie z bromkiem *N*-heksadecylolidokainy. Zawartość kolby mieszano przez 1 minutę w temperaturze 65°C, a następnie ochłodzono do temperatury pokojowej w celu wytrącenia osadu, który oddzielono poprzez sączenie. Rozpuszczalnik usunięto przy pomocy wyparki rotacyjnej. Pozostałość rozpuszczono w 25 cm³ bezwodnego etanolu, po czym ponownie odsączono wytrącone zanieczyszczenia, a rozpuszczalnik usunięto przy pomocy wyparki rotacyjnej. Uzyskany osad suszono pod próżnią w temperaturze 70°C przez 24 godziny. Otrzymano produkt w postaci białych kryształów. Wydajność reakcji wyniosła 95%.

Struktura otrzymanego związku została potwierdzona przy pomocy analizy widm protonowego i węglowego magnetycznego rezonansu jądrowego:

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ [ppm] = 0,85 (m, 3H); 1,28 (m, 32H); 1,74 (s, 2H); 2,18 (s, 2H); 3,56 (m, 4H); 4,70 (s, 2H); 6,35 (dd, *J* = 3,2; 1,7 Hz, 1H); 6,58 (dd, *J* = 3,2; 0,9 Hz, 1H); 7,07 (m, 3H); 7,45 (dd, *J* = 1,7; 0,9 Hz, 1H); 11,81 (s, 1H).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ [ppm] = 7,5; 13,9; 18,5; 21,3; 22,1; 25,9; 28,5; 28,7; 28,8; 28,9; 29,1; 31,3; 56,0; 56,2; 58,3; 110,5; 110,8; 126,6; 127,6; 134,3; 134,9; 142,0; 153,7; 162,3; 162,5.

Przykład 9

Sposób otrzymywania 2-pirośluzanu *N*-oktadecylolidokainy.

Do kolby odważono 4,74 g (0,0088 mol) bromku *N*-oktadecylolidokainy oraz dodano 10 cm³ odwodnionego metanolu. Kolejną czynnością było odważenie do zlewki 1,25 g (0,0083 mol) 2-pirośluzanu potasu, a następnie wprowadzono 12 cm³ odwodnionego metanolu o pH 6,0. Roztwór ogrzewano w temperaturze 60°C, aż do rozpuszczenia. Następnie zawartość zlewki z rozpuszczonym 2-pirośluzanem potasu umieszczono w kolbie z bromkiem *N*-oktadecylolidokainy. Zawartość kolby mieszano aż do pełnego wytrącenia się osadu, który dokładnie oddzielono. Następnie usunięto rozpuszczalnik przy pomocy wyparki rotacyjnej. Pozostałość rozpuszczono w 15 cm³ bezwodnego etanolu, po czym ponownie odsączono wytrącone zanieczyszczenia, a rozpuszczalnik usunięto przy pomocy wyparki rotacyjnej. Ponownie usunięto rozpuszczalnik przy pomocy wyparki rotacyjnej. Uzyskany osad suszono pod próżnią w temperaturze 70°C przez 24 godziny. Otrzymano produkt w postaci białych kryształów. Wydajność reakcji wyniosła 89%.

Struktura otrzymanego związku została potwierdzona przy pomocy analizy widm protonowego i węglowego magnetycznego rezonansu jądrowego:

^1H NMR (DMSO- d_6) δ [ppm] = 0,85 (m, 3H); 1,28 (m, 36H); 1,74 (s, 2H); 2,18 (s, 2H); 3,56 (m, 4H); 4,70 (s, 2H); 6,35 (dd, J = 3,2; 1,7 Hz, 1H); 6,58 (dd, J = 3,2; 0,9 Hz, 1H); 7,07 (m, 3H); 7,45 (dd, J = 1,7; 0,9 Hz, 1H); 11,81 (s, 1H).

^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ [ppm] = 7,5; 13,9; 18,5; 21,3; 22,1; 25,9; 28,5; 28,7; 28,8; 28,9; 29,1; 31,3; 56,0; 56,2; 58,3; 110,5; 110,8; 126,6; 127,6; 134,3; 134,9; 142,0; 153,7; 162,3; 162,5.

Przykład zastosowania:

W pierwszym rzędzie dołków płytek 96-dołkowych umieszczone zostały roztwory w buforze fosforanowym otrzymanych bromków *N*-alkilolidokain, 2-pirośluzanów *N*-alkilolidokain, oraz chlorowodoru lidokainy i 2-pirośluzanu sodu jako substancji referencyjnych, o stężeniu 2 mg/ml, w ilości 100 μl . Roztwory rozcieńczano dwukrotnie w kolejnych rzędach dołków, po czym dodawano do nich po 100 μl zawiesiny bakterii z gatunku *Staphylococcus aureus* (gronkowiec złocisty) rozcieńczonej uprzednio do 10^7 jednostek tworzących kolonie (CFU/ml). W jednym dodatkowym dołku umieszczono zawiesinę bakterii jako próbę kontrolną. Przygotowana płytka została umieszczona w temperaturze 36°C na 24 godziny, po czym ocenione zostało zahamowanie rozwoju bakterii w obecności poszczególnych stężeń każdego ze związków. Następnie z dołków, w których nie zaobserwowano rozwoju bakterii, pobrano po 100 μl roztworu, rozcieńczono 2-krotnie, 10-krotnie, 100-krotnie oraz 1000-krotnie i rozprowadzono po płytkach z podłożem agarowym, po czym ponownie umieszczono w temperaturze 36°C na 24 godziny. Po upływie wyznaczonego czasu zliczono rozwinięte kolonie bakteryjne i oceniono stężenia bakteriobójcze dla poszczególnych substancji.

Wybrane wyniki badań przedstawione w Tabeli 1 potwierdzają skuteczność otrzymanych związków jako środków hamujących wzrost mikroorganizmów.

Tabela 1

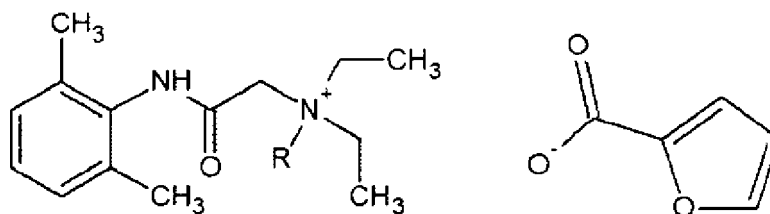
Skuteczność działania wybranych związków oraz preparatów referencyjnych wobec gronkowca złocistego.

Nr. próby	Środek	Minimalne stężenie hamujące [mg/l]	Minimalne stężenie bakteriobójcze [mg/l]
1.	Bromek <i>N</i> -etylolidokainy	3,9	15,62
2.	2-pirośluzan <i>N</i> -etylolidokainy	<0,48	1,95
3.	Bromek <i>N</i> -tetradecylolidokainy	1,95	7,81
4.	2-pirośluzan <i>N</i> -tetradecylolidokainy	<0,48	0,98
5.	Chlorowodorek lidokainy	>1000	>1000
6.	2-pirośluzan sodu	62,5	250

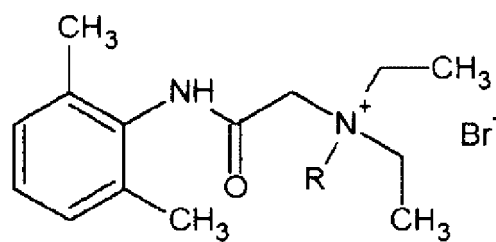
Zastrzeżenia patentowe

1. Nowe czwartorzędowe sole amoniowe z kationem pochodzącym od lidokainy i anionem 2-pirośluzanowym o wzorze ogólnym 1, gdzie R oznacza podstawnik alkilowy zawierający od dwóch do osiemnastu atomów węgla.
2. Sposób wytwarzania czwartorzędowych soli amoniowych zawierających kation *N*-alkilolidokainy i anion 2-pirośluzanowy opisany w zastrz. 1, **znamienny tym**, że czwartorzędowy bromek *N*-alkilolidokainy o wzorze ogólnym 2, w którym R oznacza nierozgałęziony łańcuch alkilowy o długości od 2 do 18 atomów węgla, poddaje się reakcji wymiany anionu z 2-pirośluzanem potasu, w stosunku molowym czwartorzędowej soli amoniowej do 2-pirośluzanem potasu od 1:1 do 1:1,2, korzystnie 1:1, w temperaturze od 30°C do 65°C, przez okres od 1 minuty do 1 godziny, korzystnie 5 minut, w bezwodnym metanolu, przy pH mieszaniny reakcyjnej 4–6,5, korzystnie 6, po czym odsącza się powstały nieorganiczny produkt uboczny, z przesączu odparowuje się rozpuszczalnik, a pozostałość ługuje bezwodnym etanolem, po czym odsącza się zanieczyszczenia, a z przesączu odparowuje rozpuszczalnik, a pozostałość suszy.
3. Zastosowanie nowych czwartorzędowych soli amoniowych określonych zastrzeżeniem 1, jako substancje o aktywności przeciwbakteryjnej w stężeniu co najmniej 0,0002%.
4. Zastosowanie według zastrz. 3, **znamiennie tym**, że nowe czwartorzędowe sole amoniowe, określone zastrzeżeniem 1 stosuje się w postaci wodnego roztworu.

Rysunki



wzór 1



wzór 2