

URZĄD PATENTOWY
w WARSZAWIE
OPIS PATENTOWY

A61k 27/00

Nr 29526.

Kl. 30 h, 4.

Ozren Stefanović, Zemun.

**Sposób wytwarzania środków bakteriobójczych,
rozpuszczalnych w lipidach i wodzie.**

Zgłoszono 12 lutego 1937 r.

Udzielono 15 stycznia 1941 r.

Pierwszeństwo: 27 lutego 1936 r. dla zastrz. 1 i 2; 2 maja 1936 r. dla zastrz. 3 (Jugosławia).

Wynalazek niniejszy dotyczy sposobu wytwarzania substancji rozpuszczających się w lipidach oraz wykazujących właściwości bakteriobójcze.

Wiadomo, że następujące substancje działają zabójczo na bakterie odporne wobec kwasów: oleje z gatunków *Flacourtia* (Handbuch der Chemotherapie von Finkl und Schlossberg 1934) (*Hydnocarpus*, *Asteriostigma macrocarpa*, *Carpotroche brasiliensis* Endl, *Oncoba echinata* Oliver, *Taraktogenos Kurzii* King), jak również kwasy otrzymane z tych olejów: poza tym alifatyczne kwasy o dużym ciężarze cząsteczkowym, jak kwas olejowy; następnie kwasy alifatyczno-aromatyczne albo alicykliczno-alifatyczne o dużym ciężarze

cząsteczkowym, jak kwasy cyklo-propylo-we, cyklo-pentyłowe, cyklo-heksyłowe o dużym ciężarze cząsteczkowym i to wszystkie te kwasy jako takie albo w postaci ich estrów, soli albo produktów przyłączenia. Działanie wymienionych substancji zbadano in vitro, in vivo oraz na pacjentach w przypadku infekcji przez bakterie kwaso-odporne; wszystkie te kwasy jednakże okazały się nie dość skuteczne i z tego względu stosowanie ich zostało przeważnie zarzucone; niektóre z nich również wywołują szkodliwe działania uboczne.

Stwierdzono, że kwaśne estry, otrzymywane z nasyconych lub nienasyconych alkoholi cyklopentyloalkylowych, których alifatyczny łańcuch boczny zawiera więcej

niż 6 atomów węgla, i kwasu fosforowego *in vitro*, a zwłaszcza *in vivo*, wykazują szczególne właściwości bakteriobójcze nie tylko względem bakterii kwasoodpornych, lecz także względem innych gatunków bakterii patogenicznych. Poza tym *in vivo* w dawkach leczniczych nie wykazują one żadnych szkodliwych działań ubocznych. Zwłaszcza odpowiednimi okazały się kwaśne estry alkoholi otrzymywanych z olejów Flacourtiacea.

Wytwarzanie tych środków bakteriobójczych z powyżej wspomnianych alkoholi osiąga się za pomocą ogólnie znanych metod estryfikowania.

Alkohole Flacourtiacea, stosowane jako materiał wyjściowy otrzymuje się np. w sposób następujący:

Oleje gatunków Flacourtiaceae (*Asteriostigma macrocarpa*, *Carpotroche brasiliensis* Endlicher, *Hydnocarpus*, *Oncoba echinata* Oliver, *Taraktogenos Kurzii* King) redukuje się osobno albo w mieszaninie, jednakże w ten sposób, ażeby nie naruszyć istniejących wiązań podwójnych albo też zredukować je zaledwie częściowo. Redukcji można poddawać nie tylko oleje, lecz również i kwasy tłuszczowe otrzymywane z tych olejów, i tak wytworzone kwasy przeprowadzać w inne estry, np. w estry etylowe, po czym następnie można je każdy z osobna albo w mieszaninie zredukować na odpowiednie alkohole.

Materiały wytworzone w ten sposób odznaczają się rozpuszczalnością w lipoidach. Kwaśne estry w postaci obojętnych soli z zasadami, np. w postaci soli sodowej, można stosować, jako leki w przypadkach infekcji bakteryjnych, zwłaszcza infekcji spowodowanych przez bakterie kwasoodporne. Sole te są rozpuszczalne w wodzie i lipoidach.

Przykład I. 100 g oleju z gatunków Flacourtiaceae ogrzewa się w 500 g absolutnego etanolu dopóty, aż olej całkowicie się rozpuści. Do tego roztworu w cią-

gu około 10 minut wprowadza się małymi kawałkami 50 g sodu. Po upływie około 15 minut po dodaniu sodu mieszaninę podgrzewa się aż do wrzenia etanolu i ogrzewa dopóty, aż wszystkie sód przejdzie do roztworu, co wymaga około godziny. Po dodaniu 200 cm³ wody oddestylowuje się w próżni etanol, a pozostałą mieszaninę po ostygnięciu miesza się z około 750 cm³ wody, zakwasza i wstrząsa z 500 cm³ eteru. Następnie eter oddziela się i najpierw przemywa wodą, następnie 3%-owym roztworem węglanu potasowego, a wreszcie znowu wodą aż do reakcji obojętnej.

Roztwór eterowy suszy się nad siarczanem sodowym, oddestylowuje eter, a otrzymaną mieszaninę alkoholi destyluje się w próżni wysokiego stopnia. Punkt wrzenia 130 — 170°C pod ciśnieniem 0,1 mm Hg. Wydajność 97%.

Tak otrzymane alkohole przetwarza się na kwaśne estry kwasu fosforowego w sposób następujący: 10 części wagowych alkoholi, otrzymanych przez redukcję powyżej wymienionych olejów, rozpuszcza się w 40 częściach wagowych eteru absolutnie suchego i dodaje do tego 6 części wagowych pięciotlenku fosforu. Całą mieszaninę ogrzewa się w ciągu 24 godzin w temperaturze wrzenia eteru. Następnie oziębia się do 0°C i dekantuje sponad wydzielonych kwasów fosforowych. Roztwór eterowy odparowuje się pod ciśnieniem zmniejszonym, estry kwasów fosforowych rozpuszcza się w wodzie i w celu oczyszczenia strąca się jeszcze raz solą kuchenną albo alkoholem. Wydajność odpowiada wydajności teoretycznie obliczonej. Tak otrzymane kwaśne estry kwasu fosforowego łatwo rozpuszczają się w wodzie ulegając najpierw pęcznieniu, poza tym łatwo się rozpuszczają w eterze, benzenie, lipoidach, oliwie i nie rozpuszczają się w alkoholu. Stosuje się je w postaci obojętnie reagujących soli, np. soli sodowych, w roztworze wodnym.

Przykład II. 100 g estru etylowego kwasu chaulmugrowego ogrzewa się w 500 g absolutnego etanolu dopóty, aż ester całkowicie się rozpuści. Do tego roztworu dodaje się następnie w ciągu około 10 minut 50 g sodu w małych kawałkach. Po upływie około 15 minut po dodaniu sodu ogrzewa się mieszaninę aż do wrzenia etanolu, a następnie ogrzewa dopóty, aż cała ilość sodu przejdzie do roztworu jako etylan sodowy, co wymaga około godziny. Po dodaniu 200 cm³ wody oddestylowuje się etanol pod możliwie małym ciśnieniem, do pozostałej mieszaniny po ostygnięciu dodaje się około 750 cm³ wody, zakwasza i wytrząsa z 500 cm³ eteru. Eter oddziela się i przemywa najpierw wodą, następnie 3%-owym roztworem węglanu potasu, a wreszcie znowu wodą aż do reakcji obojętnej. Roztwór eterowy suszy się nadsiarczanem sodu, eter oddestylowuje się i otrzymany alkohol destyluje się w próżni wysokiego stopnia. Wydajność 90 — 95%.

Tak otrzymany alkohol przekształca się w następujący sposób w kwaśny ester kwasu siarkowego.

100 g wymienionego alkoholu rozpuszcza się w 1 litrze eteru absolutnego, a roztwór ten wkrapla się następnie mieszając do oziębianego roztworu 50 g kwasu chlorosulfonowego w 1 litrze eteru i w ciągu 12 godzin pozostawia się w spokoju. Następnie dodaje się około 100 cm³ wody, odparowuje eter pod zmniejszonym ciśnieniem, dodaje znowu 500 g wody i ten roztwór nasycy się solą kuchenną, po czym wypada kwaśny ester kwasu siarkowego.

W celu oczyszczenia ester ten ponownie rozpuszcza się w wodzie i wysala. Tak otrzymany ester kwasu siarkowego łatwo rozpuszcza się w wodzie i lipidach ulegając najpierw pęcznieniu; jest on łatwo rozpuszczalny w eterze oraz oliwie.

Stosuje się go w roztworze wodnym w postaci soli, np. soli sodowej o odczynie obojętnym.

Zastrzeżenia patentowe.

1. Sposób wytwarzania środków bakteriobójczych, rozpuszczalnych w lipidach i wodzie, znamieny tym, że nasycone lub nienasycone alkohole cyklopentyloalkylowe, których alifatyczny łańcuch boczny zawiera więcej niż 6 atomów węgla, przetwarza się znanymi metodami estryfikowania na ich kwaśne estry kwasu fosforowego, po czym kwaśne estry ewentualnie za pomocą zasad przeprowadza się w ich sole obojętne.

2. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że jako alkohole cyklopentyloalkylowe stosuje się alkohole otrzymywane z olejów Flacourtiacea lub innych estrów kwasów Flacourtiacea przez redukcję, przy zachowaniu jednak obecnych w nich wiązań podwójnych.

3. Odmiana sposobu według zastrz. 1 i 2, znamienna tym, że zamiast kwasu fosforowego do estryfikowania stosuje się kwas siarkowy.

O z r e n S t e f a n o w i ć.

Zastępca: M. Skrzypkowski,
rzecznik patentowy.