

007c 87/30



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 44042

Kl. 12 q, 5

The Wellcome Foundation Limited

Londyn, Wielka Brytania

Sposób wytwarzania czwartorzędowych związków amoniowych

Patent trwa od dnia 11 grudnia 1958 r.

Pierwszeństwo: 18 grudnia 1957 r. (Wielka Brytania).

Wynalazek niniejszy dotyczy sposobu wytwarzania czwartorzędowych związków amoniowych.

Stwierdzono, że czwartorzędowe związki amoniowe o wzorze ogólnym (1), w którym R oznacza atom wodoru lub chlorowca albo grupę metylową albo nitrową, a A jest równoważnikiem anionu kwasu na przykład chlorku, bromku, jodku, metylosiarczanu, siarczanu lub p-toluenosulfonianu, są aktywne wobec pasożytniczych nematod (oblecice) ściśle związanych z błoną śluzową żołądka i jelita. Wykazano na przykład za pomocą prób przeprowadzonych wobec *Nippostrongylus muris* u szczurów, *Nematospiroides dubius* u myszy i *Ancylostema caninum* u psów i kotów, że związki te zmniejszają zarobaczenie u ssaków.

Najważniejszymi związkami o wzorze (1) są sole kationów N,N - dwumetylo - N - 2 - fenoksyetylo - N' - 2' - tenyloamoniowego i N - 2 - orto - metylofenoksyetylo - N,N - dwumetylo - N - 2' - tenyloamoniowego.

Natura anionu A w związkach o wzorze (1) ma mniejsze znaczenie, ponieważ właściwości przeciwwrobaczne stanowią istotną właściwość kationu.

Związki te o wzorze (1) otrzymuje się przez reakcję trzeciorzędowej aminy $R_1R_2CH_2N$ ze zdolną do reakcji pochodną R_3 , przy czym R_1 , R_2 i R_3 są różne i są wybrane z grupy 2-fenoksyetylowej, tenylowej i metylowej, nie koniecznie w podanej kolejności.

Na przykład związki o wzorze (1), można wytwarzać przez przeprowadzanie w czwartorzędowe związki trzeciorzędowych amin o ogólnym wzorze (2) za pomocą stechiometrycznej ilości odpowiedniego czynnika metylującego, na przykład jodku metylu, siarczanu dwumetylu lub p-toluenosulfonianu metylu.

Związki te można również wytwarzać za pomocą reakcji drugorzędowej aminy o wzorze ogólnym (3) z dwoma molami odpowiedniego czynnika metylującego w obecności czynnika wiążącego kwas, takiego jak węgiel sodowy.

Jest rzeczą zrozumiałą, że ostatnia reakcja przebiega z przejściowym tworzeniem trzeciorzędowej aminy (2) i dlatego prowadzi do jednoczesnego wytwarzania tej aminy i przeprowadzenia jej w związek czwartorzędowy. Obie te reakcje można przeprowadzać w odpowiednim rozpuszczalniku, na przykład w acetonie lub metanolu. W praktyce jest na ogół korzystnie stosować czynnik metylujący w ilości większej, niż teoretycznie wymagana, w celu otrzymania w wyniku tych reakcji pożądanego produktu z dobrą wydajnością.

Dalsze przykłady sposobu wytwarzania związków o wzorze (I) przedstawić można za pomocą następujących reakcji, w tych wzorach X oznacza odpowiednią zdolną do reakcji grupę, na przykład chlor, brom, jod lub grupę sulfonylową, taką jak np. p - toluenosulfonyloksylo-

wą. Reakcję (i) można przeprowadzić w obecności jodku potasowego, jeśli żądany czwartorzędowy związek amoniowy jest w praktyce wyodsobniany, w postaci jodku. Obie reakcje (i) i (ii) mogą być dogodnie prowadzone w odpowiednim rozpuszczalniku, na przykład w izopropanolu lub acetonie. Reakcja (i) zachodzi bez trudności, natomiast w reakcji (ii) mieszanina reakcyjna wymaga dłuższego ogrzewania. W rzeczywistości reakcja może być doprowadzona do skutku przez ogrzewanie reagentów razem w nieobecności rozpuszczalnika.

Wynalazek obejmuje wyżej opisany sposób wytwarzania związków o wzorze ogólnym (I).

W razie potrzeby sól otrzymana za pomocą dowolnego sposobu wytwarzania może być przeprowadzona metodami znanymi w sól innego kwasu. Np. może być wygodne przeprowadzenie uzyskanej soli w sól innego kwasu tak dobrane, aby uzyskać sól słabiorozpuszczalną w wodzie na przykład sól, której rozpuszczalność w wodzie jest mniejsza od 1,0% wag/obj. w temperaturze 20°C. Na przykład kation o budowie kationowej podanej we wzorze (1) można łączyć z jednowartościowym anionem kwasu p - chlorobenzenosulfonowego, albo dwa kationy o budowie kationowej podanej we wzorze (1) można łączyć z jednym dwuwartościowym anionem kwasu embionowego czyli kwasu 2,2' - dihydroksy - 1,1' - dwunaftylometano - 3,3' - dwukarboksylowego (patrz Barber & Gaimster, Journal of Applied Chemistry 1952, vol 2 str. 565), w celu otrzymania odpowiednio p - chlorobenzenosulfonianu lub embonianu bardzo słabo rozpuszczalnych w wodzie.

Związki o wzorze (1) można stosować w dowolnej odpowiedniej postaci farmaceutycznej na przykład jako tabletki, czopki, kapsułki, albo jeśli związek jest mało rozpuszczalny w wodzie, jako wodną zawiesinę, zawierającą w razie potrzeby jeden lub kilka odpowiednich czynników rozpraszających. Farmaceutyczny preparat można korzystnie przygotowywać w postaci dogodnej dawki jednostkowej. Można go wytwarzać za pomocą dowolnej znanej metody w farmaceutyce, na przykład przez zmieszanie z odpowiednim nośnikiem.

Wynalazek wyjaśniono bliżej w oparciu o przykłady, w których temperatury są podane w stopniach Celsjusza.

Przykład I. Mieszaninę 1 - bromo - 2 - fenoksyetanu (20 g) i 2 - tenyloaminy (24 g) w benzenie (25 ml) ogrzewano na łaźni parowej w ciągu 30 minut. Po oziębieniu wytrącony bromowodorek 2 - fenyloaminy odfiltrowano i przemyto świeżym benzenem. Połączone przesącze wytrąsano z wodnym 4 n roztworem wodorotlenku sodowego, następnie z wodą, po czym odparowano wodę otrzymując oleistą pozostałość, do której dodano nadmiar stężonego kwasu solnego. Otrzymaną półstałą masę odfiltrowano i pozostałość przekrystalizowano w metanolu otrzymując chlorowodorek - 1 - fenoksy - 2,2' - fenyloaminoetanu, topniejący w temperaturze 164° - 165°.

Ten chlorowodorek (6 g) rozłożono wodnym 4 n roztworem amoniaku i wytrąconą zasadę ekstrahowano eterem. Wyciąg eterowy osuszono i odparowano. Pozostałość rozpuszczono w metanolu (30 ml), dodano jodku metylowego (10 ml) i sproszkowanego węglanu sodowego i otrzymaną mieszaninę ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 20 minut. Po oziębieniu stały produkt odfiltrowano, a do przesączu dodano eteru. Wytrącił się żywcowaty osad, który szybko krystalizował. Przekrystalizowano go w etanolu otrzymując czysty jodek N,N - dwumetylo - N - 2 fenoksyetylo - N 2' - tenyloaminiowy topniejący w temperaturze 121-122°.

Przykład II. Stosując sposoby podobne do opisanego w przykładzie I, 1 - bromo - 2 - o - chlorofenoksyetan poddano reakcji z 2 - tenyloaminą i otrzymano 1 - o - chlorofenoksy - 2,2' - fenyloaminoetan, który wyodsobniono w postaci chlorowodoru, o temperaturze topnienia 142°. Na odpowiednią wolną zasadę podzielało następnie nadmiarem jodku metylu w metanolu w obecności węglanu sodowego otrzymu-

jąc jodek N - 2 - o - chlorofenoksyetylo - N,N - dwumetylo - N - 2' - tenyloamoniowy o temperaturze topnienia 100°.

Przykład III. Stosując sposoby podobne do opisanego w przykładzie I 1 - bromo - 2 - o - metylofenoksyetan poddano reakcji z 2 - tenyloaminą i otrzymano 1 - o - metylofenoksy - 2,2' - tenyloaminoetan, który wyodsohniono w postaci chlorowodoru o temperaturze topnienia 168—169°. Następnie na odpowiednią wolną zasadę podzielano nadmiarem jodku metylu w metanolu w obecności bezwodnego węglanu sodowego, otrzymując jodek N - 2 - o - metylofenoksyetylo - N,N - dwumetylo - N - 2' - tenyloamoniowy w temperaturze topnienia 111 — 112°.

Przykład IV. Chlorek 2 - tenylu (2 - chlorometylo - tiofen) (6,6 g) dodano do roztworu 1 - dwumetyloamino - 2 - fenoksyetanu (8,2 g) w acetonie (45 ml). Po staniu w ciągu 30 minut oddzielił się olej. Utworzoną emulsję ogrzewano pod chłodnicą zwrotną przez dalszych 30 minut i oziębiono. Po odstaniu oddzielony olej częściowo wykrystalizował. Ciecz z nad osadu zlano a pozostałość przekrystalizowano przez rozpuszczenie w gorącym izopropanolu i staranne wytrącenie octanem etylowym lub eterem, otrzymując bezbarwne igły jednowodzianu chlorku N,N - dwumetylo - N - 2 - fenoksyetylo - N - 2' - fenylamoniowego topniejącego w temperaturze 85 — 86°. Chlorek rozpuszczono w wodzie (15 ml) i dodano roztworu jodku potasowego (3,8 g) w wodzie (15 ml), otrzymując żywicę, która stopniowo wykrystalizowała. Otrzymany jodek N,N - dwumetylo - N - 2 fenoksyetylo - N - 2' tenyloamoniowy przekrystalizowano w etanolu otrzymując bezbarwne igły, topniejące w temperaturze 121 — 122°. Sól ta była identyczna z solą opisaną w przykładzie I.

Przykład V. Stosując sposoby analogiczne do opisanych w przykładzie IV, działano chlorkiem 2 - tenylu na 1 - dwumetyloamino - 2 - o - metylofenoksyetan i otrzymano chlorek N,N - dwumetylo - N - 2 - o - metylofenoksyetylo - N - 2' - tenyloamoniowy bezbarwny, rozpuszczający się stały produkt o temperaturze topnienia 129 — 130°.

Jeśli na produkt ten rozpuszczony w wodzie podziela się małym nadmiarem jodku potasowego, otrzymuje się jodek N,N - dwumetylo - N - 2 - o - metylo - fenoksyetylo - N - 2' - tenyloamoniowy: identyczny z produktem opisanym w przykładzie III.

Przykład VI. 1 - bromo - 2 - o - chlorofenoksyetan (100 g) dodawano powoli mieszając do roztworu dwumetyloaminy (33% wag obj. 300 g) w etanolu. Temperatura mieszaniny wzrosła w przeciągu godziny od 20 do 47°. Po pozostawieniu przez noc w temperaturze pokojowej, mieszaninę ogrzewano ponownie w temperaturze 50°C w ciągu 2 godzin, po czym odparowano na łaźni parowej. Do pozostałości dodano nadmiaru stężonego amoniaku i wytrącony olej ekstrahowano eterem. Warstwę wodną oddzielono i ponownie wyekstrahowano eterem. Połączone wyciągi eterowe wyekstrahowano wyczerpująco 2 n kwasem solnym, po czym połączone wyciągi oziębiono w lodzie i zalkalizowano nadmiarem 10 n ługu sodowego. Wytrącony olej ekstrahowano ponownie eterem. Eterowy wyciąg osuszono nad węglanem potasowym, przefiltrowano, odparowano i pozostałość oddestylowano w próżni. Otrzymano 1 - orto - chlorofenoksy - 2 - dwumetyloaminoetan w postaci bezbarwnej cieczy o temperaturze wrzenia 134 — 138° pod ciśnieniem 16 mm słupa rtęci.

Stosując sposoby opisane w przykładzie IV działano na zasadę chlorkiem 2 - tenylu i otrzymano dwuwodny chlorek N - 2 - chlorofenoksyetylo - N, N - dwumetylo N - 2' - tenyloamoniowy o temperaturze topnienia 168—169°.

Przykład VII. Roztwór 1 - bromo - 2 - fenoksyetanu (12 g) i N - metylo - N - 2 - tenyloaminy (15,8 g) w benzenie ogrzewano na łaźni parowej w ciągu 3 godzin. Po oziębieniu wytrącony bromowodorek N - metylo - N - 2 - tenyloaminy odfiltrowano i przemyto świeżym benzenem. Połączone przesącze wyekstrahowano wyczerpująco 2 n kwasem solnym i połączone wyciągi zalkalizowano stężonym amoniakiem. Wytrącony olej wyciągnięto eterem, roztwór eterowy przemyto wodą, osuszono nad bezwodnym węglanem potasowym, przefiltrowano i odparowano. Pozostałość destylowano pod próżnią i otrzymano N - metylo - N - 2 - fenoksyetylo - N - 2' - tenyloaminę o temperaturze wrzenia 198 — 200°. (18 mm Hg). Na roztwór tej zasady (2,5 g) podziałano para - toluenosulfonianem metylu (1,9 g) we wrzącym acetonie (5 ml). Po 30 minutach roztwór oziębiono i dodano octanu etylu, przy czym wytrącił się bezbarwny, stały p - toluenosulfonian N,N - dwumetylo - N - 2 - fenoksyetylo - N - 2' - tenyloamoniowy, który krystalizował w mieszaninie acetonu i octanu etylu w bezbarwnych płytkach o temperaturze topnienia 113 — 114°.

Przykład VIII. Do roztworu wyżej wspomnianej zasady (2,5 g) w acetonie (4 ml) dodano siarczanu dwumetylowego (1,4 g). Zaszła samorzutna energiczna reakcja, po czym po jej zwolnieniu mieszaninę ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 15 minut. Po oziębieniu wytrącono produkt, a mianowicie metylosiarczan N,N - dwumetylo - N - 2 - fenoksyetylo - N - 2' - tenyloamoniowy przez dodanie eteru otrzymując go w postaci niekryształizującej żywicy. Jego tożsamość stwierdzono przez rozpuszczenie w wodzie (10 ml) i ekstrahowanie roztworu eterem. Następnie dodano stałego jodku potasowego (3 g) otrzymując żywicę, która stopniowo kryształizowała. Otrzymany jodek N,N - dwumetylo - N - 2 - fenoksyetylo - N - 2' - tenyloamoniowy przekryształizowano w etanolu i octanie etylu. Był on identyczny z produktem opisanym w przykładzie I.

Przykład IX. Do roztworu N - metylo - N - 2 - fenoksy - N - 2' - tenyloaminy w acetonie (2 ml) dodano jodku metylu (500 mg). Reakcja przebiegała energicznie. Po zakończeniu reakcji mieszaninę ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 minut. Po dodaniu octanu etylu (3 ml) otrzymano krystaliczny osad jodku N,N - dwumetylo - N - 2 - fenoksyetylo - N - 2' - tenyloamoniowego, identycznego z produktem opisanym w przykładzie I.

Przykład X. Roztwór 1 - bromo - 2 - fenoksyetanu (2 g) i N,N - dwumetylo - N - 2 - tenyloaminy (1,4 g) w izopropanolu (2 ml) ogrzewano na łaźni parowej w ciągu 4 godzin. Do oziębionego roztworu dodano eteru (10 ml), przy czym wytrącił się bromek N,N - dwumetylo - N - 2 - fenoksyetylo - N - 2' - tenyloamoniowy w postaci żywicy nie kryształizującej. Produkt ten rozpuszczono w wodzie i dodano stałego jodku potasowego (3 g) w celu wytrącenia jodku N,N - dwumetylo - N - 2 - fenoksyetylo - N - 2' - tenyloamoniowego, który przekryształizowano w etanolu i octanie etylu i otrzymano produkt identyczny z opisanym w przykładzie I.

Przykład XI. 1 - bromo - 2 - fenoksyetan (2,0 g) i N,N - dwumetylo - N - 2' - tenyloaminę (1,4 g) zmieszano razem bez rozpuszczalnika i ogrzewano na łaźni parowej w ciągu 2 godzin. W tym czasie utworzyły się dwie warstwy. Mieszaninę oziębiano i wymieszano eterem (20 ml). Warstwę eterową zdekantowano, a pozostałość wytrzesiono z wodą. Nierozszczalny olej wyekstrahowano z otrzymanego

roztworu eterem. Do wodnej pozostałości dodano jodku potasowego (3 g) przy czym wytrąciła się żywica, która osiadła. Wodną warstwę zdekantowano. W trakcie mieszania z eterem pozostałość wolno twardniała. Zebrano ją, przemyciło świeżym eterem i przekryształizowano w mieszaninie izopropanolu i eteru. Otrzymano jodek N,N - dwumetylo - N - 2 - fenoksyetylo - N - 2' - tenyloamoniowy identyczny z produktem opisanym w przykładzie I.

Przykład XII. Roztwór 1 - fenoksy - 2 - para - tolueenosulfonoksyetanu (2,9 g) i N,N - dwumetylo - N - 2 - tenyloaminy (1,4 g) w izopropanolu (2 ml) ogrzewano na łaźni parowej w ciągu 4 godzin. Otrzymany roztwór wkraplano do eteru (20 ml) w celu wytrącenia p - tolueenosulfonianu N,N - dwumetylo - N - 2 - fenoksyetylo - N - 2' - tenyloamoniowego, który wolno zestał się. Następnie przekryształizowano go w bardzo małej ilości acetonu i octanu etylu i otrzymano produkt identyczny z opisanym w przykładzie VII.

Przykład XIII. Roztwór jednowodzianu chlorku N,N - dwumetylo - N - 2 - fenoksyetylo - N - 2' - tenyloamoniowego (3,15 g) w wodzie (5 ml) dodawano wolno do mieszanego roztworu embonianu dwusodowego (2,2 g) w wodzie (20 ml). W trakcie tego dodawania oddzielała się masa w postaci drobnych igieł. Końcową mieszaninę pozostawiono na 24 godziny, przy czym przesączono. Pozostały czterowodzian embonianu N,N - dwumetylo - N - 2 - fenoksyetylo - N - 2' - tenyloamoniowego po przemyciu wodą i osuszeniu w próżni topniał w temperaturze 38 — 40°. Rozpuszczalność tej soli w wodzie wynosiła w przybliżeniu 0,1 w. g./obj. w temperaturze 20°.

Przykład XIV. Stosując procesy analogiczne do opisanych w przykładzie VI 1 - bromo - 2 - o - bromo - fenoksyetan poddano reakcji z dwumetyloaminą w roztworze etanolowym i otrzymano 1 - orto - bromofenoksy - 2 - dwumetyloaminoetan, wrzący w temperaturze 84 — 86° (0,15 mm Hg). Następnie na zasadę tę działano chlorkiem 2 - tenylu w sposób opisany w przykładzie IV i otrzymano chlorek N - 2 - orto - bromofenoksyetylo - N,N - dwumetylo - N - 2 - tenyloamoniowy w postaci stałego, bezbarwnego produktu, który po przekryształizowaniu w mieszaninie izopropanolu i eteru topniał w temperaturze 170 — 171°.

Przykład XV. Mieszaninę dwubromku etylenu (66,5 g) — fluorofenolu (31 g) i wody (250 ml) ogrzewano mieszając pod chłodnicą zwrotną. Następnie wkroplono w ciągu 50 minut roztwór wodorotlenku sodowego (10,7 g) w wodzie (50 ml). Po zakończeniu wkraplania mieszaninę mieszano i ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu dalszych 6 godzin. Po oziębieniu mieszaninę ekstrahowano eterem. Wyciąg eterowy przemyto dwukrotnie 2 n ługiem sodowym w celu usunięcia nieprze-reagowanego związku wyjściowego i następnie raz wodą, osuszono nad chlorkiem wapniowym, przesączono i odparowano. Pozostałość destylo-wano w próżni i otrzymano 1 - bromo - 2 - orto - fluorofenoksytan w postaci bezbarwnej cie-czy, wrzącej w temperaturze 118 — 121° (15 mm Hg).

Produkt ten poddano reakcji z dwumetyloami-ną w roztworze etanolowym w sposób opisany w przykładzie VI, przy czym otrzymano 1 - dwu-metyloamino - 2 - orto - fluorofenoksytan, o temperaturze wrzenia 102 — 106° (16 mm Hg). Następnie na zasadę tę działano chlorkiem 2 - tenyłu w sposób opisany w przykładzie IV i otrzymano chlorek N - 2 - orto - fluorofenoksy-etylo - N,N - dwumetylo - N - 2 - tenyloamo-niowy w postaci substancji stałej, nieco rozply-wającej się, o temperaturze topnienia 108 — 109°. Rozpuszczono ją w wodzie i dodano nadmiaru jodku potasowego. Otrzymano żywicę, która stop-niowo zestaliła się i wykazywała temperaturę topnienia 53 — 55°. Tego jodku N - 2 - orto - flu-orofenoksyetylo — N,N - dwumetylo - N - 2' - tenyloamoniowego nie udało się przekrystali-zować.

Przykład XVI. 1 - bromo - 2 - orto - ni-trofenoksytan (140 g) dodawano stopniowo do ciepłego roztworu etanolowego dwumetyloaminy (33% wag./obj.) 108 g z taką szybkością, żeby utrzymać temperaturę mieszaniny 36 — 40°. Mieszaninę pozostawiono przez noc w tempera-turze pokojowej, po czym ogrzewano w tempe-raturze około 60° w ciągu jednej godziny. Otrzy-maną mieszaninę odparowano na łaźni parowej. Na pozostałość podziałano nadmiarem stężonego amoniaku, a wytrącony olej wyekstrahowano eterem. Eterowy wyciąg przemyto raz wodą, a następnie ekstrahowano wyczerpująco 6 n kwa-sem solnym. Połączone wyciągi odparowano w próżni i pozostały chlorowodorek 1 - dwume-tyloamino - 2 - orto - nitrofenoksytanu po

przekrystalizowaniu w metanolu topniał w tem-peraturze 170 — 172°.

Czystą macierzystą zasadę otrzymano przez wytrząsanie tej soli z nadmiarem stężonego amoniaku i wyciągnięcie wydzielonego oleju eterem. Po odparowaniu eterowego roztworu otrzymano czysty 1 - dwumetyloamino - 2 - orto - nitrofenoksytan.

Do roztworu tej zasady (7a) w acetonie (5 ml) dodano chlorku 2 - tenyłu (5,5 g). Reakcja zacho-dziła energicznie z tworzeniem się półstałej ma-sy krystalicznej. Dodano więcej acetonu (5 ml). Mieszaninę pozostawiono na 30 minut, po czym ogrzewano ją pod chłodnicą zwrotną w ciągu dalszych 5 minut. Po oziębieniu otrzymano chlo-rek N,N - dwumetylo - N - 2 - orto - nitrofe-noksy - N - 2' - tenyloamoniowy w postaci roz-ptywającego się produktu stałego, o temperatu-rze topnienia 152 — 153,5°. Przekrystalizowano go w etanolu, otrzymując jednowodzian o tem-peraturze topnienia 91 — 92°.

Przykład XVII. Roztwór jednowodzianu chlorku N,N - dwumetylo - N - 2 - fenoksyety-lo - N - 2' - tenyloamoniowego (3,15 g) w wo-dzie (30 ml) dodawano do roztworu p - chloro-benzenosulfonianu sodowego (2,6 g) w ciepłej wodzie (30 ml). Z mieszaniny wytrącił się kry-staliczny osad. Osad ten zebrano, przemyto i wysuszono w próżni. Przekrystalizowano go przez wytrącenie eterem z izopropanolu. Tempera-tura topnienia wynosiła 159 — 160°. Rozpuszczal-ność tej soli w wodzie wynosiła w przybliżeniu 0,6% wag./obj. w temperaturze 20°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania czwartorzędowego związku amoniowego, o wzorze (1), w któ-rym R oznacza atom wodoru albo chlorowca albo grupę metylową lub nitrową, a A jest równoważnikiem anionu kwasu, znamienny tym, że trzeciorzędową aminę R₁ R₂ CH₃ N, działa się odpowiednią zdolną do reakcji pochodną R₃, przy czym R₁ R₂ i R₃ są od-mienne i wybrane z grupy fenoksyetylowej, tenylowej i metylowej, nie koniecznie w po-danej kolejności, i ewentualnie przeprowadza się otrzymaną sól w sól innego kwasu.
2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że na N - metylo - N - 2 - fenoksyetylo - N - 2' - tenyloaminę działa się czynnikiem mety-lującym.

3. Sposób według zastrz. 2, znamienny tym, że jako materiał wyjściowy stosuje się N - 2 - fenoksyetylo - N - 2' - tenyloaminę, na którą działa się czynnikiem metylującym, w ilości dwóch moli w obecności czynnika wiążącego kwas.
4. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że na N,N - dwumetylo - N - 2 - fenoksyetyloaminę działa się zdolną do reakcji pochodną tenylową.
5. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że na N,N - dwumetylo - N - 2 - tenyloaminę działa się zdolną do reakcji pochodną fenoksyetanu.
6. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że otrzymaną sól ewentualnie przeprowadza się

w sól innego kwasu tak dobranego, żeby dawał sól słabo w wodzie rozpuszczalną.

7. Sposób według zastrz. 6, znamienny tym, że otrzymaną sól przeprowadza się w sól innego kwasu, tak dobranego żeby dawał sól posiadającą w wodzie rozpuszczalność mniejszą od 1,0% wag./obj. w temperaturze 20°.
8. Sposób według zastrz. 6, znamienny tym, że jako wymieniony inny kwas stosuje się kwas p - chlorobenzenosulfonowy.
9. Sposób według zastrz. 6, znamienny tym, że jako wymieniony inny kwas stosuje się kwas embonowy.

The Wellcome Foundation Limited

Zastępca: mgr Józef Kamiński
rzecznik patentów

