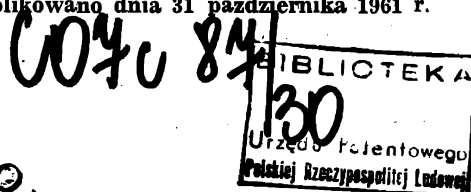


Opublikowano dnia 31 października 1961 r.



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 45145

KI. 12 o, 14

The Wellcome Foundation Limited*)

Londyn, Wielka Brytania

Sposób wytwarzania czwartorzędowych związków amoniowych

Patent dodatkowy do patentu nr 44016

Patent trwa od dnia 11 lutego 1960 r.

Pierwszeństwo: 13 lutego 1959 r. (Wielka Brytania)

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania czwartorzędowych związków amoniowych, stanowiącego dalsze rozwinięcie wynalazku według patentu głównego nr 44016.

Przedmiotem patentu nr 44016 są sole o wzorze (1), w którym R^1 oznacza wodór, atom chloru lub bromu lub grupę metylową albo nitrową, R^2 oznacza wodór, atom chloru, bromu lub fluorku albo grupę metylową, a A oznacza anion kwasu organicznego taki, że rozpuszczalność wytworzonej soli w wodzie jest mniejsza od 1.00% ciężar (objętość, w temperaturze 20°C. Opisane sole są aktywne wobec nematod pasożytniczych ściśle związanych z błoną śluzową przewodu żołądkowo - jelitowego i posiadają zmniejszone działanie toksyczne w porównaniu z działaniem wysoce rozpuszczalnych soli kationu wyżej określonego, np. chlorków.

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania soli o kationie podanym we wzorze (1), w którym to wzorze A oznacza anion kwasów nieorganicznych borofluorowego lub nadchlorowego. Sole borofluorowe i nadchlorowe posiadające kation podany we wzorze (1) korzystnie wytwarza się sposobem według wynalazku przez reakcję wodnego roztworu rozpuszczalnej w wodzie soli o kationie podanym we wzorze (1) z rozpuszczalnym w wodzie borofluorkiem lub nadchlorkiem. Reagenty stosuje się korzystnie w ilościach równoważnikowych. Z roztworu wytrąca się przy tym pożądana bardzo mało rozpuszczalna sól, która wyosabia się w zwykły sposób.

Borofluorki i nadchlorki, o kationie podanym we wzorze (1) mogą być stosowane w preparatach farmaceutycznych, wytwarzanych znanymi w farmacji sposobami. Do podawania doustnego drobno sproszkowane lub w granulkach sole mogą zawierać rozcieńczalniki, czynniki dyspergujące i powierzchniowo czynne, mogą

*) Właściciel patentu oświadczył, że twórcą wynalazku jest Frederick Charles Copp.

być też stosowane w roztworze wodnym lub w syropie, w stanie suchym w kapsułkach lub w opłatkach lub w nie wodnej zawieszynie, jeżeli czynnik zawieszający może być dołączony; w tabletkach, jeśli można dodawać czynniki wiążące lub w zawieszynie w wodzie lub w syropie, albo oleju lub w emulsji woda (olej, jeżeli można dodawać środki nadające smak, konserwujące, zawieszające, zagęszczające i emulgujące. Granulki lub tabletki mogą być powlekane. Sole można także stosować w czopkach i pesariach przez włączenie do podstawy do czopków.

Wynalazek jest poniżej opisany w oparciu o następujące przykłady, w których wszystkie temperatury podane są w stopniach Celsjusza.

Przykład I. Roztwór chlorku N-benzyl-N,N-dwumetylo-N-2-fenoksyetyloamoniowego (5,83 g) w wodzie (25 ml) dodawano powoli do roztworu borofluorku sodowego (2,19 g) w wodzie (15 ml), przy czym wydzielił się krystaliczny stały produkt. Końcową mieszaninę pozostawiono w ciągu 1 godziny w temperaturze 0°. Oddzielony stały produkt odsączono, przemyto małą ilością świeżej wody i wysuszono w próżni. Otrzymano borofluorek N-benzyl-N,N-dwumetylo-N-2-fenoksyetyloamoniowy, o temperaturze topnienia 109–110°. Jego rozpuszczalność w wodzie w temperaturze 20° wynosiła w przybliżeniu 0,5%.

Przykład II. Roztwór chlorku N-benzyl-N,N-dwumetylo-N-2-fenoksyetyloamoniowego (29,15 g) w wodzie (100 ml) dodawano powoli do roztworu nadchloranu amoniowego (11,75 g) w wodzie (100 ml). Stały, krystaliczny produkt wydzielił się w trakcie dodawania. Po pozostawieniu w temperaturze 0° w ciągu 1 godziny, mieszaninę przesączono, pozostałość przemyto wodą i wysuszono w próżni. Otrzymano nadchloran N-benzyl-N,N-dwumetylo-N-2-fenoksyetyloamoniowy, o temperaturze topnienia 123–124°. Jego rozpuszczalność w wodzie w temperaturze 20° wynosiła w przybliżeniu 0,4%.

Przykład III. Ulegający dyspergowaniu proszek został przygotowany przez mielenie razem w płynie kulowym: borofluorku lub nadchloranu N-benzyl-N,N-dwumetylo-N-2-fenoksyetyloamoniowego 90,0 części, krzemianu wapnia 9,8 części, cetrimidu (bromek N-cetylo-N,N-trójetyloamoniowy o działaniu bakterio-bójczym) 0,2 części.

Przykład IV. Lek do picia przygotowano przez zmieszanie 1,5 g proszku z przykładu III w 100 ml wody.

Przykład V. Napój dla zwierząt wytwarzano przez mieszanie 7,5 g proszku z przykładu III w 60 ml wody.

Przykład VI. Kapsułki z twardej żelatyny napełniono proszkiem z przykładu III, po 500 mg.

Przykład VII. Kapsułki z miękkiej żelatyny napełniono proszkiem z przykładu III, po 500 mg.

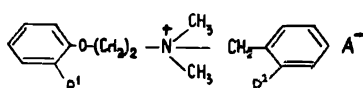
Przykład VIII. Tabletki przygotowano przez zmieszanie borofluorku lub nadchloranu N-benzyl-N,N-dwumetylo-N-2-fenoksyetyloamoniowego (2,5 g na tabletkę) z laktozą (1,25 g na tabletkę) i części skrobi (0,25 g na tabletkę) i zgranulowanie mieszaniny z 10-procentowym roztworem żelatyny lub 5-procentowym klejem skrobiowym, zawierającym jednolaurnian polioksyetylenowego sorbitanu (0,005 g na tabletkę). Granulki przesiano, wysuszono w temperaturze 45–55° i przesiano ponownie. Resztę skrobi i stearynian magnezowy (0,05 g na tabletkę) domieszano do granulek, które następnie tabletkowano.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania czwartorzędowych związków amoniowych, o wzorze (I), w którym R¹ oznacza atom wodoru, chloru lub bromu, lub grupę metylową albo nitrową, R² oznacza atom wodoru, chloru, bromu lub fluoru lub grupę metylową, A — oznacza anion kwasu borofluorowego — lub nadchlorowego według patentu nr 44016, znamienny tym, że wprowadza się w reakcję wodny roztwór rozpuszczalnej w wodzie soli, o kationie podanym we wzorze (I) z rozpuszczalnym w wodzie borofluorkiem lub nadchloranem.
2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że stosuje się sól, w której kationem jest kation N-benzyl-N,N-dwumetylo-N-2-fenoksyetyloamoniowy.

The Wellcome Foundation
Limited

Zastępca: mgr Józef Kamiński
rzecznik patentowy



Wzór 1.