



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 19.02.74 (P. 184284)

Pierwszeństwo: 20.02.73 Szwajcaria

Zgłoszenie ogłoszono: 02.05.75

Opis patentowy opublikowano: 29.02.1980

Int. Cl.²

C07D 213/38

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Ciba-Geigy AG., Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych 1-pirydyloksy-2-hydroksy-3-aminopropanu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych 1-pirydyloksy-2-hydroksy-3-aminopropanu o wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub rodnik metylowy, R_2 oznacza niższy rodnik o co najwyżej 7 atomach węgla, niższy rodnik fenyloalkilowy o co najwyżej 7 atomach węgla w niższym łańcuchu alkilowym ewentualnie podstawiony w pierścieniu fenylowym niższą grupą alkilową o co najwyżej 7 atomach węgla, niższą grupą alkoksylową o co najwyżej 7 atomach węgla, grupą trójfluorometylową lub atomem chlorowca, R_3 oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkanoloaminoalkilową o co najwyżej 7 atomach węgla w niższej części alkanoloowej i o co najwyżej 4 atomach węgla w łańcuchu alkilowym, R_4 oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkilowy o co najwyżej 7 atomach węgla, niższą grupę alkoksylową o co najwyżej 7 atomach węgla lub atom chlorowca, pod warunkiem, że co najmniej jeden z symboli R_3 i R_4 ma inne znaczenie niż atom wodoru, lub ich soli, zwłaszcza soli dopuszczalnych farmakologicznie. Jako atom chlorowca występuje atom fluoru, bromu, a szczególnie chloru.

Nowe związki wykazują cenne właściwości farmakologiczne. Działanie główne polega na blokadzie adrenergicznych β -receptorów, co daje się stwierdzić w różnych organach np. jako działanie powstrzymujące w porównaniu z efektami znanych stymulatorów β -receptorów, takie jak działanie powstrzymujące częstoskurcz izoproterenolowy w wy-

2

izolowanym sercu świnki morskiej i izoproterenolowe złuznienie w wyizolowanej tchawicy świnki morskiej przy stężeniu 0,001–3 $\mu\text{g/ml}$, działanie powstrzymujące izoproterenolowy częstoskurcz i rozszerzenie naczyń u uspionego kota przy dożylnym podaniu 0,01–30 $\mu\text{g/kg}$ i.v. Omawiane związki należą albo do klasy nie kardioselektywnych substancji blokujących β -receptory, to znaczy blokują one β -receptory w naczyniach względnie w tchawicy w podobnych lub nawet mniejszych dawkach lub stężeniach, niż β -receptory w sercu, albo należą do klasy tak zwanych kardioselektywnych substancji blokujących β -receptory, to znaczy blokują β -receptory serca już w takim zakresie dawkowania względnie stężenia, który jeszcze nie powoduje blokady β -receptorów w naczyniach względnie w tchawicy. Część tych związków wykazuje jako dodatkową właściwość tak zwaną swoistą czynność sympatykomimetyczną (ISA), to znaczy związki te powodują obok β -blokady (działanie główne) częściową β -stymulację.

Nowe związki można więc stosować do leczenia schorzeń układu sercowo-naczyniowego. Substancje blokujące β -receptory można stosować do leczenia Angina pectoris, nadciśnienia i zakłóceń rytmu serca. Preparaty kardioselektywne mają tę wyższość nad niekardioselektywnymi, że w dawkach wymaganych do blokady β -receptorów serca nie należy oczekiwać jeszcze blokady β -receptorów w innych organach. Nieznaczne jest więc ryzyko wywołania

niepożądanych działań ubocznych, na przykład skurczu oskrzeli. W przeciwieństwie do preparatów kardioselektywnych, niekardioselektywne preparaty albo blokują β -receptory we wszystkich organach w przybliżeniu równym stopniu, albo korzystnie blokują β -receptory w określonych organach, na przykład w naczyniach.

Związki zestawione w podanej niżej tablicy badano *in vitro* pod względem ich blokującego działania na sercowe receptory- β . W trzeciej kolumnie tej tablicy podano interpolowane stężenia w $\mu\text{g/ml}$, które w wyizolowanym sercu świnki morskiej według metody Langendorff'a powodują 50% zahamowanie częstoskurczowego oddziaływania 0,005 $\mu\text{g/ml}$ dawki siarczany DL-izoproterenolu (EC_{50}).

Tablica

Lp.	Nazwa substancji czynnej	EC_{50}
1	chlorowodorek 2-(3'-izopropioloamino-2'-hydroksypropoksy)-3-chloropirydyny	0,019
2	1/2-fumaran 1-izopropioloamino-3-(3-metylopirydynyl-2-oksy)-propanolu-2	0,06
3	1/2-fumaran 2-(3'-izopropioloamino-2'-hydroksypropoksy)-3-etoksypirydyny	0,016
4	fumaran 3-chloro-2-(3'-izopropioloamino-2'-hydroksypropoksy)-5-(2'-metoksykarbonyloaminoetylo)-pirydyny	0,057
5	1/2-fumaran 5-(2'-n-butoksykarbonyloaminoetylo)-2-(3'-izopropioloamino-2'-hydroksypropoksy)-pirydyny	0,075
6	1/2-fumaran 2-(3'-III-rz.-butyloamino-2'-hydroksypropoksy)-3-etoksypirydyny	0,014
7	fumaran 5-(2'-etoksykarbonyloaminoetylo)-3-chloro-2-(3'-izopropioloamino-2'-hydroksypropoksy)-pirydyny	0,03
8	2-[2'-hydroksy-3'-(1-metylo-3-fenylpropyloamino)-propoksy]-3-metylopirydyna	0,036
9	1/2-fumaran 2-(3'-izopropioloamino-2'-hydroksypropoksy)-5-(2'-metoksykarbonyloaminoetylo)-pirydyny	0,6
10	2-(2'-hydroksy-3'-izopropioloamino-propoksy)-5-(n-butoksykarbonyloaminometylo)-pirydyna	0,4
11	1/2-fumaran 1-izopropioloamino-3-(pirydynyl-4-oksy)-propanolu-2 [znany z J.Med.Chem. 15, 1321—1324 (1972)]	0,9

Z podanej tablicy wynika, że zbadane nowe związki nr 1—10 są ze względu na stężenie skutecznego zahamowania EC_{50} do około 64-krotnie silniej działające niż znany związek pirydynowy nr 11 o zbliżonej strukturze chemicznej i kierunku działania.

Sposób wytwarzania nowych związków o wzorze 1, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, polega według wynalazku na tym, że związek o wzorze 2, w którym R' oznacza nienasycony rodnik odpowiadający grupie o wzorze 4 a R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenie, lub sól tego związku, poddaje się redukcji. Redukcję tę przeprowadza się w zmiany sposób, na ogół za pomocą wodoru dwóch metali lekkich, takiego jak boro-wodorek lub glinowodorek metalu alkalicznego, np. wodorek litowoglinowy, za pomocą wodoroków, takich jak boroetan, za pomocą cyjanoborowodoru sodowego lub za pomocą wodoru w obecności katalizatora uwodornienia, takiego jak platyna, pallad lub nikiel, np. nikiel Raney'a. Reakcję tę prowadzi się celowo w środowisku niższego alkanolu o co najwyżej 4 atomach węgla, takiego jak metanol.

Zasadę Schiff'a o wzorze 2 można wytworzyć *in situ* w mieszaninie reakcyjnej, wprowadzając substrat o wzorze 3 razem z ketozwiązkiem odpowiadającym grupie o wzorze 4 i wówczas przeprowadzając redukcję.

Do postaci wykonania sposobu według wynalazku zaliczają się także te postępowania, w których składniki reakcji ewentualnie występują w postaci soli.

W zależności od warunków postępowania i substancji wyjściowych otrzymuje się produkty końcowe w postaci wolnej lub w postaci ich soli addycyjnych z kwasami. I tak można otrzymywać na przykład sole zasadowe, obojętne lub mieszane, ewentualnie także ich hemi-, mono-, seskwi- lub polihydraty. Sole addycyjne nowych związków z kwasami można przeprowadzać w wolne związki w znany sposób, na przykład za pomocą środków zasadowych, takich jak alkalia lub wymieniacze jonowe. Otrzymane wolne zasady mogą tworzyć sole z kwasami organicznymi lub nieorganicznymi.

Do wytwarzania soli addycyjnych z kwasami stosuje się zwłaszcza takie kwasy, które nadają się do wytwarzania soli dopuszczalnych farmakologicznie. Jako kwasy stosuje się więc np. kwasy chlorowodorowe, kwasy siarkowe, kwasy fosforowe, kwas azotowy, kwas nadchlorowy, alifatyczne, alicykliczne, aromatyczne lub heterocykliczne kwasy karboksylowe lub sulfonowe, takie jak kwas mrówkowy, octowy, propionowy, bursztynowy, glikolowy, mlekowy, jabłkowy, winowy, cytrynowy, askorbinowy, maleinowy, fumarowy lub pirogronowy, ponadto kwas fenylloctowy, benzoowy, antranilowy, n-hydroksybenzoowy, salicylowy, embonowy, metanosulfonowy, etanosulfonowy, hydroksyetasanosulfonowy, etylenosulfonowy, chlorowobenzenosulfonowy, toluenosulfonowy, naftalenosulfonowy, sulfonilowy lub kwas cykloheksyloaminosulfonowy. Te i inne sole nowych związków, takie jak pikryniany lub nadchlorany, mogą również służyć do oczyszczania otrzymanych wolnych zasad, przy czym wolne zasady przeprowadza się w sole, oddziela je i z soli ponownie uwalnia zasady. Ze względu na ścisły związek między nowymi związkami w postaci wolnej i w postaci soli, pod pojęciem wolnych związków w całym opisie należy rozumieć również odpowiednie sole.

Nowe związki w zależności od rodzaju substancji

wyjściowych oraz warunków postępowania mogą występować jako enancjomery lub racematy, albo w przypadku, gdy zawierają co najmniej dwa asymetryczne atomy węgla, również jako mieszaniny izomerów (mieszaniny racematów).

Otrzymane mieszaniny izomerów (mieszaniny racematów) można na podstawie różnic fizyko-chemicznych składników rozdzielić na obydwa stereoisomeryczne (diastereomeryczne) czyste racematy w znany sposób, na przykład drogą chromatografii i/lub frakcjonowanej krystalizacji.

Otrzymane racematy można w znany sposób, na przykład przez przekrystalizowanie z optycznie czynnego rozpuszczalnika, za pomocą mikroorganizmów lub przez reakcję z optycznie czynnym kwasem tworzącym sól ze związkiem racemicznym i rozdzielenie otrzymanych w ten sposób soli, na przykład na podstawie ich różnej rozpuszczalności, rozdzielić na diastereomery, z których można uwolnić enancjomery przez działanie odpowiednich środków. Jako optycznie czynne kwasy stosuje się zwłaszcza postaci D i L kwasu winowego, kwas dwu-o-toluiłwinowy, kwas jabłkowy, kwas migdałowy, kwas kamforosulfonowy, kwas glutaminowy, kwas asparaginowy, lub kwas chinowy. Korzystnie wyodrębnią się bardziej czynny spośród obydwu enancjomerów.

W sposobie według wynalazku korzystnie stosuje się takie substancje wyjściowe, które prowadzą do otrzymania produktów końcowych omówionych we wstępie opisu, a zwłaszcza do produktów specjalnie opisanych i podkreślonych jako korzystne.

Substancje wyjściowe są znane lub można je otrzymać w znany sposób, jeżeli są nowe. I tak np. z 3-benzyl-5-hydroksymetylo-2-fenylloksazolidyny, która jest dostępna na drodze reakcji glicydu glicerynowego z benzylloaminą i następnej kondensacji otrzymanego 3-benzylloaminopropanodiolu-1,2 z benzaldehydem, można otrzymać związek o wzorze 3 na drodze reakcji ze związkiem o wzorze 5 i następnej hydrolizy rozcieńczonym kwasem solnym do odpowiedniej 2-(3'-benzylloamino-2'-hydroksypropoksy)-R₃,R₄-pirydyny oraz jej katalitycznego odbenzylowania do odpowiedniej 2-(3'-amino-2'-hydroksypropoksy)-R₃,R₄-pirydyny.

Ponadto związek o wzorze 6 można przekształcać za pomocą 5-hydroksymetylo-2-fenylloksazolidyny w odpowiednią 2-[2'-fenylloksazolidynylo-(5')]-metoksy-R₃,R₄-pirydynę, a tę można za pomocą kwasu nieorganicznego, np. 4n kwasu solnego, zhydrolizować do odpowiedniej 2-(3'-amino-2'-hydroksypropoksy)-R₃,R₄-pirydyny. Substancje wyjściowe mogą występować również w postaci enancjomerów.

Nowe związki można stosować jako leki, w postaci preparatów farmaceutycznych, które zawierają te związki lub ich sole w mieszaninie z farmaceutycznym nośnikiem organicznym lub nieorganicznym, stałym lub ciekłym, nadającym się na przykład do stosowania dojelitowego lub pozajelitowego. Jako takie nośniki stosuje się substancje, które nie reagują z nowymi związkami, takie jak woda, żelatyna, cukier mlekowy, skrobia, stearynian magnezu, talk, oleje roślinne, alkohole benzylowe, guma, glikole polialkilenowe, wazelina, cholesteryna i inne znane nośniki leków.

Preparaty farmaceutyczne mogą występować na przykład w postaci tabletek, drażetek, kapsulek, czopków, maści, kremów lub w postaci ciekłej jako roztwory (na przykład eliksiry lub syropy), zawiesiny lub emulsje. Są one ewentualnie sterylizowane i/lub zawierają substancje pomocnicze, takie jak środki konserwujące, stabilizujące, zwilżające lub emulgujące, sole zmieniające ciśnienie osmotyczne lub substancje buforowe. Mogą one zawierać jeszcze inne substancje cenne terapeutycznie. Preparaty mogą również znaleźć zastosowanie w weterynarii wytwarza się w znany sposób.

Dawka dzienna wynosi około 40—150 mg w przypadku organizmu stałocieplnego o ciężarze ciała około 75 kg. Podane niżej przykłady objaśniają bliżej sposób według wynalazku. W przykładach temperaturę w stopniach Celsjusza.

Przykład I. Do roztworu 3,6 g 2-(3'-amino-2'-hydroksy-propoksy)-3-metylo-pirydyny i 1,5 g cyjanoborowodoru sodowego w 70 ml metanolu, po dodaniu 4 ml 2n metanolowego roztworu kwasu solnego wkrapla się 12 ml acetonu mieszając w ciągu około 30 minut. Mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu nocy w temperaturze pokojowej, po czym odparowuje w próżni i zakwasza 2n kwasem solnym. Wodny roztwór wytrząsa raz z 30 ml eteru, oddziela fazę kwaśną i alkalizuje stężonym ługiem sodowym. Przez ekstrakcję octanem etylowym wyodrębnia się 2-(2'-hydroksy-3'-izopropylloamino-propoksy)-3-metylo-pirydynę, która destyluje wobec chłodnicy kulkowej w temperaturze 130—140° pod ciśnieniem 0,03 mm Hg i której fumaran po przekrystalizowaniu z układu metanol-aceton wykazuje temperaturę topnienia 153—155°.

Produkt wyjściowy wytwarza się w sposób następujący:

a) Glicyd glicerynowy i benzylloaminę poddaje się reakcji w znany sposób i otrzymuje 3-benzylloamino-propanodiol-1,2 [temperatura wrzenia 160—170°/0,01 mm Hg].

b) 3-benzylloamino-propanodiol-1,2 z benzaldehydem przeprowadza się w znany sposób w 3-benzyllo-5-hydroksymetylo-2-fenylloksazolidynę, o temperaturze wrzenia 168—171°/0,005 mm Hg.

c) Stosując 2-bromo-3-metylo-pirydynę i 3-benzyllo-5-hydroksy-metylo-2-fenylloksazolidynę w znany sposób otrzymuje się 2-(3'-benzylloamino-2'-hydroksypropoksy)-3-metylo-pirydynę, która po przekrystalizowaniu z układu octan etylu/cykloheksan wykazuje temperaturę topnienia 77—82°.

d) Katalityczne odbenzylowanie roztworu 28,3 g 2-(3'-benzylloamino-2'-hydroksypropoksy)-3-metylo-pirydyny w 300 ml octanu etylu, w obecności 12 g palladu na nośniku węglowym (5%) prowadzi do otrzymania 2-(3'-amino-2'-hydroksypropoksy)-3-metylo-pirydyny, która destyluje przez chłodnicę kulkową w temperaturze 120—130° pod ciśnieniem 0,07 mm Hg.

Przykład II. Analogicznie jak w przykładzie I lecz stosując 6,22 g surowej 5-(2'-n-butoksykarbonyloamino-etylo)-2-(3'-amino-2'-hydroksypropoksy)-pirydyny otrzymuje się 5-(2'-n-butoksykarbonyloaminoetylo)-2-(3'-izopropylloamino-2'-hydroksypropoksy)-pirydynę, która po przekrystalizowaniu z butanonu wykazuje temperaturę topnienia 83—95°

i której obojętny fumaran wykazuje temperaturę topnienia 145—147°.

Substrat wytwarza się np. sposobem omówionym niżej:

a) Do roztworu 30,4 g (6-chloro-3-pirydyńo)-acetonitrylu w 90 ml metanolu po dodaniu około 10 g zawiesiny niklu Raney'a wkrapla się w temperaturze 50—60° roztwór 7,6 g borowodoru sodowego w 25 ml 8n ługu sodowego. Chłodząc całość utrzymuje się w temperaturze 50—60°. Po wkropleniu mieszaninę reakcyjną miesza się jeszcze w ciągu dalszych 20 minut w temperaturze około 50°. Następnie chłodzi się, nikiel odsącza się, a przesącz odparowuje się pod próżnią. Jako pozostałość otrzymany ciemnoczerwono zabarwiony olej miesza się z 15 g stałego wodorotlenku potasowego, a powstałą zawiesinę ekstrahuje się wyczerpującą 200 ml dwuchlorometanu. Po suszeniu i odparowaniu rozpuszczalnika otrzymuje się olej, z którego drogą destylacji w wysokiej próżni wyodrębnia się w temperaturze 76—80° pod ciśnieniem 0,02 mm Hg 5-(2'-aminoetylo)-2-chloropirydynę w postaci bezbarwnego oleju.

b) Roztwór 7,2 g 5-(2'-aminoetylo)-2-chloropirydyny w mieszaninie 40 ml izopropanolu i 40 ml wody mieszając zadaje się w temperaturze 20—35° kroplami 8,9 ml chloromrówczanu n-butyłowy. Mieszaninę reakcyjną miesza się nadal w ciągu 1 godziny w temperaturze pokojowej, odparowuje pod próżnią, a pozostałość zadaje się 30 ml wody. Mieszaninę tę ekstrahuje się 70 ml octanu etylowego, warstwę organiczną przemywa się wodą, suszy nad siarczanem sodowym, a rozpuszczalnik odparowuje się pod próżnią. Pozostałość stanowi surową 5-(2'-n-butoksykarbonyloaminoetylo)-2-chloropirydynę, którą w otrzymanej postaci stosuje się w dalszej reakcji.

c) Roztwór 38,4 g 5-hydroksymetylo-2-fenyllooksa-zolidyny w 300 ml 1,2-dwumetoksyetanu zadaje się w temperaturze 20—40° ostrożnie porcjami 6,1 g zawiesiny wodoru sodowego (55%), a po zaniku piany miesza się nadal w ciągu 1—2 godzin w temperaturze 40°. Następnie dodaje się 18,6 g 5-(2'-n-butoksykarbonyloamino-etylo)-2-chloropirydyny i tę mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 18 godzin w temperaturze 80°. Po odparowaniu rozpuszczalnika pod próżnią rozpuszcza się w eterze pozostałość po odparowaniu, przemywa wodą, roztwór eterowy suszy nad siarczanem magnezowym i odparowuje pod próżnią. Otrzymuje się surową 2-[2-fenyllooksa-zolidynylo-(5')]-metoksy-5-(2'-n-butoksykarbonyloaminoetylo)-pirydynę.

d) Roztwór 26,8 g 2-[2'-fenyllooksa-zolidynylo-(5')]-metoksy-5-(2'-n-butoksykarbonyloamino-etylo)-pirydyny w 100 ml etanolu zadaje się 60 ml 4n kwasu solnego i pozostawia w ciągu 2 godzin w temperaturze pokojowej. Rozpuszczalnik odparowuje się pod próżnią, pozostałość rozpuszcza się w 120 ml wody, a roztwór ten ekstrahuje się 120 ml eteru etylowego. Warstwę wodną oddziela się, alkalizuje w temperaturze 0° ługiem potasowym i ekstrahuje eterem. Po suszeniu warstwy eterowej nad siarczanem sodowym i odparowaniu rozpuszczalnika otrzymuje się surową 5-(2'-n-butoksykarbonyloamino-etylo)-2-(3'-amino-2'-hydroksypropoksy)-pirydynę.

Przykład III. Analogicznie postępując jak w przykładzie I lecz stosując 6,1 g surowej 5-(2'-metoksykarbonyloaminoetylo)-3-chloro-2-(3'-amino-2'-hydroksypropoksy)-pirydynę otrzymuje się 5-(2'-metoksykarbonyloaminoetylo)-3-chloro-2-(3'-izopropiloamino-2'-hydroksypropoksy)-pirydynę, która po przekrystalizowaniu z eteru etylowego wykazuje temperaturę topnienia 99—101°, a jej obojętny fumaran po przekrystalizowaniu z etanolu wykazuje temperaturę topnienia 179—180°.

Substrat wytwarza się np. sposobem omówionym niżej.

a) Surowy chlorek kwasu 5,6-dwuchloronikotynowego, który otrzymuje się z 279 g kwasu 2-hydroksypirydynokarboksylowego-5, redukuje się za pomocą 185 g borowodoru sodowego w 3,2 litra wody do 2,3-dwuchloro-5-hydroksymetylopirydyny o temperaturze topnienia 72—75°, analogicznie do metody podanej przez F. E. Ziegler'a i J. G. Sweetney'ego w I. Org. Chem. 34, 3545 (1969).

b) 2,3-dwuchloro-5-hydroksymetylopirydynę podaje się w znany sposób reakcji z chlorkiem tionylu, otrzymując 5-chlorometylo-2,3-dwuchloropirydynę, a tę bez dalszego oczyszczania wprowadza się w reakcję z cyjankiem sodowym [np. analogicznie do metody podanej przez L. A. Carlson'a i współpracowników w Acta Pharm. Suseica 9, 411 (1972)]. Tak otrzymany (5,6-dwuchloropirydyno-3)-acetonitryl po przekrystalizowaniu z eteru etylowego wykazuje temperaturę topnienia 72—75°.

c) 85,5 g (5,6-dwuchloropirydyno-3)-acetonitrylu w 200 ml metanolu redukuje się analogicznie jak w przykładzie IIa (za pomocą 18,5 g borowodoru sodowego w 65 ml stężonego ługu sodowego i 20 g niklu Raney'a). Z otrzymanego surowego produktu otrzymuje się 5-(2'-aminoetylo)-2,3-dwuchloropirydynę na drodze destylacji przez chłodnicę kulkową pod ciśnieniem 0,08 mm Hg na łaźni o temperaturze 95—115°.

d) Analogicznie jak w przykładzie IIb, z 7,46 g 5-(2'-aminoetylo)-2,3-dwuchloropirydyny i 5,4 ml chloromrówczanu etylowego otrzymuje się surową 5-(2'-metoksykarbonyloaminoetylo)-2,3-dwuchloropirydynę.

e) Analogicznie jak w przykładzie IIc, z 18,2 g 5-(2'-metoksykarbonyloaminoetylo)-2,3-dwuchloropirydyny otrzymuje się 2-[2'-fenyllooksa-zolidynylo-(5')]-metoksy-5-(2'-metoksykarbonyloaminoetylo)-3-chloropirydynę w postaci surowego produktu, który bez oczyszczania poddaje się dalszej reakcji.

f) Analogicznie jak w przykładzie IId, z 26,0 g 2-[2'-fenyllooksa-zolidynylo-(5')]-metoksy-5-(2'-metoksykarbonyloamino-etylo)-3-chloropirydyny otrzymuje się surową 5-(2'-metoksykarbonyloamino-etylo)-3-chloro-2-(3'-amino-2'-hydroksypropoksy)-pirydynę.

Przykład IV. Postępując analogicznie jak w przykładzie I:

a) z 41, g 2-(3'-amino-2'-hydroksypropoksy)-3-chloropirydyny otrzymuje się 2-(3'-izopropiloamino-2'-hydroksypropoksy)-3-chloropirydynę, która po przekrystalizowaniu z układu eter etylowy — eter naftowy wykazuje temperaturę topnienia 71—73° i której chlorowodorek (z układu metanol—aceton) wykazuje temperaturę topnienia 167—169°;

b) z 4,3 g 2-(3'-amino-2'-hydroksypropoksy-3-etoksypirydyny otrzymuje się 2-(3'-izopropylamino-2'-hydroksypropoksy)-3-etoksypirydynę, która przez chłodnicę kulkową destyluje w temperaturze 130—140° pod ciśnieniem 0,3 mm Hg i której obojętny fumaran po przekrystalizowaniu z butanonu wykazuje temperaturę topnienia 142—144°.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych 1-pirydyloksy-2-hydroksy-3-aminopropanu o wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub rodnik metylowy, R_2 oznacza niższy rodnik alkilowy o co najwyżej 7 atomach węgla, niższy rodnik fenyloalkilowy o co najwyżej 7 atomach węgla w niższym łańcuchu alkilowym ewentualnie podstawiony w pierścieniu fenyłowym niższą grupą alkilową o co najwyżej 7 atomach węgla, niższą grupą alkoksylową o co najwyżej 7 atomach węgla, grupą trójsfluorometylową lub atomem chlorowca, R_3 oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkanoiloaminoalkilową o co najwyżej 7 atomach węgla w niższej części

alkanoilowej i o co najwyżej 4 atomach węgla w łańcuchu alkilowym R_4 oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkilowy o co najwyżej 7 atomach węgla, niższą grupę alkoksylową o co najwyżej 7 atomach węgla lub atom chlorowca, pod warunkiem, że co najmniej jeden z symboli R_3 i R_4 ma inne znaczenie niż atom wodoru, lub ich soli, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2, w którym R' oznacza nienasycony rodnik odpowiadający grupie o wzorze 4, a R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenie, lub sól tego związku, poddaje się redukcji, otrzymany racemat ewentualnie rozszczepia się na enancjomery, otrzymaną sól ewentualnie przeprowadza się w wolny związek lub otrzymany wolny związek przeprowadza się w sól.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że redukcję prowadzi się za pomocą cyjanoborowodoru sodowego.

3. Sposób według zastrz. 1 albo 2, **znamienny tym**, że postępowanie prowadzi się w środowisku niższego alkanolu o co najwyżej 4 atomach węgla jako rozpuszczalnika.

4. Sposób według zastrz. 3, **znamienny tym**, że jako rozpuszczalnik stosuje się metanol.

