

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

64489

Patent dodatkowy
do patentu

Kl. 12 p, 1/01

Zgłoszono: 01.XII.1967 (P 123 857)

Pierwszeństwo: 02.XII.1966 Wielka
Brytania

MKP C 07 d, 31/20

Opublikowano: 15.I.1972

UKD

Współtwórcy wynalazku: Peter Doyle, Gilbert Joseph Stacey

Właściciel patentu: Imperial Chemical Industries Limited, Londyn (Wielka
Brytania)

Sposób wytwarzania kwasów karboksylowych pirydyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych kwasów karboksylowych pirydyny o właściwościach przeciwpalnych, przeciwbólowych i przeciwgorączkowych, zmniejszających stężenie fibrynogenu, cholesterolu lub trójglicerydów we krwi, o dużym znaczeniu w leczeniu lub profilaktyce chorób naczyń wieńcowych i miażdżycy.

Według wynalazku sposób wytwarzania nowych pochodnych karboksylowych pirydyny o ogólnym wzorze 1, w którym X oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy lub alkoksylowy o nie więcej niż 3 atomach węgla, atom chloru lub bromu, Y oznacza rodnik fenyłowy ewentualnie podstawiony nie więcej niż 2 atomami chlorowca, takimi jak atom fluoru, chloru lub bromu, R¹ i R² są takie same lub różne i oznaczają atom wodoru lub rodnik metylowy przy czym grupy o symbolu Y i wzorze CR¹R²CO₂H są przyłączone do nie sąsiadujących ze sobą atomów węgla pierścienia pirydyny, polega na tym, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym Y, X, R¹ i R² mają wyżej podane znaczenie, R³ oznacza rodnik cyjanowy, karbamoilowy, alkoksycarbonyłowy, aralkoksycarbonyłowy lub aryloksycarbonyłowy przy czym grupy o symbolu Y i wzorze CR¹R²R³ są przyłączone do nie sąsiadujących ze sobą atomów węgla pierścienia pirydyny, poddaje się hydrolizie lub w przypadku wytwarzania związku o ogólnym wzorze 1, w którym X, Y i R¹ mają wyżej podane znaczenie, R² oznacza atom wodoru przy czym grupy o sym-

2

bolu Y i wzorze CHR¹CO₂H są przyłączone do nie sąsiadujących ze sobą atomów węgla pierścienia pirydyny, związek o ogólnym wzorze 3, w którym X, Y i R¹ mają wyżej podane znaczenie, R⁴ oznacza rodnik cyjanowy lub grupę o wzorze CO₂R⁵, w którym R⁵ oznacza rodnik alkilowy o nie więcej niż 5 atomach węgla przy czym grupy o symbolu Y i wzorze CR¹R⁴CO₂R⁵ są przyłączone do nie sąsiadujących ze sobą atomów węgla pierścienia pirydyny, poddaje się reakcji z zasadą nieorganiczną lub kwasem nieorganicznym, w obecności wody i w podwyższonej temperaturze i otrzymany związek ewentualnie przeprowadza się w sól farmaceutycznie dopuszczalną.

Proces hydrolizy prowadzi się w obecności wody i ewentualnie przy udziale rozpuszczalnika organicznego, np. etanolu.

W przypadku stosowania jako produktu wyjściowego związku o ogólnym wzorze 2, w którym X, Y, R¹ i R² mają wyżej podane znaczenie a R³ oznacza rodnik cyjanowy lub karbamoilowy, odpowiednim czynnikiem hydrolitycznym jest zasada nieorganiczna, taka jak wodorotlenek metalu alkalicznego, np. wodorotlenek sodu lub potasu lub kwas nieorganiczny, np. kwas solny.

W przypadku gdy symbol R³ we wzorze 2 oznacza rodnik alkoksycarbonyłowy, aralkoksycarbonyłowy lub aryloksycarbonyłowy, jako czynnik hydrolityczny stosuje się wodorotlenek metalu alkalicznego, np. wodorotlenek sodu.

Jako zasadę nieorganiczną w reakcji ze związkiem o ogólnym wzorze 3, w którym X, Y, R¹, R⁴ i R⁵ mają wyżej podane znaczenie, stosuje się wodorotlenek metalu alkalicznego, natomiast w przypadku użycia do reakcji kwasu nieorganicznego stosuje się np. kwas solny, przy czym powyższe reakcje można również prowadzić w obecności nieorganicznych rozpuszczalników, np. metanolu.

Jako korzystne rodniki alkilowe i alkoksylowe oznaczone symbolem X, wymienia się rodniki metylowy i metoksylowy.

Wytwarzane sposobem według wynalazku, związki o wzorze 1, w których symbol Y oznacza rodnik fenyłowy zawierający 1 lub 2 podstawniki chlorowca takie jak fluor, chlor i brom, na ogół wykazują większą aktywność farmakologiczną od takich samych związków, lecz nie zawierających tych podstawników.

Jako korzystne rodniki o symbolu R³ wymienia się rodniki cyjanowy, karbamoilowy, alkoksylkarbonyłowy o nie więcej niż 6 atomach węgla, benzylksylkarbonyłowy i fenoksykarbonyłowy.

Jako korzystny rodnik o symbolu R⁵ wymienia się rodniki metylowy i etylowy.

Wszystkie produkty wyjściowe stosowane w sposobie według wynalazku wytwarza się znanymi sposobami.

Wynalazek objaśniają, nie ograniczając jego zakresu, niżej podane przykłady.

Przykład I. Mieszaninę 19 g 6-(4-chlorofenylo)-3-cyjanometylo-2-metylopirydyny, 22,4 g wodorotlenku sodowego i 220 ml mieszaniny etanolu z wodą w proporcji wagowej 7:3 ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin, po czym rozpuszczalniki odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszczono w 300 ml wody i roztwór przemyto 330 ml eteru, oddzieloną warstwę wodną doprowadzono do wartości pH = 4 za pomocą stężonego kwasu solnego i przesączono. Osad przekrystalizowano z octanu etylu, otrzymując kwas 6-(4-chlorofenylo)-2-metylopirydyno-3-octowy o temperaturze topnienia 180—182°C.

Przykład II. 0,15 g 6-(4-chlorofenylo)-pirydyno-2-octanu metylu rozpuszczono w mieszaninie 1 ml metanolu z 1 ml 1 N roztworu wodnego wodorotlenku sodu i mieszano w ciągu 20 godzin w temperaturze otoczenia, a następnie odparowano metanol. Roztwór wodny rozcieńczono 1 ml wody, oziębiono lodem i do mieszaniny wkroplono lodowaty kwas octowy, aż do całkowitego wytrącenia osadu. Krystaliczny osad odsączono, przemyto destylowaną wodą i wykrysztalizowano w temperaturze otoczenia lub niższej z mieszaniny acetonu z eterem naftowym o temperaturze wrzenia 60—80°C, otrzymując kwas 6-(4-chlorofenylo)-pirydyno-2-octowy o temperaturze topnienia 98—100°C (rozkład).

Przykład III. 6,05 g 5-(4-chlorofenylo)-3-cyjanometylo-2-metylopirydyny ogrzewano w ciągu 2 godzin pod chłodnicą zwrotną z 50 ml 10% roztworu wodorotlenku potasu w mieszaninie etanolu i wody w proporcji wagowej 2:1, po czym ochłodzono i do mieszaniny po reakcji dodano około 120 ml wody, a następnie oddestylowano

etanol pod zmniejszonym ciśnieniem. Wodny roztwór przemyto eterem, odbarwiono węglem aktywowanym, odsączono i przesącz doprowadzono do wartości pH = 6 przez dodanie kwasu octowego. Wytrącony kwas 5-(4-chlorofenylo)-2-metylopirydyno-3-octowy odsączono i przekrystalizowano z metanolu, otrzymując związek o temperaturze topnienia 207—209°C (rozkład).

Przykład IV. 3,5 g 3-(4-chlorofenylo)-2-metoksypirydylo-6-malonianu dwumetylu ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny z 35 ml 2 N roztworu w metanolu wodorotlenku potasu, po czym dodano około 50 ml wody i metanol oddestylowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostały roztwór wodny przemyto dwukrotnie eterem, odbarwiono węglem aktywowanym i po odsączeniu zakwaszono kwasem octowym w temperaturze poniżej 15°C. Wytrącony kwas 3-(4-chlorofenylo)-2-metoksypirydylo-6-octowy ulegał rozkładowi w temperaturze 97—98°C.

Otrzymany kwas przeprowadzono w sól sodową przez dokładną neutralizację kwaśnym węglanem sodu w środowisku wodnym, po czym wodny roztwór odbarwiono węglem aktywowanym, odsączono i odparowano do suchości. Sól nieoczyszczoną rozpuszczono w małej ilości etanolu, odsączono i rozcieńczono ostrożnie suchym eterem dla wytrącenia octanu 3-(4-chlorofenylo)-2-metoksypirydylo-6-sodu, otrzymując sól o temperaturze topnienia 236—238°C (rozkład).

Przykład V. W sposób jak opisano w przykładzie IV, lecz stosując 5-(4-chlorofenylo)-pirydyno-2-malonian dwumetylu zamiast 3-(4-chlorofenylo)-2-metoksypirydylo-6-malonianu dwumetylu, otrzymano półwodzian kwasu 5-(4-chlorofenylo)-pirydyno-2-octowego o temperaturze topnienia 102—103°C (rozkład). Otrzymany kwas przeprowadzono w sól sodową, którą oczyszczono przez wytrącenie z roztworu w metanolu za pomocą eteru. Otrzymana sól sodowa ulega rozkładowi w temperaturze topnienia 260—262°C.

Przykład VI. W sposób jak opisano w przykładzie IV, lecz stosując α -[5-(4-chlorofenylo)-pirydyno-2]- α -metylomalonian dwumetylu zamiast 3-(4-chlorofenylo)-2-metoksypirydylo-6-malonianu dwumetylu, otrzymano sól sodową kwasu α -[5-(4-chlorofenylo)-pirydyno-2]-propionowego, którą oczyszczono przez wytrącenie z roztworu w metanolu za pomocą eteru, otrzymując sól o temperaturze topnienia około 300°C (rozkład).

W sposób jak wyżej opisano, lecz stosując jako substancję wyjściową α -[3-(4-chlorofenylo)-2-metoksypirydylo-6]- α -metylomalonian dwumetylu, otrzymano sól sodową kwasu α -[3-(4-chlorofenylo)-2-metoksypirydylo]-propionowego o temperaturze topnienia 276—277°C (rozkład).

Przykład VII. 4,0 g 6-(4-bromofenylo)-3-cyjanometylo-2-metylopirydyny i 40 ml 5 N roztworu kwasu solnego ogrzewano w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin, po czym po ochłodzeniu osad odsączono i poddano ekstrakcji 2 N wodorotlenkiem potasu. Wyciąg alkaliczny zakwaszono kwasem solnym do wartości pH = 4 i wytrącony osad odsączono i przemyto wodą. Przez krystalizację z octanu etylu otrzymano kwas

6-(4-bromofenylo)-2-metylopirydylo-3-octowy o temperaturze topnienia 188—189°C (rozkład).

W sposób jak wyżej opisano lecz stosując 3-cyjanometylo-6 (2,4-dwuchlorofenylo)-2-metylopirydynę zamiast 6-(4-bromofenylo)-3-cyjanometylo-2-metylopirydydy, otrzymano kwas 6-(2,4-dwuchlorofenylo)-2-metylopirydylo-3-octowy, który po krystalizacji z octanu etylu miał temperaturę topnienia 192—193°C (rozkład).

6-(4-bromofenylo)-3-cyjanometylo-2-metylopirydynę o temperaturze topnienia 115—118°C po krystalizacji z czterochloru węgla, użytą jako substancję wyjściową otrzymano w sposób następujący.

Mieszaninę 17,3 g 6-(4-bromofenylo)-3-chlorometylo-2-metylopirydydy i 4,55 g cyjanku potasu w 60 ml 2-etoksyetanolu i 30 ml wody ogrzewano w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin, po czym masę poreakcyjną ochłodzono i dodano 100 ml wody w celu całkowitego wytrącenia osadu. Osad odsączono, przemyto wodą i ponownie rozpuszczono w 150 ml benzenu. Benzenowy roztwór wysuszono siarczanem sodu i po odbarwieniu węglem aktywowanym benzen odparowano. Po krystalizacji z czterochloru węgla otrzymano 6-(4-bromofenylo)-3-cyjanometylo-2-metylopirydynę o temperaturze topnienia 115—118°C.

W taki sam sposób z odpowiedniego związku chlorometylowego otrzymano 3-cyjanometylo-6-(2,4-dwuchlorofenylo)-2-metylopirydynę, która po krystalizacji z eteru naftowego o temperaturze wrzenia 80—100°C, miała temperaturę topnienia 104—106°C.

Stosując wyżej opisane sposoby otrzymano następujące nowe związki:

6-/2,4-dwuchlorofenylo/-2-metylopirydylo-3-karboksyłan etylu o temperaturze topnienia 73—74°C, krystalizowany z mieszaniny etanolu z wodą;

6-/4-bromofenylo/-3-hydroksymetylo-2-metylopirydynę o temperaturze topnienia 130—131°C, krystalizowaną z czterochloru węgla;

6-/2,4-dwuchlorofenylo/-3-hydroksymetylo-2-metylopirydynę o temperaturze topnienia 114—115°C, krystalizowaną z czterochloru węgla;

6-/4-bromofenylo/-3-chlorometylo-2-metylopirydynę o temperaturze topnienia 99—100°C, krystalizowaną z cykloheksanu;

3-chlorometylo-6-/2,4-dwuchlorofenylo/-2-metylopirydynę o temperaturze topnienia 86—87°C, krystalizowaną z eteru naftowego o temperaturze wrzenia 60—80°C.

Przykład VIII. Roztwór 0,75 g 2-/4-chlorofenylo/-5-cyjanometylopirydydy w 15 ml 5 N kwasu solnego ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin, oziębiono lodem i doprowadzono do wartości pH = 9—10 za pomocą 18 N roztworu wodnego wodorotlenku sodu, po czym przemyto dwukrotnie eterem, a następnie zakwaszono lodowatym kwasem octowym do wartości pH = 4—5. Wytrącony osad krystaliczny odsączono, przemyto wodą destylowaną i wysuszono pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując kwas 2-/4-chlorofenylo/-pirydylo-5-octowy, który po przekrystalizowaniu z izopropanolu miał temperaturę topnienia 158—160°C.

Przykład IX. Roztwór 2,8 g 4-p-chlorofenylo-2-cyjanometylopirydydy w 55 ml 5 N kwasu solnego ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6 godzin, po czym ochłodzono lodem i zalkalizowano 18 N roztworem wodnym wodorotlenku sodu. Roztwór przemyto dwukrotnie eterem i po ochłodzeniu do temperatury 0—5°C zakwaszono lodowatym kwasem octowym. Wytrącony osad odsączono, przemyto wodą i wysuszono pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymany kwas 4-/4-chlorofenylo/-pirydylo-2-octowy o temperaturze topnienia 101—103°C przeprowadzono w sól sodową przez dodanie do roztworu 0,51 g dwuwęglanu sodu rozpuszczonego w 20 ml wody. Po odparowaniu wody, pozostałość, stanowiąca uwodnioną sól sodową kwasu 4-/4-chlorofenylo/-pirydylo-2-octowego, zestaliła się w temperaturze pokojowej po upływie 1 godziny.

Przykład X. Roztwór 1,2 g α -metylo- α -[4-/4-chlorofenylo/-6-metoksypirydylo-2-]-malonianu dwumetylu w 12 ml 2 N roztworu wodorotlenku sodu w metanolu ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny, a następnie zateżono pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszczono w 12 ml wody i doprowadzono do wartości pH = 5 za pomocą lodowatego kwasu octowego, po czym wyekstrahowano octanem etylu. Warstwę organiczną wysuszono i odparowano rozpuszczalnik, po czym pozostałość szybko roz tarto z lekką benzyną o temperaturze wrzenia 40—60°C i odsączono, otrzymując kwas α -[4-/4-chlorofenylo/-6-metoksypirydylo-2-]-propionowy o temperaturze topnienia 84—87°C (rozkład).

Przykład XI. W sposób jak opisano w przykładzie X α -[6-bromo-4-p-chlorofenylo]pirydylo-2-/malonian dwumetylu poddano hydrolizie w roztworze metanolem wodorotlenku sodu, otrzymując kwas 6-bromo-4-/4-chlorofenylo/-pirydylo-2-octowy o temperaturze topnienia 142—143°C (rozkład), krystalizowany z mieszaniny acetonu z lekką benzyną o temperaturze wrzenia 40—60°C. Oczyszczoną uwodnioną sól sodową otrzymano przez dodanie porcjami 2,264 g powyższego kwasu, energicznie mieszając, do roztworu 0,584 g kwaśnego węglanu sodu w 20 ml wody, a następnie odparowanie wody pod zmniejszonym ciśnieniem i krystalizację z mieszaniny acetonu z wodą.

Przykład XII. Roztwór 6 g α -[2-/4-chlorofenylo/-6-metylopirydylo-5-]- α -cyjanopropionianu metylu w 60 ml 5 N kwasu solnego ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6 godzin. Roztwór po ochłodzeniu zalkalizowano roztworem wodnym wodorotlenku sodu, przemyto dwukrotnie eterem i zakwaszono lodowatym kwasem octowym. Wytrącony kwas odsączono, przemyto wodą destylowaną i wysuszono pod zmniejszonym ciśnieniem. Po przekrystalizowaniu osadu z benzenu otrzymano kwas α -[6-/4-chlorofenylo/-2-metylopirydylo-3-]-propionowy w postaci wydłużonych pryzm. Otrzymany kwas ogrzewany w ciągu 4 godzin w temperaturze 110°C utracił benzen krystalizacyjny i miał temperaturę topnienia 164—166°C.

Przykład XIII. 7,05 g 2-/4-chlorofenylo/-4-cyjanometylopirydydy rozpuszczono na gorąco w

70 ml 5 N kwasu solnego i ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4,5 godziny, a następnie ochłodzono i doprowadzono roztwór do wartości $\text{pH} = 10-11$ za pomocą 18 N roztworu wodnego wodorotlenku sodu. Otrzymany roztwór wypłukano 50 ml eteru i zakwaszono do wartości $\text{pH} = 4$ za pomocą lodowatego kwasu octowego, po czym wytrącony biały osad odsączono i po przemyciu wodą destylowaną wysuszone. 0,1 g wysuszonego osadu rozpuszczono w 0,5 ml acetonu, przesączono i do przesączu dodano 2,5 ml eteru naftowego o temperaturze wrzenia $60-80^\circ\text{C}$, po czym oziębiono do temperatury -20°C . Po odsączeniu wytrąconego osadu otrzymano kwas 2-/4-chlorofenylo-/pirydylo-4-octowy o temperaturze topnienia $100-102^\circ\text{C}$ (rozkład). Jednowodną sól sodową kwasu otrzymano przez dodanie porcjami 4,08 g powyższego kwasu, energicznie mieszając, do roztworu 1,374 g kwaśnego węglanu sodu w 40 ml wody i odparowanie wody pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymana jednowodna sól sodowa kwasu 2-/4-chlorofenylo-/pirydylo-4-octowego, krystalizowana z acetonu z wodą miała temperaturę topnienia powyżej 300°C . (rozkład).

Przykład XIV. 1,4 g 2-/4-chlorofenylo-/4-/α-cyanoizopropilo-/pirydydy poddano hydrolizie w środowisku 5 N kwasu solnego w sposób jak opisano w przykładzie XIII, otrzymując kwas α-[2-/4-chlorofenylo-/pirydydylo-4]-izomasłowy.

Próbkę otrzymanego kwasu w ilości 0,58 g dodano powoli, w ciągu 10 minut do 50 ml roztworu dwuazometanu w eterze, stale mieszając i oziębiając lodem. Po zaprzestaniu wydzielania się azotu oddestylowano rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując α-[2-/4-chlorofenylo-/pirydydylo-4]-izomaślan metylu o temperaturze topnienia $71-72^\circ\text{C}$, po krystalizacji z lekkiej benzyny o temperaturze wrzenia $40-60^\circ\text{C}$.

Przykład XV. 1,42 g α-[2-/4-chlorofenylo-/pirydydylo-4]-α-cyjanopropionianu metylu poddano hydrolizie 5 N kwasem solnym w sposób jak opisano w przykładzie XII, po czym produkt hydrolizy przeprowadzono w sól sodową za pomocą dwuwęglanu sodu, otrzymując po krystalizacji z izopropanolu sól sodową kwasu α-[2-/4-chlorofenylo-/pirydydylo-4]-propionowego.

Przykład XVI. 2,09 g kwasu 6-/4-chlorofenylo-/2-metylopirydydylo-3-octowego dodano do roztworu 0,67 g kwaśnego węglanu sodu w 30 ml wody i mieszano w temperaturze 40°C aż do całkowitego rozpuszczenia. Po sklarowaniu przez odsączenie, do przesączu dodano, stale mieszając, roztwór 0,85 g azotanu glinu, krystalicznego, w 7 ml wody i mieszano jeszcze 1 godzinę w temperaturze otoczenia.

Wytrącony osad odsączono, przemyciu wodą i wysuszone nad pięciotlenkiem fosforu pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 6-/4-chlorofenylo-/2-metylopirydydylo-3-octan glinu o temperaturze topnienia $295-297^\circ\text{C}$ (rozkład).

Sposób wytwarzania kwasów karboksylowych pirydydy o ogólnym wzorze 1, w którym X oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy lub alkoksylowy o nie więcej niż 3 atomach węgla, atom chloru lub bromu, Y oznacza rodnik fenyłowy ewentualnie podstawiony nie więcej niż 2 atomami chlorowca, takiego jak fluor, chlor lub brom, R^1 i R^2 są takie same lub różne i oznaczają atom wodoru lub rodnik metylowy przy czym grupy o symbolu Y i wzorze $\text{CR}^1\text{R}^2\text{CO}_2\text{H}$ są przyłączone do nie sąsiadujących ze sobą atomów węgla pierścienia pirydydy, **znamienny tym**, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym X, Y, R^1 i R^2 mają wyżej podane znaczenie, R^3 oznacza rodnik cyjanowy, karbamoilowy, alkoksylkarbonyłowy, aralkoksykarbonyłowy lub aryloksylkarbonyłowy przy czym grupy o symbolu Y i wzorze $\text{CR}^1\text{R}^2\text{R}^3$ są przyłączone do nie sąsiadujących ze sobą atomów węgla pierścienia pirydydy, poddaje się hydrolizie lub w przypadku wytwarzania związku o ogólnym wzorze 1, w którym X, Y i R^1 mają wyżej podane znaczenie, R^2 oznacza atom wodoru przy czym grupy o symbolu Y i wzorze $\text{CHR}^1\text{CO}_2\text{H}$ są przyłączone do nie sąsiadujących ze sobą atomów węgla pierścienia pirydydy, związek o ogólnym wzorze 3, w którym X, Y i R^1 mają wyżej podane znaczenie, R^4 oznacza rodnik cyjanowy lub grupę o wzorze CO_2R^5 , w którym R^5 oznacza rodnik alkilowy o nie więcej niż 5 atomach węgla przy czym grupy o symbolu Y i wzorze $\text{CR}^1\text{R}^4\text{CO}_2\text{R}^5$ są przyłączone do nie sąsiadujących ze sobą atomów węgla pierścienia pirydydy, poddaje się reakcji z zasadą nieorganiczną lub kwasem nieorganicznym, w obecności wody i w podwyższonej temperaturze i otrzymany związek ewentualnie przeprowadza się w sól farmaceutycznie dopuszczalną.

