



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 19.02.74 (P. 184286)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 02.05.75

Opis patentowy opublikowano: 29.02.1980

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 R₁ oznacza atom wodoru lub rodnik metylowy, R₂ oznacza niższy rodnik alkilowy o co najwyżej 7 atomach węgla lub niższy rodnik fenyloalkilowy o co najwyżej 7 atomach węgla w niższym łańcuchu alkilowym, ewentualnie podstawiony niższą grupą alkilową lub alkoksylową o co najwyżej 7 atomach węgla, grupą trójfluorometylową lub atomem chlorowca, R₃ oznacza grupę alkoksykarbonyloaminową lub alkanoloaminową o co najwyżej 7 atomach węgla albo grupę alkoksykarbonyloaminoalkilową lub alkanoloaminoalkilową o co najwyżej 7 atomach węgla w łańcuchu alkoksylowym lub alkanolowym i o co najwyżej 4 atomach węgla w łańcuchu alkilowym, a R₄ oznacza atom wodoru lub chlorowca, lub ich soli, zwłaszcza dopuszczalnych farmakologicznie soli addycyjnych z kwasami.

Nowe związki wykazują cenne właściwości farmakologiczne. Ich 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 wyizolowanym sercu świnki morskiej i złuznienie izoproterenolowe w wyizolowanej tchawicy świnki morskiej przy stężeniu 0,001–3 μ g/ml, działanie powstrzymujące izoproterenolowy częstoskurcz i roz-

2

szerzenie naczyń u uśpionego kota przy dożylnym podaniu 0,01–30 mg/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 powodują blokady β -receptorów w naczyniach względnie w tchawicy. Część tych związków wykazuje jako dodatkową właściwość tak zwaną „Intrinsic sympathomimetic activity (ISA)”, to znaczy związki te powodują obok β -blokady (działanie główne) częściową β -stymulację. Substancje blokujące β -receptory można stosować np. 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 jeszcze oczekiwać blokady β -receptorów w innych organach. Nieznaczne więc jest ryzyko wywołania niepożądanych działań ubocznych, na przykład skurczu oskrzeli. W przeciwieństwie do preparatów kardioselektywnych, nie kardioselektywne 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 tabelicy 1 badano in vitro pod względem ich blokującego działania na sercowe receptory- β . W trzeciej kolumnie tabelicy 1 podano interpolowane stężenia w $\mu\text{g/ml}$, które w wyizolowanym sercu świnki morskiej według metody Langendorffa powodują 50% zahamowanie częstoskurczowego oddziaływania 0,005 $\mu\text{g/ml}$ dawki siarczianu DL-izoproterenolu (EC_{50}).

Tabela 1

Lp	Nazwa substancji czynnej	EC_{50}
1	fumaran 3-chloro-2-(3'-izopropioloamino-2'-hydroksypropoksy)-5-(2'-metoksykarbonyloaminoetylo)-pirydyny	0,057
2	$\frac{1}{2}$ -fumaran 5-(2'-n-butoksykarbonyloaminoetylo)-2-(3'-izopropioloamino-2'-hydroksypropoksy)-pirydyny	0,075
3	fumaran 5-(2'-etoksykarbonyloaminoetylo)-3-chloro-2-(3'-izopropioloamino-2'-hydroksypropoksy)-pirydyny	0,03
4	$\frac{1}{2}$ -fumaran 2-(3'-izopropioloamino-2'-hydroksypropoksy)-5-(2'-metoksykarbonyloaminoetylo)-pirydyny	0,6
5	2-(2'-hydroksy-3'-izopropioloamino-propoksy)-5-(n-butoksykarbonyloaminometylo)-pirydyna	0,4
6	$\frac{1}{2}$ -fumaran 1-izopropioloamino-3-(pirydynyl-4-oksy)-propanol-2 [znany z J. Med. Chem. 15, 1321-1324 (1972)]	0,9

Z podanej tabelicy 1 wynika, że zbadane, wytworzone sposobem według wynalazku nowe związki nr 1-5 są ze względu na stężenie skutecznego zahamowania EC_{50} do około 64-krotnie silniej działające niż znany, porównawczy związek pirydynowy nr 6 o strukturze zbliżonej do nowych substratów o wzorze 2.

Dalsze właściwości farmakologiczne kilku nowych związków o wzorze 1 zestawiono w podanej niżej tabelicy 2.

Tabela 2

Związek z przykładu	Działanie blokujące β -receptory sercowe in vitro 1)	Działanie blokujące β -receptory sercowe in vivo 2)		
		A	B	$C = \frac{B}{A}$
II	1	1,5	10	7
III	0,6	2,3	średnio 30	>13
IV	0,075	0,5	średnio 3	>6
V	0,057	0,16	8,5	53
VI	1,3			
VII	0,4	1,2	średnio 3	>3
VIII	0,03	0,24	>3	>13

Legenda tabelicy 2: 1) Działanie blokujące β -receptory sercowe in vitro: podane są (interpolowane) stężenia preparatów w $\mu\text{g/ml}$, które w wyizolowanym sercu świnki morskiej powodują według metody Langendorffa 50% powstrzymanie częstoskurczowego działania dawki 0,005 $\mu\text{g/ml}$ siarczianu DL-izoproterenolu;

2) Działanie blokujące β -receptory sercowe i naczyniowe in vivo:

A. podane są (interpolowane) dawki preparatu w mg/kg i.v., które u uśpionego (pentobarbitaliem) kota po upływie 5 minut od wstrzyknięcia powodują 50% powstrzymanie częstoskurczowego działania dawki 0,5 $\mu\text{g/kg}$ i.v. siarczianu DL-izoproterenolu;

B. podane są (interpolowane) dawki preparatu w mg/kg i.v., które u uśpionego (pentobarbitaliem) kota po upływie 5 minut od wstrzyknięcia powodują 50% powstrzymanie rozszerzającego naczynia (obniżenie ciśnienia perfuzyjnego kończyn tylnych przepływanych stałą objętością krwi) działania dawki 0,5 $\mu\text{g/kg}$ i.v. siarczianu DL-izoproterenolu;

C. Iloraz $C = \frac{B}{A}$ wskazuje, czy w przypadku badanego preparatu chodzi o kardioselektywną substancję β -blokującą (korzystne blokowanie β -receptorów sercowych w porównaniu z β -receptorami naczyniowymi), czy też nie. I tak $C < 1$ oznacza naczyniowoselektywną β -blokade; $C = 1-5$ oznacza nieselektywną β -blokade, a $C > 5$ oznacza kardioselektywną β -blokade, przy czym stopień selektywności jest tym większy, im wyższa jest liczba.

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_1 oznacza pierwszorzędową grupę aminową lub pierwszorzędową grupę aminoalkilową o co najwyżej 4 atomach węgla, a R_2 , R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z chloromrówczanem alkilowym o co najwyżej 6 atomach węgla w łańcuchu alkilowym, albo z kwasem alkanokarboksylowym o co najwyżej 7 atomach węgla, albo z jego reaktywną pochodną.

Jako chloromrówczan alkilowy stosuje się np. chloromrówczan metylowy lub etylowy, który poddaje się reakcji w rozpuszczalniku odpowiednim do powyższego celu. Jako odpowiedni rozpuszczalnik stosuje się np. mieszaninę izopropanol-woda. Do niższych kwasów alkanokarboksylowych zalicza się zwłaszcza kwas octowy, nadto stosuje się kwas propionowy, n-masłowy i walerianowy.

Reakcję z niższym kwasem alkanokarboksylowym, w szczególności z kwasem octowym, przeprowadza się celowo za pomocą jego reaktywnej pochodnej, np. za pomocą halogenku, takiego jak chlorek acetylu lub za pomocą bezwodnika, takiego jak bezwodnik octowy, lub za pomocą mieszanych bezwodników, takich jak bezwodnik octowomrówkowy. Reakcja z halogenkiem zachodzi w znany sposób. Reakcję z bezwodnikiem, takim jak bezwodnik octowy, prowadzi się w środowisku obojętnego rozpuszczalnika, takiego jak dwuchlorometan. Grupa o wzorze $(R_1-)(R_2-)(CH_3)-C-$ stanowi korzystnie rodnik izopropylowy lub III-rz.-butylowy. Ja-

ko atom chlorowca występuje atom fluoru, bromu, a szczególnie chloru.

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 o zastosowaniu leczniczym. Jako kwasy stosuje się więc na przykład kwasy chlorowcowodorowe, kwasy siarkowe, kwasy fosforowe, kwas azotowy, kwas nadchlorowy, alifatyczne, alicykliczne, aromatyczne lub heterocykliczne kwasy karboksylowe lub sulfonowe, także jak kwas mrówkowy, octowy, propionowy, bursztynowy, glikolowy, mlekowy, jabłkowy, winowy, cytrynowy, askorbinowy, maleinowy, fumarowy lub pirogronowy, ponadto kwas fenylloctowy, benzoesowy, antranilowy, n-hydroksybenzoesowy, salicylowy, embonowy, metanosulfonowy, etanosulfonowy, hydroksyetanosulfonowy, etylenosulfonowy, chlorowcobenzenosulfonowy, toluenosulfonowy, naftalenosulfonowy, sulfanilowy 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 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 rozdzielanie otrzymanych w ten sposób soli, na przykład na podstawie ich różnej rozpuszczalności, rozdzielić na diastereomery, z których można uwol-

nić enancjomery przez działanie odpowiednich środków. Jako optycznie czynne kwasy stosuje się zwłaszcza postacie D i L takich kwasów, jak kwas winowy, kwas dwu-o-tolulowinowy, kwas jabłkowy, kwas migdałowy, kwas kamforosulfonowy, kwas glutaminowy, kwas asparaginowy lub kwas chinowy. Korzystnie wyodrębnia się bardziej czynny sposób obydwa 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 można otrzymać w znany sposób. I tak np. związek o wzorze 2, w którym R_1 oznacza grupę aminową, można otrzymywać na drodze redukcji odpowiedniego nitrozwiązku za pomocą niklu Raney'a w metanolu jako rozpuszczalniku. Związek o wzorze 2, w którym R_1 oznacza grupę aminometylową, jest dostępny na tej samej drodze z odpowiedniego cyjanozwiązku, przy czym redukcję przeprowadza się w obecności amoniaku. Substancje wyjściowe mogą występować również w postaci enancjomerów.

Nowe związki można stosować jako leki, np. w postaci preparatów farmaceutycznych, które zawierają te związki lub ich sole w mieszaninie np. 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, cholesterol 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 wytwarzają 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 podano w stopniach Celsjusza.

Przykład I. 12,5 g 2-(3'-izopropylamino-2'-hydroksy-propoksy)-5-cyjano-pirydyny rozpuszcza się w 100 ml metanolu, zadaje 5–7 g amoniaku i uwodornia w obecności 3 g niklu Raney'a w temperaturze 70–80°, pod początkowym ciśnieniem 40 barów wodoru aż do ustania wchłaniania wodoru. Katalizator odsąca się, roztwór odparowuje się i pozostałość destyluje w naczyniu z chłodnicą kulkową w temperaturze 140° pod ciśnieniem 0,01 mm Hg. Otrzymuje się 5-aminometylo-2-(3'-izopropylamino-2'-hydroksy-propoksy)-pirydynę w postaci jasno żółtego oleju.

Przykład II. 28,7 g 2-(3'-izopropylamino-2'-hydroksy-propoksy)-5-nitro-pirydyny rozpuszcza się w 300 ml metanolu i uwodornia w obecności 3 g niklu Raney'a, w temperaturze pokojowej, pod ciśnieniem atmosferycznym aż do wchłonięcia teoretycznej ilości wodoru. Katalizator odsąca się w atmosferze azotu i przesącza odparowuje się. Otrzymaną surową 5-amino-2-(3'-izopropylamino-2'-hydroksy-propoksy)-pirydynę rozpuszcza się w 150 ml dwuchlorometanu i zadaje kroplami podczas mieszania 14,3 ml bezwodnika octowego, przy tym roztwór ogrzewa się do orosienia. Po wkropleniu bezwodnika mieszaninę reakcyjną miesza się jeszcze przez 20—30 minut. Po wytrząsaniu roztworu z 90 ml 2n roztworem węglanu sodu fazę organiczną ekstrahuje się 200 ml w sumie kwasu solnego, kwaśny, wodny ekstrakt traktuje węglem aktywnym (około 10 g) i odparowuje w próżni. Otrzymany ciemny olej rozpuszcza się w możliwie najmniejszej potrzebnej ilości wody i alkalizuje stężonym ługiem sodowym. Surową zasadę wyodrębnia się przez ekstrakcję dwuchlorometanem. Z butanonu krystalizuje 5-acetamido-2-(3'-izopropylamino-2'-hydroksy-propoksy)-pirydyna, o temperaturze topnienia 138—141°. Utworzony chlorowodorek topnieje w temperaturze 204—206° (z metanolu—acetonu).

Przykład III. 12,4 g 5-(2'-aminoetylo)-2-3'-izopropylamino-2'-hydroksy-propoksy)-pirydyny, rozpuszczonej w mieszaninie 45 ml izopropanolu i 45 ml wody, zadaje się podczas mieszania, w temperaturze 20—35°, kroplami 3,5 g estru metylowego kwasu chloromrówkowego, przy czym w razie potrzeby chłodzi wodą z lodem. Mieszaninę reakcyjną miesza się jeszcze przez 1 godzinę w temperaturze pokojowej, odparowuje w próżni i pozostałość po odparowaniu rozpuszcza w około 30 ml wody. Roztwór ekstrahuje się 20 ml octanu etylu i kwaśną, wodną fazę alkalizuje stężonym ługiem sodowym. Wytrącony olej ekstrahuje się dwuchlorometanem. Po wysuszeniu roztworu nad siarczanem magnezu i odparowaniu rozpuszczalnika otrzymuje się 2-(3'-izopropylamino-2'-hydroksy-propoksy)-5-(2'-metoksykarbonyloaminoetylo)-pirydynę, która po przekrystalizowaniu z małej ilości butanonu topnieje w temperaturze 97—99°.

Przykład IV. Stosując 8,9 ml estru n-butyloвого kwasu chloromrówkowego zamiast 5,4 ml estru metylowego kwasu chloromrówkowego, analogicznie jak w przykładzie III otrzymuje się 5-(2'-n-butoksykarbonyloaminoetylo)-2-(3'-izopropylamino-2'-hydroksy-propoksy)-pirydynę, która po przekrystalizowaniu z butanonu topnieje w temperaturze 93—95° i tworzy obojętny fumaran o temperaturze topnienia 145—147°.

Przykład V. Analogicznie jak w przykładzie III, lecz stosując 14,1 g 5-(2'-aminoetylo)-3-chloro-2-(3'-izopropylamino-2'-hydroksy-propoksy)-pirydyny zamiast 5-(2'-aminoetylo)-2-(3'-izopropylamino-2'-hydroksy-propoksy)-pirydyny otrzymuje się 3-chloro-2-(3'-izopropylamino-2'-hydroksy-propoksy)-5-(2'-metoksykarbonyloaminoetylo)-pirydynę, o temperaturze topnienia 99—101° (z eteru). Utworzony obojętny fumaran topnieje w temperaturze 197—180° (z etanolu).

Produkt wyjściowy wytwarza się w następujący sposób:

a) Surowy chlorek kwasu 5,6-dwuchloronikotynowego, otrzymany z 279 g kwasu 2-hydroksy-5-pirydynokarboksylowego, redukuje się 185 g z borowodorku sodu w 3,2 litra wody (F. E. Ziegler i J. G. Sweeny, J. Org. Chem. **34**, 3545 (1969)) do 2,3-dwuchloro-5-hydroksymetylo-pirydyny, o temperaturze topnienia 72—75°.

b) 2,3-dwuchloro-5-hydroksymetylo-pirydynę wprowadza się w reakcję w znany sposób z chlorkiem tionylu, otrzymaną 5-chlorometylo-2,3-dwuchloro-pirydynę bez dalszego oczyszczania poddaje się reakcji z cyjankiem sodowym (analogicznie jak u L. A. Carlsona i in. Acta Pharm. Suecica **9**, 411 (1972)). Otrzymany 5,6-dwuchloro-pirydino-3-acetonitryl topnieje po przekrystalizowaniu z eteru w temperaturze 72—75°.

c) 85,5 g (5,6-dwuchloro-3-pirydino)-acetonitrylu w 200 ml metanolu redukuje się 18,5 g borowodorku sodu w 65 ml stężonego ługu sodowego i w obecności 20 g niklu Raneya. Z tak otrzymanego surowego produktu uzyskuje się 5-(2'-aminoetylo)-2,3-dwuchloropirydynę przez destylację w naczyniu z deflegmatorem kulkowym, w temperaturze łaźni 95—115°/0,08 mm Hg.

d) 44 g 5-(2'-aminoetylo) 2,3-dwuchloro-pirydyny i 55 g 5-hydroksymetylo-3-izopropyl-2-fenyl-oksazolidyny, rozpuszczonych w 500 ml 1,2-dwumetoksyetanu zadaje się podczas oziębiania lodem w temperaturze 0—10° porcjami 55% zawiesiny 12 g wodoru sodowego. Następnie mieszaninę reakcyjną miesza się przez 2 godziny w temperaturze pokojowej i przez 16 godzin w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Przeróbka daje surową 5-(2'-aminoetylo)-3-chloro-2-[3'-izopropylamino-2'-fenyl-oksazolidynylo)-5']-metoksy-pirydynę, którą bez dalszego oczyszczania hydrolizuje się do 5-(2'-aminoetylo)-3-chloro-2-(3'-izopropylamino-2'-hydroksy-propoksy)-pirydyny, o temperaturze wrzenia 165—185°/0,06 mm Hg.

Przykład VI. 6 g 5-aminometylo-2-(2'-hydroksy-3'-izopropylaminopropoksy)-pirydyny rozpuszcza się w 25 ml izopropanolu i 25 ml wody i analogicznie jak w przykładzie III poddaje reakcji z 2,3 ml estru metylowego kwasu chloromrówkowego i przerabia dalej. Otrzymuje się 2-(2'-hydroksy-3'-izopropylamino-propoksy)-5-metoksykarbonyloaminoetylo-pirydynę o temperaturze topnienia 96—97° (z eteru). Obojętny fumaran topnieje w temperaturze 138—140°.

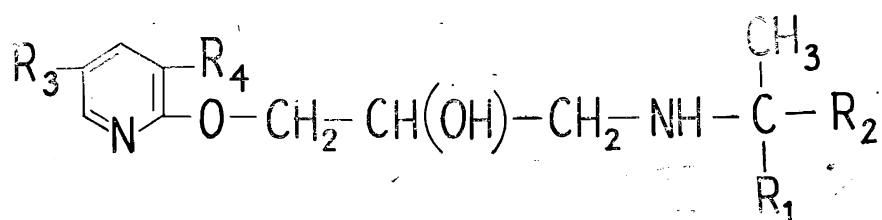
Przykład VII. Analogicznie jak w przykładzie VI otrzymuje się stosując 3,7 ml estru n-butyloвого kwasu chloromrówkowego zamiast eteru metylowego, 2-(2'-hydroksy-3'-izopropylamino-propoksy)-5-(n-butoksykarbonyloaminoetylo)-pirydynę, o temperaturze topnienia 85—87° (spiekanie od 79°), po przekrystalizowaniu z układu dwuchlorometan—eter.

Przykład VIII. 5,3 g 5-(2'-aminoetylo)-3-chloro-2-(3'-izopropylamino-2'-hydroksy-propoksy)-pirydyny wprowadza się w reakcję analogicznie jak w przykładzie III z 2,2 g estru etylowego kwasu chloromrówkowego w mieszaninie 25 ml izopropanolu i 25 ml wody i otrzymuje po przekrystalizowa-

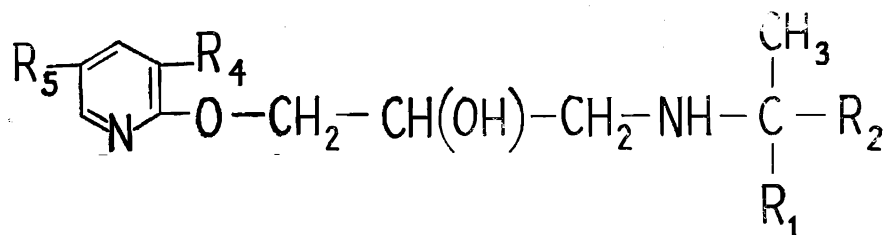
Zastrzeżenia patentowe

6. Sposób według zastrz. 1 albo 2 albo 3 albo 4, **znamienny tym**, że 5-(2'-aminoetylo)-3-chloro-2-(3'-izopropylamino-2'-hydroksypropoksy)-pirydyne

12. Sposób według zastrz. 10, **znamienny tym**, że jako rozpuszczalnik stosuje się mieszaninę izopropanol-woda.



Wzór 1



Wzór 2