



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 47192

Kl. 12 p, 1/01
Kl. internat. C 07 d

Imperial Chemical Industries Limited *)

Londyn, Wielka Brytania

The Midland Tar Distillers Limited

Oldbury, Wielka Brytania

Sposób wytwarzania 2- β -metoksyetylopirydyny i jej soli

Patent trwa od dnia 26 listopada 1960 r.

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania 2- β -metoksyetylopirydyny i jej soli. Związki te odznaczają się działaniem przeciw robaczy-
cy u zwierząt laboratoryjnych i domowych i stanowią wskutek tego wartościowy środek w leczeniu ludzi i zwierząt.

Według wynalazku 2- β -metoksyetylopirydynę, wytwarza się przez ogrzewanie 2-winylopirydyny lub 2- β -hydroksyetylopirydyny z metanolem.

Proces prowadzi się korzystnie przez ogrzewanie reagentów razem w stanie ciekłym lub pary pod ciśnieniem atmosferycznym, albo stosując nadciśnienie. Korzystnie jest także stosować katalizator w postaci kwasu lub zasa-

dy. Odpowiednią jako katalizator zasadą może być np. amoniak, wodorotlenek metalu alkalicznego lub metalu ziem alkalicznych, np. wodorotlenek sodowy lub wapniowy, czwartorzędowy wodorotlenek amoniowy np. wodorotlenek benzylotrójmetryloamoniowy, węglan metalu alkalicznego, np. węglan sodowy, trzeciorzędowa amina, dwuetyloanilina lub trójetanoloamina, alkanolan metalu alkalicznego, np. metanolan sodowy lub potasowy lub sodowy albo potasowy etanolan lub żywica będąca wymienia-
czem anionów np. produkt handlowy znany pod nazwą Amberlit IRA 400 (OH).

Odpowiednim katalizatorem kwasowym może być np. kwas siarkowy, octowy, fosforowy, kwaśna sól, np. fosforan jednosodowy lub piro-siarczan potasowy, kwas Lewis'a np. chlorek wapniowy, chlorek cynku lub trójfluorek boru

*) Właściciel patentu oświadczył, że współtwórcami wynalazku są Paul Arnoll i Norman Greenhalgh.

lub związek reagujący kwaśno, np. tlenek glinowy, lub aktywowana kwasem ziemia np. aktywowana kwasem ziemia Fullera lub żywica będąca wymienniczym kationowym.

Proces prowadzi się korzystnie w obecności rozcieńczalnika lub rozpuszczalnika, którym może być np. nadmiar jednego z reagentów np. metanolu lub może nim być toluen, ksylen lub mieszanina dwufenylu i dwufenyloeteru, znana w handlu jako Dowtherm A.

Korzystnymi katalizatorami są wodorotlenki metalu alkalicznego, np. wodorotlenek sodowy, kwasy mineralne, np. kwas siarkowy i reagujące kwaśno jego sole lub kwasy Lewis'a, np. fosforan jednosodowy, chlorek cynku lub trójfluorek boru. Korzystnie jest stosować 0,001—1,0 ilości molowej katalizatora, ściślej 0,2—0,7 w stosunku do ilości 2-winylopirydyny lub 2- β -hydroksyetylopirydyny, stosowanej jako produkt wyjściowy.

Zrozumiałe jest, że jeden lub obydwa reagenty w tym procesie mogą być wytwarzane in situ, stosując odpowiednie produkty wyjściowe, które w warunkach reakcji działają już jako 2-winylopirydyna i metanol lub jako 2- β -hydroksyetylopirydyna i metanol, 2- β -hydroksyetylopirydyna stosowana jako produkt wyjściowy może być wytworzona in situ przez reakcję α -pikoliny i formaldehydu, korzystnie w wodnym środowisku reakcji pod nadciśnieniem w temperaturze podwyższonej, np. przez ogrzewanie α -pikoliny i wodnego roztworu formaldehydu do temperatury 130—160°C w ciągu kilku godzin. Wodne środowisko reakcji zawierające w ten sposób otrzymaną 2- β -hydroksyetylopirydynę może być stosowane jako produkt wyjściowy bez dalszego oczyszczania lub może być oczyszczone przed dalszym zastosowaniem, przez destylację, w celu usunięcia wody i (albo) nieprzereagowanej α -pikoliny. Można również, α -pikolinę, formaldehyd w postaci wodnego roztworu lub jako paraformaldehyd lub jako trójoksymetylen i metanol ogrzewać razem w obecności lub bez katalizatora np. metanolanu sodowego, dostarczając bezpośrednio w jednym stadium procesu 2- β -metoksyetylopirydynę. Formaldehyd i metanol mogą być stosowane w postaci dwumetyloacetatu formaldehydu przy czym przez ogrzewanie z α -pikoliną otrzymuje się pożądaną 2- β -metoksyetylopirydynę. Wreszcie formaldehyd i metanol mogą być zastąpione przez monochloro- lub monobromodwumetyloeter (chlorek lub bromek metoksymetylowy), przy czym przez ogrzewanie z α -pikoli-

ną otrzymuje się pożądaný produkt 2- β -metoksyetylopirydynę.

Korzystnie proces prowadzi się przez ogrzewanie metanolu z 2-winylopirydyną albo z 2- β -hydroksyetylopirydyną w obecności wodorotlenku sodowego, przy nadciśnieniu.

Najkorzystniejszym sposobem prowadzenia procesu według wynalazku zarówno ze względów ekonomicznych jak i czystości końcowego produktu jest wytwarzanie 2- β -hydroksyetylopirydyny in situ z α -pikoliny i wodnego formaldehydu, następnie usunięcie wody i nadmiaru α -pikoliny przez destylację i poddanie otrzymanej surowej β -hydroksyetylopirydyny reakcji z metanolem w obecności wodorotlenku sodowego.

Jak stwierdzono wyżej nowy związek posiada wartościowe właściwości przeciworobaczne. Stwierdzono również, że jest on skuteczny w likwidacji szerokiego zakresu gatunków robaków, oraz szerokiego zakresu form rozwojowych tych gatunków u zwierząt laboratoryjnych i domowych. Np. stwierdzono, że może być stosowany do usuwania zarobaczeń spowodowanych przez *Heterakis spumosa*, *Nippostrongylus muris* i *Nematospiroides dubius* u myszy. Dalej stwierdzono, że może być stosowany do usuwania zarobaczeń przez np. *Haemonchus contortus*, *Ostertagia circumcincta*, *Trichostrongylus* spp., *Cooperia* spp., *Nematoridus* spp., *Oesophagostomum* spp., i *Chabertia* spp., u owiec i zarobaczeń przez *Ostertagia* spp., *Cooperia* spp. i *Nematoridus* spp. u bydła. Zarobaczenie usuwa się podczas gdy organizm zakażający znajduje się w postaci dojrzałej lub w pewnych stadiach rozwojowych.

Nowy związek otrzymany w postaci wolnej zasady jest bezbarwną, ruchliwą cieczą, o temperaturze wrzenia 94—96°C przy 17 mm. W postaci chlorowodoru topnieje w temperaturze 104—105°C, bromowodoru 84—86°C, pikrynianu w 130—131°C i pikrolonianu w 149—151°C. Jego gęstość (g/ml) wynosi 0.998²⁰, a współczynnik załamania — 1.4977²⁰.

2- β -metoksyetylopirydynę i jej sole można podawać np. doustnie i pozajelitowo. Pozajelitowe podawanie może być przeprowadzone np. przez podskórne iniekcje.

Doustnie można podawać np. w postaci kapsulek a pozajelitowo w postaci zastrzyków ze sterylnego produktu. W tym celu 2- β -metoksyetylopirydynę, jako substancję czynną miesza się z powszechnie stosowanymi w farmacji substancjami, takimi jak np. obojętne rozcieńczalniki, wypełniacze, czynniki rozdrabniające,

środki bakteriostatyczne i bakteriobójcze, czynniki niszczące zarodniki, stabilizujące, zagęszczające, konserwujące i farmaceutycznie dopuszczalne czynniki barwiące. Wytwarzać można również środki ewentualnie zawierające inne leki, o użyteczności terapeutycznej i (albo) sole mineralne.

Środki odpowiednie do stosowania doustnego mogą być ciekłe lub stałe. Środkami ciekłymi są np. wodne lub olejowe roztwory samej 2-β-metoksyetylopirydyny lub jej soli np. chlorowodorku. Stałymi środkami są sole lub pochodne 2-β-metoksyetylopirydyny w postaci tabletek, kołaczyków, pastylek lub kapsułek utworzonych z pomocą dodatków stosowanych do tabletkowania. Środek w postaci stałej może zawierać 2-β-metoksyetylopirydynę absorbowaną w dodatkach absorbujących np. na ziemi okrzemkowej lub na żywicy, będącej wymiennicem jonów, z których można wyrabiać tabletki lub kapsułki. Środek do podawania doustnego może być dodawany do pożywienia.

Środek odpowiedni do pozajelitowego podawania występuje w postaci sterylnych wodnych roztworów 2-β-metoksyetylopirydyny i (albo) jej soli. Może również występować w sterylnych olejowych roztworach.

Środek może zawierać czynniki stabilizujące, zapobiegające lub zmniejszające rozwój zabarwienia 2-β-metoksyetylopirydyny. Mogą nimi być np. hydroksylamina i jej sole np. chlorowodorek lub siarczan, formaldoksym, sole amonowe, np. chlorek amonowy, sole cyny np. chlorek cynawy. Czynniki stabilizujące może występować w środku w ilości 0.001—5% wagowych, korzystnie 0.1—1% wagowego.

Do środków zawierających związek otrzymywany sposobem według wynalazku można dodawać również inne środki o działaniu terapeutycznym np. cyjanoacetohydrazyd, fenotiazynę, heksachloroetan, piperazyne, 1-dwuetylokarbonylo-4-metylopiperazynę czterochlorek węgla, 3, 3', 5, 5', 6, 6'-heksachloro-2, 2'-dwydroksy-dwufenylometan, 3, 3', 4, 4', 5, 5', 6, 6'-oktachloro-2, 2'-dwydroksydwufenylometan, oraz sole takie jak siarczan miedzi, dwuwęglan sodowy i siarczan kobaltu.

Najkorzystniejszą postacią środka do stosowania doustnego jest wodny roztwór zawierający około 10—60% wagowych 2-β-metoksyetylopirydyny. Roztwór ten zawiera także około 0.1% wagowego czynnika stabilizującego zabarwienie np. chlorowodorku hydroksylaminy i około 0.5—3% wagowych czynnika zagęszczającego np. karboksymetylocelulozy sodowej lub tragakanty.

Najkorzystniejszą postacią środka do stosowania pozajelitowego, szczególnie do zastrzyków podskórnych jest sterylny wodny roztwór zawierający 70—95% wagowych 2-β-metoksyetylopirydyny i około 0.1% czynnika stabilizującego np. chlorowodorku hydroksylaminy.

Jak wykazano wyżej, związek według wynalazku jest skuteczny w usuwaniu różnych robaków u zwierząt domowych. Podczas prób, na owcach, podawano związek ten albo doustnie jako jednostkową dawkę w ilości 150—300 mg/kg lub podskórnie jako jednostkową dawkę w ilości 100—300 mg/kg i otrzymano doskonałe wyniki.

Optymalną dawką w traktowaniu owiec jest około 200 mg/kg wagi zwierzęcia.

Związek jest jednakowo skuteczny jako środek przeciwko zarobaczeniu u bydła jak i u owiec. Gdy zarobaczonemu bydłu podawano środek o jednostkowej dawce w ilości 200 mg/kg, wprowadzając go podskórnie, otrzymano znaczne zmniejszenie zakażenia robakami w porównaniu z kontrolnymi, nie traktowanymi zwierzętami. Traktowane zwierzęta wykazywały 95% zmniejszenia całej ilości robaków, przy czym indywidualne zmniejszenie gatunków nematod wynosiło od 91% dla *Ostertagia* spp. do 100% zmniejszenia dla *Cooperia* i *Nematodirus* spp. W późniejszym badaniu okazało się, że podobna dawka dała 100% zmniejszenia licznych jak w kale (nematod) w siedem dni po traktowaniu.

Sposób traktowania zwierząt domowych i bydła za pomocą 2-β-metoksyetylopirydyny zależy od wagi traktowanego zwierzęcia, zarobaczenia zwierzęcia, jego ogólnej kondycji i zdrowia w czasie traktowania. Przyjmuje się, że podawanie jednej lub kilku dawek w ilości 100—300 mg/kg ma wagę ciała, ściślej dawkowanie w ilości 175—250 mg/kg wagi zwierzęcia jest odpowiednie w traktowaniu zarobaczenia. Wyniki przeprowadzonych prób na więcej niż 500 zarobaczonych owcach i więcej niż 250 sztukach zarobaczonego bydła były bardzo dobre.

Wynalazek wyjaśniają bez ograniczenia następujące przykłady, w których podane części są częściami wagowymi.

Przykład I. Mieszaninę 20 części 2-winylopirydyny i roztworu, otrzymanego przez dodanie 2,5 części sodu do 60 części metanolu, ogrzewa się w zamkniętym naczyniu w ciągu 12 godzin, do temperatury 120°C. Następnie miesza-

ninę zakwasza się 50 częściami kwasu solnego (gęstość 1,18) i odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość przeprowadza w zasadę 70 częściami wodnego wodorotlenku sodowego (gęstość 1,35) i mieszaninę ekstrahuje się cztery razy 100 częściami eteru. Roztwór eterowy osusza nad wodorotlenkiem sodowym po czym odparowuje, a pozostałość destylowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje 2-β-metoksyetylopirydynę w postaci bezbarwnej ruchliwej cieczy o temperaturze wrzenia 94—96°C/17 mm.

Przykład II. Mieszaninę 9,3 części α-pikoliny, 5,1 części formaldehydu (jako paraformaldehydu) i roztworu otrzymanego przez dodanie 2,3 części sodu do 30 części metanolu, ogrzewa się w zamkniętym naczyniu w ciągu 20 godzin, w temperaturze 110—120°. Następnie mieszaninę zakwasza się 25 częściami stężonego kwasu solnego (gęstość 1,18) i odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość przeprowadza się w zasadę 25 częściami wodnego wodorotlenku sodowego (gęstość 1,35) i ekstrahuje cztery razy 100 częściami eteru, po czym eterowy roztwór osusza się nad wodorotlenkiem sodowym. Następnie eter odparowuje i pozostałość destyluje pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 2-β-metoksyetylopirydynę, o temperaturze wrzenia 94—96°C/17 mm.

Powyższy proces powtarza się stosując 3,9 części potasu, zamiast 2,3 części sodu, jako produktu wyjściowego. W podobny sposób otrzymuje się 2-β-metoksyetylopirydynę, o temperaturze topnienia 94—96°C/17 mm.

Przykład III. Mieszaninę 9,3 części α-pikoliny, 5,1 części formaldehydu (stosowanego jako paraformaldehyd) i roztworu 1,4 części bezwodnego chlorku cynku w 30 częściach metanolu ogrzewa się w zamkniętym naczyniu w ciągu 20 godzin do temperatury 150°C. Mieszaninę zakwasza się do czerwieni kongo 25 częściami stężonego kwasu solnego (gęstość 1,18) i odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość przeprowadza się w zasadę 25 częściami wodnego wodorotlenku sodowego (gęstość 1,35), ekstrahuje cztery razy 100 częściami eteru każdorazowo i eterowy roztwór osusza się nad wodorotlenkiem sodowym. Następnie eter odparowuje się i pozostałość destyluje pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 2-β-metoksyetylopirydynę, o temperaturze wrzenia 94—96°C/17 mm. Paraformaldehyd w tym procesie można zastąpić przez trójkсыmetylen i również otrzymuje się 2-β-

metoksyetylopirydynę, o temperaturze wrzenia 94—96°C/17 mm.

Przykład IV. 370 części 2-β-hydroksyetylopirydyny dodaje się do roztworu 40 części wodorotlenku sodowego w 480 częściach metanolu i mieszaninę ogrzewano w autoklawie do temperatury 120—130°C w ciągu 12 godzin. Następnie oziębia się i zobojętnia przez dodanie 49 części kwasu siarkowego i mieszaninę przesącza się. Przesącz poddaje się destylacji najpierw pod ciśnieniem atmosferycznym w celu usunięcia metanolu, a następnie pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 2-β-metoksyetylopirydynę, o temperaturze wrzenia 94—96°C/17 mm.

Przykład V. Mieszaninę 300 części α-pikoliny i 120 części 37%-owego ciężar/objętość wodnego roztworu formaldehydu, ogrzewa się w autoklawie w temperaturze 145° w ciągu 6 godzin. Mieszaninę reakcyjną oziębia się do temperatury około 50°C i dodaje roztwór 24 części wodorotlenku sodowego w 296 częściach metanolu, po czym ogrzewa się w temperaturze 120—130°C w ciągu dalszych 12 godzin. Następnie mieszaninę oziębia się i zobojętnia przez dodanie 29 części kwasu siarkowego. Mieszaninę poddaje się destylacji najpierw pod ciśnieniem atmosferycznym w celu usunięcia metanolu, a następnie pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 2-β-metoksyetylopirydynę, o temperaturze topnienia 94—96°C/17 mm.

Przykład VI. Mieszaninę 300 części α-pikoliny i 120 części 37%-owego ciężar/objętość wodnego roztworu formaldehydu ogrzewa się w autoklawie w temperaturze 145°C w ciągu 6 godzin. Następnie mieszaninę destyluje się pod ciśnieniem atmosferycznym w celu usunięcia wody i nieprzereagowanej α-pikoliny. Pozostałość traktuje się 295 częściami metanolu, a następnie 24 częściami wody i otrzymaną mieszaninę ogrzewa do temperatury 120—130°C w ciągu dalszych 12 godzin. Następnie mieszaninę oziębia się i zobojętnia dodając 29 części kwasu siarkowego. Mieszaninę poddaje się destylacji najpierw pod ciśnieniem atmosferycznym, w celu usunięcia metanolu, a następnie pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 2-β-metoksyetylopirydynę o temperaturze wrzenia 94—96°C/17 mm.

Przykład VII. Mieszaninę 315 części 2-winylopirydyny i 480 części metanolu ogrzewa się do temperatury 120°C w ciągu 12 godzin w autoklawie. Mieszaninę reakcyjną poddaje się frakcjonowanej destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem i otrzymuje 2-β-metoksyetylopirydynę, o temperaturze wrzenia 94—96°C/17 mm.

Przykład VIII. Mieszaninę 210 części 2-winylopirydyny i roztworu otrzymanego przez dodanie 25 części sodu do 800 części metanolu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 24 godzin, po czym oziębia się, zobojętnia kwasem solnym, i przesącza. Przesącz poddaje się frakcjonowanej destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 2-β-metoksyetylopirydynę, o temperaturze wrzenia 94–96°C/17 mm.

Przykład IX. Mieszaninę 315 części 2-winylopirydyny i roztworu 40 części wodorotlenku sodowego w 480 częściach metanolu ogrzewa się w autoklawie do temperatury 120°C w ciągu 12 godzin. Mieszaninę reakcyjną oziębia się, zobojętnia kwasem siarkowym i przesącza się, a przesącz poddaje frakcjonowanej destylacji. Otrzymuje się 2-β-metoksyetylopirydynę, o temperaturze wrzenia 94–96°C/17 mm.

Proces ten powtarza się stosując 80 części 50%-owego wodnego wodorotlenku sodowego zamiast 40 części wodorotlenku sodowego. Również otrzymuje się 2-β-metoksyetylopirydynę, o temperaturze wrzenia 94–96°C/17 mm.

Przykład X. Mieszaninę 105 części 2-winylopirydyny 80 części metanolu i 10 części wymieniaacza anionów Amberlit IRA 400 (OH) ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 96 godzin. Mieszaninę reakcyjną przesącza się i przesącz destyluje pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 2-β-metoksyetylopirydynę o temperaturze wrzenia 94–96°C/17 mm.

Proces ten powtarza się stosując 10 części 40%-owego wodnego roztworu wodorotlenku benzylotrójmetylaamonowego, zamiast 10 części wymienionego wymieniaacza anionowego. Otrzymuje się 2-β-metoksyetylopirydynę, o temperaturze wrzenia 94–96°C/17 mm.

Przykład XI. Mieszaninę 157 części 2-winylopirydyny, 17 części amoniaku i 240 części metanolu ogrzewa się w autoklawie do temperatury 120–130°C w ciągu 12 godzin. Mieszaninę reakcyjną poddaje się frakcjonowanej destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem i otrzymuje 2-β-metoksyetylopirydynę, o temperaturze wrzenia 94–96°C/17 mm.

Gdy 17 części amoniaku zastąpi się w powyższym procesie 50 częściami trójetanoloaminy, otrzymuje się również 2-β-metoksyetylopirydynę, o temperaturze wrzenia 94–96°C/17 mm.

Przykład XII. Mieszaninę 157 części 2-winylopirydyny, 240 części metanolu i 53 części węglanu sodowego ogrzewa się do temperatury 120–130°C w ciągu 12 godzin. Następnie

mieszaninę przesącza się i przesącz poddaje frakcjonowanej destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 2-β-metoksyetylopirydynę, o temperaturze wrzenia 94–96°C/17 mm.

Gdy powyższy proces powtarza się zastępując 53 części węglanu sodowego, stosowanego jako produkt wyjściowy albo 50 częściami aktywowanej kwasem ziemi okrzemkowej Fuller'a (Nr FE 237 z Fuller'a Earth Union) lub 75 częściami jednosodowego fosforanu lub 84 częściami pirofosforanu potasowego lub 56 częściami chlorku wapniowego lub 68 częściami chlorku cynku, otrzymuje się 2-β-metoksyetylopirydynę, o temperaturze wrzenia 94–96°C/17 mm.

Przykład XIII. Mieszaninę 79 części 2-winylopirydyny, 120 części metanolu i 16 części kwasu siarkowego ogrzewa się do temperatury 130–140°C w autoklawie w przeciągu 12 godzin. Następnie katalizator zobojętnia się i mieszaninę przesącza. Przesącz poddaje się frakcjonowanej destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem i otrzymuje 2-β-metoksyetylopirydynę, o temperaturze wrzenia 94–96°C/17 mm.

Jeżeli 16 części kwasu siarkowego zastąpi się 20 częściami kwasu octowego, w powyższym procesie, to również otrzymuje się 2-β-metoksyetylopirydynę, o temperaturze wrzenia 94–96°C/17 mm.

Przykład XIV. Mieszaninę 93 części 2-β-hydroksyetylopirydyny i 120 części metanolu ogrzewane do temperatury 130–140°C w ciągu 12 godzin, po czym poddaje frakcjonowanej destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 2-β-metoksyetylopirydynę, o temperaturze wrzenia 94–96°C/17 mm.

Powyższy proces powtarza się stosując jako dodatkowy reagent w mieszaninie reakcyjnej 16.5 częściami trójetanolaminy albo 25 części trójetanoloaminy i również otrzymuje się 2-β-metoksyetylopirydynę, o temperaturze wrzenia 94–96°C/17 mm.

Przykład XV. Mieszaninę 1230 części 2-β-hydroksyetylopirydyny ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną z roztworem otrzymanym przez dodanie 125 części sodu do 1200 części metanolu w ciągu 24 godzin. Mieszaninę zobojętnia się kwasem siarkowym i przesącza. Przesącz poddaje frakcjonowanej destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 2-β-metoksyetylopirydynę, o temperaturze wrzenia 94–96°C/17 mm.

Przykład XVI. Mieszaninę 187 części 2-β-hydroksyetylopirydyny, 240 części metanolu i 50 części węglanu sodowego ogrzewa się w au-

toklawie do temperatury 180°C w ciągu 12 godzin, po czym przesącza. Przesącz poddaje się frakcjonowanej destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem i otrzymuje 2-β-metoksyetylopirydynę o temperaturze wrzenia 94—96°C/17 mm.

Proces ten powtarza się stosując albo 28 części wodorotlenku wapniowego lub 50 części aktywowanej kwasem ziemi Fuller'a (Nr FE 237 z Fuller'a Earth Union) lub 50 części tlenku glinowego zamiast 50 części węglanu sodowego. Otrzymuje się 2-β-metoksyetylopirydynę, o temperaturze wrzenia 94—96°C/17 mm.

Przykład XVII. Mieszaninę 93 części 2-β-hydroksyetylopirydyny, 120 części metanolu i 37 części jednosodowego fosforanu ogrzewa się w autoklawie do temperatury 130—140°C w ciągu 12 godzin. Mieszaninę przesącza się i przesącz poddaje frakcjonowanej destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 2-β-metoksyetylopirydynę, o temperaturze wrzenia 94—96°C/17 mm.

Jeśli 73 części jednosodowego fosforanu zastąpi się albo 42 częściami pirosiarczanu potasowego lub 28 częściami chlorku wapniowego albo 34 częściami chlorku cynku lub 17 częściami trójfluorku boru (jako 30%-owego związku kompleksowego z pirydyną) otrzymuje się również 2-β-metoksyetylopirydynę, o temperaturze wrzenia 94—96°C/17 mm.

Przykład XVIII. Mieszaninę 93 części 2-β-hydroksyetylopirydyny, 120 części metanolu i 9 części kwasu fosforowego ogrzewa się w autoklawie do temperatury 120—130°C w ciągu 12 godzin. Katalizator zobojętnia się alkaliami i mieszaninę przesącza się. Przesącz poddaje się frakcjonowanej destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 2-β-metoksyetylopirydynę, o temperaturze wrzenia 94—96°C/17 mm.

Jeśli 9 części kwasu fosforowego zastępuje się albo 16 częściami kwasu siarkowego albo 10 częściami kwasu octowego, otrzymuje się również 2-β-metoksyetylopirydynę, o temperaturze wrzenia 94—96°C/17 mm.

Przykład XIX. Do roztworu otrzymanego przez dodanie 23 części sodu do 480 części metanolu dodaje się 215 części ksyleny i mieszaninę poddaje się frakcjonowanej destylacji w celu usunięcia nadmiaru metanolu. Dodaje się 105 części 2-winylopirydyny i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 24 godzin. Następnie mieszaninę reakcyjną wlewa się do wody w celu rozłożenia soli sodowej pożądanego produktu i alkalia usuwa przez przemywanie wodą. Roztwór ksylenowy poddaje się frakcjo-

wanej destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 2-β-metoksyetylopirydynę, o temperaturze wrzenia 94—96°C/17 mm.

Jeśli 105 części 2-winylopirydyny zastępuje się 125 częściami 2-β-hydroksyetylopirydyny, otrzymuje się również 2-β-metoksyetylopirydynę, o temperaturze wrzenia 94—96°C/17 mm.

Przykład XX. Mieszaninę równych części α-pikoliny i dwumetyloacetalu formaldehydu odparowuje się i parę przepuszcza przez rurę, zawierającą granulowany tlenek glinowy, w temperaturze 415—435°C z szybkością 260 ml mieszaniny na litr katalizatora na godzinę. Odchodzące pary kondensuje się i kondensat poddaje frakcjonowanej destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 2-β-metoksyetylopirydynę, o temperaturze wrzenia 94—96°C/17 mm.

Jeśli dwumetyloacetal formaldehydu w powyższym procesie zastąpi się eterem monochlorodwumetylowym i otrzymany kondensat przeemyje alkaliami przed destylacją pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzyma się również 2-β-metoksyetylopirydynę, o temperaturze wrzenia 94—96°C/17 mm.

Przykład XXI. 1 część 2-β-metoksyetylopirydyny rozpuszcza się w 50 częściach bezwodnego eteru. Dodaje się nadmiar bezwodnego eterowego chlorowodoru i wytrącony chlorowodorek 2-β-metoksyetylopirydyny krystalizuje się w mieszaninie metanolu i eteru. Otrzymany produkt topnieje w temperaturze 104—105°C.

Powyższy proces powtarza się stosując bezwodny eterowy bromowodor i otrzymuje podobnie bromowodorek 2-β-metoksyetylopirydyny, o temperaturze topnienia 84—86°C.

Przykład XXII. Dodaje się nadmiar nasyconego roztworu kwasu pikrynowego w metanolu do 1 części 2-β-metoksyetylopirydyny w 5 częściach metanolu i ogrzewa do wrzenia. Po oziębieniu, żółte igły pikrynianu 2-β-metoksyetylopirydyny oddziela się, przemywa minimalną ilością metanolu i suszy. Otrzymany produkt topnieje w temperaturze 130—131°C.

Przykład XXIII. Nadmiar nasyconego roztworu kwasu pikrolonowego w metanolu dodaje się do roztworu 1 części 2-β-metoksyetylopirydyny w 5 częściach metanolu i mieszaninę ogrzewa do wrzenia. Po oziębieniu oddziela się żółte igły pikrolonianu 2-β-metoksyetylopirydyny i przemywa minimalną ilością metanolu i suszy. Produkt topnieje w temperaturze 149—151°C.

Przykład XXIV. 34 części 3, 3', 5, 5'-tetrachloro-2, 2'-dwyhydroksydwufenylometanu i 14 części 2- β -metoksyetylopirydyny rozpuszcza się w 250 częściach eteru. Eter odparowuje się i stałą pozostałość rozciera kilka razy z wodą, miesza z wodą i sączy. Stałą pozostałość suszy się na powietrzu i otrzymuje związek kompleksowy 3, 3', 5, 5'-tetrachloro-2, 2'-dwyhydroksydwufenylometanu z 2- β -metoksyetylopirydyną, stopniowo topniejący w temperaturze między 70 i 250°C.

Przykład XXV. 5 części 2- β -metoksyetylopirydyny i 5 części destylowanej wody miesza się i roztwór sterylizuje ogrzewając pod ciśnieniem 6,8 kg/6,45 cm² w ciągu 20 minut. Otrzymuje się sterylny roztwór nadający się do iniekcji w traktowaniu zarobaczeń u zwierząt domowych.

Przykład XXVI. 3,0 części kwasu solnego (gęstość 1.18) dodaje się w temperaturze 20°C do 5 części 2- β -metoksyetylopirydyny i do mieszaniny dodaje 2,5 części destylowanej wody. Utworzony roztwór sterylizuje się, przesączając przez filtr Seitz'a i otrzymuje sterylny roztwór chlorowodoru 2-metoksyetylopirydyny, nadający się do iniekcji w traktowaniu w zarobaczeniach u zwierząt domowych.

Przykład XXVII. 5 części 2- β -metoksyetylopirydyny i 5 częściami oleju arachidowego miesza się i roztwór ogrzewa do temperatury 150°C w ciągu 2 godzin. Otrzymuje się sterylny olejowy roztwór nadający się do iniekcji w traktowaniu robaczy u zwierząt domowych.

Przykład XXVIII. 990 części 2- β -metoksyetylopirydyny i 110 części wody miesza się i utworzony roztwór sterylizuje przepuszczając przez filtr Seitz'a. Otrzymuje się sterylny wodny roztwór nadający się do iniekcji do traktowania robaczy u zwierząt domowych.

Proces ten powtarza się stosując jako produkty wyjściowe 990 części 2- β -metoksyetylopirydyny, 110 części wody i 1,1 części chlorowodoru hydroksylaminy. Otrzymuje się sterylny, o trwałym zabarwieniu wodny roztwór nadający się do iniekcji w traktowaniu robaczy u zwierząt domowych.

Przykład XXIX. 90 części 2- β -metoksyetylopirydyny, 0,1 części chlorowodoru hydroksylaminy, 0,42 części 36%-owego wodnego formaldehydu i 9 części wody miesza się razem. Otrzymuje się wodny roztwór o utrwalonego zabarwieniu do iniekcji, nadający się do traktowania robaczy u zwierząt domowych.

Proces ten powtarza się stosując mieszaninę wstępnie utworzonego formaldehydu i formaldehydu zamiast chlorowodoru hydroksylaminy i wodnego formaldehydu i otrzymuje się również sterylny, o utrwalonego zabarwieniu wodny roztwór do iniekcji, nadający się do traktowania robaczy u zwierząt domowych.

Przykład XXX. 2 części 2- β -metoksyetylopirydyny rozpuszcza się w 9,2 częściach wody. Otrzymuje się roztwór nadający się do doustnego podawania zwierzętom domowym w traktowaniu robaczy.

Przykład XXXI. Mieszaninę 2 części 2- β -metoksyetylopirydyny i 0,2 części karboksymetylocelulozy sodowej doprowadza się wodą do 11,2 części. Otrzymuje się roztwór nadający się do doustnego podawania zwierzętom domowym przy traktowaniu robaczy.

Jeżeli 0,2 części karboksymetylocelulozy sodowej zastąpi się 0,1 części traktanty lub 0,15 częściami wysokocząsteczkowego glikolu polietylenowego. Otrzymuje się również roztwór nadający się do podawania zwierzętom przy traktowaniu robaczy.

Przykład XXXII. Mieszaninę 2 części 2- β -metoksyetylopirydyny i 5 części białej miękkiej parafiny rozcieńcza się do 11,2 części ciekłą parafiną. Otrzymuje się olejowy roztwór nadający się do doustnego podawania zwierzętom domowym przy traktowaniu robaczy.

Przykład XXXIII. 100 części 2- β -metoksyetylopirydyny miesza się z roztworem 10 części cyjanoacetylohydrazidu w 100 częściach wody. Otrzymuje się mieszaninę nadającą się do podawania doustnego zwierzętom domowym w celu jednoczesnego traktowania choroby wywołanej zarobaczeniem płuc i robaczy jelit.

Przykład XXXIV. 200 części 2- β -metoksyetylopirydyny, 60 części dwuwodorocytrynianu 1-dwuetylokarbamylu-4-metylopiperazyny i 340 części wody miesza się razem. Otrzymuje się mieszaninę nadającą się do podawania doustnego zwierzętom w celu jednoczesnego traktowania choroby wywołanej zarobaczeniem płuc i robaczy jelit.

Przykład XXXV. 55 części 2- β -metyloetylopirydyny, 165 części fenotiazyny, 2,5 części dwuizopropylonaftalenosulfonianu sodowego (jako czynnika zwilżającego) i 500 części wody miesza się razem w młynie kulowym. Otrzymuje się mieszaninę nadającą się do podawania do-

ustnego zwierzętom domowym przy traktowaniu robaczycy.

Przykład XXXVI. 10 części 2-β-metoksyetylopirydyny i 3 części czterochloru węgla miesza się razem. Otrzymuje się roztwór nadający się do domięśniowych iniekcji dla zwierząt domowych w celu jednoczesnego traktowania choroby wątroby spowodowanej przywrą i robaczycy jelit.

Przykład XXXVII. Mieszaninę 75 części 2-β-metoksyetylopirydyny, 15 części 3, 3', 4, 4', 5, 5', 6, 6', -oktachloro - 2,2' - dwuhydroksydwufenylometanu, 0.75 części produktu kondensacji oktylokrezolu z 8—10 molowymi ilościami tlenu etylenu (stosowanego jako czynnik zwilżający) i 225 części wody miesza się w młynie kulowym w ciągu 20 godzin. Otrzymuje się zawiesinę nadającą się do doustnego podawania zwierzętom domowym w celu jednoczesnego traktowania choroby wątroby spowodowanej przywrą i robaczycy jelit.

Przykład XXXVIII. Mieszaninę 200 części 2-β-metoksyetylopirydyny, 20 części 3, 3', 5, 5', 6, 6', -sześciocloro - 2, 2'-dwuhydroksydwufenylometanu, 1.5 części produktu kondensacji oktylokrezolu z 8—10 molowymi ilościami tlenu etylenu (jako czynnika zwilżającego) i 400 częściami wody, miesza się w młynie kulowym i otrzymuje wodną zawiesinę nadającą się do stosowania doustnego zwierzętom domowym przy traktowaniu choroby wątroby spowodowanej przywrą i robaczycy jelit.

Przykład XXXIX. Mieszaninę 250 części chlorowodoru 2-β-metoksyetylopirydyny, 125 części skrobi kukurydzianej, 300 części laktozy i 1 część stearynianu magnezowego i sprasowuje się w bryłki. Następnie sprasowany materiał rozdrabnia się i przepuszcza przez sito o 16 oczkach. Otrzymane granulki sprasowuje się w tabletki, które powleka się przez bębnowanie w panwi do powlekania tabletek z jednoczesnym dodaniem odpowiedniej ilości roztworu 20 części białego wosku pszczelego w 80 częściach eteru naftowego (temperatura wrzenia 120—140°C). Otrzymane tabletki nadają się do doustnego podawania w traktowaniu robaczycy u zwierząt domowych.

Przykład XL. 100 części 2-β-metoksyetylopirydyny dodaje się stopniowo do 200 części ziemi okrzemkowej mieszanej w odpowiednim mieszalniku. Do utworzonej mieszaniny dodaje się 25 części skrobi kukurydzianej i 1 część stearynianu magnezu. Otrzymaną mieszaninę sprasowuje się w bryłki, które rozdrabnia się w granulki i przepuszcza przez sito o 8 ocz-

kach. Otrzymane granulki sprasowuje się w tabletki, które powleka się w sposób opisany w przykładzie XXXIX. Otrzymuje się tabletki nadające się do podawania doustnego w traktowaniu robaczycy u zwierząt domowych.

Przykład XLI. 100 części 2-β-metoksyetylopirydyny dodaje się stopniowo do 250 części ziemi okrzemkowej, mieszanej w odpowiednim mieszalniku. Otrzymanym stałym produktem napelnia się kapsułki, które nadają się do doustnego podawania w traktowaniu robaczycy u ludzi lub u zwierząt domowych.

Przykład XLII. 90 części 2-β-metoksyetylopirydyny, 0.01 część eozyny i 10 części wody miesza się i utworzony roztwór sterylizuje, przepuszczając przez filtr Seitz'a. Otrzymany sterylny roztwór nadaje się do iniekcji w traktowaniu robaczycy u zwierząt domowych.

0.01 część eozyny można zastąpić 0.01 częścią barwnika Orange G lub 0.1 częścią innych barwników znanych w handlu jako Edicol Supra Brown OHS; Edicol Supra Carmoisine; Edicol Supra Orange AG; Edicol Supra Tartrazine lub Edicol Supra Yellow YS; lub 0.2 częściami Oil Yellow. G.G. lub Edicol Supra Rose B. S. Otrzymane zabarwione sterylne wodne roztwory nadają się do iniekcji w traktowaniu robaczycy u zwierząt domowych.

Przykład XLIII. Mieszaninę 5 części 2-β-metoksyetylopirydyny, 1 część metylocelulozy i 8 części 5%-owego roztworu siarczanu miedzi doprowadza się wodą do 15 części. Otrzymuje się mieszaninę nadającą się do doustnego podawania w traktowaniu robaczycy u zwierząt.

Przykład XLIV. 40 części 50%-owego wodnego roztworu 2-β-metoksyetylopirydyny dodaje się do 60 części nasyconego wodnego roztworu dwuwęglanu sodowego. Otrzymany roztwór nadaje się do doustnego podawania bydłu przy traktowaniu robaczycy.

Przykład XLV. 4.6 części sulfonowanej usiecionej żywicy polistyrenowej („Zeocarb 225") o cząsteczkach o wymiarach 50 mikronów, dodaje się do 1.4 części 2-β-metoksyetylopirydyny w 20 częściach wody. Otrzymaną mieszaninę miesza się i przesącza, pozostałość przemywa wodą i suszy. Otrzymuje się sól 2-β-metoksyetylopirydyny i sulfonowanego polistyrenu nadającą się do podawania ludziom lub zwierzętom przy traktowaniu robaczycy.

Przykład XLVI. 290 sztuk bydła w wieku od 4 miesięcy do 3 lat, zakażonych szeregiem

i robaków i poprawę w warunkach klinicznych. gatunków robaków jelitowych, traktowano, podając 2- β -metoksyetylopirydynę. U wszystkich zwierząt stwierdzono znaczne zmniejszenie ilo-

W tym celu 26 sztuk bydła Friesan w wieku od 12 do 18 miesięcy, o żywej wadze 200—250 kg, zakażonych mieszanymi gatunkami nematod jelitowych (obejmujących *Haemonchus*, *Ostertagia*, *Trichostrongylus*, *Cooperia*, *Nematodirus* i *Trichuris* spp.), wykazujących średnio 300 jaj/g kału, traktowano przez stosowanie 2- β -metoksyetylopirydyny i (lub) jako sterylne-go 90%-owego ciężar/objętość roztworu w wodzie, zawierającej 0.1% chlorowodorku hydroksylaminy jako czynnika stabilizującego zabarwienie podskórnych zastrzyków i (lub) jako 30%-owego ciężar/objętość roztworu w wodzie podawanego doustnie. W obu przypadkach ilość leku stosowanego wynosiła 200 mg/kg wagi zwierzęcia.

14 sztuk zwierząt traktowano podskórnymi iniekcjami, i po siedmiu dniach kał jedenastu zwierząt był wolny od jaj robaków, u trzech pozostałych zwierząt ilość robaków zmniejszyła się o czym świadczyło zmniejszenie ilości jaj do 16% ilości pierwotnej.

Pozostałe 12 zwierząt traktowano dawkami doustnymi. Po siedmiu dniach kał 11 zwierząt był wolny od jaj robaków, a u dwunastego zwierzęcia ilość jaj zmniejszyła się do 15% pierwotnej ilości.

U wszystkich 26 zwierząt stwierdzono, że w ciągu 48 godzin od podania leku, biegunka wywołwana przez pasożyty ustąpiła i zwierzęta jadły dobrze. Stwierdzono kliniczną poprawę i przyrost wagi zwierząt.

Przykład XLVII. 344 jagnięta i owce w wieku od 2 miesięcy do 6 lat, zarobaczone szeregiem gatunków robaków jelitowych traktowano 2- β -metoksyetylopirydyną. U wszystkich zwierząt stwierdzono znaczne zmniejszenie obciążenia robakami, poprawę stanu klinicznego.

Badanie prowadzono w następujący sposób: 36 jagniąt typu Clun Forest w wieku 5 miesięcy, zakażonych robakami jelitowymi traktowano jak następuje: 12 zwierzętom podano 2- β -metoksyetylopirydynę (przygotowaną jako sterylne 90%-owy ciężar/objętość roztwór w wodzie, zawierający 0.1% ciężar/objętość chlorowodorku hydroksylaminy jako stabilizatora zabarwienia w postaci dawki 200 mg/kg wagi ciała za pomocą podskórnych iniekcji w szyję, 12 zwierzętom podawano 2- β -metoksyetylopi-

rydynę (przygotowaną w roztworze 30%-owym ciężar/objętość w wodzie zawierającej 0.1% ciężar/objętość chlorowodorku hydroksylaminy jako czynnika stabilizującego zabarwienia) w dawce 200 mg/kg doustnie, a 12 zwierząt pozostawiono nietraktowanych, jako zwierzęta kontrolne.

Po traktowaniu zwierzęta wykazywały kliniczną poprawę w porównaniu z nietraktowanymi jagniętami i ilość jaj robaków w kale była znacznie zmniejszona. Po śmierci, która nastąpiła w siedem dni po traktowaniu, zmniejszenie procentu w obciążeniu robakami u jagniąt po traktowaniu było następujące, w żołądku właściwym *Haemonchus* spp. 92%, *Ostertagia* spp. 85% i *Trichostrongylus* spp. 87%, w cienkim jelicie *Haemonchus* spp. 100%, *Ostertagia* spp. 94%, *Cooperia* spp. 100%, *Bunostomum* spp. 85%, *Nematodirus* spp. 100% i nieidentyfikowanych niedojrzałych robaków 95% w jelicie ślepym i w jelicie grubym — *Trichuris* spp. 100% i *Chabertia* spp. 100%. W dodatku przeciętnie było tylko 20% z ilości robaków płuc *Dictyocaulus filaria* spp. u traktowanych zwierząt w porównaniu z nietraktowanymi zwierzętami kontrolnymi.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania 2- β -metoksyetylopirydyny i jej soli, znamienny tym, że 2-winylopirydynę lub 2- β -hydroksyetylopirydynę ogrzewa się z metanolem w stanie pary lub w stanie ciekłym pod ciśnieniem atmosferycznym lub przy nadciśnieniu, po czym otrzymany związek ewentualnie przeprowadza się w odpowiednią sól.
2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że stosuje się katalizator kwaśny lub zasadowy.
3. Sposób według zastrz. 2, znamienny tym, że jako zasadowy katalizator stosuje się amoniak, wodorotlenek metalu alkalicznego lub metalu ziem alkalicznych, np. wodorotlenek sodowy lub wodorotlenek wapniowy, czwartorzędowy wodorotlenek amoniowy np. wodorotlenek benzyłotrójmetyloamoniowy, węglan metalu alkalicznego np. węglan sodowy, trzeciorzędowe aminy, np. trójmetyloaminę, trójetyloaminę, dwumetyloanilinę, dwuetyloanilinę, lub trójetanolaminę, alkohol metalu alkalicznego np. metanolan sodowy lub potasowy lub etanolan sodowy lub potasowy lub żywicę stosowa-

- ną jako wymienniczkę anionową np. znany produkt handlowy Amberlite IRA 400 (OH).
4. Sposób według zastrz. 2, znamienny tym, że jako katalizator kwaśny stosuje się kwas siarkowy, octowy, fosforowy, sól kwaśną np. fosforan jednosodowy lub pirosiarczan potasowy, kwas Lewis'a, np. chlorek wapniowy, chlorek cynku lub trójfluorek boru lub związek o działaniu kwaśnym np. tlenek glinowy lub aktywowaną kwasem ziemią np. aktywowaną kwasem ziemia Fuller'a lub żywicę stosowaną jako wymienniczkę kationową.
 5. Sposób według zastrz. 1—4, znamienny tym, że stosuje się rozcieńczalnik lub rozpuszczalnik.
 6. Sposób według zastrz. 5, znamienny tym, że stosuje się jako rozcieńczalnik lub rozpuszczalnik nadmiar jednego z reagentów, np. metanolu lub toluenu lub ksylenu, lub mieszaniny dwufenylu i dwufenyloeteru.
 7. Sposób według zastrz. 2—4, znamienny tym, że katalizator stosuje się w ilości molowej 0,001—1,0 w stosunku do ilości 2-winylopirydyny lub 2- β -hydroksyetylopirydyny, stosowanych jako produkt wyjściowy.
 8. Sposób według zastrz. 7, znamienny tym, że katalizator stosuje się w ilości molowej 0,2—0,7 w stosunku do ilości 2-winylopirydyny lub 2- β -hydroksyetylopirydyny, stosowanych jako produkt wyjściowy.
 9. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że 2- β -hydroksyetylopirydynę wytwarza się in situ przez reakcję α -pikoliny i formaldehydu.
 10. Sposób według zastrz. 9, znamienny tym, że α -pikolinę i formaldehyd ogrzewa się razem w wodnym środowisku pod nadciśnieniem, w temperaturze około 130—160°C.
 11. Sposób według zastrz. 9 lub 10, znamienny tym, że 2- β -hydroksyetylopirydynę utworzoną in situ oczyszcza się, przed reakcją z metanolem, przez destylację w celu usunięcia wody i (albo) nieprzereagowanej α -pikoliny.
 12. Sposób według zastrz. 9, znamienny tym, że α -pikolinę, formaldehyd i metanol ogrzewa się razem w jednostopniowym procesie, ewentualnie w obecności katalizatora.
 13. Sposób według zastrz. 12, znamienny tym, że jako katalizator stosuje się metanolan sodowy.
 14. Sposób według zastrz. 9—13, znamienny tym, że formaldehyd stosuje się w postaci wodnego roztworu lub jako paraformaldehyd lub jako trójoksymetylen.
 15. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że 2- β -hydroksymetylopirydynę i metanol zastępuje się α -pikoliną i dwumetyloacetalem formaldehydu.
 16. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że 2- β -hydroksyetylopirydynę i metanol zastępuje się α -pikoliną i monochlorodwumetyloeterem albo α -pikoliną i monobromodwumetyloeterem.

Imperial Chemical
Industries Limited

The Midland Tar Distillers
Limited

Zastępca: mgr Józef Kamiński
rzecznik patentowy