



⑩ A **Terinzagelegging** ⑪ **8105667**

Nederland

⑲ NL

⑤4 **Nicotinamidederivaten, werkwijze ter bereiding daarvan en cardiotonische preparaten.**

⑤1 Int.CP.: C07D 213/78, C07D 401/04, A61K31/455.

⑦1 Aanvrager: Sterling Drug Inc. te New York.

⑦4 Gem.: Ir. G.H. Boelsma c.s.
Octroobureau Polak & Charlouis
Laan Copes van Cattenburch 80
2585 GD 's-Gravenhage.

②1 Aanvraag Nr. 8105667.

②2 Ingediend 16 december 1981.

③2 Voorrang vanaf 22 december 1980.

③3 Land van voorrang: Ver. St. v. Am. (US).

③1 Nummer van de voorrangsaanvraag: 218616.

⑥2 --

④3 Ter inzage gelegd 16 juli 1982.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

Nicotinamidederivaten, werkwijze ter bereiding daarvan en cardiotonische preparaten.

De uitvinding heeft betrekking op 1,2-dihydro-5-(pyridinyl)nicotinamide-derivaten en de bereiding daarvan, welke derivaten geschikt zijn als cardiotonische middelen en chemische tussenprodukten.

De Amerikaanse octrooischriften 4.004.012 en 4.072.746 vermelden als
5 cardiotonische middelen 3-amino-5-(pyridinyl)-2(1H)-pyridinonen en hun bereiding uit de overeenkomstige 3-carbamylverbindingen. Deze 3-carbamyl-5-(pyridinyl)-2(1H)-pyridinonen, ook wel 1,2-dihydro-2-oxo-5-(pyridinyl)-nicotinamiden genoemd, worden slechts als tussenverbindingen vermeld.

De uitvinding verschaft N-hydroxy-1-R₁-1,2-dihydro-2-oxo-5-PY-6-R-
10 nicotinimidamiden met de formule van het formuleblad, en additiezouten hiervan met zuren, in welke formule R een waterstof of een lage alkylgroep voorstelt, R₁ een waterstofatoom, een lage alkylgroep of een lage hydroxy-alkylgroep en PY een 4- of 3-pyridinylgroep of een 4- of 3-pyridinylgroep met 1 of 2 lage alkylgroepen als substituent(en). De verbindingen met de
15 formule van het formuleblad zijn zowel als tussenverbindingen voor de bereiding van de overeenkomstige, als cardiotonische middelen geschikte 3-amino-analoga van de verbindingen volgens de formule van het formuleblad, als als cardiotonische middelen (zoals blijkt uit gebruikelijke farmacologische bepalingsmethoden) geschikt. Voorkeursuitvoeringsvormen van de ver-
20 bindingen volgens de formule van het formuleblad zijn die waarin PY een 4- of 3-pyridinylgroep, R₁ een waterstofatoom en R een waterstofatoom, een methylgroep of een ethylgroep is.

Men kan 1-R₁-1,2-dihydro-2-oxo-5-PY-6-R-nicotinonitrile omzetten met hydroxylamine onder vorming van N-hydroxy-1-R₁-1,2-dihydro-2-oxo-5-PY-6-R-
25 nicotinimidamide (verbindingen volgens de formule van het formuleblad). Men kan de verbindingen volgens de formule van het formuleblad omzetten met polyfosforzuur onder vorming van 1-R₁-3-amino-5-PY-6-R-2(1H)-pyridinon.

Onder "lage alkylgroepen", bijvoorbeeld als een van de betekenissen van R en R₁ of als substituent van PY in de formule van het formuleblad,
30 worden hier alkylgroepen verstaan met 1 - 6 koolstofatomen, die in een rechte of vertakte keten gerangschikt kunnen zijn, bijvoorbeeld methyl, ethyl, n.propyl, isopropyl, n.butyl, sec.butyl, tert.butyl, isobutyl, n.pentyl, n.hexyl, en dergelijke.

Onder "lage hydroxyalkylgroepen", bijvoorbeeld als een van de betekenissen van R₁ in de formule van het formuleblad, worden hier hydroxyalkyl-
35 groepen verstaan met 2 - 6 koolstofatomen, waarvan de hydroxygroep en de vrije valentie (verbindende valentie) zich aan verschillende koolstofatomen

bevinden, bijvoorbeeld 2-hydroxyethyl, 2-hydroxypropyl, 3-hydroxypropyl, 2-hydroxy-2-methylpropyl, 2-hydroxy-1,1-dimethylethyl, 4-hydroxybutyl, 5-hydroxypentyl, 6-hydroxyhexyl en dergelijke.

Voorbeelden van groepen PY in de formule van het formuleblad, die 1 of
5 2 lage alkylgroepen als substituent(en) bezitten, zijn: 2-methyl-4-pyridinyl, 2,6-dimethyl-4-pyridinyl, 3-methyl-4-pyridinyl, 2-methyl-3-pyridinyl, 6-methyl-3-pyridinyl. (ook wel 2-methyl-5-pyridinyl genoemd), 2,3-dimethyl-4-pyridinyl, 2,6-dimethyl-4-pyridinyl, 2-ethyl-4-pyridinyl, 2-isopropyl-4-pyridinyl, 2-n.butyl-4-pyridinyl, 2-n.hexyl-4-pyridinyl, 2,6-diethyl-4-pyridinyl, 2,6-diethyl-3-pyridinyl, 2,6-diisopropyl-4-pyridinyl, 2,6-di-n.hexyl-4-pyridinyl, en dergelijke.

De verbindingen volgens de formule van het formuleblad zijn zowel in de vorm van de vrije base als in de vorm van additiezouten met zuren geschikt en beide vormen vallen onder de uitvinding. De additiezouten met
15 zuren zijn eenvoudig een geschiktere vorm voor de toepassing en in de praktijk komt het gebruik van de zoutvorm inherent neer op het gebruik van de basevorm. De zuren die kunnen worden toegepast bij de bereiding van de additiezouten zijn bij voorkeur die, welke in combinatie met de vrije base farmaceutisch aanvaardbare zouten geven, dat wil zeggen zouten waarvan de
20 anionen betrekkelijk onschadelijk zijn voor het dierlijke organisme bij toediening van de zouten in farmaceutische doses, zodat aan de gunstige cardiotonische eigenschappen, die inherent zijn aan de vrije base, geen afbreuk wordt gedaan door aan de anionen toe te schrijven neveneffecten. Men kan volgens de uitvinding geschikt de vrije basevorm toepassen; men
25 kan echter ook geschikt de farmaceutisch aanvaardbare zouten van de uitvinden gebruiken, welke zouten zijn afgeleid van minerale zuren, zoals chloorwaterstof, zwavelzuur, fosforzuur en sulfaminezuur, en van organische zuren zoals azijnzuur, citroenzuur, melkzuur, wijnsteenzuur, methaansulfonzuur, ethaansulfonzuur, benzeensulfonzuur, p.tolueensulfonzuur, cyclohexylsulfaminezuur, 1,3,4,5-tetrahydroxycyclohexaancarbonsuur (chinazuur) en
30 dergelijke, welke zuren resp. hydrochloriden, sulfaten, fosfaten, sulfamaten, acetaten, citraten, lactaten, tartraten, methaansulfonaten, ethaansulfonaten, benzeensulfonaten, p.tolueensulfonaten, cyclihexylsulfamaten en 1,3,4,5-tetrahydroxycyclohexaancarboxylaten geven.

35 De additiezouten met zuren van de basische verbindingen volgens de formule van het formuleblad worden bereid door de vrije base op te lossen in water of in een mengsel van water en alcohol of andere geschikte oplosmiddelen, die het geschikte zuur bevatten, en het zout te isoleren door de oplossing te verdampen, of door de vrije base en het zuur in een organisch

oplosmiddel met elkaar om te zetten, in welk geval het zout zich direkt afscheidt of door concentreren van de oplossing verkregen kan worden.

Ofschoon farmaceutisch aanvaardbare zouten van de basische verbindingen volgens de formule van het formuleblad de voorkeur verdienen, vallen
5 alle additiezouten met zuren onder de uitvinding. Alle additiezouten met zuren zijn geschikt als bronnen van de vrije basevorm, zelfs indien het betreffende zout op zichzelf slechts als tussenprodukt gewenst is, bijvoorbeeld wanneer het zout alleen voor zuiverings- of identificatiedoeleinden gevormd wordt of wanneer het zout gebruikt wordt als tussenprodukt bij de
10 bereiding van een farmaceutisch aanvaardbaar zout door ionenuitwisseling.

De molecuulstructuren van de verbindingen volgens de formule van het formuleblad werden vastgesteld op basis van gegevens die verkregen werden uit het infraroodspectrum, het kernmagnetische resonantiespectrum en het massaspectrum, en uit de overeenkomst tussen berekende en gevonden waarden
15 bij de elementairanalyse.

De bereiding en toepassing van de onderhavige verbindingen wordt hieronder nader beschreven.

De tussenverbindingen 1-R₁-1,2-dihydro-2-oxo-5-PY-6-R-nicotinonitrilen waarin R waterstof is, zijn bekend, bijvoorbeeld uit de Amerikaanse octrooi-
20 schriften 4.004.012 en 4.072.746, en die waarin R een lage alkylgroep is, worden vermeld in de Nederlandse octrooiaanvraag 8006399. De 1-R₁-1,2-dihydro-2-oxo-5-PY-6-R-nicotinonitrilen waarin R een lage alkylgroep is, worden verkregen door eerst een 1-PY-2-(dimethylamino)ethenyl-laag alkylketon te bereiden door omzetting van PY-methyl-laag alkylketon met dimethyl-
25 formamide-di(laag alkyl)acetaal door de reactiecomponenten te mengen, al dan niet in aanwezigheid van een geschikt oplosmiddel. De reactie kan geschikt worden uitgevoerd bij kamertemperatuur, dat wil zeggen circa 20° - 25°C, of door de reactiecomponenten te verwarmen op een temperatuur tot circa 100°C, bij voorkeur in een aprotisch oplosmiddel (waartoe men
30 geschikt hexamethylfosforamide kan gebruiken) wegens de methode die wordt toegepast voor het bereiden van het PY-methyl-laag alkylketon.

Voorbeelden van andere geschikte oplosmiddelen zijn tetrahydrofuran, dimethylformamide, acetonitrile, ether, benzeen, dioxan en dergelijke. Ook kan de reactie zonder oplosmiddel worden uitgevoerd, bij voorkeur onder
35 toepassing van een overmaat dimethylformamide-di(laag alkyl)acetaal. De PY-methyl-laag alkylketonen zijn algemeen bekende verbindingen die bereid worden volgens bekende methoden [zie bijvoorbeeld Rec. trav. chim. 72, 522 (1953); Amerikaans octrooischrift 3.133.077; Bull. Soc. Chim 1968, 4132; Chem. Abstrs. 79, 8539h (1973); Chem. Abstrs. 81, 120, 401a (1974); J. Org.

Chem. 39, 3834 (1974); Chem. Abstrs. 87, 6594q (1977); J. Org. Chem. 43, 2286 (1978)].

Vervolgens wordt het 1-PY-2-(dimethylamino)ethenyl-laag alkylketon omgezet met N-R₁-α-cyanoacetamide onder vorming van het 1-R₁-1,2-dihydro-
5 2-oxo-5-PY-6-R-nicotinonitrile, bij voorkeur door de reactiecomponenten in aanwezigheid van een basisch condensatiemiddel in een geschikt oplosmiddel te verwarmen. De omzetting wordt geschikt uitgevoerd onder toepassing van een alkalimetaal-laag alkoxide, bij voorkeur natriummethoxide of -ethoxide, in dimethylformamide. Zo werd de omzetting bijvoorbeeld uitgevoerd in
10 refluxerend dimethylformamide onder toepassing van natriummethoxide. In plaats hiervan kunnen methanol en natriummethoxide of ethanol en natriumethoxide als resp. oplosmiddel en basisch condensatiemiddel worden toegepast; er is dan echter een langere verhittingsduur vereist. Voorbeelden van andere basische condensatiemiddelen en oplosmiddelen zijn natriumhydride,
15 lithiumpdiethylamide, lithiumpdiisopropylamide en dergelijke, in een aprotisch oplosmiddel, bijvoorbeeld tetrahydrofuran, acetonitrile, ether, benzeen, dioxan en dergelijke.

De omzetting van 1-R₁-1,2-dihydro-2-oxo-5-PY-6-R-nicotinonitrilen met hydroxylamine of een additiezout hiervan met een zuur, bijvoorbeeld het
20 hydrochloride, onder vorming van N-hydroxy-1-R₁-1,2-dihydro-2-oxo-5-PY-6-R-nicotinimidamide, wordt in het algemeen uitgevoerd door de reactiecomponenten te verwarmen op circa 50° - 100°C en bij voorkeur op circa 60° - 65°C, bij voorkeur in een geschikt oplosmiddel. De omzetting werd geschikt in refluxerende methanol uitgevoerd.

25 De omzetting van N-hydroxy-1-R₁-1,2-dihydro-2-oxo-5-PY-6-R-nicotinimidamide met polyfosforzuur onder vorming van 1-R₁-3-amino-5-PY-6-R-2(1H)-pyridinon werd uitgevoerd door de reactiecomponenten op circa 50° - 100°C en bij voorkeur circa 95° - 100°C te verwarmen.

De onderstaande, niet-beperkende voorbeelden lichten de uitvinding
30 nader toe.

A-1. N-Hydroxy-1,2-dihydro-2-oxo-5-(4-pyridinyl)nicotinimidamide, ook wel N-hydroxy-1,6-dihydro-6-oxo-[3,4'-bipyridine]-5-carboximidamide genoemd.

Aan een oplossing van 8,0 g natriumhydroxide in 500 ml absolute methanol voegde men onder roeren 15,9 g hydroxylamine-hydrochloride toe. Aan
35 het verkregen mengsel, dat neergeslagen natriumchloride bevatte, voegde men onder roeren 19,7 g 1,2-dihydro-2-oxo-5-(4-pyridinyl)nicotinonitrile toe en kookte de verkregen suspensie onder terugvloeiing en onder roeren gedurende 43 uren op een stoombad. De afgescheiden heldergele vaste stof

8105667

werd verzameld, gewassen met een geringe hoeveelheid verse methanol en..
vervolgens tweemaal getrittureerd met water ter verwijdering van natrium-
chloride. Het resterende produkt werd in een vacuümoven bij 90°C gedroogd
onder verkrijging van 20,6 g N-hydroxy-1,2-dihydro-2-oxo-5-(4-pyridinyl)-
5 nicotinimidamide, smeltpunt 228°C onder ontleding.

Additiezouten van N-hydroxy-1,2-dihydro-2-oxo-5-(4-pyridinyl)nicotini-
midamide met zuren worden gemakkelijk bereid door aan een mengsel van 2 g
N-hydroxy-1,2-dihydro-2-oxo-5-(4-pyridinyl)nicotinimidamide in circa 40 ml
waterige methanol het betreffende zuur, bijvoorbeeld methaansulfonzuur,
10 geconcentreerd zwavelzuur of geconcentreerd fosforzuur, toe te voegen tot
een pH van circa 2 - 3, het mengsel na gedeeltelijke indamping af te koelen
en het neergeslagen zout (dimethaansulfonaat, sulfaat, fosfaat) te verzame-
len. Ook kan het additiezout met een zuur geschikt in waterige oplossing
worden bereid door aan water onder roeren molairequivalente hoeveelheden
15 N-hydroxy-1,2-dihydro-2-oxo-5-(4-pyridinyl)nicotinimidamide en het betref-
fende zuur (bijvoorbeeld melkzuur of chloorwaterstof) toe te voegen, onder
verkrijging van het zout (monolactaat of monohydrochloride) in waterige
oplossing.

Volgens de in Voorbeeld A-1 beschreven werkwijze, echter onder toepas-
20 sing van een molairequivalente hoeveelheid van het betreffende 1-R₁-1,2-
dihydro-2-oxo-5-PY-6-R-nicotinonitrile in plaats van 1,2-dihydro-2-oxo-5-
(4-pyridinyl)nicotinonitrile, verkrijgt men de overeenkomstige N-hydroxy-
1-R₁-1,2-dihydro-2-oxo-5-PY-6-R-nicotinimidamiden van Voorbeelden A-2 tot
en met A-13.

25 A-2. N-Hydroxy-1,2-dihydro-6-methyl-2-oxo-5-(3-pyridinyl)nicotinimi-
damide, onder toepassing van 1,2-dihydro-6-methyl-2-oxo-5-(3-pyridinyl)-
nicotinonitrile.

A-3. N-Hydroxy-1,2-dihydro-6-isopropyl-2-oxo-5-(4-pyridinyl)nicotini-
midamide, onder toepassing van 1,2-dihydro-6-isopropyl-2-oxo-5-(4-pyridinyl)-
30 nicotinonitrile.

A-4. N-6-n.butyl-1,2-dihydro-2-oxo-5-(4-pyridinyl)nicotinimidamide,
onder toepassing van 6-n.butyl-1,2-dihydro-2-oxo-5-(4-pyridinyl)nicotinoni-
trile.

A-5. N-Hydroxy-1,2-dihydro-6-isobutyl-2-oxo-5-(4-pyridinyl)nicotini-
midamide, onder toepassing van 1,2-dihydro-6-isobutyl-2-oxo-5-(4-pyridinyl)-
35 nicotinonitrile.

A-6. N-Hydroxy-1,2-dihydro-2-oxo-5-(4-pyridinyl)-6-tert.butylnicoti-
nimidamide, onder toepassing van 1,2-dihydro-2-oxo-5-(4-pyridinyl)-6-tert.-
butylnicotinonitrile.

A-7. N-Hydroxy-1,2-dihydro-2-oxo-6-n.pentyl-5-(4-pyridinyl)nicotinimidamide, onder toepassing van 1,2-dihydro-2-oxo-6-n.pentyl-5-(4-pyridinyl)-nicotinonitrile.

A-8. N-Hydroxy-6-ethyl-1,2-dihydro-5-(2-methyl-4-pyridinyl)-2-oxo-
5 nicotinimidamide, onder toepassing van 6-ethyl-1,2-dihydro-5-(2-methyl-4-pyridinyl)-2-oxonicotinonitrile.

A-9. N-Hydroxy-6-ethyl-1,2-dihydro-2-oxo-5-(3-pyridinyl)nicotinimidamide, onder toepassing van 6-ethyl-1,2-dihydro-2-oxo-5-(3-pyridinyl)-nicotinonitrile.

10 A-10. N-Hydroxy-6-ethyl-1,2-dihydro-1-(2-hydroxyethyl)-2-oxo-5-(4-pyridinyl)nicotinimidamide, onder toepassing van 6-ethyl-1,2-dihydro-1-(2-hydroxyethyl)-2-oxo-5-(4-pyridinyl)nicotinonitrile.

A-11. N-Hydroxy-1,2-dihydro-6-methyl-2-oxo-5-(4-pyridinyl)nicotinimidamide, onder toepassing van 1,2-dihydro-6-methyl-2-oxo-5-(4-pyridinyl)-
15 nicotinonitrile.

A-12. N-Hydroxy-1-ethyl-1,2-dihydro-6-methyl-2-oxo-5-(4-pyridinyl)-nicotinimidamide, onder toepassing van 1-ethyl-1,2-dihydro-6-methyl-2-oxo-5-(4-pyridinyl)nicotinonitrile.

A-13. N-Hydroxy-1,6-diethyl-1,2-dihydro-2-oxo-5-(4-pyridinyl)nicotinimidamide, onder toepassing van 1,6-diethyl-1,2-dihydro-2-oxo-5-(4-pyridinyl)-
20 nicotinonitrile.

B. 1-R₁-3-Amino-5-PY-6-R-2(1H)-pyridinonen

B-1. 3-Amino-5-(4-pyridinyl)-2(1H)pyridinon - Een mengsel van 2,0 g N-hydroxy-1,2-dihydro-2-oxo-5-(4-pyridinyl)nicotinimidamide en 16 g poly-
25 fosforzuur werd met een glazen staaf geroerd totdat een stijve pasta was verkregen. Vervolgens werd het mengsel gedurende 12 uren op een stoombad verhit, waarbij af en toe werd geroerd, waarna men het mengsel gedurende het weekeinde bij kamertemperatuur liet staan. Het reactiemengsel werd een weinig verwarmd om het visceuze mengsel zacht te maken en vervolgens behan-
30 deld met circa 100 ml water en goed gemengd om de overmaat polyfosforzuur op te lossen. De afgescheiden gele vaste stof werd verzameld en gesuspendeerd in vers water. Aan de suspensie werd ammoniumhydroxide toegevoegd totdat het mengsel duidelijk alkalisch was. De vaste stof, die niet oploste, werd verzameld, gewassen met een weinig water en in een vacuümoven bij
35 90°C gedroogd, onder verkrijging van 0,9 g 3-amino-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinon, smeltpunt 293° - 295°C onder ontleding. Dit produkt was identiek met een monster van amrinon, dat wil zeggen 3-amino-5-(4-pyridinyl)-2(1H)pyridinon dat bereid was uit de overeenkomstige 3-carbamylverbinding, zoals beschreven in het Amerikaanse octrooischrift 4.072.746.

8105667

Volgens de in Voorbeeld B-1 beschreven werkwijze, echter onder toepassing van een molairequivalente hoeveelheid van het betreffende N-hydroxy-1-R₁-1,2-dihydro-2-oxo-5-PY-6-R-nicotinimidamide in plaats van N-hydroxy-1,2-dihydro-2-oxo-5-(4-pyridinyl)nicotinimidamide, verkrijgt men de overeenkomstige 1-R₁-3-amino-PY-6-R-2(1H)-pyridinonen van Voorbeelden B-2 tot en met B-12.

B-2. 3-Amino-6-methyl-5-(3-pyridinyl)-2(1H)-pyridinon, onder toepassing van N-hydroxy-1,2-dihydro-6-methyl-2-oxo-5-(3-pyridinyl)nicotinimidamide.

10 B-4. 3-Amino-6-n.butyl-5-(4-pyridinyl)-2(1H)pyridinon, onder toepassing van N-hydroxy-6-n.butyl-1,2-dihydro-2-oxo-5-(4-pyridinyl)nicotinimidamide.

B-5. 3-Amino-6-isobutyl-5-(4-pyridineyl)-2(1H)pyridinon, onder toepassing van N-hydroxy-1,2-dihydro-6-isobutyl-2-oxo-5-(4-pyridinyl)nicotinimidamide.

B-6. 3-Amino-5-(4-pyridinyl)-6-tert.butyl-2(1H)pyridinon, onder toepassing van N-hydroxy-1,2-dihydro-2-oxo-5-(4-pyridinyl)-6-tert.butylnicotinimidamide.

20 B-7. 3-Amino-6-n.pentyl-5-(4-pyridinyl)-2(1H)pyridinon, onder toepassing van N-hydroxy-1,2-dihydro-2-oxo-6-n.pentyl-5-(4-pyridinyl)nicotinimidamide.

B-8. 3-Amino-6-ethyl-5-(2-methyl-4-pyridinyl)-2(1H)pyridinon, onder toepassing van N-hydroxy-6-ethyl-1,2-dihydro-5-(2-methyl-4-pyridinyl)-2-oxonicotinimidamide.

25 B-9. 3-Amino-6-ethyl-5-(3-pyridinyl)-2(1H)pyridinon, onder toepassing van N-hydroxy-6-ethyl-1,2-dihydro-2-oxo-5-(3-pyridinyl)nicotinimidamide.

B-10. 3-Amino-6-ethyl-1-(2-hydroxyethyl)-5-(4-pyridinyl)-2(1H)pyridinon, onder toepassing van N-hydroxy-6-ethyl-1,2-dihydro-1-(2-hydroxyethyl)-2-oxo-5-(4-pyridinyl)nicotinimidamide.

30 B-10. 3-Amino-6-ethyl-1-(2-hydroxyethyl)-5-(4-pyridinyl)-2(1H)pyridinon, onder toepassing van N-hydroxy-6-ethyl-1,2-dihydro-1-(2-hydroxyethyl)-2-oxo-5-(4-pyridinyl)nicotinimidamide.

B-11. 3-Amino-1-ethyl-6-methyl-5-(4-pyridinyl)-2(1H)pyridinon, onder toepassing van N-hydroxy-1-ethyl-1,2-dihydro-6-methyl-2-oxo-5-(4-pyridinyl)nicotinimidamide.

B-12. 3-Amino-1,6-diethyl-5-(4-pyridinyl)-2(1H)pyridinon, onder toepassing van N-hydroxy-1,6-diethyl-1,2-dihydro-2-oxo-5-(4-pyridinyl)nicotinimidamide.

De geschiktheid van de verbindingen volgens de formule van het formule-

8105667

blad en de zouten hiervan als cardiotonische middelen blijkt uit hun werkzaamheid bij farmacologische standaard-beproevingsmethoden; zo veroorzaken deze verbindingen bijvoorbeeld een aanzienlijke toename in de contractiekracht van de geïsoleerde hartboezems en papillairspier van katten en een
5 aanzienlijke toename in de hart-contractiekracht bij verdoofde honden, met geringe of minimale veranderingen in de hartslag en de bloeddruk. Deze beproevingsmethoden worden gedetailleerd beschreven in het Amerikaanse octrooischrift 4.072.746.

Bij onderzoek volgens de bovengenoemde methode met geïsoleerde hart-
10 boezems en papillairspier van katten bleken de verbindingen volgens de formule van het formuleblad in doses van 100 of 300 µg/ml een aanzienlijke toename, dat wil zeggen meer dan 25 %, in de papillairspierkracht en een aanzienlijke toename, dat wil zeggen meer dan 25 %, in de contractiekracht van de rechterhartboezem te veroorzaken, terwijl een geringere toename
15 (ongeveer de helft of minder van de toename in de contractiekracht van de rechterhartboezem of de papillairspierkracht) in de contractiesnelheid van de rechterhartboezem werd veroorzaakt; zo bleek bijvoorbeeld N-hydroxy-1,2-dihydro-2-oxo-5-(4-pyridinyl)nicotinimidamide bij onderzoek volgens deze methode een toename van 25 % in zowel de papillairspierkracht als in de
20 contractiekracht van de rechterhartboezem bij toepassing van een dosis van 100 µg/ml en een toename van 43 % in zowel de papillairspierkracht als in de contractiekracht van de rechterhartboezem bij toepassing van een dosis van 300 µg/ml te veroorzaken.

Het onderhavige cardiotonische preparaat voor het verhogen van het
25 contractievermogen van het hart bevat een farmaceutisch aanvaardbare drager en als actief bestanddeel een cardiotonisch werkzame hoeveelheid van een N-hydroxy-1-R₁-1,2-dihydro-2-oxo-5-PY-6-R-nicotinimidamide volgens de formule van het formuleblad of een farmaceutisch aanvaardbaar additiezout hiervan met een zuur of een zout hiervan met een kation. Men kan het con-
30 tractievermogen van het hart verhogen bij een patiënt die een dergelijke behandeling behoeft, door aan deze patiënt een preparaat toe te dienen dat een farmaceutisch aanvaardbare drager en als actief bestanddeel een cardiotonisch werkzame hoeveelheid van het bovengenoemde N-hydroxy-1-R₁-1,2-dihydro-2-oxo-5-PY-6-R-nicotinimidamide volgens de formule-
35 blad of een farmaceutisch aanvaardbaar additiezout hiervan met een zuur of een zout hiervan met een kation bevat. In de klinische praktijk wordt deze verbinding of een zout hiervan normaliter oraal of parenteraal toegediend in een grote verscheidenheid van doseringsvormen.

Vaste preparaten voor orale toediening zijn onder meer tabletten, pil-

8105667

len, poeders en korrels. In dergelijke vaste preparaten is ten minste één van de actieve verbindingen gemengd met ten minste één inert verdunningsmiddel, bijvoorbeeld zetmeel, calciumcarbonaat, saccharose of lactose. Deze preparaten kunnen behalve inerte verdunningsmiddelen ook verdere materialen bevatten, bijvoorbeeld smeermiddelen, zoals magnesiumstearaat, talk en dergelijke.

Vloeibare preparaten voor orale toediening zijn onder meer farmaceutisch aanvaardbare emulsies, oplossingen, suspensies, siropen en elixers, die gebruikelijke inerte verdunningsmiddelen bevatten, zoals water en vloeibare paraffine. Behalve inerte verdunningsmiddelen kunnen deze preparaten ook hulpstoffen bevatten, zoals bevochtigings- en suspendeermiddelen, benevens zoetmakende middelen, smaak- en/of geurverlenende middelen en conserveermiddelen. Voor orale toediening kan men ook capsules van absorbeerbaar materiaal, zoals gelatine, gebruiken, welke capsules het actieve bestanddeel, al dan niet in combinatie met verdunningsmiddelen of dragers, bevatten.

Als preparaten voor perenterale toediening zijn te noemen steriele waterige, waterige-organische en organische oplossingen, suspensies en emulsies. Voorbeelden van organische oplosmiddelen of suspendeermmedia zijn propyleenglycol, polyethyleenglycol, plantaardige oliën zoals olijfolie, en injecteerbare organische esters zoals ethyloleaat. Deze preparaten kunnen ook hulpstoffen bevatten, zoals stabiliseermiddelen, conserveermiddelen, bevochtigingsmiddelen, emulgeermiddelen en dispergeermiddelen.

De preparaten kunnen gesteriliseerd worden, bijvoorbeeld door filteren door een filter dat bacteriën tegenhoudt, door in de preparaten steriliseermiddelen op te nemen, door bestraling of door verhitting. De preparaten kunnen ook bereid worden in de vorm van steriele vaste materialen die direkt vóór het gebruik kunnen worden opgelost in steriel water of een ander steriel injecteerbaar medium.

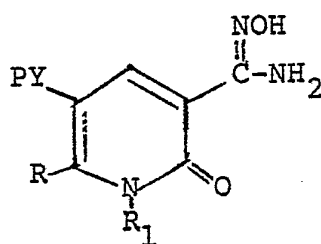
Het percentage actief bestanddeel in het preparaat en de methode voor het verhogen van het contractievermogen van het hart kunnen gevarieerd worden ter verkrijging van een geschikte dosering. De aan een bepaalde patiënt toegediende dosis varieert in afhankelijkheid van de wijze van toediening, de duur van de behandeling, de lichaamsgrootte en toestand van de patiënt, de werkzaamheid van de betreffende actieve component en de respons van de patiënt. Een doelmatige dosis van het actieve bestanddeel kan zodoende door de behandelende geneesheer bepaald worden op grond van de hierboven genoemde factoren.

C O N C L U S I E S:

1. Verbindingen volgens de formule van het formuleblad of additiezouten hiervan met een zuur of zouten hiervan met een kation, waarin R een waterstofatoom of een lage alkylgroep voorstelt, R_1 een waterstofatoom,
5 een lage alkylgroep of een lage hydroxyalkylgroep, en PY een 4- of 3-pyridinylgroep of 4- of 3-pyridinylgroep met 1 of 2 lage alkylgroepen als substituent(en).
2. Verbindingen volgens conclusie 1, waarin PY een 4- of 3-pyridinylgroep is.
- 10 3. Verbindingen volgens conclusie 1 of 2, waarin R_1 een waterstofatoom en R een waterstofatoom, een methylgroep of een ethylgroep is.
4. N-hydroxy-1,2-dihydro-2-oxo-5-(4-pyridinyl)nicotinimidamide of een farmaceutisch aanvaardbaar additiezout hiervan met een zuur.
5. Werkwijze ter bereiding van nieuwe verbindingen volgens conclusie 1,
15 met het kenmerk dat men een 1- R_1 -1,2-dihydro-2-oxo-5-PY-6-R-nicotinonitrile omzet met hydroxylamine of een additiezout hiervan met een zuur, en desgewenst een verkregen vrije base omzet in een additiezout hiervan met een zuur.
6. Werkwijze ter bereiding van een 1- R_1 -3-amino-5-PY-6-R-2(1H)-pyridinon,
20 waarin R een waterstofatoom of een lage alkylgroep, R_1 een waterstofatoom, een lage alkylgroep of een lage hydroxyalkylgroep, en PY een 4- of 3-pyridinylgroep of een 4- of 3-pyridinylgroep met 1 of 2 lage alkylgroepen als substituent(en) voorstelt, met het kenmerk dat men een overeenkomstige verbinding volgens conclusies 1 - 4 of verkregen volgens de werkwijze van
25 conclusie 5, omzet met polyfosforzuur.
7. Cardiotonisch preparaat voor het verhogen van het contractievermogen van het hart, met het kenmerk dat het een farmaceutisch aanvaardbare inerte drager en als actief bestanddeel een cardiotonisch werkzame hoeveelheid van een N-hydroxy-1- R_1 -1,2-dihydro-2-oxo-5-PY-6-R-nicotinimidamide of een
30 farmaceutisch aanvaardbaar additiezout hiervan met een zuur of een zout hiervan met een kation volgens conclusies 1 - 4 bevat.

LS 874-221 Néd. - Bijlage 4 :

Sterling Drug Inc. te New York, New York,
Verenigde Staten van Amerika



8105667