

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 813913 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **813913**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **07.12.1981**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **07.12.1981**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **23.06.1982**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etu oikeus - Prioritet - Priority

22.12.1980 US 218,616

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Sterling Drug Inc, 90 Park Avenue, New York, NY 10016, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Gruett, Monte D., United States, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 • Leshner, George Yohe, United States, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

1,2-dihydro-5- (pyridinyl)nikotiiniamidijohdannaisia ja niiden valmistus.

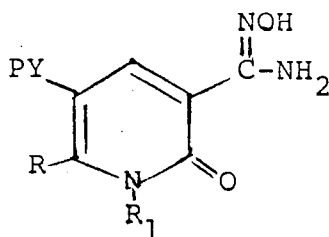
1,2-dihydro-5-(pyridinyl)- nikotinamidderivat och deras framställning.

1,2-dihydro-5-(pyridinyyli)nikotiiniamidijohdannaisia ja niiden valmistus *Tarkemmin!*

Tämä keksintö koskee 1,2-dihydro-5-(pyridinyyli)nikotiiniamidijohdannaisia ja niiden valmistusta, mitkä ovat käyttökelpoisia sydänlääkkeitä ja kemiallisia välituotteita.

US-patenteissa nro 4 004 012 ja 4 072 746 on esitetty sydänlääkkeinä vaikuttavia 3-amino-5-(pyridinyyli)-2(1H)-pyridinoneja ja niiden valmistus vastaavasti 3-karbamyyliyhdisteistä. Mainitut 3-karbamyyli-5-(pyridinyyli)-2(1H)-pyridinonit, vaihtoehtoiselta nimeltään 1,2-dihydro-2-okso-5-(pyridinyyli)nikotiiniamidit, on esitetty vain välituotteina.

Keksinnön kohteena on N-hydroksi-1-R₁-1,2-dihydro-2-okso-5-PY-6-R-nikotiini-imidiamidi, joka on kaavaa I



I

tai sen happoadditiosuola, jossa kaavassa R on vety tai alempi alkyyli, R₁ on vety, alempi alkyyli tai alempi hydroksialkyyli ja PY on 4- tai 3-pyridinyyli tai 4- tai 3-pyridinyyli, jossa on yksi tai kaksi alempi-alkyyli substituenttia. Kaavan I yhdisteet ovat käyttökelpoisia sekä välituotteina vastaavien kaavan I sydänlääkkeinä käyttökelpoisten 3-aminoanalogien valmistamiseksi että myös sydänlääkkeinä, kuten farmakologiset vakioarvostelumenetelmät osoittavat. Kaavan I suositeltavissa toteuttamismuodoissa PY on 4- tai 3-pyridinyyli, R₁ on vety ja R on vety, metyyli tai etyyli.

Voidaan antaa p-R₁-1,2-dihydro-2-okso-5-PY-6-R-nikotinonitriilin reagoida hydroksyyliamiinin kanssa N-hydrok-

si-1-R₁-1,2-dihydro-2-okso-5-PY-6-R-nikotiini-imidiamidiksi (I). Voidaan antaa yhdisteen I reagoida polyfosforihapon kanssa 1-R₁-3-amino-5-PY-6-R-2(Lh)pyridinoniksi.

Tässä käytetty sanonta "alempi alkyyli", kaavassa I
5 esim. R:n tai R₁:n yhtenä merkityksenä tai PY:n substi-
tuenttina, tarkoittaa 1-6 hiiliatomia sisältävää, suora-
tai haaraketjuista alkyyli-*radikaalia*, kuten metyyliä, etyy-
liä, n-propyyliä, isopropyyliä, n-butyylä, sek-butyylä,
tert-butyylä, isobutyylä, n-amyyliä, n-heksyyliä jne.

10 Tässä käytetty sanonta "alempi hydroksialkyyli", kaa-
vassa I esim. R₁:n yhtenä merkityksenä, tarkoittaa hydroksi-
alkyyli-*adikaalia*, jossa on 2-6 hiiliatomia ja jonka hydrok-
siryhmä ja vapaa valenssisidos (tai yhdistävä sidos) ovat
eri hiiliatomeissa, esimerkkeinään 2-hydroksietyyli, 2-hydr-
15 oksipropyyli, 3-hydroksipropyyli, 2-hydroksi-2-metyylipro-
pyyli, 2-hydroksi-1,1-dimetyylietyyli, 4-hydroksibutyylä,
5-hydroksipentyyli, 6-hydroksiheksyyli jne.

Kaavassa I, jossa PY on yksi tai kaksi alempi-alkyy-
lisubstituenttia sisältävä 4- tai 3-pyridinyyli, PY:n esi-
20 merkkejä ovat 2-metyyli-4-pyridinyyli, 2,6-dimetyyli-4-
pyridinyyli, 3-metyyli-4-pyridinyyli, 2-metyyli-3-pyridinyy-
li, 6-metyyli-3-pyridinyyli (vaihtoehtoinen nimi 2-metyyli-
5-pyridinyyli), 2,3-dimetyyli-4-pyridinyyli, 2,6-dimetyyli-
4-pyridinyyli, 2-etyyli-4-pyridinyyli, 2-isopropyyli-4-
25 pyridinyyli, 2-n-butyylä-4-pyridinyyli, 2-n-heksyyli-4-py-
ridinyyli, 2,6-dietyyli-4-pyridinyyli, 2,6-dietyyli-3-pyri-
dinyyli, 2,6-di-isopropyyli-4-pyridinyyli, 2,6-di-n-heksyy-
li-4-pyridinyyli jne.

Kaavan ^{mukaiset} I yhdisteet ovat käyttökelpoisia sekä vapaan
30 emäksen muodossa että happoadditiosuolojen muodossa ja mo-
lemmat muodot kuuluvat keksinnön piiriin. Happoadditiosuolat
ovat yksinkertaisesti mukavampi käyttömuoto ja suolamuodon
käyttö merkitsee käytännössä erottamattomasti emäsmuodon
käyttöä. Happoadditiosuolojen valmistuksessa käyttökelpoi-
35 set hapot ovat mieluiten sellaisia, että ne vapaan emäksen
kanssa muodostavat farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja,
so. suoloja, joiden anionit suolojen farmaseuttisina

annoksina ovat suhteellisen vaarattomia eläinorganismille ja siten anioneihin liittyvät sivuvaikutukset eivät haittaa vapaaseen emäkseen erottamattomasti liittyviä edullisia sydänlääkkeellisiä vaikutuksia. Keksintöä toteutettaessa on mukavaa käyttää vapaan emäksen muotoa. Asianmukaisia, keksinnön patenttisuojapiiriin kuuluvia happoadditiosuoloja ovat sellaiset, joiden muodostajina ovat mineraalihakot, kuten kloorivetyhappo, rikkihappo, fosforihappo ja sulfamidihappo ja orgaaniset hapot, kuten etikkahappo, sitruunahappo, maitohappo, viinihappo, metaanisulfonihappo, etaanisulfonihappo, bentseenisulfonihappo, p-tolueenisulfonihappo, sykloheksyylisulfamidihappo, kiinahappo jne., jolloin vastaavasti saadaan hydrokloridi, sulfaatti, fosfaatti, sulfamaatti, asetaatti, sitraatti, laktaatti, tartraatti, metaanisulfonaatti, etaanisulfonaatti, bentseenisulfonaatti, p-tolueenisulfonaatti, sykloheksyylisulfamaatti ja kiinaatti.

Mainitun emäksisen yhdisteen (I) happoadditiosuolat valmistetaan joko liuottamalla vapaa emäs vesi- tai vesialkoholiliuokseen tai muihin sopiviin liuottimiin, jotka sisältävät asianmukaista happoa ja eristämällä suola haihduttamalla liuos tai antamalla vapaan emäksen ja hapon reagoida orgaanisessa liuottimessa, jolloin suola saostuu välittömästi tai suola saadaan liuosta konsentroimalla.

Joskin mainitun emäksisen yhdisteen (I) farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat ovat suositeltavia, kaikki happoadditiosuolat kuuluvat keksinnön patenttisuojapiiriin. Kaikki happoadditiosuolat ovat käyttökelpoisia vapaan emäsmuodon saamiseksi siinäkin tapauksessa, että sinänsä määrätty suola halutaan vain välituotteena esim. muodostettaessa suola vain puhdistusta tai tunnistamista varten tai käytettäessä sitä välituotteena farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan valmistamiseksi ioninvaihdon avulla.

Kaavan I yhdisteen molekyyli rakenne määritettiin infrapuna-, ydinmagneettinen resonanssi- ja massaspektrien sekä alkuaineanalyysin laskettujen ja saatujen arvojen vastaavuuden perusteella.

Seuraavassa kuvataan yleisesti käsiteltävänä olevan keksinnön toteuttamista ja käyttöä siten, että farmaseut-tisen kemian ammattimies pystyy toteuttamaan ja käyttämään sitä.

- 5 Välituotteet $1-R_1-1,2$ -dihydro-2-okso-5-PY-6-R-niko-
tinonitriilit, joissa R on vety, ovat tunnettuja esim. US-
patenteista nro 4 004 012 ja 4 072 746 ja välituotteet,
joissa R on alempi alkyyli, tunnetaan hakemusjulkaisustam-
me, joka on jätetty 24. marraskuuta 1980, nro 803 652.
- 10 Mainittujen välituotteiden $1-R_1-1,2$ -dihydro-2-okso-5-PY-
6-R-nikotinonitriilien saamiseksi valmistetaan 1-PY-2-(di-
metyyliamino)etenyyli-alempia-alkyyliketoni antamalla PY-me-
tyyli-alempi-alkyyliketonin reagoida dimetyyliformamidi-
(alempi-alkyyli)asetaalin kanssa sekoittamalla reaktantit
15 sopivan liuottimen läsnäollessa tai ilman sitä. Reaktio suo-
ritetaan edullisesti huoneen lämpötilassa, so. n. $20-25^{\circ}\text{C}$:ssa
tai lämmittämällä reaktantit n. 100°C :seen saakka mieluiten
aproottisessa liuottimessa, edullisesti heksametyylifosfo-
riamidissa käytetystä PY-metyyli-alempi-alkyyliketonin val-
20 mistusmenetelmästä johtuen.
- Muita sopivia liuottimia ovat tetrahydrofuraani, di-
metyyliformamidi, asetonitriili, eetteri, bentseeni, diok-
saani jne. Reaktio voidaan myös suorittaa ilman liuotinta,
jolloin mieluiten käytetään dimetyyliformamididi(alempi-
25 alkyyli)asetaalin ylimäärää. Välituotteet PY-metyyli-alempi-
alkyyliketonit ovat yleisesti tunnettuja yhdisteitä, jotka
valmistetaan tunnetuin menetelmin [esim. Rec. trav. chim.
72, 522 (1953); US-patentti nro 3 133 077 (5-12-64); Bull.
Soc. Chim. 1968, 4132; Chem. Abstrs. 79, 8539h (1973);
30 Abstrs. 81, 120 401a (1974); J. Org. Chem. 39, 3834 (1974);
Chem. Abstrs. 87, 6594q (1977), J. Org. Chem. 43, 2286
(1978)].

- Sitten annetaan 1-PY-2-(dimetyyliamino)etenyyli-
alempi-alkyyliketonin reagoida $N-R_1-\alpha$ -syanoasetamidin kans-
35 sa $1-R_1-1,2$ -dihydro-2-okso-5-PY-6-R-nikotinonitriiliksi
mieluiten kuumentamalla reaktantteja sopivassa liuottimessa
emäksisen kondensoimisaineen läsnäollessa. Reaktio suorite-

taan edullisesti käyttämällä alkali-alempi-alkyylialkoksidia, mieluiten natriummetoksidia tai -etoksidia dimetyyli-formamidissa. Keksintöä toteutettaessa reaktio suoritettiin palautuslämpötilassa olevassa dimetyyliformamidissa ja käyttäen natriummetoksidia. Vaihtoehtoisesti voidaan käyttää metanolia ja natriummetoksidia tai etanolia ja natriumetoksidia vastaavasti liuottimina ja emäksisenä kondensoimisaineena, mutta kuumennusajan on oltava pidempi. Muita emäksisiä kondensoimisaineita ja liuottimia ovat natriumhydridi, litiumdietyyliamidi, litiumdi-isopropyyliamidi ja vastaavat aproottisessa liuottimessa, kuten tetrahydrofuraanis-
 10 sa, asetonitriilissä, eetterissä, bentseenissä, dioksaanissa jne.

1-R₁-1,2-dihydro-2-okso-5-PY-6-R-nikotinonitriilien ja hydroksyyliamiinin tai sen happoadditiosuolan, esim. hydrokloridin reaktio N-hydroksi-1-R₁-1,2-dihydro-2-okso-5-PY-6-R-nikotiini-imidiamidiksi suoritetaan yleensä kuumentamalla reaktantteja n. 50-100°C:ssa, mieluiten n. 60-65°C:ssa ja mieluiten asianmukaisessa liuottimessa. Reak-
 20 tio suoritettiin mukavasti palautuslämpötilassa olevassa metanolissa.

N-hydroksi-1-R₁-1,2-dihydro-2-okso-5-PY-6-nikotiini-imidiamidin ja polyfosforihapon reaktio 1-R₁-3-amino-5-PY-6-R-2(1H)-pyridinoniksi suoritettiin kuumentamalla reaktantteja n. 50-100°C:ssa, mieluiten n. 95-100°C:ssa.

Numerot Seuraavat esimerkit valaisevat keksintöä lisää sitä kuitenkin rajoittamatta.

A-1. N-hydroksi-1,2-dihydro-2-okso-5-(4-pyridinyyli)-kinotiini-imidiamidi, vaihtoehtoinen nimi N-hydroksi-1,6-dihydro-6-okso- $\text{[3,2'-bipyridiini]}$ -5-karboksimidiamidi
 30

Liuokseen, jossa oli 8,0 g natriumhydroksidia liuotettuna 500 ml:aan absoluuttista metanolia, lisättiin sekoittaen 15,9 g hydroksyyliamiinihydrokloridia. Muodostuneeseen sekoitettuun, saostunutta natriumkloridia sisältävään seokseen lisättiin 19,7 g 1,2-dihydro-2-okso-5-(4-pyridinyyli)nikotinonitriiliä ja muodostunutta suspensiota kuumennettiin pystyjäähdyttämällä ja sekoittaen vesihauteella
 35

43 tuntia. Muodostunut kirkkaan keltainen kiintoaine eristettiin, pestiin pienellä määrällä tuoretta metanolia ja hierrettiin sitten kahdesti vedessä natriumkloridin poistamiseksi. Jäljelle jäänyt tuote kuivattiin vakuumikaapissa 90°C:ssa ja saatiin 20,6 g N-hydroksi-1,2-dihydro-2-okso-5-(4-pyridinyyli)nikotiini-imidiamidia, sp. 228°C hajo-

ten.

N-hydroksi-1,2-dihydro-2-okso-5-(4-pyridinyyli)nikotiini-imidiamidin happoadditiosuolat valmistetaan mukavasti lisäämällä seokseen, jossa on 2 g N-hydroksi-1,2-dihydro-2-okso-5-(4-pyridinyyli)nikotiini-imidiamidia n. 40 ml:ssa vesi-metanolia, asianmukaista happoa, esim. metaanisulfonihappoa, väkevää rikkihappoa tai väkevää fosforihappoa, pH-arvoon n. 2-3, jäädyttämällä seos osittaisen haihduttamisen jälkeen ja eristämällä saostunut suola, esim. vastaavasti dimetaanisulfonaatti, sulfaatti tai fosfaatti. Hapoadditiosuola on myös mukavasti valmistettaessa vesiliuoksessa lisäämällä sekoittaen veteen mooliekvivalenttimääriä N-hydroksi-1,2-dihydro-2-okso-5-(4-pyridinyyli)nikotiini-imidiamidia ja asianmukaista happoa, esim. maitohappoa tai kloorivetyhappoa, jolloin saadaan vastaavasti monolaktaatti- tai monohydrokloridisuola vesiliuoksessa.

Seuraten esimerkissä A-1 kuvattua menetelmää, mutta käyttäen mooliekvivalenttimäärää asianmukaista 1-R₁-1,2-dihydro-2-okso-5-PY-6-R-nikotinonitriiliä 1,2-dihydro-2-okso-5-(4-pyridinyyli)nikotinonitriilin asemesta, voidaan saada esimerkkien A-2 - A-13 vastaavat N-hydroksi-1-R₁-1,2-dihydro-2-okso-5-PY-6-R-nikotiini-imidiamidit.

A-2. N-hydroksi-1,2-dihydro-6-metyyli-2-okso-5-(3-pyridinyyli)nikotiini-imidiamidi käyttämällä 1,2-dihydro-6-metyyli-2-okso-5-(3-pyridinyyli)nikotinonitriiliä.

A-3. N-hydroksi-1,2-dihydro-6-isopropyyli-2-okso-5-(4-pyridinyyli)nikotiini-imidiamidi käyttämällä 1,2-dihydro-6-isopropyyli-2-okso-5-(4-pyridinyyli)nikotinonitriiliä.

A-4. N-6-n-butyyli-1,2-dihydro-2-okso-5-(4-pyridinyyli)nikotiini-imidiamidi käyttämällä 6-n-butyyli-1,2-dihydro-2-okso-5-(4-pyridinyyli)nikotinonitriiliä.

ei sp 1

A-5. N-hydroksi-1,2-dihydro-6-isobutyyli-2-okso-5-(4-pyridinyyli)nikotiini-imidiamidi käyttämällä 1,2-dihydro-6-isobutyyli-2-okso-5-(4-pyridinyyli)nikotinonitriiliä.

5 A-6. N-hydroksi-1,2-dihydro-2-okso-5-(4-pyridinyyli)-6-tert-butyylinikotiini-imidiamidi käyttämällä 1,2-dihydro-2-okso-5-(4-pyridinyyli)-6-tert-butyylinikotinonitriiliä.

A-7. N-hydroksi-1,2-dihydro-2-okso-6-n-pentyyli-n-(4-pyridinyyli)nikotiini-imidiamidi käyttämällä 1,2-dihydro-2-okso-6-n-pentyyli-5-(4-pyridinyyli)nikotiininitriiliä.

10 A-8. N-hydroksi-6-etyyli-1,2-dihydro-5-(2-metyyli-4-pyridinyyli)-2-oksonikotiini-imidiamidi käyttämällä 6-etyyli-1,2-dihydro-5-(2-metyyli-4-pyridinyyli)-2-okso-nikotinonitriiliä.

15 A-9. N-hydroksi-6-etyyli-1,2-dihydro-2-okso-5-(3-pyridinyyli)nikotiini-imidiamidi käyttämällä 6-etyyli-1,2-dihydro-2-okso-5-(3-pyridinyyli)nikotinonitriiliä.

20 A-10. N-hydroksi-6-etyyli-1,2-dihydro-1-(2-hydroksietyyli)-2-okso-5-(4-pyridinyyli)nikotiini-imidiamidi käyttämällä 6-etyyli-1,2-dihydro-1-(2-hydroksietyyli)-2-okso-5-(4-pyridinyyli)nikotinonitriiliä.

A-11. N-hydroksi-1,2-dihydro-6-metyyli-2-okso-5-(4-pyridinyyli)nikotiini-imidiamidi käyttämällä 1,2-dihydro-6-metyyli-2-okso-5-(4-pyridinyyli)nikotinonitriiliä.

25 A-12. N-hydroksi-1-etyyli-1,2-dihydro-6-metyyli-2-okso-5-(4-pyridinyyli)nikotiini-imidiamidi käyttämällä 1-etyyli-1,2-okso-5-(4-pyridinyyli)nikotinonitriiliä.

A-13. N-hydroksi-1,6-dietyyli-1,2-dihydro-2-okso-5-(4-pyridinyyli)nikotiini-imidiamidi käyttämällä 1,6-dietyyli-1,2-dihydro-2-okso-5-(4-pyridinyyli)nikotinonitriiliä.

30 B. 1-R₁-3-amino-5-PY-6-R-2(1H)-pyridinonit

B-1. 3-amino-5-(4-pyridinyyli)-2(1H)-pyridinoni

Seosta, jossa oli 2,0 g N-hydroksi-1,2-dihydro-2-okso-5-(4-pyridinyyli)nikotiini-imidiamidia ja 16 g polyfosforihappoa, sekoitettiin lasisauvalla jäykäksi tahnaksi.
35 Sitten seosta kuumennettiin vesihauteella välillä sekoittaen ja seisotettiin viikonlopun yli huoneen lämpötilassa. Viskoosi reaktioseos notkistettiin lämmittämällä sitä hieman

ja sitten sitä käsiteltiin n. 100 ml:lla vettä polyfosforihapon ylimäärän liuottamiseksi. Saostunut keltainen kiintoaine eristettiin, suspendoitiin puhtaaseen veteen ja suspensioon lisättiin niin paljon ammoniumhydroksidia, että
 5 seos tuli selvästi emäksiseksi. Liukenematta jäänyt kiintoaine eristettiin, pestiin pienellä määrällä vettä, kuivattiin vakuumikaapissa 90°C:ssa ja saatiin 0,9 g 3-amino-5-(4-pyridinyyli)-2(1H)-pyridinonia, sp. 293-295°C hajoten. Tämä tuote oli sama kuin näyte amrinonia eli 3-amino-5-
 10 (4-pyridinyyli)-2(1H)-pyridinonia, joka oli valmistettu vastaavasta 3-karbamyyliprekursoristaan, kuten US-patentissa nro 4 072 746 on kuvattu.

Seuraamalla esimerkissä B-1 kuvattua menetelmää, mutta käyttäen moolista ekvivalenttimäärää asianmukaista
 15 N-hydroksi-1-R₁-1,2-dihydro-2-okso-5-PY-6-R-nikotiini-imidiamidia N-hydroksi-1,2-dihydro-2-okso-5-(4-pyridinyyli)-nikotiini-imidiamidin asemesta voidaan saada esimerkkien B-2 - B-12 vastaavat 1-R₁-3-amino-PY-6-R-2(1H)-pyridinonit.

B-2. 3-amino-6-metyyli-5-(3-pyridinyyli)-2(1H)-pyridinoni käyttämällä N-hydroksi-1,2-dihydro-6-metyyli-2-okso-5-(3-pyridinyyli)nikotiini-imidiamidia.
 20

B-3. 3-amino-6-isopropyyli-5-(4-pyridinyyli)-2(1H)-pyridinoni käyttämällä N-hydroksi-1,2-dihydro-6-isopropyyli-2-okso-5-(4-pyridinyyli)nikotiini-imidiamidia.

B-4. 3-amino-6-n-butyli-5-(4-pyridinyyli)-2(1H)-pyridinoni käyttämällä N-hydroksi-6-n-butyli-1,2-dihydro-2-okso-5-(4-pyridinyyli)nikotiini-imidiamidia.
 25

B-5. 3-amino-6-isobutyli-5-(4-pyridinyyli)-2(1H)-pyridinoni käyttämällä N-hydroksi-1,2-dihydro-6-isobutyli-2-okso-5-(4-pyridinyyli)nikotiini-imidiamidia.
 30

B-6. 3-amino-5-(4-pyridinyyli)-6-tert-butyli-2(1H)-pyridinoni käyttämällä N-hydroksi-1,2-dihydro-2-okso-5-(4-pyridinyyli)-6-tert-butylinikotiini-imidiamidia.

B-7. 3-amino-6-n-pentyli-5-(4-pyridinyyli)-2(1H)-pyridinoni käyttämällä N-hydroksi-1,2-dihydro-2-okso-6-n-pentyli-5-(4-pyridinyyli)nikotiini-imidiamidia.
 35

B-8. 3-amino-6-etyyli-5-(2-metyyli-4-pyridinyyli)-2(1H)-pyridinoni käyttämällä N-hydroksi-6-etyyli-1,2-dihydro-5-(2-metyyli-4-pyridinyyli)oksonikotiini-imidiamidia.

5 B-9. 3-amino-6-etyyli-5-(3-pyridinyyli)-2(1H)-pyridinoni käyttämällä N-hydroksi-6-etyyli-1,2-dihydro-2-okso-5-(3-pyridinyyli)nikotiini-imidiamidia.

10 B-10. 3-amino-6-etyyli-1-(2-hydroksietyyli)-5-(4-pyridinyyli)-2(1H)-pyridinoni käyttämällä N-hydroksi-6-etyyli-1,2-dihydro-1-(2-hydroksietyyli)-2-okso-5-(4-pyridinyyli)nikotiini-imidiamidia.

B-11. 5-amino-1-etyyli-6-metyyli-5-(4-pyridinyyli)-2(1H)-pyridinoni käyttämällä N-hydroksi-1-etyyli-1,2-dihydro-6-metyyli-2-okso-5-(4-pyridinyyli)nikotiini-imidiamidia.

15 B-12. 3-amino-1,6-dietyyli-5-(4-pyridinyyli)-2(1H)-pyridinoni käyttämällä N-hydroksi-1,6-dietyyli-1,2-dihydro-2-okso-5-(4-pyridinyyli)nikotiini-imidiamidia.

Kaavan I Yhdisteiden tai niiden suolojen käyttökel-
poisuus sydänlääkkeinä voidaan osoittaa farmakologisissa
20 standarditestimenetelmissä saavutetun tehovaikutuksen avulla. Esimerkkeinä käyttökelpoisuudesta ovat niiden aiheuttama kissan eristetyn sydäneteisen ja nystylihaksen supistusvoiman merkitsevä kasvu ja nukutetun koiran sydämen supistusvoiman merkitsevä kasvu, jolloin lyöntitiheyden ja verepaineen muutokset ovat pieniä tai minimaalisia. Näitä testimenetelmiä on kuvattu yksityiskohtaisesti US-patentissa
25 nro 4 072 746.

Testattaessa yllä mainitun menetelmän mukaan, missä käytetään kissan eristettyä sydäneteistä ja nystylihasta,
30 kaavan I Yhdisteiden havaittiin annoksena 100 tai 300 µg/ml parantavan merkitsevästi eli enemmän kuin 25 % nystylihaksen voimaa ja parantavan merkitsevästi eli enemmän kuin 25 % oikean sydäneteisen voimaa. Oikean sydäneteisen lyöntitiheyden prosentuaalinen kasvu oli pienempi (noin puolet
35 tai vähemmän oikean sydäneteisen voiman tai nystylihaksen voiman prosentuaalisesta kasvusta). Testattaessa mainitun menetelmän mukaan esim. N-hydroksi-1,2-dihydro-2-okso-5-

(4-pyridinyyli)nikotiini-imidiamidin (esimerkki C-1) havaittiin parantavan sekä nystylihaksen voimaa että oikean sydäneteisen voimaa 25 %:lla annoksella 100 $\mu\text{g/ml}$ ja parantavan nystylihaksen voimaa ja oikean sydäneteisen voimaa
 5 vastaavasti 48 %:lla ja 43 %:lla annoksella 300 $\mu\text{g/ml}$.

Sydänlääkekoostumus sydämen supistuvuuden lisäämiseksi muodostuu farmaseuttisesti hyväksyttävästä kantajasta ja tehoaineenaan yllä kuvatulla tavalla sydänlääkkeellisesti tehokkaasta määrästä kaavan I N-hydroksi- R_1 -1,2-dihydro-2-okso-5-PY-6-R-nikotiini-imidiamidia tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää happoadditio- tai kationisuolaa. Potilaalle, jonka sydämen supistuvuutta on lisättävä, voidaan antaa koostumusta, joka muodostuu farmaseuttisesti hyväksyttävästä kantajasta ja tehoaineenaan sydänlääkkeellisesti tehokkaasta määrästä yllä mainittua N-hydroksi- R_1 -1,2-dihydro-2-okso-5-PY-6-R-nikotiini-imidiamidia (I) tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää happoadditio- tai kationisuolaa. Kliinisessä käytössä mainittua yhdistettä tai sen suolaa annetaan normaalisti suun kautta tai ruoansulatus-
 10
 15
 20 kanavan ulkopuolitse mitä erilaisimpina annostusmuotoina.

Suun kautta annettaviin kiintokoostumuksiin kuuluvat puristetut tabletit, pillerit, jauheet ja rakeet. Tällaisissa kiintokoostumuksissa ainakin yksi tehoyhdiste on sekoitettu ainakin yhteen tehottomaan laimentimeen, kuten
 25 tärkkelykseen, kalsiumkarbonaattiin, sakkaroosiin tai laktoosiin. Tehottomien laimentimien lisäksi nämä koostumukset voivat sisältää muita aineita, esim. liukastusaineita, kuten magnesiumstearaattia, talkkia ja vastaavia.

Suun kautta annettaviin nestemäisiin koostumuksiin kuuluvat farmaseuttisesti hyväksyttävät emulsiot, liuokset, suspensiot, siirapit ja eliksiirit, jotka sisältävät tekniikan tasolla tavanomaisia tehottomia laimentimia, kuten vettä ja nestemäistä paraffiinia. Tehottomien laimentimien lisäksi tällaiset koostumukset voivat sisältää apuaineita,
 30
 35 kuten kostutus- ja suspendoimisaineita, makeutusaineita, makuaineita, hajusteita ja säilöntäaineita. Keksinnön mukaisesti suun kautta annettaviin yhdisteisiin kuuluvat

myös absorboituvaa ainesta, kuten gelatiinia olevat kapselit, jotka sisältävät mainittua tehoainetta laimentimien ja täyteaineiden kera tai ilman niitä.

Valmisteisiin ruoansulatuskanavan ulkopuolista antoa varten kuuluvat steriilit vesi-, vesi-orgaaniset ja orgaaniset liuokset, suspensiot ja emulsiot. Esimerkkejä orgaanisista liuottimista tai suspendoimisväliaineista ovat propyleeniglykoli, polyetyleeniglykoli, kasviöljyt, kuten oliiviöljy ja ruiskutuskelpoiset orgaaniset esterit, kuten etyylioleaatti. Nämä koostumukset voivat myös sisältää apuaineita, kuten stabiloimis-, säilöntä-, kostutus-, emulgoimis- ja dispergoimisaineita.

Ne voidaan steriloida esim. suodattamalla bakteereita pidättävän suodattimen läpi, lisäämällä koostumuksiin steriloivia aineita, säteilyttämällä tai kuumentamalla. Ne voidaan myös valmistaa steriilien kiintokoostumusten muodossa, jotka välittömästi ennen käyttöä voidaan liuottaa steriiliin veteen tai muuhun steriiliin ruiskeväliaineeseen.

Sopivan annostuksen saavuttamiseksi tehoaineen prosentuaalista pitoisuutta mainitussa koostumuksessa ja menetelmää sydämen supistuvuuden lisäämiseksi voidaan vaihdella. Lääkäri voi vaihdella määrätyn potilaan annostusta seuraavien kriteerien perusteella: antotie, hoidon kesto, potilaan paino ja tila, tehoaineen teho ja potilaan reaktio siihen. Siten vain lääkäri voi määrittää tehoaineen tehokkaan annosmäärän ottaen huomioon kaikki kriteerit ja potilaan edun.

Patenttivaatimukset:

kaava esittää

1. Menetelmä (~~tässä~~) kaavaa I olevan yhdisteen tai sen happoadditiosuolan valmistamiseksi, jossa kaavassa R on vety tai alempi alkyyli, R_1 on vety, alempi alkyyli tai alempi hydroksialkyyli ja PY on 4- tai 3-pyridinyyli tai 4- tai 3-pyridinyyli, jossa on yksi tai kaksi alempi-alkyyli-

Kelmu I

lisubstituenttia, t u n n e t t u siitä, että annetaan vastaavan $1-R_1-1,2$ -dihydro-2-okso-5-PY-6-R-nikotinonitriilin reagoida hydroksyyliamiinin tai sen happoadditiosuolan kanssa ja haluttaessa muutetaan saatu vapaa emäshappoadditiosuolakseen.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että PY on 4- tai 3-pyridinyyli.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R_1 on vety ja R on vety, metyyli tai etyyli.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan N-hydroksi-1,2-dihydro-2-okso-5-(4-pyridinyyli)nikotiini-imidiamidi tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä happoadditiosuola.

5. Menetelmä $1-R_1-3$ -amino-5-PY-6-R-2(1H)-pyridinonin valmistamiseksi, jossa R on vety tai alempi alkyyli, R_1 on vety, alempi alkyyli tai alempi hydroksialkyyli ja PY on 4- tai 3-pyridinyyli tai 4- tai 3-pyridinyyli, jossa on yksi tai kaksi alempi-alkyyli-

kelmu II

lisubstituenttia, t u n n e t t u siitä, että annetaan vastaavan kaavaa I olevan yhdisteen, joka on muodostunut jonkin yllä olevan patenttivaatimuksen menetelmän mukaan, reagoida polyfosforihapon kanssa.

Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av en förening med formeln I (häri) eller dess syraadditionssalt, vari R är väte eller lägre alkyl, R_1 är väte, lägre alkyl eller lägre hydroxialkyl och PY är 4- eller 3-pyridinyl eller 4- eller 3-pyridinyl med en eller två lägre-alkylsubstituenten, k ä n n e t e c k n a t därav, att man låter motsvarande 1- R_1 -1,2-dihydro-2-oxo-5-PY-R-nikotinonitril reagera med hydroxylamin eller dess syraadditionssalt och vid önskan överför en erhållen fri bas i dess syraadditionssalt.
2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att PY är 4- eller 3-pyridinyl.
3. Förfarande enligt patentkravet 1 eller 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att R_1 är väte och R är väte, metyl eller etyl.
4. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer N-hydroxi-1,2-dihydro-2-oxo-5-(4-pyridinyl)nikotinimidamid eller dess farmaceutiskt godtagbara syraadditionssalt.
5. Förfarande för framställning av 1- R_1 -3-amino-5-PY-6-R-2(1H)-pyridinon, vari R är väte eller lägre alkyl, R_1 är väte, lägre alkyl eller lägre hydroxialkyl och PY är 4- eller 3-pyridinyl eller 4- eller 3-pyridinyl med en eller två lägre-alkylsubstituenten, k ä n n e t e c k n a t därav, att man låter en motsvarande förening med formeln I framställas enligt förfarandet i något av de föregående patentkraven reagera med polyfosforsyra.

L 12

Hak.n:o

813913

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer,
utläggnings- och patentskrifter:

FI P 65061, P 66849 607D 213/64

CH _____

DE _____

DK _____

FR _____

GB _____

NO _____

SE _____

US _____

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron
eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

Käännä

Vänd

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

16/12-87 Pekka Lammela

Allekirjoitus