

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 813550 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **813550**

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

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **10.11.1981**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **10.11.1981**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **25.05.1982**

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

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

24.11.1980 US 209,416

(71) Hakija - Sökande - Applicant

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

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

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

2 • Singh, Baldev, 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

Pyridinylibentseenijohdannaisia ja niiden valmistus.

Pyridinylbensenderivat och deras framställning.

Pyridinyylibentseenijohdannaisia ja niiden valmistus

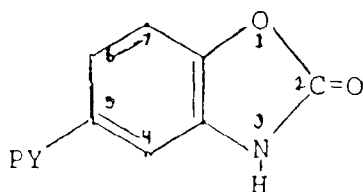
Tämä keksintö koskee kardiotonisina aineina käyttö-
kelpoisia pyridinyylibentseenijohdannaisia ja niiden val-
5 mistusta.

Coates et al. [*J. Chem. Soc.* 1943, 4067] esittävät
4-(2-pyridinyyli)-2-aminofenolin valmistuksen neljässä vai-
heessa N-asetyyli-4-(2-pyridinyyli)aniliinista, jolloin
kaksi viimeistä vaihetta ovat 2-nitro-4-(2-pyridinyyli)
10 aniliinin muuttaminen 2-nitro-4-(2-pyridinyyli)fenoliksi
ja viime mainitun pelkistäminen nitron muuttamiseksi ami-
noksi. Coates et al. esittävät myös 3-(4-pyridinyyli)fe-
nolin. Coates käytti mainittuja pyridinyylifenoleja väli-
tuotteina valmistettaessa pyridinyylikinoliineja, joita
15 vuorostaan tutkittiin mahdollisen spasmolyyttisen tehon
vuoksi, jolloin tulokset tuottivat pettymyksen.

Heilbron et al. [*J. Chem. Soc.* 1940, 1279] esittävät
välituotteina 3- ja 4-pyridiylidifenyylien valmistuksessa
seuraavat yhdisteet: β -3-aminofenyyliipyridiini, β -4-amino-
20 fenyyliipyridiini ja γ -4-aminofenyyliipyridiini ja näiden
jokaisen N-asetyylijohdannaiset, mukana on myös β -4-asetami-
dofenyyliipyridiinin hydrokloridisuola; näitä kolmea amino-
fenyyliipyridiiniä nimitetään nykyisin 3-(3-pyridinyyli)
bentseeniamiiniksi, 4-(3-pyridinyyli)bentseeniamiiniksi ja
25 4-(4-pyridinyyli)bentseeniamiiniksi vastaavasti, kahta 4-
pyridinyyli-isomeeriä käytetään tässä välituotteina.

Tämä keksintö tarkoittaa 5-PY-bentsoksatsol-2-(3H)
onia, jolla on kaava I

30



I

jossa PY on 4- tai 3-pyridinyyli tai 4- tai 3-pyridinyyli, jossa on yksi tai kaksi alempaa alkyylisubstituenttia, tai sen happoadditio- tai kationisuolaa. Nämä yhdisteet ovat käyttökelpoisia kardiotonisina aineina, kuten on määriteltä 5 ritelty kardiotonisen vaikutuksen vakiotutkimusmenetelmillä. Edullisia sovellutusmuotoja ovat kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa PY on 4-pyridinyyli ja 3-pyridinyyli tai niiden mainitut suolat.

Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa saat-
10 tamalla 2-amino-4-PY-fenoli reagoimaan karbonylointiaineen, edullisesti karbonyylidi-imidatsolin kanssa.

Ilmaisu "alempi alkyyli" käytett-nä tässä, kuten esimerkiksi tarkoittamassa ryhmän PY substituenttia, tarkoittaa alkyyliradikaaleja, joissa on 1-6 hiiliatomia, 15 jotka voivat olla haarautuneina taihaarautumattomina ketjuina, ja joita esimerkiksi ovat metyyli, etyyli, n-propyyli, isopropyyli, n-butyli, sek.-butyyli, tert.-butyyli, isobutyli, n-amyyli, n-heksyyli ja niiden kaltaiset.

Kuvaavia ryhmiä PY silloin kun PY on 4- tai 3-pyridinyyli, jossa on 1 tai 2 alempaa alkyylisubstituenttia, ovat seuraavat: 2-metyyli-4-pyridinyyli, 2,6-dimetyyli-4-pyridinyyli, 3-metyyli-4-pyridinyyli, 2-metyyli-3-pyridinyyli, 6-metyyli-3-pyridinyyli (jota voidaan vaihtoehtoisesti nimittää 2-metyyli-5-pyridinyyliksi), 2,3-dimetyyli-4-pyridi-
20 nyyli, 2,6-dimetyyli-4-pyridinyyli, 2-etyyli-4-pyridinyyli, 2-isopropyyli-4-pyridinyyli, 2-n-butyli-4-pyridinyyli, 2-n-heksyyli-4-pyridinyyli, 2,6-dietyyli-4-pyridinyyli, 2,6-dietyyli-3-pyridinyyli, 2,6-di-isopropyyli-4-pyridinyyli, 2,6-di-n-heksyyli-4-pyridinyyli ja niiden kaltaiset.

30 Kaavan I mukainen yhdiste on käyttökelpoinen sekä vapaana emäksenä että happoadditiosuoloina ja kumpikin muoto kuuluu keksinnön piiriin. Happoadditiosuolat ovat yksinkertaisesti mukavampi käyttömuoto; ja käytännössä suolamuodon käyttö luonnostaan nousee emäsmuodon käyttömäärään. Hapot, joita voidaan käyttää happoadditiosuolujen muodostamiseen käsittävät edullisesti hapot, jotka vapaaseen
35

emäkseen liitettyinä muodostavat farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja, toisin sanoen suoloja, joiden anionit ovat suhteellisen vaarattomia eläinorganismille suolojen farmaseuttisina annoksina niin että vapaille emäksille ominaiset edulliset kardiotoniset ominaisuudet eivät turmellu anioneista johtuvien sivuvaikutusten vuoksi. Sopivia keksinnön piiriin kuuluvia farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja ovat suolat, jotka muodostuvat mineraalihapoista kuten suolahaposta, bromivetyhaposta, rikkihaposta, fosforihaposta ja sulfamiinihaposta; ja orgaanisista hapoista kuten maitohaposta, etikkahaposta, sitruunahaposta, viinihaposta, metaanisulfonihaposta, etaanisulfonihaposta, bentseenisulfonihaposta, p-tolueenisulfonihaposta, sykloheksyyllisulfamiinihaposta, kiniinihaposta ja niiden kaltaisista, jotka vastaavasti antavat hydrokloridin, hydrobromidin, sulfaatin, fosfaatin, sulfamaatin, laktaatin, asetaatin, sitraatin, tartraatin, metaanisulfonaatin, etaanisulfonaatin, bentseenisulfonaatin, p-tolueenisulfonaatin, sykloheksyyllisulfamaatin ja kinaatin.

Mainitun kaavan I mukaisen emäksisen yhdisteen happoadditiosuolat valmistetaan joko liuottamalla vapaa emäs vesi- tai vesi-alkoholiliuokseen tai muihin sopiviin liuottimiin, jotka sisältävät sopivaa happoa ja eristämällä suola haihduttamalla liuos, tai saattamalla vapaa emäs ja happo reagoimaan orgaanisessa liuottimessa, jossa tapauksessa suola erottuu suoraan vai voidaan saada väkevöimällä liuos.

Vaikkakin mainitun kaavan I mukaisen emäksisen yhdisteen farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat ovat edullisia, kuuluvat kaikki happoadditiosuolat keksinnön piiriin. Kaikki happoadditiosuolat ovat käyttökelpoisia vapaan emäksen lähtöaineina vaikkakin suola itsessään on haluttu ainoastaan välituotteena kuten esimerkiksi silloin kun suola on muodostettu vain puhdistus- tai identifiointitarkoituksessa tai kun sitä käytetään välituotteena valmistettaessa farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa ioninvaihtomenetelmällä.

Muita mainitun kaavan I muakisen yhdisteen farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja ovat kationisuolat, jotka muodostuvat vahvoista epäorgaanisista tai orgaanisista emäksistä, esim. natriumhydroksidista, kaliumhydroksidista, trimetyyliammoniumhydroksidista niin että muodostuu vastaava 1- tai N-kationisuola, esim. vastaavasti natrium-, kalium- tai trimetyyliammoniumsuola, toisin sanoen kationin liittyessä 2(1H)-pyridinonirenkaan 1- tai N-asemaan.

5-PY-bentsoksatsol-2(3H)-onien molekyyliarakenteet varmistettiin tuloksilla, jotka saatiin infrapuna-, ultraviolett-, ydinmagneettinen resonanssi- ja massaspektreistä, kromatografisista liikkuvuuksista, alkuaineanalyysien laskettujen ja todettujen arvojen vastaavuuksista ja niiden valmistusmenetelmästä.

Esillä olevan keksinnön toteututtamisö ja käyttötapaa kuvataan nyt yleisesti niin, että farmaseuttisen kemian alan ammattimies pystyy toteuttamaan sen ja käyttämään sitä, seuraavasti.

2-amino-4-PY-fenolin reaktio karbonylointiaineen kanssa 5-PY-bentsoksatsol-2(3H)-onin valmistamiseksi saadaan aikaan sekoittamalla reagoivat aineet sopivaan inerttiin aproottiseen liuottimeen huoneen lämpötilassa tai kuumentamalla reaktioseosta 100°C:een saakka. Reaktio saatettiin tapahtumaan sopivasti sekoittamalla reagoivat aineet, edullisesti käyttäen karbonyylidi-imidatsolia karbonylointiaineena, huoneen lämpötilassa dimetyyliformamiiniin. Muita sopivia liuottimia ovat dioksaani, tetrahydrofuraani, tolueeni ja niiden kaltaiset. Sen sijaan, että käytettäisiin karbonyylidi-imidatsolia karbonylointiaineena, toisin sanoen aineena, joka tuottaa karbonyylin, voidaan käyttää di(alempi alkyyli)karbonaattia, esim. dimetyyli- tai dietyylikarbonaattia, ylempi alkyyli-, etyyli- tai metyyli-, kloroformaattia tai fosgeenia; kun käytetään mainittua alkyylikloroformaattia tai fosgeenia karbonylointiaineena, tulisi käyttää happoa sitovaa ainetta, esim. trietyyliamiinia, pyridiiniä, natrium- tai kaliumhydroksidia,

ja niiden kaltaisia, sitomaan reaktiossa sivutuotteena muodostunut vetykloridi. 5-PY-bentsoksatsol-2(3H)-onien valmistusta valaistaan jäljempänä esimerkeillä 1-7.

Välituotteina käytettävien 2-amino-4-PY-fenolien valmistus ja siinä käytettävät välituotteet kuvataan seuraavissa kolmessa kappalessa. Mainitut 2-amino-4PY-fenolit, jotka myös ovat käyttökelpoisia kardiotonisina aineina, ovat patenttihakemuksemme 812232, tehty 15.7.1981, kohteena.

2-nitro-4-PY-fenolin reaktio pelkistimen kanssa
 10 2-amino-4-PY-fenolin valmistamiseksi toteutettiin sopivasti joko katalyyttisesti tai kemiallisella pelkistyksellä. Toteutettaessa keksintöä tämä pelkistys suoritettiin mukavasti liuottimessa, esim. etikkahapossa, dimetyyliformamidissa, hydrauskatalyytin läsnäollessa, esim. platinaoksidin,
 15 palladium-puuhiilikatalyytin läsnäollessa, katalyyttisen hydrauksen olosuhteissa huoneen lämpötilassa (noin 20-25^o) pelkistämällä niin kauan, että vedyn kulutus loppui. Muita sopivia liuottimia ovat tetrahydrofuraani, dioksaani, metanoli, etanoli, vesi (joka sisältää emästä, esim. natriumhydroksidia, kaliumhydroksidia, trietyyliamiinia jne.)
 20 ja niiden kaltaiset. Muita sopivia hydrauskatalyyttejä ovat Raney-nikkeli ja sen kaltaiset. Kemiallisia pelkistimiä, jotka ovat käyttökelpoisia pelkistettäessä 2-nitroyhdiste 2-aminoyhdisteen saamiseksi, ovat rauta ja etikkahappo,
 25 sinkki ja suolahappo, ja niiden kaltaiset.

Välituotteina käytettäviä 2-nitro-4-PY-fenoleja valmistetaan nitraamalla yleisesti tunnettuja 4-PY-fenoleja tavallaisin nitrausmenetelmin, kuten on kuvattu jäljempänä esimerkeissä B-1 - B-7.

30 Yleisesti tunnettuja 4-PY-fenoleja valmistetaan sopivasti yleisesti tunnetuilla vastaavien 4-PY-bentseeni-amiinien muuttamismenetelmillä hydrolysoimalla vesipitoisissa liuottimissa niiden diatsoniumsuoloja.

Esimerkkinä tunnetuista 4-PY-fenoleista on 4-(4-metyyli-3-pyridinyyli)-fenoli [Chem. Abstr. 81, 25 571x (1974)].

Esimerkkejä tunnetuista 4-PY-bentseeniamiineista ovat 4-(4-pyridinyyli)bentseeniamiini [Forsyth et al., J. Chem. Soc. 1926, 2912 ja Heilbron et al., J. Chem. Soc. 1940, 1279], 4-(3-pyridinyyli)bentseeniamiini [Heilbron et al., *ibid*] ja 4-(2,5-dimetyyli-4-pyridinyyli)-bentseeniamiini [Prostakov et al., Chem. Abstr. 84, 179989p (1976)], joita valmistetaan vastaavista tunnetuista 4-PY-nitrobentseeneistä. Havainnollinen esimerkki tunnetuista 4-PY-nitrobentseeneistä on vielä 4-(2-metyyli-4-pyridinyyli)nitrobentseeni [Agrawal et al., J. Med. Chem. 18, 368 (1975)], jota valmistetaan mm. nitraamalla 4-fenyyli-2-pikoliinia.

Seuraavat esimerkit valaisevat keksintöä edelleen sen kuitenkaan rajoittumatta näihin.

A. 4-PY-fenolit - Näitä välituotteita valmistetaan yleisesti tunnetulla menetelmällä muuttamalla vastaava yleisesti tunnettu 4-PY-bentseeniamiini diatsoniumsuolakseen ja muuttamalla sitten suola halutuksi 4-PY-fenoliksi, kuten jäljempänä on kuvattu esimerkeissä A-1 - A-7.

5-PY-bentsoksatsol-2(2H)-onit

5-(4-pyridinyyli)bentsoksatsol-2(3H)-oni - Seosta, joka sisälsi 18,6 g 2-amino-4-(4-pyridinyyli)fenolia, 200 ml dimetyyliformamidia ja 18,9 g N,N'-karbonyylidiimidatsolia, sekoitettiin huoneen lämpötilassa 18 tunnin ajan ja väkevöitiin sitten rotaatiohaiduttimessa liuottimen poistamiseksi. Jäännös laimennettiin 200 ml:lla vettä ja sakka otettiin talteen ja kuivattiin ilmassa. Kiinteä aine liuotettiin noin 400 ml:aan kiehuvaa isopropyylialkoholia ja kuumaa liuosta käsiteltiin värin poistavalla puuhiilellä ja suodatettiin. Suodos väkevöitiin noin 75 ml:n tilavuuteen ja sen annettiin jäähtyä. Kiteinen sakka otettiin talteen ja kuivattiin 80°C:ssa, jolloin saatiin 12,9 g 5-(4-pyridinyyli)bentsoksatsol-2(3H)-onia, sp. 223-225°C.

5-(4-pyridinyyli)bentsoksatsol-2(3H)-onin happoadditiosuoloja valmistetaan helposti lisäämällä seokseen, jonka muodostaa 1 g 5-(4-pyridinyyli)bentsoksatsol-2(3H)-onia noin 20 ml:ssa vesipitoista metanolia, sopivaa happoa,

esim. suolahappoa, etaanisulfonihappoa, väkevää rikkihappoa, väkevää fosforihappoa, niin että pH-arvoksi tulee noin 2-3, jäädyttämällä seos sen jälkeen kun osa siitä on haihdutettu ja ottamalla talteen saostunut suola, esim. hydrokloridi, metaanisulfonaatti, fosfaatti, vastaavasti. Hap-
 5 additiosuola valmistetaan helposti myös vesiliuoksessa lisäämällä veteen sekoittaen ekvivalenttiset määrät 5-(4-pyridinyyli)bentsoksatsol-2(3H)-onia ja sopivaa happoa, esim. maitohappoa, tai suolahappoa 5-(4-pyridinyyli)bentsok-
 10 satsol-2(3H)-onin laktaatti- tai vastaavasti hydrokloridi-suolan valmistamiseksi vesiliuokseen.

Seurattaessa esimerkissä 1 kuvattua menetelmää mutta käytettäessä mooliekvivalenttinen määrä kulloinkin sopivaa 2-amino-4-PY-fenolia 2-amino-4-(4-pyridinyyli)fe-
 15 nolin sijasta saadaan ymmärrettävästi esimerkeissä 2-7 mainitut vastaavat 5-PY-bentsoksatsol-2(3H)-onit.
 2. 5-(3-pyridinyyli)bentsoksatsol-2(3H)-oni käytettäessä 2-amino-4-(3-pyridinyyli)fenolia.
 3. 5-(2-metyyli-4-pyridinyyli)bentsoksatsol-2(3H)-oni
 20 käytettäessä 2-amino-4-(2-metyyli-4-pyridinyyli)fenolia
 4. 5-(2,6-dimetyyli-4-pyridinyyli)bentsoksatsol-2(3H)-oni käytettäessä 2-amino-4-(2,6-dimetyyli-4-pyridinyyli)fenolia
 5. 5-(2,5-dimetyyli-3-pyridinyyli)bentsoksatsol-2(3H)-oni käytettäessä 2-amino-4-(2,5-dimetyyli-3-pyridinyyli)fenolia
 25 6. 5-(4-metyyli-3-pyridinyyli)bentsoksatsol-2(3H)-oni käytet-
 täessä 2-amino-4-(4-metyyli-3-pyridinyyli)fenolia
 7. 5-(2-etyyli-4-pyridinyyli)bentsoksatsol-2(3H)-oni käytettäessä 2-amino-4-(2-etyyli-4-pyridinyyli)fenolia.

Kaavan I mukaisen 5-PY-bentsoksatsol-2(3H)-onin suo-
 30 lan käyttökelpoisuus kardiotonisena aineena ilmenee sen tehosta farmakologisissa standardikoemenetelmissä, joissa se esimerkiksi aiheuttaa merkittävän suurenemisen kissan eristetyn eteis- ja nystylihaksen supistusvoimassa ja nukutetun koiran sydämen supistusvoimassa samalla muutokset
 35 sydämen lyöntitiheydessä ovat alhaiset tai minimaaliset. Näitä koemenetelmiä on kuvattu US-patentissa 4 072 746,

Tutkittuina yllä mainitulla menetelmällä, jossa käytettiin kissan eristettyä eteis- ja nystylihasta, kaavan I mukaisten yhdisteiden ja suolojen havaittiin annoksilla 10, 30 tai 100 $\mu\text{g/ml}$ aiheuttavan merkittävä suureneminen, se on suurempi kuin 25 %, nystylihasvoimassa ja merkittävä suureneminen, se on suurempi kuin 25 %, oikean eteisen voimassa sen aiheuttaessa pienemmän prosentuaalisen suurenemisen (kuin suureneminen nystylihasvoimassa ja oikean eteisen voimassa) oikean eteisen lyöntitiheydessä. Esimerkiksi tutkittaessa 5-(4-pyridinyyli)-bentsoksatsol-2(3H)-onia mainitulla menetelmällä, jossa käytetään kissan eristettyä eteis- ja nystylihasta, sen havaittiin aiheuttavan nystylihasvoiman suurenemisen 86, 77 ja 179 %:lla annosten ollessa vastaavasti 10, 30 ja 100 $\mu\text{g/ml}$, ja oikean eteislisvoiman suurenemisen 76, 86 ja 188 %:lla vastaavilla annoksilla.

Esillä oleva keksintö tarjoaa myös kardiotonisen koostumuksen sydämen supistuskyvyn suurentamiseksi, mainitun koostumuksen käsittäessä farmaseuttisesti hyväksyttävää kantajaa ja aktiivisena aineosanaan kardiotonisesti tehokkaan määrän yllä mainittua 5-PY-bentsoksatsol-2(3H)-onia tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää happoadditiosuolaa tai kationisuolaa. Sydämen supistuskkyä voidaan suurentaa tällaista hoitoa vaativassa potilasassa antamalla tällaiselle potilaalle kardiotonisesti tehokas määrä mainittua 5-PY-bentsoksatsol-2(3H)-onia tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää happoadditiosuolaa tai kationisuolaa. Kliinisessä käytössä mainittua yhdistettä tai sen suolaa annetaan normaalisti oraalisti tai parenteraalisti lukuina annosmuotoina.

Kiinteisiin, oraaliin antoon tarkoitettuihin koostumuksiin kuuluvat tabletit, pillerit, jauheet ja rakeet. Tällaisissa kiinteissä koostumuksissa ainakin yhtä aktiivisista yhdisteistä on sekoitettuna ainakin yhteen inerttiin laimentimeen kuten tärkkelykseen, kalsiumkarbonaattiin, ruokosokeriin tai maitosokeriin. Nämä koostumukset voivat sisäl-

tää myös muita lisäaineita kuin inerttejä laimentia, esim. luistoaineita kuten magnesiumstearaattia, talkkia ja niiden kaltaisia.

Nestemäisiin, oraaliin antoon tarkoitettuihin koostumuksiin kuuluvat farmaseuttisesti hyväksyttävät emulsiot, liuokset, suspensiot, siirapit ja eliksiirit, jotka sisältävät alalla yleisesti käytettyjä inerttejä laimentimia kuten vettä ja nestemäistä parafiinia. Inerttien laimentimien ohella tällaiset koostumukset voivat sisältää myös
 10 lisäaineita, kuten kostutus- ja suspendointiaineita ja makeutus-, mauste-, hajuste- ja säilytysaineita. Oraaliin antoon voidaan käyttää myös kapsелеita tai absorboivaa materiaalia kuten gelatiinia, joka sisältää aktiivista aineosaa laimenninten tai lisäaineiden kanssa tai ilman niitä.

15 Parenteraaliin antoon tarkoitettuihin valmisteisiin kuuluvat steriilit vesipitoiset, veden ja orgaanisen aineen seosta sisältävät ja orgaaniset liuokset, suspensiot ja emulsiot. Esimerkkejä orgaanisista liuottimista tai suspensioväliaineista ovat propyleeniglykoli, polyetyleeniglykoli, kasviöljyt kuten oliiviöljy ja injektoivat orgaaniset esterit kuten etyylioleaatti. Nämä koostumukset voivat
 20 sisältää myös lisäaineita kuten stabilointi-, säilytys-, kostutus-, emulgointi- ja dispergointiaineita.

Ne voidaan steriloida esimerkiksi suodattamalla
 25 bakteereja pidättävän suotimen läpi, viemällä koostumukseen sterilointiaineita, säteilyttämällä tai kuumentamalla. Niitä voidaan valmistaa myös steriileinä kiinteinä koostumuksina, jotka voidaan liuottaa steriiliin veteen tai johonkin muuhun steriiliin injektioväliaineeseen välittömästi ennen
 30 käyttöä.

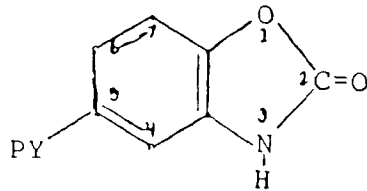
Aktiivisen aineosan prosentuaalista osuutta mainituissa koostumuksissa ja sydämen supistuskyvyn suurentamismenetelmää voidaan vaihdella niin, että saavutetaan sopiva annostus. Kulloinkin kysymyksessä olevalle potilaalle annettava annos vaihtelee riippuen lääkärin arvioinnista, jossa
 35

hän käyttää kriteereinä: antotapaa, käsittelyn kestoa, potilaan kokoa ja tilaa, aktiivisen aineosan tehoa ja potilaan vastetta siihen. Aktiiviaiaineosan tehokkaan annosmäärän voi siten määrittää vain lääkäri, joka ottaa huomioon kaikki kriteerit ja käyttää arvostelukykyyään potilaan parhaaksi.

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä kaavan I

5



I

10

mukaisen yhdisteen tai sen happoadditiosuolan tai kationi-
suolan valmistamiseksi, jossa kaavassa PY on 4- tai 3-py-
ridinyyli tai 4- tai 3-pyridinyyli, jossa on yksi tai kak-
si alempaa alkyylisubstituenttia, t u n n e t t u siitä,
15 että 2-amino-4-PY-fenoli saatetaan reagoimaan karbonylointi-
aineen kanssa ja haluttaessa muutetaan saatu vapaa emäs
happoadditiosuolakseen tai muutetaan yhdiste kationisuo-
lakseen.

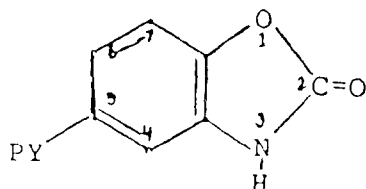
20 2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n-
n e t t u siitä, että PY on 4- tai 3-pyridinyyli.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että karbonylointiaine on karbonyy-
li-imidatsoli.

Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av en förening med formeln I

5



I

10 eller ett syraadditions- eller katjoniskt salt därav, varvid PY är 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 reagerar en 2-amino-4-PY-fenol med ett karbonyleringsmedel, och, ifall önskvärt, omvandlar en
15 erhållen fri bas till ett syraadditionssalt därav, eller omvandlar föreningen till ett katjoniskt salt därav.

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,
20 k ä n n e t e c k n a t därav, att karbonyleringsmedlet är karbonyldiimidazol.