

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 812232 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 812232

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁴)
C07D213/38

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 15.07.1981

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 15.07.1981

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 22.01.1982

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

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

21.07.1980 US 170,896

(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

Pyridinyyliaminofenolit.

Pyridinyliaminofenoler.

Pyridinyyliaminofenolit

Keksinnön kohteena ovat (pyridinyyli)-amino-
fenolit, niiden valmistus ja käyttö kardiotonikumei-
5 na (sydäntä vahvistavina lääkkeinä).

Coates et al (J. Chem. Soc. 1943, 406) esittää
4-(2-pyridinyyli)-2-aminofenolin valmistuksen neljässä
vaiheessa N-asetyyli-4-(2-pyridinyyli)aniliinista, jois-
ta kaksi viimeistä käsittää 2-nitro-4-(2-pyridinyyli)-
10 aniliinin muuntamista 2-nitro-4-(2-pyridinyyli)fenolik-
si ja viimeksimainitun pelkistämistä nitrosta aminoksi.
Coates ja kumppanit esittävät myös 3-(4-pyridinyyli)fenol-
lin, tässä yhteydessä välituotteena käytetyn yhdisteen.
Coates käytti kyeisiä pyridinyylifenoleja välituotteina
15 pyridinyylikinoliinien valmistuksessa, joita vuorostaan
tutkittiin mahdollisesti spasmolyyttistä aktiivisuutta
omaavina yhdisteinä, mutta tuloksetta.

Heilbron et al (J.Chem.Soc. 1940, 1279) esittää
3- ja 4-pyridiylidifenyylien valmistuksessa välituottei-
20 na seuraavat yhdisteet: β -3-aminofenyyliipyridiini, β -4-
aminofenyyliipyridiini ja γ -4-aminofenyyliipyridiini ja
N-asetyylijohdannaiset kustakin, mukaanluettuna β -4-
asetamidofenyyliipyridiinin suolahapposuola; näitä kolmea
aminofenyyliipyridiiniä nimitetään nykyisin vastaavasti
25 3-(3-pyridinyyli)bentseeniamiini, 4-(3-pyridinyyli)bentsee-
niamiini ja 4-(4-pyridinyyli)bentseeniamiiniksi, ja käy-
tetään välituotteina tässä yhteydessä.

Amerikkalaiset patentit 3 753 993 ja 3 907 808 esit-
tävät kinoliini antibakteeristen aineiden valmistuksen vä-
30 lituotteina erilaisia 3-(substituoitu pyridinyyli) bentsee-
niamiineja, joissa pyridinyyli on korvattu, mm alemmalla
alkyyylillä, esimerkkeinä 3-(2-metyyli-4-pyridinyyli)bents-
eeniamiini, 3-(2,6-dimetyyli-4-pyridinyyli)bentseeniami-
ni, 3-(2,6-dietyyli-4-pyridinyyli)bentseeniamiini, 3-(2,5-
35 dimetyyli-4-pyridinyyli)bentseeniamiini, 3-(3-metyyli-4-

pyridinyyli)bentseeniamiini, 3-(2-etyyli-4-pyridinyyli)bentseeniamiini ja 3-(2,3-dimetyyli-4-pyridinyyli)bentseeniamiini, joita käytetään tässä yhteydessä välituotteina.

- 5 Keksinnön kohteena on 2-amino-3(4 tai 5)-PY-fenoli tai sen happosuola, jossa PY on 4- tai 3-pyridinyyli tai 4- tai 3-pyridinyyli, jossa on yksi tai kaksi alempaa alkyylisubstituenttia.

- 10 Yllämainitut yhdisteet voidaan valmistaa antamalla 2-nitro-3(4 tai 5)-PY-fenolin reagoida pelkistävän aineen kanssa, joka pystyy muuntamaan nitroryhmän aminoksi ja mikäli niin halutaan, muuntamaan näin saadun vapaan emäksen vastaavaksi happosuolaksi.

- 15 Kardiotoninen seos joka voimistaa sydämen supistumista käsittää farmaseuttisesti hyväksyttävän farmaseuttisen kantajan ja aktiivisena komponenttina tehokkaan määrän kardiotonikumia 2-amino-3(4 tai 5)-PY-fenolia tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää happosuolaa, jossa PY on 4- tai 3-pyridinyyli tai 4- tai 3-pyridinyyli, jossa on yksi tai kaksi alempaa alkyylisubstituenttia. Edullisimmin PY on 4- tai 3-pyridinyyli.
- 20

- Sydämen supistusta voidaan lisätä tällaista hoitoa tarvitsevalla potilaalla antamalla tehokas määrä ylläesitettyä kardiotonikumia 2-amino-3(4 tai 5)-PY-fenolia tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa.
- 25

- Määritelmä "alempi alkyyli" tässä yhteydessä, toisin sanoen PY:n substituentti tarkoittaa alkyyliradiikaaleja, joissa on 1-6 hiiliatomia, jotka voivat olla joko suorassa tai haaroittuneessa ketjussa, kuten metyyli-, etyyli-, n-propyyli-, isopropyyli-, n-butyli-, sekundäärinen butyyli-, tertiäärinen butyyli-, isobutyli-, n-amyyli-, n-heksyyli- ja vastaavat.
- 30

- Esimerkkeinä PY:stä, jossa PY on 4- tai 3-pyridinyyli, jossa on 1 tai 2 alempaa alkyylisubstituenttia ovat seuraavat: 2-metyyli-4-pyridinyyli, 2,6-dimetyyli-
- 35

4-pyridinyyli, 3-metyyli-4-pyridinyyli, 2-metyyli-3-pyridinyyli, 6-metyyli-3-pyridinyyli (tunnettu myös nimellä 2-metyyli-5-pyridinyyli), 2,3-dimetyyli-4-pyridinyyli, 2,6-dimetyyli-4-pyridinyyli, 2-etyyli-4-pyridinyyli, 2-isopropyli-4-pyridinyyli, 2-n-butyli-4-pyridinyyli, 2-n-heksyli-4-pyridinyyli, 2,6-dietyyli-4-pyridinyyli, 2,6-dietyyli-3-pyridinyyli, 2,6-di-isopropyli-4-pyridinyyli, 2,6-di-n-heksyli-4-pyridinyyli ja vastaavat.

- 10 2-amino-3(4 tai 5)-PY-fenoli on käyttökelpoinen sekä vapaassa emäsmuodossa että happosuoloina ja molemmat muodot kuuluvat keksinnön piiriin. Happosuolat ovat yksinkertaisesti mukavampi käyttömuoto; ja käytännössä
- 15 suolan käyttö on vastaavanlaista kuin emäsmuodonkin. Happot, joita voidaan käyttää suolojen valmistukseen, kuuluvat parhaiten niihin, jotka muodostavat yhdistettyinä vapaan emäksen kanssa farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja, toisin sanoen, suoloja, joiden anionit ovat suhteellisen
- 20 vaarattomia eläinelimistölle suolojen farmaseuttisina anoksina siten, etteivät vapaan emäksen edulliset kartiotoniset ominaisuudet mitätöidy anionien aiheuttamien sivuoireiden johdosta. Hydrokloridi tai laktaatti ovat soveltuvia käytettäessä keksinnön yhdisteitä. Kuitenkin
- 25 keksintö kattaa vastaavat farmaseuttisesti hyväksyttävät mineraalihapoista johdetut suolat, kuten bromivetyhappo-, rikkihappo-, fosforihappo- ja sulfamiinihapposuolat; ja orgaanisista hapoista johtuvat, joista esimerkkeinä etikkahappo, sitruunahappo, viinihappo, metaanisulfonihappo, etaanisulfonihappo, bentseenisulfonihappo, p-tolueenisulfonihappo,
- 30 sykloheksyyliisulfonihappo, kiniinihappo ja vastaavat, suolojen ollessa tällöin vetybromidi, sulfaatti, fosfaatti, sulfamaatti, asetaatti, sitraatti, tartraatti, metaanisulfonaatti, etaanisulfonaatti, bentseenisulfonaatti, p-tolueenisulfonaatti, sykloheksyyliisulfamaatti ja
- 35 kinaatteja.

Kyseisten emäksisten yhdisteiden happosuolat valmistetaan joko liuottamalla vapaa emäs vesi- tai vesi-alkoholiliuokseen tai muuhun sopivaan liuottimeen, joka sisältää vastaavan hapon ja eristämällä suola haihduttamalla liuos, tai antamalla vapaan emäksen ja hapon reagoida orgaanisessa liuottimessa, jossa tapauksessa suola erottuu suoraan tai saadaan liuosta väkevöimällä.

Vaikkakin suositeltuja ovat kyseisen emäksisen yhdisteen farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, käsittää keksintö myös kaikki muut happosuolat. Kaikki happosuolat ovat hyödyllisiä lähtökohtia vapaalle emäsmuodolle jopa silloinkin kun tietty suola sinänsä halutaan vain välituotteena, kuten esimerkiksi silloin kun suola muodostetaan vain puhdistus tai tunnistustarkoitusta varten, tai kun sitä käytetään välituotteena farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan valmistuksessa ioninvaihtomenetelmillä.

2-amino-3(4 tai 5)-PY-fenolin molekyylirakenne määriteltiin tulosten pohjalla, jotka saatiin infrapuna-, ultraviolett-, ydinmagneettisen resonanssin ja massaspektrin tutkimuksilla, kromatograafisista liikkuvuuksista, vastaavuudesta alkuaineanalyysin laskettujen ja havaittujen arvojen välillä ja valmistusmenetelmästä.

Seuraavassa kuvaillaan yleisesti keksinnön sisältö siten, että farmaseuttiseen kemiaan perehtynyt pystyy toistamaan sen.

2-nitro-3(4 tai 5)-PY-fenolin reaktio pelkistävän aineen kanssa 2-amino-3(4 tai 5)-PY-fenolin valmistamiseksi suoritettiin parhaiten joko katalyyttisellä tai kemiallisella pelkistimellä. Keksintöä kokeiltaessa tämä pelkistys tehtiin sopivassa liuottimessa, esim. etikkahapossa, dimetyyliformamidissa, vedytys(hydraus)katalyytin, kuten esim. platinaoksidin tai hiileen saostetun palladiumin läsnäollessa katalyyttisen vedytyksen olosuhteissa huoneenlämmössä (noin 20-50°C), kunnes vetyä ei enempää kulunut. Muihin sopiviin liuottimiin kuuluvat tetrahydrofuraani, dioksaani, metanoli, etanoli, vesi (sisältäen

emäksen, esim. natriumhydroksidi, kaliumhydroksidi, trietyyliamiini jne) ja vastaavat. Muita sopivia vedytuskatalyyttejä ovat Raney-nikkeli ja vastaavat. 2-nitro-yhdisteiden pelkistyksessä 2-aminoyhdisteiksi hyödyllisiä kemiallisia pelkistimiä ovat rauta ja etikkahappo, sinkki ja suolahappo ja vastaavat.

Välituote 2-nitro-3(4 tai 5)-5-PY-fenolit valmistetaan nitraamalla yleisesti tunnettuja 3(tai 4)-PY-fenoleja tavanomaisilla nitrausmenetelmillä, joita esitetään seuraavassa esimerkeissä B-1 - B-20.

Yleisesti tunnetut 3(tai 4)-PY-fenolit valmistetaan mukavimmin yleisesti tunnetulla menetelmällä, jolla vastaavat 3(tai 4)-PY-bentseeniamiinit muutetaan vesihydrolyyysillä diatsoniumsuoloikseen.

Seuraavat esimerkit kuvaavat edelleen keksintöä kuitenkin sitä rajoittamatta.

A. 3(4 tai 5)-PY-fenolit

Nämä välituotteet, joihin kuuluu uusia sekä jo tunnettuja yhdisteitä valmistetaan yleisesti tunnetulla menetelmällä muuntamalla vastaavat yleisesti tunnettu 3(4 tai 5)-PY-bentseeniamiini diatsoniumsuolakseen ja muuttamalla sitten suola halutuksi 3(4 tai 5)-PY-fenoliksi, kuten kuvataan seuraavassa esimerkeissä A-1 - A-11.

A-1. 4-(4-pyridinyyli)fenoli

Jääkylmään sekoitettuun seokseen, jossa on 85 g 4-(4-pyridinyyli)bentseeniamiinia, 250 ml väkevää rikkihappoa ja 1 litra vettä, lisättiin sekoittaen 2 tunnin aikana liuos, joka sisälsi 35 g natriumnitriittiä 100 ml:ssa vettä pitämällä lisäyksen aikana reaktiolämpötila 5°C alapuolella. Saatu tumma liuos jätettiin huoneenlämpötilaan yön yli ja suodatettiin sitten. Suodosta lämmitettiin vesihöyryhauteella 4 tuntia, käsiteltiin väriä poistavalla hiilellä ja suodatettiin. Suodos jäähdytettiin jäähauteessa ja neutraloitiin lisäämällä väkevää ammoniakkaa. Saatu keltainen sakka otettiin talteen, pestiin vedellä ja kuivattiin 80°C:ssa, tuloksena 75,8 g 4-(4-py-

ridinyyli)fenolia, sp. 240-244°C.

A-2. 3-(4-pyridinyyli)fenoli

242,4 g, sp. 223-224°C. (Coates et al, J.Chem. Soc. 1943, 406 (411), sp. 227-228°C), saatiin esimerk-
 5 kissä A-1 käytettyä menetelmää noudattaen, käyttämällä
 255 g 3-(4-pyridinyyli)bentseeniamiinia, 400 ml väke-
 vää rikkihappoa, 2 litraa vettä ja 104 g natriumnitriit-
 tiä 250 ml:ssa vettä, lisäämällä viimeksi mainittu 100
 minuutin aikana.

10 Käyttämällä esimerkin A-1 menetelmää, mutta käyt-
 täen moolista ekvivalenttimäärää vastaavaa 3(tai 4)-PY-
 bentseeniamiinia 4-(4-pyridinyyli)bentseeniamiinin sijas-
 ta, on ajateltu saatavan vastaavat, esimerkeissä A-3 -
 A-11 esitetyt vastaavat 3(tai 4)-PY-fenolit.

15 A-3. 4-(3-pyridinyyli)fenoli

käyttäen 4-(3-pyridinyyli)bentseeniamiinia.

A-4. 3-(2-metyyli-4-pyridinyyli)fenoli

käyttäen 3-(2-metyyli-4-pyridinyyli)bentseeniamii-
 nia.

20 A-5. 3-(2,6-dimetyyli-4-pyridinyyli)fenoli

käyttäen 3-(2,6-dimetyyli-4-pyridinyyli)bentsee-
 niamiinia.

A-6. 3-(2,6-dietyyli-4-pyridinyyli)fenoli

25 käyttäen 3-(2,6-dietyyli-4-pyridinyyli)bentseeni-
 amiinia.

A-7. 3-(2,5-dimetyyli-4-pyridinyyli)fenoli

käyttäen 3-(2,5-dimetyyli-4-pyridinyyli)bentseeni-
 amiinia.

30 A-8. 3-(2,3-dimetyyli-4-pyridinyyli)fenoli

käyttäen 3-(2,3-dimetyyli-4-pyridinyyli)bentseeni-
 amiinia.

A-9. 3-(3-metyyli-4-pyridinyyli)fenoli

35 käyttäen 3-(3-metyyli-4-pyridinyyli)bentseeniamii-
 nia.

A-10. 3-(2-etyyli-4-pyridinyyli)fenoli

käyttäen 3-(2-etyyli-4-pyridinyyli)bentseeni-
amiinia.

A-11. 3-(3-pyridinyyli)fenoli

5 käyttäen 3-(3-pyridinyyli)bentseeni-amiinia.

B. 2-nitro-3(4 tai 5)-PY-fenolit

B-1. 2-nitro-4-(4-pyridinyyli)fenoli

Sekoitettuun seokseen, joka sisälsi 51,3 g 4-(4-
pyridinyyli)fenolia ja 500 ml etikkahappoa ja jäähdytet-
10 tiin jäävesihauteessa lisättiin 20 minuutin kuluessa
liuos, joka sisälsi 15 ml väkevää typpihappoa 50 ml:ssa
etikkahappoa. Saatu seos lämmitettiin varovasti sekoit-
taen vesihöyryhauteella 4 tuntia ja annettiin seistä huone-
neenlämmössä viikonlopun yli ja saatu reaktioseos kuu-
15 mennettiin tyhjässä noin 400 ml:n suuruisen etikkahappo-
määrän pois-tislaamiseksi. Jäännökseen lisättiin 300 ml
vettä ja 75 ml väkevää ammoniakkaa. Eroittunut kiinteä
aine otettiin talteen, pestiin vedellä ja kuivattiin
80°C:ssa, saantona 61,2 g 2-nitro-4-(4-pyridinyyli)fenolia,
20 sp. 210-212°C.

B-2. 2-nitro-5-(4-pyridinyyli)fenoli

Tämä yhdiste, samoin kuin kaksi muuta isomeeria,
nimittäin 4-nitro-3-(4-pyridinyyli)fenoli ja 2-nitro-3-
(4-pyridinyyli)fenoli (esimerkki B-3) saatiin nitrattaes-
25 sa 3-(4-pyridinyyli)fenolia esimerkin B-1 mukaisesti. Jää-
kylmään seokseen, jossa oli 242 g 3-(4-pyridinyyli)fenolia
ja 1 litra jääetikkaa lisättiin sekoittaen liuos, joka
sisälsi 60 ml väkevää typpihappoa 200 ml:ssa jääetik-
kaa, 40 minuutin kuluessa, pitäen reaktiolämpötila 10-15°C
30 välillä. Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämmössä 1 tun-
ti, seuraavaksi lämmitettiin varovasti vesihöyryhauteella
4 tuntia ja annettiin sitten seisoa huoneenlämmössä 16
tuntia. Reaktioseos väkevöitiin pyörivässä haihduttimessa
noin 700 ml:n etikkahappomäärän poistamiseksi. Saatu lie-
35 te kaadettiin 1 litraan vettä ja neutraloitiin lisäämällä
ammoniakin vesiliuosta. Saatu sakka otettiin talteen, pes-

tiin vedellä ja kuivattiin 80°C:ssa. Se kiteytettiin etikkahaposta (2l), kerättiin ja kuivattiin 80°C:ssa, saantona 50,4 g 4-nitro-3-(4-pyridinyyli)fenolia, sp. yli 300°C. Emäliuosta konsentroimalla saatiin lisää 34 g epäpuhdasta 4-nitro-3-(4-pyridinyyli)fenolia.

Saatu emäliuos, josta oli poistettu 34 g 5-nitro isomeeria väkevöitiin kuiviin. Jäännös liuotettiin 2 litraan kiehuvaan etanolia ja suodatettiin pienen määrän (4 g) liukenemattomaa ainetta poistamiseksi. Suodos väkevöitiin noin 1 litran tilavuuteen ja annettiin jäähtyä. Kiteinen sakka otettiin talteen ja kuivattiin 80°C:ssa, saantona 64 g 2-nitro-5-(4-pyridinyyli)fenolia, sp. 174-176°C.

Suodos, joka sisälsi kolmannen isomeerin, käsiteltiin esimerkissä B-3 kuvailtavalla tavalla.

15 B-3. 2-nitro-3-(4-pyridinyyli)fenoli

Edellisen kappaleen esimerkissä B-2 saatu suodos väkevöitiin kuiviin ja saatiin 67,2 g keltaista sakkaa, jonka nmr (ydinmagneettinen resonanssi)-spektri osoitti sen olevan seos enimmäkseen 4-nitro-3-(4-pyridinyyli)fenolista ja pienemmistä määristä 2-nitro-3-(4-pyridinyyli)fenolia ja 2-nitro-5-(4-pyridinyyli)fenolia. Tämä seos käytettiin seuraavassa esimerkissä C-3.

Esimerkkien B-1, B-2 tai B-3 menettelyn mukaisesti, mutta käyttäen moolisia ekvivalentteja vastaavaa 3(tai 4)-PY-fenolia 4-(4-pyridinyyli)fenolin tai 3-(4-pyridinyyli)fenolin tilalla, pääteltiin, että vastaavat 2-nitro-3(4 tai 5)-PY-fenolit kuin esimerkeissä B-4 - B-20 esitetään, voitaisiin saada.

30 B-4. 2-nitro-4-(3-pyridinyyli)fenoli
käyttäen 4-(3-pyridinyyli)fenolia.

B-5 ja B-6. 2-nitro-5-(2-metyyli-4-pyridinyyli)-
fenoli ja 2-nitro-3-(2-metyyli-4-pyridinyyli)fenoli
käyttäen 3-(2-metyyli-4-pyridinyyli)fenolia.

35 B-7 ja B-8. 2-nitro-5-(2,6-dimetyyli-4-pyridinyyli)
fenoli ja 2-nitro-3-(2,6-dimetyyli-4-pyridi-
nyyli)fenoli

- käyttäen 3-(2,6-dimetyyli-4-pyridinyyli) fenolia.
 B-9 ja B-10. 2-nitro-5-(2,6-dietyyli-4-pyridi-
nyyli) fenoli ja 2-nitro-3-(2,6-dietyyli-4-pyri-
dinyyli) fenoli
- 5 käyttäen 3-(2,6-dietyyli-4-pyridinyyli) fenolia.
 B-11 ja B-12. 2-nitro-5-(2,5-dimetyyli-4-pyridi-
nyyli)-fenoli ja 2-nitro-3-(2,5-dimetyyli-4-pyri-
dinyyli) fenoli
- 10 käyttäen 3-(2,5-dimetyyli-4-pyridinyyli) fenolia.
 B-13 ja B-14. 2-nitro-5-(2,3-dimetyyli-4-pyridi-
nyyli) fenoli ja 2-nitro-3-(2,3-dimetyyli-4-pyri-
dinyyli) fenoli
- 15 käyttäen 3-(2,3-dimetyyli-4-pyridinyyli) fenolia.
 B-15 ja B-16. 2-nitro-5-(3-metyyli-4-pyridinyyli)-
fenoli ja 2-nitro-3-(3-metyyli-4-pyridinyyli) fenoli
- käyttäen 3-(3-metyyli-4-pyridinyyli) fenolia.
 B-17 ja B-18. 2-nitro-5-(2-etyyli-4-pyridinyyli)-
fenoli ja 2-nitro-3-(2-etyyli-4-pyridinyyli) fenoli
- 20 käyttäen 3-(2-etyyli-4-pyridinyyli) fenolia.
 B-19 ja B-20. 2-nitro-5-(3-pyridinyyli) fenoli ja
2-nitro-3-(3-pyridinyyli) fenoli
- käyttäen 3-(3-pyridinyyli) fenolia.
C. 2-amino-3(4 tai 5)-PY-fenolit
C-1. 2-amino-4-(4-pyridinyyli) fenoli
- 25 Seos, joka sisälsi 21,6 g 2-nitro-4-(4-pyridinyyli)-
 fenolia, 175 ml etikkahappoa, 25 ml vettä ja 1 g platina-
 dioksidia, ravisteltiin vedyn kanssa katalyyttisen hydrauk-
 sen olosuhteissa kunnes tarvittava määrä vetyä oli kulunut.
 Katalyytti suodatettiin pois ja suodokseen lisättiin 100 ml
 30 väkevää suolahappoa ja seos kuumennettiin tyhjössä kuiviin.
 Jäännös sekoitettiin metanolin kanssa ja tuote otettiin
 talteen, kuivattiin 90°C:ssa ja saatiin 22,4 g 2-amino-
 4-(4-pyridinyyli) fenolia dihydrokloridina, sp. yli 300°C.
- 35 Muut 2-amino-4-(4-pyridinyyli) fenolin happosuolat
 valmistetaan mukvastai lisäämällä seokseen, jossa on 1 g

2-amino-4-(4-pyridinyyli)fenolia noin 20 ml:ssa vesi-
 pitoista metanolia, vastaava happo, esim. metaanisulfo-
 nihappo, väkevä rikkihappo, väkevä fosforihappo, pH noin
 2-3:een, jäädyttämällä jäissä seos osittaisen haihdutta-
 5 misen jälkeen ja ottamalla talteen eroittunut suola, ku-
 ten dimetaanisulfonaatti, sulfaatti, fosfaatti, vastaa-
 vasti. Happosuolat voidaan mukavasti valmistaa myös vesi-
 liuoksessa lisäämällä sekoittaen moolinen ekvivalentti
 kutakin 2-amino-4-(4-pyridinyyli)fenolia ja vastaava hap-
 10 po, esim. maitohappo tai suolahappo, jolloin vastaavasti
 saadaan laktaatti- tai hydrokloridisuola 2-amino-4-(4-
 pyridinyyli)fenolista vesiliuoksessa.

C-2. 2-amino-5-(4-pyridinyyli)fenoli

Seos, joka sisälsi 47 g 2-nitro-5-(4-pyridinyyli)-
 15 fenolia, 1,2 g 10 %:sta palladiumia hiilessä ja 200 ml di-
 metyyliformamidia, ravisteltiin katalyyttisen hydrauksen
 olosuhteissa, kunnes tarvittava määrä vetyä oli kulunut.
 Katalyytti suodatettiin pois ja suodos käsiteltiin väriä
 poistavalla hiilellä ja haihdutettiin kuiviin tyhjössä.
 20 Seos sulatettiin 300 ml:n kanssa etanolia ja annettiin
 sitten seistä huoneenlämmössä 4 tuntia. Tuote otettiin
 talteen, pestiin hyvin etanolilla ja kuivattiin 90°C:ssa,
 saantona 21,2 g 2-amino-5-(4-pyridinyyli)fenolia, sp.
 212-215°C, jossa se hajoaa.

25 2-amino-5-(4-pyridinyyli)fenolin happosuolat valmis-
 tetaan mukavasti lisäämällä seokseen, jossa on 1 g 2-ami-
 no-5-(4-pyridinyyli)fenolia noin 20 ml:ssa vesipitoista
 metanolia, vastaava happo, esim. kloorivety, metaanisulfo-
 nihappo, väkevä rikkihappo, väkevä fosforihappo, pH noin
 30 2-3:een, jäädyttämällä seos jäissä osittaisen haihdutuk-
 sen jälkeen ja ottamalla talteen erottunut suola, esim.
 dihydroklorid, dimetaanisulfonaatti, sulfaatti, fosfaatti,
 vastaavasti. Happosuola voidaan myös mukavasti valmistaa
 vesiliuoksessa lisäämällä veteen sekoittaen moolinen ek-
 35 vivalentti kutakin 2-amino-5-(4-pyridinyyli)fenolia ja

vastaava happo, esim. maitohappo tai suolahappo, ja saadaan vastaava laktaatti- tai hydrokloridisuola 2-amino-5-(4-pyridinyyli)fenolista vesiliuoksessa.

C-3. 2-amino-3-(4-pyridinyyli)fenoli

- 5 21,6 g:n annos aiemmasta esimerkistä B-3 saatua kolmen isomeerin, 2-nitro-3-(4-pyridinyyli)fenolin, 4-nitro-3-(4-pyridinyyli)fenolin ja 2-nitro-5-(4-pyridinyyli)fenolin seosta (67,2 g) sekoitettiin 200 ml:n dimetyyli-formamidia ja 1 g:n 10 %:sta palladiumia hiilessä kanssa
- 10 ja seosta ravisteltiin katalyyttisen hydrauksen olosuhteissa, kunnes tarvittava määrä vetyä oli kulunut. Katalyytti suodatettiin pois ja suodos haihdutettiin kuiviin. Jäljelle jäänyt osa mainitusta 67,2 g:n kolmen isomeerin seoksesta, 45,6 g, pelkistettiin samalla tavoin ja yhdistetyt jäännökset uudelleenkiteytettiin metanolista ja
- 15 saatiin 30,2 g 4-amino-3-(4-pyridinyyli)fenolia, sp. 213-215°C, jossa se hajoaa. Jäännös (noin 20 g) joka saatiin haihduttamalla metanolisesta emäliuoksesta erotettiin kromatograafisesti käyttäen 600 g:n silikageelikolonnia
- 20 1 litran sintteröidyssä Buchner-kolonnissa ja 15 l 3 %:sta metanolia eetterissä eluenttina ja saatiin noin 11,2 g lisää 4-amino-3-(4-pyridinyyli)fenolia ja uudelleenkiteytyksen jälkeen etanolista 6,5 g 2-amino-3-(4-pyridinyyli)fenolia, sp. 283-285°C, jossa se hajoaa.
- 25 2-amino-3-(4-pyridinyyli)fenolin happosuolat valmistetaan mukavasti lisäämällä seokseen, jossa on 1 g 2-amino-3-(4-pyridinyyli)fenolia noin 20 ml:ssa vesipitoista metanolia, vastaava happo, esim. suolahappo, metaanisulfonihappo, väkevä rikkihappo, väkevä fosforihappo, pH noin
- 30 2-3:een, jäähdytetään seos jäissä osittaisen haihduttamisen jälkeen ja otetaan talteen erottunut suola, vastavasti esim. dihydrokloridi, dimetaanisulfonaatti, sulfaatti, fosfaatti. Happosuolat voidaan myös mukavasti valmistaa vesiliuoksessa lisäämällä veteen sekoittaen mooli-
- 35 nen ekvivalentti kutakin 2-amino-3-(4-pyridinyyli)fenolia

ja vastaava happo, esim. maitohappo tai suolahappo, vastaavien laktaatti- tai hydrokloridisuolojen saamiseksi 2-amino-3-(4-pyridinyyli)fenolista vesiliuoksessa.

- 5 Esimerkissä C-2 kuvattua menetelmää noudattaen, mutta käyttämällä moolista ekvivalenttimäärää vastaavaa 2-nitro-3(4 tai 5)-PY-fenolia 2-nitro-5(4-pyridinyyli)-fenolin tilalla, otaksutaan saatavan vastaavat, esimerkeissä C-4 - C-20 esitettävät 2-amino-3-(4 tai 5)-PY-fenolit.

C-4. 2-amino-4-(3-pyridinyyli)fenoli

sp. 180-182°C, sen dimetaanisulfonaattina

- C-5. 2-amino-5-(2-metyyli-4-pyridinyyli)fenoli
 C-6. 2-amino-3-(2-metyyli-4-pyridinyyli)fenoli
 15 C-7. 2-amino-5-(2,6-dimetyyli-4-pyridinyyli)fenoli
 C-8. 2-amino-3-(2,6-dimetyyli-4-pyridinyyli)fenoli
 C-9. 2-amino-5-(2,6-dietyyli-4-pyridinyyli)fenoli
 C-10. 2-amino-3-(2,6-dietyyli-4-pyridinyyli)fenoli
 C-11. 2-amino-5-(2,5-dimetyyli-4-pyridinyyli)fenoli
 20 C-12. 2-amino-3-(2,5-dimetyyli-4-pyridinyyli)fenoli
 C-13. 2-amino-5-(2,3-dimetyyli-4-pyridinyyli)fenoli
 C-14. 2-amino-3-(2,3-dimetyyli-4-pyridinyyli)fenoli
 C-15. 2-amino-5-(3-metyyli-4-pyridinyyli)fenoli
 C-16. 2-amino-3-(3-metyyli-4-pyridinyyli)fenoli
 25 C-17. 2-amino-5-(2-etyyli-4-pyridinyyli)fenoli
 C-18. 2-amino-3-(2-etyyli-4-pyridinyyli)fenoli
 C-19. 2-amino-5-(3-pyridinyyli)fenoli
 C-20. 2-amino-3-(3-pyridinyyli)fenoli

- Seuraavassa esitetty yhdiste C-21 ei kuulu keksinnön piiriin ja esitetään tässä ensisijaisesti vertailun vuoksi.

C-21. 4-amino-3-(4-pyridinyyli)fenoli

- 11,5 g, 212-214°C, valmistettiin esimerkissä C-2 kuvattua menetelmää noudattaen, käyttämällä 16 g 4-nitro-3-(4-pyridinyyli)fenolia, 1 g 10 %:sta palladiumia hiilellä ja 200 ml dimetyyliformamidia.

2-amino-3(4 tai 5)-PY-fenolin tai sen suolan käyt-
tökelpoisuus kardiotonisena aineena osoitetaan sen tehok-
kuudella standarteina käytetyissä farmakologisissa tes-
teissä, esimerkiksi, aiheuttamalla merkittävän kasvun
5 eristetyssä kissan valtimossa ja silmähermolihaksessa
(- papillary muscle) tapahtuvassa supistusvoimassa. Tämä
koemenettely kuvataan US-patentissa 4 072 746, julkaistu
helmikuussa 7, 1978.

Testattaessa mainitulla eristetyllä kissan valti-
10 molla ja silmähermolihhasmenetelmällä havaittiin 2-amino-
3(4 tai 5)-PY-fenolin tai suolan annoksina 30, 100 tai
300 $\mu\text{g/ml}$ aiheuttavan merkittävän, toisin sanoen, yli
25 %:n kasvun silmähermolihaksessa ja merkittävän kasvun,
ts. yli 25 % oikeassa valtimovoimassa (- right atrial
15 force), kun taas pienempi prosentuaalinen kasvu tapahtui
oikeassa valtimoasteessa (- right atrial rate). Tätä
vastoin isomeerinen uusi 4-amino-3-(4-pyridinyyli)fenoli
(esimerkki C-21) havaittiin inaktiiviseksi annoksina 30
ja 100 $\mu\text{g/ml}$ samassa kissanvaltimotestissä. Paras aine,
20 nimittäin 2-amino-4-(4-pyridinyyli)fenoli tai sen suola,
esim. dihydrokloridi, havaittiin aiheuttavan 115 % ja 191 %:n
kasvun silmähermolihhasvoimassa 30 ja 100 $\mu\text{g/ml}$ annoksilla
ja aiheuttavan 43 %:n ja 85 %:n kasvut samoilla vastaavilla
annoksilla oikeassa valtimovoimassa.

25 Testattaessa samanaikaisesti, 2-amino-4-(3-pyridi-
nyyli)fenolia dimetaanisulfonaattina sen havaittiin aiheut-
tavan 88 % ja 182 %:n kasvut silmähermolihhasvoimassa 30 ja
100 $\mu\text{g/ml}$ annoksina ja 56 % ja 67 %:n kasvut oikeassa val-
timovoimassa samoilla vastaavilla annoksilla. Tätä vastoin,
30 isomeeriedeltäjä, 2-amino-4-(2-pyridinyyli)fenoli dimetaani-
sulfonaattisuolana havaittiin inaktiiviseksi kokeiltaessa
samanaikaisesti 30 ja 100 $\mu\text{g/ml}$ annoksilla.

Kliinisessä käytössä keksinnön yhdiste normaalisti
annostellaan suun kautta tai parenteraalisesti monissa an-
35 nosmuodoissa. Kiinteät seokset suun kautta annosteluun kä-

sittävät puristetut tabletit, pillerit, jauheet ja ra-
 keet. Tällaisissa kiinteissä seoksissa ainakin yksi aktii-
 visista komponenteista on sekoitettu ainakin yhden inertin
 laimentimen, kuten tärkkelyksen, kalsiumkarbonaatin, sak-
 5 karoosin tai laktoosin kanssa. Nämä seokset voivat sisältää
 myös lisäaineina muitakin aineita, kuin inertit laimentii-
 met, esim. voiteluaineita, kuten magneesiumstearaattia,
 talkkia tms.

Nestemäiset seokset, jotka on tarkoitettu suun
 10 kautta annosteltaviksi, käsittävät farmaseuttisesti hyväk-
 syttävät emulsiot, liuokset, suspensiot, siirapit ja elik-
 siirit sisältäen tavallisesti käytettyjä inerttejä lai-
 mentimia, kuten vettä ja nestemäistä parafiinia. Paitsi
 inerttejä laimentimia, sellaiset seokset voivat myös si-
 15 sältää adjuvantteja, kuten kostutus ja suspendointiaineita
 ja makeuttimia, aromiaineita, hajusteita ja säilöntäainei-
 ta. Keksinnön mukaisesti oraaliseen annostukseen tarkoite-
 tut yhdisteet käsittävät myös absorboituvasta aineesta val-
 mistetut kapselit, kuten gelatiinista sisältäen kyseisen
 20 aktiivisen yhdisteen joko laimentimien ja eksipienttien
 kanssa tai ilman.

Parenteraaliseen annostukseen tarkoitettut valmis-
 teet käsittävät steriilit vesiliuokset, vesi-orgaaniset-
 ja orgaaniset liuokset, suspensiot ja emulsiot. Esimerk-
 25 keinä orgaanisista liuottimista ja suspendoivista aineista
 ovat propyleeniglykoli, polyetyleeniglykoli, kasvisöljyt,
 kuten oliiviöljy ja injektoitavat orgaaniset esterit, ku-
 ten etyylioleaatti. Nämä seokset voivat myös sisältää ad-
 juvantteja, kuten stabilointi-, säilytys-, kostutus-, emul-
 30 gointi- ja dispergointiaineita.

Ne voidaan steriloida esimerkiksi suodattamalla bak-
 teereja pidättävän suodattimen läpi, lisäämällä steriloi-
 via aineita seoksiin, säteilyttämällä tai kuumentamalla.
 Ne voidaan myös valmistaa steriilien kiinteiden seosten
 35 muodossa, jotka voidaan liuottaa steriiliin veteen tai jo-

honkin muuhun steriiliin ruiskutettavaan aineeseen välittömästi ennen käyttöä.

Aktiivisen yhdisteen prosenttisuudet seoksissa, jotka on tarkoitettu lisäämään sydänlihaksen supistuvuutta 5 ta voivat vaihdella niin, että sopiva annostus saavutetaan. Annostus tietylle potilaalle vaihtelee, riippuen lääkärin arvioinnista käyttäen kriteeriä: annostustie, hoidon kesto, potilaan koko ja tila, aktiivisen yhdisteen tehokkuus ja potilaan responssi siihen. Aktiivisen yhdis- 10 teen tehokkaan määrän voi siten määrätä vain lääkäri, harkiten kaikkia kriteerejä ja käyttäen hyväkseen parasta asiantuntemustaan potilaan parhaaksi.

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä 2-amino-3(4 tai 5)-PY-fenolin tai
sen happosuolan valmistamiseksi, jossa PY on 4- tai
5 3-pyridinyyli tai 4- tai 3-pyridinyyli, jossa on yksi
tai kaksi alempaa alkyylisubstituenttia, t u n n e t -
t u siitä, että annetaan 2-nitro-3(4 tai 5)-PY-feno-
lin reagoida pelkistävän aineen kanssa, joka pystyy
muuttamaan nitron aminoksi ja, mikäli halutaan, muun-
10 tamaan saadun vapaan emäksen happosuolaksi.

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

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av 2-amino-3(4 eller 5)-PY-fenol eller ett syraadditionssalt därav, varvid PY är 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 2-nitro-3(4 eller 5)-PY-fenol med ett reduceringsmedel, vilket förmår omvandla nitro till amino och, ifall önskvärt, omvandlar en erhållen fri bas till ett syraadditionssalt.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att PY är 4-pyridinyl.