

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS  
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN  
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 802298 A7**

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

(21)	Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application	802298
(51)	Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification	C07D
(22)	Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date	21.07.1980
(23)	Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date	21.07.1980
(41)	Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public	01.01.1981
(43)	Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date	12.06.2019
(32) (33) (31)	Etuoikeus - Prioritet - Priority	10.09.1979 US 73,885

(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 • Opalka, Jr., Chester Joseph,** USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

**Kolster Oy Ab,** Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

**Kardiotonisia aineina käyttökelpoiset 5- (4-pyridinyyli)-2(1H)- pyridionit ja niiden valmistus.**

**5-(4-pyridinyli)-2(1H)- pyridioner användbara såsom kardiotoniska medel och deras användning.**

Sterling Drug Inc., 90 Park Avenue, New York, New York, Yhdysvallat

Kardiotonisina aineina käyttökelpoiset 5-(4-pyridinyyli)-2(lH)-pyridinonit ja niiden valmistus - 5-(4-pyridinyl)-2(lH)-pyridinoner användbara såsom kardiotoniska medel och deras framställning

Tämä keksintö kohdistuu kardiotonisina aineina käyttökelpoisiin 3-substituoituihin 5-(4-pyridinyyli)-2(lH)-pyridinoneihin ja niiden valmistukseen.

Suomalaisessa patenttiansomuksessa 7629/9 on osoitettu, että määrätyt 3-(substituoidut ja substituomattomat)-5-(pyridinyyli)-2-(lH)-pyridinonit ovat käyttökelpoisia kardiotonisia aineita, 3-substituenttien ollessa muun muassa amino, alkyyliamino, dialkyyliamino, asyyliamino, syano. Myös välituotteina on esitetty vastaavat 3-substituoidut yhdisteet, joissa 3-substituentti on nitro, halo tai karbamyylili.

Keksintö kohdistuu edelleen kardiotoniseen koostumukseen kardiaalisen supistuskvyn suurentamiseksi mainitun koostumuksen sisältäessä farmaseuttisesti hyväksyttävää kantajaa ja aktiivista aineosaa.

Esiteltävä keksintö kohdistuu 3-(hydroksi- tai hydroksimetyyli)-5-(4-pyridinyyli)-2(lH)-pyridinoniin tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävään happoadditiosuolaan. Nämä yhdisteet ovat käyttökelpoisia kardiotonisina aineina määritettyinä farmakologisesti standarditutkimusmenetelmien avulla.

3-hydroksi-5-(4-pyridinyyli)-2(lH)-pyridinonia voidaan valmistaa kuumentamalla paineenalaisena seosta, joka sisältää alkalimetalli-alempi-alkoksidia, alempaa alkanolia ja 3-halo-5-(4-pyridinyyli)-2(lH)-pyridinonia ja tekemällä reaktioseos happameksi. Natriummetoksidia, metanolia ja 3-bromi-5-(4-pyridinyyli)-2(lH)-pyridinonia käytetään edullisesti tässä menetelmässä. Termillä "alempi" tässä käytettynä tarkoitetaan "alkoksideja" ja "alkanoleja" joissa jokaisessaon 1-3 hiiliatomia.

3-hydroksimetyyli-(4-pyridinyyli)-2(lH)-pyridinonia voidaan valmistaa antamalla 5-(4-pyridinyyli)-2(lH)-pyridinonin reagoida ylimäärän kanssa formaldehydiä happamalla pH-alueella.

Keksintö kohdistuu myös kardiotoniseen koostumukseen kardiaalisen supistuvuuden parantamiseksi, mainitun koostumuksen sisältäessä farmaseuttisesti hyväksyttävää kantajaa ja aktiivisena aineosana kardiotonista 3-(hydroksi- tai hydroksimetyyli)-5-(4-pyridinyyli)-2(lH)-pyridinonia tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää happoadditiosuolaa.

Kardiaalista supistumista voidaan parantaa tällaista käsitellyä vaativalla potilaalla annostelemalla tällaiselle potilaalle tehokas määrä kardiotonista 3-(hydroksi- tai hydroksimetyyli)-5-(4-pyridinyyli)-2(lH)-pyridinonia tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää happoadditiosuolaa.

3-(hydroksi- tai hydroksimetyyli)-5-(4-pyridinyyli)-2(lH)-pyridinoni on käyttökelpoinen sekä vapaana emäksenä että happoadditiosuoloina ja molemmat muodot kuuluvat keksinnön alueeseen. Happoadditiosuolat ovat yksinkertaisesti mukavammassa käyttömuodossa; ja käytännössä suolamuoto on huomattavasti suositumpi kuin emäsmuoto. Happoihin, joita voidaan käyttää happoadditiosuolujen valmistamiseen, kuuluvat edullisesti ne, jotka muodostavat yhdistettyinä vapaan emäksen kanssa farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja, so. suoloja, joiden anionit ovat verrattain vaarattomia elävälle organismille

farmaseuttisina suola-annoksina niin, että vapaan emäksen omaavat edulliset kardiotoniset ominaisuudet eivät heikkene anioneihin liittyvien sivuvaikutusten vuoksi. Keksintöä sovellettaessa on edullista muodostaa vapaa emäsmuoto; kuitenkin keksinnön alueeseen kuuluvia sopivia farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja, ovat ne, jotka on johdettu mineraalihapoista, kuten suolahaposta, rikkihaposta, fosforihaposta ja sulfamiinihaposta; ja orgaanisista hapoista, kuten etikkahaposta, sitruunahaposta, maitohaposta, viinihaposta, metaanisulfonihaposta, etaanisulfonihaposta, bentseenisulfonihaposta, p-tolueenisulfonihaposta, sykloheksyyli-sulfamiinihaposta, kiniinihaposta ja vastaavista, jolloin vastaavasti saadaan hydrokloridi, sulfaatti, fosfaatti, sulfamaatti, asetaatti, sitraatti, laktaatti, sitraatti, laktaatti, tartraatti, metaanisulfonaatti, etaanisulfonaatti, bentseenisulfonaatti, p-tolueenisulfonaatti, sykloheksyyli-sulfamaatti ja kinaatti.

Mainitun emäksisen yhdisteen happoadditiosuolat valmistetaan joko liuottamalla vapaata emästä vesi- tai vesi-alkoholi-liuokseen tai muuhun sopivaan, asianmukaista happoa sisältävään liuottimeen ja eristämällä suola haihduttamalla liuos tai antamalla vapaan emäksen ja hapon reagoida orgaanisessa liuottimessa, missä tapauksessa suola eroittuu suoraan tai voidaan se saada väkevöimällä liuos.

Vaikka mainitun emäksisen yhdisteen farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat ovat suositeltavia, kuuluvat kaikki happoadditiosuolat keksinnön alueeseen. Kaikki happoadditiosuolat ovat vapaan emäksen käyttökelpoisia lähteitä, myös vaikka määrättyä suolaa sinänsä halutaan vain välituotteena, kuten esimerkiksi muodostettaessa suola vain puhdistusta ja tunnistamista varten tai jos sitä käytetään välituotteena valmistettaessa farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa ioninvaihtomenetelmien avulla.

3-(hydroksi- tai hydroksimetyyli)-5-(4-pyridinyyli)-2(1H)-pyridinonin molekyyli-rakenne määritettiin havaintojen perusteella, jotka saatiin infrapuna-, ydinmagneettisen resonanssi- ja massaspektrien avulla, kromatografisten liikkuvuuksien ja vastaavuuksien avulla alkuaineanalyysien lasketuissa ja havaituissa arvoissa.

Esiteltävän keksinnön sovellutus- ja käyttötapa esitellään seuraavassa yleisesti niin, että farmaseuttista kemiaa tuntevat asiantuntijat voivat käyttää ja soveltaa sitä.

3-halo-5-(4-pyridinyyli)-2(lH)-pyridinonin reaktio alkali-metalli-alempi-alkoksidin ja alemman alkanolin kanssa 3-hydroksidi-5-(4-pyridinyyli)-2(lH)-pyridinonin saamiseksi suoritetaan reaktanttien autoklaavikäsittelyn avulla käyttäen edullisesti natriummetoksidia, metanolia ja 3-bromi-5-(4-pyridinyyli)-2(lH)-pyridinonia noin 200°C lämpötilassa ja tekemällä reaktioseos happameksi, edullisesti jäädyttäen.

5-(4-pyridinyyli)-2(lH)-pyridinonin reaktio ylimäärän kanssa formaldehydiä happamalla pH-alueella 3-hydroksimetyyli-5-(4-pyridinyyli)-2(lH)-pyridinonin saamiseksi suoritetaan kuumentamalla reaktantteja noin 75-125°C lämpötilassa. Se suoritetaan edullisesti käyttäen noin 2,0-5,0 olevaa pH-arvoa, suurta molaarista formaldehydin ylimäärää ja noin 90-110°C olevaa reaktiolämpötilaa. Formaldehydin määrä voi vaihdella laajalti edellyttäen, että sen määrä on suurempi kuin mainitun 5-(4-pyridinyyli)-2(lH)-pyridinonin. Käytännössä voidaan käyttää suuria ylimääriä, esimerkiksi noin 10-kertaisesta noin 100-kertaiseen tai vielä suurempia olevia ylimääriä; kuitenkin niinkin pientä kuin 2-kertaista tai pienempää ylimäärää formaldehydiä voidaan käyttää, vaikkakin reaktioaika on tällöin pitempi. Helpon saatavuutensa ja alhaisen hintansa vuoksi 37-prosenttinen formaldehydin vesiliuos on suositeltava.

Väli tuotteita, 3-halo-5-(pyridinyyli)-2(lH)-pyridoni ja 5-(4-pyridinyyli)-2(lH)-pyridinoni on esitetty samoinkuin niiden valmistus mainitussa suomalaisessa patenttiansomuksessa 7629/9.

Seuraavat esimerkit esittelevät edelleen keksintöä rajoittamatta kuitenkaan sitä.

#### Esimerkki 1

##### 3-hydroksi-5-(4-pyridinyyli)-2-(lH)-pyridinoni

vaihtoehtoiselta nimeltään 5-hydroksi-(3,4'-bipyridiini)-6(lH)-oni.

Seosta, joka sisälsi 50 g 3-bromi-5-(4-pyridinyyli)-2(lH)-pyridinonia, 60 g natriummetoksia ja 650 ml metanolia, kuumennettiin autoklaavissa noin 200°C:ssa 12 tuntia. Liuotin poistettiin tislamalla tyhjiössä ja jäännöstä käsiteltiin vedellä. Vesipitoinen seos neutraloitiin etikkahapolla ja muodostunut kiinteä aine otettiin talteen, pestiin vedellä ja kuivattiin. Kiinteä aine kiteytettiin uudestaan dimetyyliformamidista, pestiin peräkkäin metanolilla ja

eetterillä ja kuivattiin, jolloin saatiin 11 g 3-hydroksi-5-(4-pyridinyyli)-2(1H)-pyridinonia, sp.  $> 300^{\circ}\text{C}$ .

3-hydroksi-5-(4-pyridinyyli)-2(1H)-pyridinonin happoadditiosuolat valmistetaan sopivasti lisäämällä varovaisesti seokseen, joka sisältää 1 g 3-hydroksi-5-(4-pyridinyyli)-2(1H)-pyridinonia noin 20 millilitrassa vesipitoista metanolia, sopivaa happoa, esimerkiksi metaanisulfonihappoa, väkevää rikkihappoa, väkevää fosforihappoa, pH-arvoon noin 2-3, jäähdyttämällä seos osittaisen haihduttamisen jälkeen ja ottamalla talteen saostunut suola, esim. dimetaanisulfonaatti, sulfaatti, fosfaatti vastaavasti. Haptoadditiosuola valmistetaan sopivasti myös vesiliuoksessa lisäämällä veteen sekoittaen molaariset ekvivalenttimäärät sekä 3-hydroksi-5-(4-pyridinyyli)-2(1H)-pyridonia ja asianmukaista happoa, esimerkiksi maitohappoa tai suolahappoa vastaavan monolaktaatin tai monohydrokloridin valmistamiseksi vesiliuoksessa.

#### Esimerkki 2

3-hydroksimetyyli-5-(4-pyridinyyli)-2(1H)-pyridinoni  
vaihtoehtoiselta nimeltään 5-(hydroksimetyyli)-3,4'-bipyridiini)-6(1H)-oni.

Seosta, joka sisälsi 17,2 g 5-(4-pyridinyyli)-2(1H)-pyridinonia, 100 ml 37-prosenttista formaldehydiä ja 300 ml 15-prosenttista rikkihapon vesiliuosta, kuumennettiin höyryhauteessa noin 20 tuntia. Ohutkerroskromatografinen analyysi reaktioseoksen näytteestä osoitti, että lähtömateriaalia oli vielä läsnä. Formaldehydiä lisättiin vielä 100 ml ja seosta kuumennettiin edelleen 8 tuntia ja sen annettiin sitten jäähtyä huoneenlämpötilaan. Koska lähtömateriaalia oli vielä läsnä edelläesitetyllä tavalla suoritettuna ohutkerroskromatograafisen analyysin mukaan, lisättiin vielä 200 ml formaldehydiä ja seosta kuumennettiin edelleen 32 tuntia. Reaktioseos, joka tällöin ei sisältänyt lähtömateriaalia, jäähdytettiin, neutraloitiin ammoniumhydroksidilla ja jäähdytettiin uudestaan. Muodostunut sakka otettiin talteen, pestiin vedellä ja kuivattiin. Kiinteä aine kiteytettiin uudestaan noin 600 millilitrasta vettä ja kuivattiin, jolloin saatiin 12 g 3-hydroksimetyyli-5-(4-pyridinyyli)-2(1H)-pyridinonia, sp. 219-222 $^{\circ}\text{C}$  hajaantuen.

3-hydroksimetyyli-5-(4-pyridinyyli)-2(1H)-pyridinonin happoadditiosuolat valmistetaan sopivasti lisäämällä varovasti seokseen, joka sisältää 1 g 3-hydroksimetyyli-5-(4-pyridinyyli)-2(1H)-pyridinonia noin 20 millilitrassa vesipitoista metanolia, asianmukaista happoa, esim. metaanisulfonihappoa, väkevää rikkihappoa, väkevää fosforihappoa, pH-arvoon noin 2-3, jäädyttämällä seos osittaisen haihduttamisen jälkeen ja ottamalla saostunut suola talteen, esimerkiksi dimetaanisulfonaatti, sulfaatti, fosfaatti vastaavasti. Haploadditiosuola valmistetaan sopivasti myös vesiliuoksessa lisäämällä veteen sekoittaen molaariset ekvivalenttimäärät sekä 3-hydroksimetyyli-5-(4-pyridinyyli)-2(1H)-pyridinonia ja asianmukaista happoa, esimerkiksi suolahappoa tai maitohappoa vastaavan monohydrokloridin tai monolaktaatin valmistamiseksi vesiliuoksessa.

3-(hydroksi- tai hydroksimetyyli)-5-(4-pyridinyyli)-2(1H)-pyridinonin tai sen suolan käyttökelpoisuus kardiotonisena aineena osoitetaan sen tehokkuuden avulla farmaseuttisissa standarditestimenettelyissä, esimerkiksi sen aiheuttaessa huomattavan kasvun eristetyn kissan atrian ja papillaarilihaksen supistusvoimaan ja aiheuttaessa huomattavan kasvun nukutetun koiran kardiaaliseen supistusvoimaan sydämen sykkeen ja verenpaineen muuttuessa erittäin vähän. Nämä testimenettelyt on esitetty seuraavissa kappaleissa.

#### Eristetyn kissan atrian ja papillaarilihaksen tutkimusmenettely

Molempaa sukupuolta olevia kissoja, joiden paino on 1,5-3,5 kg, nukutetaan käyttäen 30 mg/kg i.p. natriumpentobarbitaalia ja veri vuodatetaan pois. Jokaisen kissan rintakehä avataan, sydän poistetaan, huuhdellaan suolaliuoksella ja kaksi eteistä ja yksi tai useampia ohuita papillaarilihaksia oikeanpuolisesta kammiosta irroitetaan. Kudokset siirretään sitten petrimaljaan täytettynä kylmällä, modifioidulla Tyrode'n liuoksella ja hapen annetaan kuplia liuoksen lävitse. Hopealanka kiinnitetään kudoksen molempiin vastakkaisiin päihin ja toinen langoista kiinnitetään lasielektrodiin. Preparaatti asennetaan sitten välittömästi 40 tai 50 ml vetoiseen elimen tutkimiseen tarkoitettuun kylpyyn täytettynä modifioidulla Tyrode-liuoksella 37°C:ssa. Toinen lanka yhdistetään voima-poikkeama-

mittauslaitteeseen ja jännitys säädetään suurimman supistusvoiman saamiseksi (papillaarilihas  $1,5 \pm 0,5$  p, vasen atria  $3,0 \pm 0,6$  p, oikea atria  $4,5 \pm 8$  p). Mittalaite yhdistetään Grass-polygraafiin ja supistusvoima ja -syke taltioidaan jatkuvasti. Oikea kammio sykkii itsestään sino-atriaalisesta solmukohdan vaikutuksesta, kun taas vasenta eteistä ja papillaarilihasta täytyy ärsyttää sähköisesti nopeudella 2 sykettä sekunnissa käyttäen ärsytyskynnyksen ylittävää suorakulmapulssia, jonka kesto on 0,5 millisekuntia.

Preparaatin kylpyliuoksena käytetyn modifioidun Tyrode-liuoksen koostumus on seuraava (millimoolleina): NaCl 136,87, KCl 5,36,  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  0,41,  $\text{CaCl}_2$  1,8,  $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  1,05,  $\text{NaHCO}_3$  11,9, glukoosi 5,55 ja EDTA 0,04. Liuos homogenisoidaan kaasueoksella, joka sisältää 95 %  $\text{O}_2$ :ta ja 5 %  $\text{CO}_2$ :ta ja pH säädetään arvoon 7,4 laimealla natriumbikarbonaattiliuoksella.

Preparaatti tasapainoitetaan yhden tunnin aikana ennen testiyhdisteen annostusta ja kylpyneste vaihdetaan 3-4 kertaa tasapainoitusaikana. 3-(hydroksi- tai hydroksimetyyli)-5-(4-pyridinyyli)-2(1H)-pyridinonia liuotettuna liuottimeen (esim. Tyrode-liuokseen tai mainitun tutkittavan yhdisteen happoadditiosuolan vesiliuosta) tai liuotinta yksinään lisätään kudoksen sisältävään kylpyyn ja vaikutus taltioidaan. Kudokset pestään annostusten välillä, kunnes ennen lääkkeen annostusta vallinneet supistuksen syke- ja voimakkuusarvot on saavutettu. Samaa valmistetta annostellaan 4-6 annosta 4-6 tunnin aikana. Testattaessa edellä esitetyn kissan eristetyn atrian ja papillaarilihaksen tutkimusmenettelyn mukaisesti, 3-(hydroksi- tai hydroksimetyyli)-5-(4-pyridinyyli)-2(1H)-pyridinonin, käytettäessä 30, 100 ja 300 ug/ml olevia annoksia, havaittiin aiheuttavan merkittävän kasvun, so. enemmän kuin 25 % papillaarilihaksen voimakkuuteen ja merkittävän kasvun, enemmän kuin 25 % oikean eteisen voimakkuuteen sekä aiheuttavan vain pienen prosentuaalisen kasvun (noin kolmanneksen tai vähemmän kuin prosentuaalinen kasvu oikeassa eteisessä tai papillaarilihaksessa) oikean eteisen sykkeeseen.

#### Nukutetun koiran tutkimusmenettely

Tässä menettelyssä käytetään molempia sukupuolia olevia Mongrel-koiria, joiden paino on 9-15 kg. Kaikki koirat nukutetaan

käyttäen 30 mg/kg i.v. natriumpentobarbitaalia. Lisänatriumpentobarbitaaliannoksia käytetään tarvittaessa. Intratrakeaalinen kanyyli asennetaan ja ilmankierto suoritetaan käyttäen Harvard'in vakio tilavuuksista, positiivipainepumppua ja huoneilmaa. Oikea reisivaltimo kanyloidaan ja kanyyli yhdistetään Statham P23A painanturiin valtimon verenpaineen mittaamiseksi. Oikea reisolaskimo kanyloidaan ja sitä käytetään tutkittavan yhdisteen suonensisäistä annostusta varten. Neulaelektrodit kiinnitetään oikeaan eturajaan, oikeaan takarajaan ja vasempaan takarajaan ja lujy-II-elektrokardiogrammia valvotaan.

Ventrodorsaalinen avaus tehdään kolmanteen interkostaaliseen tilaan, sydän paljastetaan ja Walton-Brodie-jännitysmittari ommellaan kiinni oikean kammion seinään kardiaalisen supistusvoiman mittaamiseksi, so. kardiaalisen supistuvuuden mittaamiseksi. Verivirtaukset aortassa ja sepelisuonessa mitataan sykkivää sähkömagneettista kenttää käyttävän virtausanturin avulla (Carolina Medical Electronics) sijoitettuna kyseessä olevan verisuonen ympärille. Aortan verivirtausta käytetään likimääräisenä kardiaalisen tehon osoittajana ja kokonaispiirivastus lasketaan aortan virtauksen ja keskimääräisen aortan paineen avulla. Kaikki edellämainitut mittausparametrit taltioidaan samanaikaisesti monikanavaiseen Grass-polygraafiin.

Testiyhdistettä annostellaan suonensisäisesti 0,30-10 mg/kg olevina yksikköannosinjektioina.

Käytettäessä edellä esitettyä nukutetun koiran menetelmää, 3-(hydroksi- tai hydroksimetyyli)-5-(4-pyridinyyli)-2(1H)-pyridinoni, annosteltuna 3-10 mg/kg olevana yksittäisannosinjektiona, aiheutti huomattavan kasvun, enemmän kuin 25 %, kardiaaliseen supistusvoimaan tai kardiaaliseen supistuvuuteen, jolloin sydämen sykkeessä tai verenpaineessa tapahtui vain pieniä muutoksia (pienempiä kuin 25 %).

Keksinnön mukaisen yhdisteen tai sen suolan kliinisessä käytössä suoritetaan annostus tavallisesti oraalisesti tai parenteraalisesti laajasti vaihtelevissa annosmuodoissa. Kiinteisiin koostumuk-

siin oraalista annostusta varten kuuluvat puristetut tabletit, pillerit, jauheet ja rakeet. Näissä kiinteissä koostumuksissa vähintään yhtä aktiivista yhdistettä sekoitetaan vähintään yhden inertin laimentimen, kuten tärkkelyksen, kalsiumkarbonaatin, sukroosin tai laktoosin kanssa. Koostumukset voivat lisäksi sisältää muita lisäaineita inerttien laimentimien lisäksi, esimerkiksi liukastavia aineita, kuten magnesiumstearaattia, talkkia ja vastaavia aineita.

Nestemäisiin koostumuksiin oraalista annostusta varten kuuluvat farmaseuttisesti hyväksyttävät emulsiot, liuokset, suspensiot, siirapit ja lääkejuomat, jotka sisältävät alalla tavallisesti käytettyjä inerttejä laimentimia, kuten vettä ja nestemäistä parafiinia. Paitsi inerttejä laimentimia voivat nämä koostumukset sisältää myös lisäaineita, kuten kostuttavia ja suspendoivia aineita ja maakeutus, maku-, hajuste- ja säilytysaineita. Keksinnön mukaan yhdisteisiin oraalista annostusta varten kuuluvat absorboituvasta materiaalista, kuten gelatiinista valmistetut kapselit, jotka sisältävät mainittua aktiivista yhdistettä yhdessä laimentimien ja lisäaineiden kanssa tai ilman niitä.

Keksinnön mukaisesti valmisteteisiin parenteraalista annostusta varten kuuluvat steriilit vesiliuokset, vesi/orgaaniset ja orgaaniset liuokset, suspensiot ja emulsiot. Esimerkkejä orgaanisista liuottimista tai suspendointiväliaineista ovat propyleeniglykoli, polyetyleeniglykoli, kasviöljyt kuten oliiviöljy ja inektoitavat orgaaniset esterit kuten etyylioleaatti. Nämä koostumukset voivat sisältää myös lisäaineita kuten stabiloivia, säilyttäviä, kostuttavia, emulgoivia ja dispergoivia aineita.

Ne voidaan steriloida esimerkiksi suodattamalla bakteereja pidättävän suodattimen lävitse, lisäämällä steriloivia aineita koostumukseen, säteilyttämällä tai kuumentamalla. Ne voidaan valmistaa myös steriileiksi kiinteiksi koostumuksiksi, jotka voidaan liuottaa steriiliin veteen tai muuhun steriiliin injektoitavaan väliaineeseen välittömästi ennen käyttöä.

Aktiivisen yhdisteen prosenttiosuutta mainitussa koostumuksessa ja menettelyä kardiaalisen supistuvuuden parantamiseksi voidaan vaihdella niin, että saadaan sopiva annos. Kullekin potilaalle an-

nosteltava annosmäärä vaihtelee riippuen lääkärin harkinnasta käyttäen ohjeina: annostustapaa, hoidon kestoa, potilaan kokoa ja tilaa, aktiivisen yhdisteen tehoa ja sen vaikutusta potilaaseen. Aktiivisen yhdisteen tehokas annosmäärä voidaan siten määrätä vain lääkärin toimesta ottaen huomioon kaikki olosuhteet ja käyttäen parasta arviointiaan potilaan hyödyksi.

## Patenttivaatimus:

Menetelmä 3-(hydroksi- tai hydroksimetyyli)-4-(4-pyridinyyli)-2(1H)-pyridinonin tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän happo-additiosuolan valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

a) kuumennetaan paineenalaisena seosta, joka sisältää 3-halo-5-(4-pyridinyyli)-2(1H)-pyridinonia, alkalimetalli-alempi-alkoksidia ja alempaa alkanolia ja reaktioseos tehdään happamaksi 3-hydroksi-5-(4-pyridinyyli)-2(1H)-pyridinonin valmistamiseksi tai

b) 5-(4-pyridinyyli)-2(1H)-pyridinonin annetaan reagoida ylimäärän kanssa formaldehydiä happamalla pH-alueella 3-hydroksimetyyli-5-(4-pyridinyyli)-2(1H)-pyridinonin valmistamiseksi.

## Patentkrav:

Förfarande för framställning av ett 3-(hydroxi eller hydroxi-metyl)-5-(4-pyridyl)-2(1H)-pyridon eller ett farmaceutiskt godtagbart syraadditionssalt därav, k ä n n e t e c k n a t därav. att man

(a) under tryck uppvärmer en blandning av ett 3-halo-5-(4-pyridinyl)-2-(1H)-pyridinon, en alkalimetall-lägre alkoxid och en lägre alkanol och gör reaktionsblandningen sur för producerande av 3-hydroxi-5-(4-pyridinyl)-(1H)pyridinon, eller

(b) reagerar 5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinon med formaldehyd i överskott vid surt pH för producerande av 3-hydroximetyl-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinon.