

Brevet N°	82650
du	23 juillet 1980
Titre délivré :	24 MARS 1981



Monsieur le Ministre  
de l'Économie Nationale et des Classes Moyennes  
Service de la Propriété Industrielle  
LUXEMBOURG

aj. b.m.  
23.181

## Demande de Brevet d'Invention

### I. Requête

La société dite: STERLING DRUG INC., 90 Park Avenue, à (1)  
NEW-YORK, Etat de New-York, Etats-Unis d'Amérique, représentée  
par Monsieur Jacques de Muysen, agissant en qualité de man- (2)  
dataire

dépose ce vingt-trois juillet 1980 quatre-vingt (3)  
à 15 heures, au Ministère de l'Économie Nationale et des Classes Moyennes, à Luxembourg :

1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant :

"3-(Hydroxy ou hydroxyméthyl)-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridi- (4)  
nonnes, leur préparation et leur utilisation comme agents  
cardiotoniques".

~~Je déclare, en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'objet inventé (s) est (sont) :~~

2. la délégation de pouvoir, datée de NEW-YORK, N.Y. le 6 juin 1980

3. la description en langue française de l'invention en deux exemplaires ;

4. // planches de dessin, en deux exemplaires ;

5. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg,

le 23 juillet 1980

revendique pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de

(6) brevet déposée(s) ex // aux Etats-Unis d'Amérique

le 10 septembre 1979 (No. 73,885) (8)

au nom de s inventeurs (9)

élit domicile pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg

35, bld. Royal (10)

solicite la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les annexes

susmentionnées, — avec ajournement de cette délivrance à 6 mois.

Le mandataire

### II. Procès-verbal de Dépôt

La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Économie Nationale et des Classes Moyennes, Service de la Propriété Industrielle à Luxembourg, en date du :

à 15 heures



Pr. le Ministre  
de l'Économie Nationale et des Classes Moyennes,

P. A.

REVENDEICATION DE LA PRIORITE

de la demande de brevet / du modèle d'utilité /

En / Aux ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Du 10 SEPTEMBRE 1979

Mémoire Descriptif

déposé à l'appui d'une demande de

BREVET D'INVENTION

au

Luxembourg

au nom de: STERLING DRUG INC.

pour: "3-(Hydroxy ou hydroxyméthyl)-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinones, leur préparation et leur utilisation comme agents cardiotoniques".

Cette invention concerne des 5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinones 3-substituées, utilisables comme agents cardiotoniques, et leur préparation.

5 Le brevet lux. No. 76.011 du 14.10.1976 décrit certaines 5-(pyridinyl)-2-(1H)-pyridinones non substituées ou substituées en position 3, utilisables comme agents cardiotoniques, le substituant en position 3 pouvant être, entre autres, un groupement amino, alkylamino, dialkylamino, 10 alcylamino et cyano. Sont également décrits comme intermédiaires les composés correspondants substitués en position 3 par un radical nitro, halo ou carbamyle.

Selon un autre aspect, l'invention concerne une composition cardiotonique destinée à améliorer la contrac- 15 tilité cardiaque, caractérisée en ce qu'elle comprend un support pharmaceutiquement acceptable et, comme ingrédient actif, un composé selon l'invention.

La présente invention concerne les 3-(hydroxy ou hydroxyméthyl)-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinones ou un de 20 leurs sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables. Ces composés sont utiles comme agents cardiotoniques, comme le montrent des modes opératoires d'essais pharmacologiques classiques.

On peut obtenir la 3-hydroxy-5-(4-pyridinyl)-2(1H)- 25 pyridinone en chauffant sous pression un mélange d'un alcoolate inférieur de métal alcalin, d'un alcanol inférieur et d'une 3-halo-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone, et en acidifiant le mélange réactionnel. On utilise de préférence dans ce procédé le méthylate de sodium, le méthanol et la 30 3-bromo-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone. Le terme "inférieur", tel qu'utilisé ici, désigne des alcoolates et des alcanols ayant chacun de un à trois atomes de carbone.

On peut obtenir la 3-hydroxyméthyl-(4-pyridinyl)- 2(1H)-pyridinone en faisant réagir la 5-(4-pyridinyl)-2(1H)- 35 pyridinone avec un excès de formaldéhyde à un pH acide.

L'invention concerne également une composition cardiotonique destinée à augmenter la contractilité cardiaque, ladite composition comprenant un support

pharmaceutiquement acceptable et, comme composant actif, la 3-(hydroxy ou hydroxyméthyl)-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone cardiotonique ou un de ses sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables.

On peut augmenter la contractilité cardiaque d'un patient nécessitant un tel traitement, en administrant au patient une quantité efficace de la 3-(hydroxy ou hydroxyméthyl)-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone cardiotonique ou d'un de ses sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables.

La 3-(hydroxy ou hydroxyméthyl)-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone est utilisable sous la forme de base libre ou sous la forme de sels d'addition d'acide, et les deux formes font partie du domaine de l'invention. Les sels d'addition d'acide sont tout simplement une forme d'utilisation plus commode ; et en pratique, l'utilisation de la forme sel correspond de façon inhérente à l'utilisation de la forme base. Les acides que l'on peut utiliser pour préparer les sels d'addition d'acide comprennent de préférence ceux qui produisent, quand ils sont combinés avec la base libre, des sels pharmaceutiquement acceptables, c'est-à-dire des sels dont les anions sont relativement inoffensifs vis-à-vis de l'organisme animal dans les doses pharmaceutiques du sel, de sorte que les propriétés cardiotoniques intéressantes inhérentes à la base libre ne soient pas viciées par des effets secondaires attribuables aux anions. Dans la mise en oeuvre de l'invention, il est commode de former la forme base libre ; cependant, des sels pharmaceutiquement acceptables appropriés faisant partie du domaine de l'invention sont ceux provenant d'acides minéraux comme l'acide chlorhydrique, l'acide sulfurique, l'acide phosphorique et l'acide sulfamique ; et d'acides organiques comme l'acide acétique, l'acide citrique, l'acide lactique, l'acide tartrique, l'acide méthanesulfonique, l'acide éthanesulfonique, l'acide benzènesulfonique, l'acide p-toluènesulfonique, l'acide cyclohexylsulfamique, l'acide quinique, etc..., donnant respectivement les chlorhydrate,

sulfate, phosphate, sulfamate, acétate, citrate, lactate, tartrate, méthanesulfonate, éthanesulfonate, benzènesulfonate, p-toluènesulfonate, cyclohexylsulfamate et quinate.

5 On prépare les sels d'addition d'acide des composés basiques en dissolvant la base libre dans une solution aqueuse ou une solution aqueuse-alcoolique, ou dans d'autres solvants appropriés, contenant l'acide approprié, et en isolant le sel par évaporation de la solution ; ou en  
10 faisant réagir la base libre et l'acide dans un solvant organique, auquel cas le sel se sépare directement ou peut être obtenu par concentration de la solution.

Bien que l'on préfère les sels pharmaceutiquement acceptables du composé basique, tous les sels d'addition  
15 d'acide font partie du domaine de l'invention. Tous les sels d'addition d'acide sont utilisables comme source de la forme base libre, même si le sel particulier n'est désirable en lui-même que comme produit intermédiaire, par exemple quand on forme le sel seulement dans un but de purification  
20 ou d'identification, ou quand on l'utilise comme intermédiaire pour la préparation d'un sel pharmaceutiquement acceptable par des modes opératoires d'échanges d'ions.

La structure moléculaire de la 3-(hydroxy ou hydroxyméthyl)-6-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone a été  
25 attribuée sur les renseignements fournis par les spectres infrarouge, de résonance magnétique nucléaire et de masse, par les mobilités chromatographiques, et par la correspondance entre les valeurs calculées et trouvées pour l'analyse élémentaire.

30 La façon de fabriquer et d'utiliser la présente invention sera maintenant décrite de façon à permettre à l'homme de l'art de la préparer et de l'utiliser, comme suit.

On effectue la réaction d'une 3-halo-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone avec un alcoolate inférieur de métal  
35 alcalin et un alcanol inférieur, en vue de produire la 3-hydroxy-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone, en passant les réactifs à l'autoclave, et en utilisant de préférence le méthylate de sodium, le méthanol et la 3-bromo-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone, à environ 200°C, et en

acidifiant le mélange réactionnel, de préférence après refroidissement.

La réaction de la 5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone  
5 avec un excès de formaldéhyde à un pH acide, pour produire  
la 3-hydroxyméthyl-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone,  
est effectuée en chauffant les réactifs à environ 75 - 125°C.  
Elle est de préférence effectuée en utilisant un pH acide  
d'environ 2,0 à 5,0, un grand excès molaire de formaldéhyde  
10 et une température de réaction d'environ 90 à 110°C.  
La quantité de formaldéhyde peut varier de façon importante  
pourvu qu'elle soit en excès de ladite 5-(4-pyridinyl)-2(1H)-  
pyridinone. En pratique, on peut utiliser un grand excès,  
par exemple environ 10 fois à 100 fois ou plus ; cependant,  
15 on peut utiliser un excès aussi faible que 2 fois ou moins  
de formaldéhyde, bien que la durée de réaction soit plus  
longue. En raison de sa facile disponibilité et de son  
faible prix, on préfère une solution aqueuse à 37 % de  
formaldéhyde.

20 Les intermédiaires, la 3-halo-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-  
pyridinone et la 5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone, sont  
décrits ainsi que leur préparation dans le brevet des E.U.A.  
no. 4.072.746 susmentionné.

Les exemples suivants illustreront l'invention sans  
25 toutefois la limiter.

#### Exemple 1

3-Hydroxy-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone,  
(également appelée 5-hydroxy-[3,4'-bipyridin]-6(1H)one-).

On fait passer à l'autoclave à environ 200°C pendant  
30 12 heures un mélange contenant 50 g de 3-bromo-5-(4-  
pyridinnyl)-2(1H)-pyridinone, 60 g de méthylate de sodium  
et 650 ml de méthanol. On distille le solvant sous vide et  
on traite le résidu par de l'eau. On neutralise le mélange  
aqueux avec de l'acide acétique et on recueille le solide  
35 résultant, on le lave à l'eau et on le sèche.

On recristallise le solide dans le diméthylformamide,  
on le lave successivement avec du méthanol et de l'éther  
et on le sèche, ce qui donne 11 g de 3-hydroxy-5-(4-pyridinyl)-  
2(1H)-pyridinone, p.f. > 300°C.

On prépare commodément les sels d'addition d'acide de la 3-hydroxy-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone, en ajoutant soigneusement à un mélange de 1 g de 3-hydroxy-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone dans environ 20 ml de méthanol aqueux, l'acide approprié, par exemple l'acide méthanesulfonique, l'acide sulfurique concentré, l'acide phosphorique concentré, jusqu'à un pH d'environ 2 à 3 ; en refroidissant le mélange après évaporation partielle et en recueillant le sel qui précipite, par exemple le diméthanesulfonate, le sulfate ou le phosphate respectivement. On prépare également commodément le sel d'addition d'acide en solution aqueuse, en ajoutant à de l'eau, sous agitation, des quantités équimolaires de 3-hydroxy-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone et de l'acide approprié, par exemple l'acide lactique ou l'acide chlorhydrique, pour préparer respectivement le monolactate ou le monochlorhydrate en solution aqueuse.

#### Exemple 2

3-Hydroxyméthyl-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone, (également appelée 5-hydroxyméthyl-[3,4'-bipyridin]-6(1H)-one-).

On chauffe au bain de vapeur, pendant environ 20 heures un mélange contenant 17,2 g de 5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone, 100 ml de formaldéhyde à 37 % et 300 ml d'acide sulfurique aqueux à 15 %. Une analyse par CCM d'un échantillon du mélange réactionnel en utilisant un mélange 3:1 (volume/volume) d'acétate d'éthyle et de méthanol, indique que de la substance de départ est toujours présente. On ajoute 100 ml supplémentaire de formaldéhyde et on chauffe le mélange pendant 8 heures supplémentaires, puis on le laisse refroidir jusqu'à la température ambiante. Quand une analyse CCM comme ci-dessus montre qu'il y a encore de la substance de départ, on ajoute 200 ml supplémentaires de formaldéhyde et on chauffe le mélange pendant 32 heures supplémentaires. On refroidit le mélange réactionnel, qui ne contient alors plus de substance de départ, on le neutralise avec de l'hydroxyde d'ammonium et on le refroidit à nouveau. On recueille le précipité résultant,

on le lave avec de l'eau et on le sèche. On recristallise le solide dans environ 600 ml d'eau et on le sèche, ce qui donne 12 g de 3-hydroxyméthyl-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone, p.f. 219-222°C avec décomposition.

On prépare commodément les sels d'addition d'acide de la 3-hydroxyméthyl-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone, en ajoutant soigneusement à un mélange de 1 g de 3-hydroxyméthyl-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone dans environ 20 ml de méthanol aqueux, l'acide approprié, par exemple l'acide méthanesulfonique, l'acide sulfurique concentré ou l'acide phosphorique concentré, jusqu'à un pH d'environ 2 à 3, en refroidissant le mélange après évaporation partielle et en recueillant le sel qui a précipité, par exemple le diméthanesulfonate, le sulfate ou le phosphate respectivement. On prépare également commodément le sel d'addition d'acide en solution aqueuse, en ajoutant à de l'eau sous agitation des quantités équimolaires de la 3-hydroxyméthyl-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone et de l'acide approprié, par exemple l'acide chlorhydrique ou l'acide lactique, pour préparer respectivement le monochlorhydrate ou le monolactate en solution aqueuse.

L'utilité de la 3-hydroxy ou hydroxyméthyl-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone ou de ses sels comme agents cardiotoniques est démontrée par son efficacité dans des modes opératoires d'essais pharmacologiques classiques, par exemple en provoquant une augmentation significative de la force de contraction d'oreillettes et de muscles papillaires isolés de chat, et en provoquant une augmentation significative de la force de contraction cardiaque chez le chien anesthésié, avec des changements faibles ou minimaux de la vitesse cardiaque et de la pression sanguine. Ces modes opératoires d'essais sont décrits dans les paragraphes suivants.

Essai utilisant l'oreillette et le muscle papillaire isolés provenant de chats.

On anesthésie des chats des deux sexes, pesant 1,5 à 3,5 kg, chacun avec 30 mg/kg, par voie intrapéritonéale,

de pentobarbital sodique et on leur fait subir une exsanguination. On ouvre la poitrine de chaque chat, on excise le coeur, on le rince avec du sérum physiologique et  
5 on dissèque les deux oreillettes et un ou plusieurs petits muscles papillaires fins du ventricule droit. On transfère ensuite les tissus dans une boîte de Petri remplie de solution de Tyrode modifiée froide et on fait barboter de l'oxygène. On fixe un fil d'argent à chacune des deux  
10 extrémités opposées du tissu et l'on fixe l'un des fils à une électrode en verre. On monte immédiatement la préparation dans un bain pour organe de 40 ou 50 ml rempli de solution de Tyrode modifiée à 37°C. On fixe le second fil à un transducteur force-déplacement et on ajuste la tension  
15 pour obtenir la force de contraction maximale (muscle papillaire  $1,5 \pm 0,5$  g, oreillette gauche  $3,0 \pm 0,6$  g, oreillette droite  $4,5 \pm 0,8$  g). On relie le transducteur à un polygraphe Gras et l'on enregistre en continu la force et la vitesse de contraction. L'oreillette droite bat  
20 spontanément en raison de la présence du noeud sino-auriculaire, tandis que l'oreillette gauche et les muscles papillaires sont stimulés électriquement à raison de 2 battements/seconde, par une pulsation rectangulaire au-dessus du seuil d'une durée de 0,5 milliseconde.

25 La solution de Tyrode modifiée baignant la préparation a la composition suivante (en millimolés): NaCl 136,87 ; KCl 5,36 ;  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  0,41 ;  $\text{CaCl}_2$  1,8 ;  $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  1,5 ;  $\text{NaHCO}_3$  11,9 ; glucose 5,55 et EDTA 0,04. La solution est équilibrée avec un mélange gazeux comprenant 95 % d'oxygène  
30 et 5 % de gaz carbonique et le pH est ajusté à 7,4 avec une solution diluée de bicarbonate de sodium.

On laisse la préparation atteindre l'équilibre pendant une heure avant d'administrer un quelconque composé d'essai, et on change le fluide constituant le bain trois  
35 ou quatre fois pendant la durée de mise à l'équilibre. On ajoute au bain de tissu la 3-(hydroxy ou hydrométhyl)-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone dissoute dans un véhicule (par exemple, la solution de Tyrode ou une solution aqueuse

d'un sel d'addition d'acide du composé testé) ou on ajoute le véhicule seul et on enregistre la réponse globale.

On lave les tissus entre l'administration des doses jusqu'à  
5 ce qu'on obtienne des valeurs témoins avant-médicament de la vitesse et de la force de contraction. On administre quatre à six doses à la même préparation en 4 à 6 heures.

Quand on les utilise par le mode opératoire décrit ci-dessus, on trouve que la 3-(hydroxy ou hydroxyméthyl)-5-  
10 (4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone, à des doses de 30, 100 ou 300 µg/ml, provoque une augmentation significative, c'est-à-dire supérieure à 25 %, de la force des muscles papillaires, et une augmentation significative, c'est-à-dire supérieure à 25 %, de la force de l'oreillette droite,  
15 tout en ne provoquant qu'un faible pourcentage d'augmentation (environ un tiers ou moins du pourcentage d'augmentation de la force de l'oreillette droite ou du muscle papillaire) de la vitesse de l'oreillette droite.

#### Essai sur les chiens anesthésiés

20 On utilise dans cet essai des chiens bâtards des deux sexes pesant 9 à 15 kg. Les chiens sont anesthésiés, chacun avec 30 mg/kg par voie intraveineuse de pentobarbital sodique. On administre, chaque fois que cela est nécessaire, des doses supplémentaires de pentobarbital. On insère une  
25 canule dans la trachée et on effectue la ventilation à l'aide d'une pompe à pression positive à volume constant Harvard en utilisant l'air ambiant. On introduit une canule dans l'artère fémorale droite et on fixe la canule à un transducteur de pression Statham P23A pour mesurer la  
30 tension sanguine artérielle. On introduit une canule dans la veine fémorale droite et on l'utilise pour l'administration intraveineuse des composés à tester. On fixe des électrodes épingles à la patte avant droite, la patte arrière droite et la patte arrière gauche et on surveille  
35 l'électrocardiogramme sur la dérivation II.

On pratique une incision ventro-dorsale au troisième espace intercostal, on met le coeur à nu et on suture une jauge de tension à la paroi du ventricule droit pour mesurer

la force de contraction cardiaque, c'est-à-dire la contractilité cardiaque. On mesure le débit sanguin aortique et coronaire avec une sonde électromagnétique à champ pulsé  
5 (Carolina Medical Electronics) insérée sur le vaisseau sanguin en question. On utilise le débit sanguin aortique comme un indice approximatif du débit cardiaque et l'on calcule la résistance périphérique totale à partir du débit aortique et de la pression artérielle moyenne. Tous les  
10 paramètres précédents mesurés sont enregistrés simultanément sur un polygraphe Grass à plusieurs canaux.

Le composé testé est administré par voie intraveineuse sous forme d'une seule injection de 0,30 à 6 mg/kg.

Quand on la teste par le mode opératoire que l'on  
15 vient de décrire, la 3-(hydroxy ou hydroxyméthyl)-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone, administrée par voie intraveineuse sous forme d'une seule injection de 3 ou 10 mg/kg, provoque une augmentation significative (c'est-à-dire supérieure à 25 %) de la force de contraction cardiaque  
20 ou contractilité cardiaque, avec seulement des changements faibles ou minimaux (moins de 25 %) de la vitesse du coeur et de la pression sanguine.

En pratique, le composé ou un de ses sels selon l'invention sera normalement administré par voie orale ou  
25 parentérale, selon diverses formes posologiques.

Les compositions solides pour l'administration par voie orale comprennent les comprimés, les pilules, les poudres et les granulés. Dans de telles compositions solides, au moins un des composés actifs est mélangé avec au moins  
30 un diluant inerte comme l'amidon, le carbonate de calcium, le saccharose ou le lactose. Ces compositions peuvent également contenir des substances supplémentaires autres que les diluants inertes, par exemple des agents lubrifiants comme le stéarate de magnésium, le talc, etc...

35 Les compositions liquides pour l'administration par voie orale comprennent les émulsions, les solutions, les suspensions, les sirops et les élixirs pharmaceutiquement acceptables, contenant des diluants inertes couramment

utilisés dans le domaine, comme l'eau et la paraffine liquide. En dehors de ces diluants inertes, ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, comme des agents mouillants et de mise en suspension, et des agents édulcorants, aromatisants, des parfums et des agents de conservation. Selon l'invention, les composés pour l'administration par voie orale comprennent également des capsules de matériaux absorbables, comme la gélatine, contenant le composé actif, avec ou sans addition de diluants ou d'excipients.

Les préparations selon l'invention destinées à l'administration parentérale comprennent les solutions, suspensions et émulsions aqueuses, aqueuses/organiques et organiques, toutes stériles. Des exemples des solvants organiques ou des milieux de mise en suspension sont le propylèneglycol, le polyéthylèneglycol, les huiles végétales comme l'huile d'olive et les esters organiques injectables comme l'oléate d'éthyle. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants comme des agents de stabilisation et de conservation et des agents mouillants, émulsifiants et de mise en dispersion.

Elles peuvent être stérilisées, par exemple, par filtration sur un filtre retenant les bactéries, par incorporation d'agents de stérilisation dans les compositions, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent également être fabriquées sous forme d'une composition solide stérile que l'on peut dissoudre dans de l'eau stérile ou un autre milieu injectable stérile immédiatement avant l'utilisation.

On peut faire varier les pourcentages de composant actif dans la composition permettant d'augmenter la contractilité cardiaque de façon à obtenir la dose appropriée. La dose administrée à un patient particulier est variable, selon le jugement du médecin en utilisant comme critères la voie d'administration, la durée du traitement, le poids et l'état du patient, la puissance du composé actif et la réaction du patient à ce composé. Une dose efficace du

composé actif ne peut donc être déterminée que par le médecin en considérant tous les critères précédents et son meilleur jugement de l'état du patient.

## REVENDICATIONS

1. 3-(Hydroxy ou hydroxyméthyl)-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-  
pyridinone ou un de ses sels d'addition d'acide pharmaceuti-  
5 quement acceptables.

2. Procédé de production d'un composé selon la  
revendication 1, caractérisé en ce que :

(a) on chauffe sous pression un mélange d'une 3-halo-  
5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone, d'un alcoolate inférieur  
10 de métal alcalin et d'un alcool inférieur, et on acidifie  
le mélange réactionnel pour obtenir la 3-(hydroxy)-5-(4-  
pyridinyl)-2(1H)-pyridinone, ou

(b) on fait réagir la 5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone  
avec un excès de formaldéhyde à un pH acide pour produire la  
15 3-hydroxyméthyl-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone.

3. Composition cardiotonique pour augmenter la  
contractivité cardiaque, caractérisée en ce qu'elle comprend  
un support inerte pharmaceutiquement acceptable et, comme  
composant actif, une quantité efficace d'un composé selon la  
20 revendication 1 ou préparé par le procédé selon la revendi-  
cation 2.

4. Composé selon la revendication 1 ou préparé par  
le procédé selon la revendication 2, destiné à augmenter la  
contractilité cardiaque d'un patient nécessitant un tel  
25 traitement.