

Brevet N° **83840**
 du **17 décembre 1981**
 Titre délivré : **- 7 JUL. 1982**

GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG



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

Demande de Brevet d'Invention

I. Requête

La société dite : **STERLING DRUG INC., 90 Park Avenue,** (1)
NEW YORK, Etat de New York, (Etats Unis d'Amerique), représentée
 par Monsieur Jacques de Muyser, agissant en qualité de (2)
mandataire

dépose(nt) ce **dix-sept décembre 1900 quatre vingt et un** (3)
 à **15** heures, au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, à Luxembourg :

1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant : (4)
Dérivés de 1,2-dihydro-5(pyridinyl)nicotinamide, leur
préparation et leur utilisation comme agents cardiotoniques et
intermédiaires."

2. la délégation de pouvoir, datée de **New York** le **15.10.1981**

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 **17 décembre 1981**

Je déclare ~~que les renseignements fournis sont exacts et complets~~ (sont) :
à ne pas mentionner (5)

revendique(nt) pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de (6)
brevet **aux Etats Unis d'Amerique** déposée(s) en (7)
 le **22 décembre 1980** (No 218 616) (8)

au nom de **s inventeur s** (9)

élit(élient) pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg _____
35, boulevard Royal (10)

sollicite(nt) 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. (11)

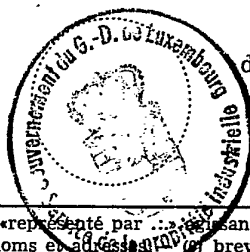
Le **mandataire**

II. Procès-verbal de Dépôt

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

17 décembre 1981

à **15** heures



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

A 68007

(1) Nom, prénom, firme, adresse — (2) s'il a lieu «représenté par _____» agissant en qualité de mandataire — (3) date du dépôt
 en toutes lettres — (4) titre de l'invention — (5) noms et adresses du (ou) brevet, certificat d'addition, modèle d'utilité — (7)
 pays — (8) date — (9) déposant originaire — (10) adresse — (11) 6, 12 ou 18 mois.

REVENDEICATION DE LA PRIORITE

de la demande de brevet / du monde extérieur

EN aux ETATS UNIS D'AMERIQUE

Du 22 décembre 1980

Mémoire Descriptif

déposé à l'appui d'une demande de

BREVET D'INVENTION

au

Luxembourg

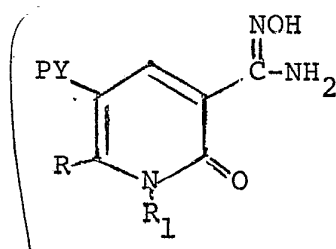
au nom de: STERLING DRUG INC.,

pour: " Dérivés de 1,2-dihydro-5(pyridinyl) nicotinamide, leur préparation et leur utilisation comme agents cardiotoniques et intermédiaires."

Cette invention concerne des dérivés de 1,2-dihydro-5-(pyridinyl)nicotinamide et leur préparation, les composés étant utiles comme agents cardiotoniques et intermédiaires chimiques.

Les brevets U.S. N° 4.004.012 et 4.072.746 décrivent en tant qu'agents cardiotoniques des 3-amino-5-(pyridinyl)-2(1H)-pyridinones et leur préparation à partir des composés 3-carbamylés correspondants. Lesdites 3-carbamyl-5-(pyridinyl)-2(1H)-pyridinones, également appelées 1,2-dihydro-2-oxo-5-(pyridinyl)nicotinamides, sont décrites seulement comme intermédiaires.

L'invention concerne les N-hydroxy-1-R₁-1,2-dihydro-2-oxo-5-PY-6-R-nicotinimidamides de formule I



I

ou un de leurs sels d'addition d'acides, où R est un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle inférieur, R₁ est un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle inférieur ou hydroxyalkyle inférieur, et PY est un groupement 4- ou 3-pyridinyle ou 4- ou 3-pyridinyle ayant un ou deux substituants alkyle inférieur. Les composés de formule I sont utilisables comme intermédiaires de préparation des homologues 3-aminés des composés de formule I correspondants et utilisables sur le plan cardiotonique, et les composés de formule I sont également utilisables comme agents cardiotoniques, comme le montrent les modes opératoires d'essai pharmacologique classiques. Les composés préférés sont ceux de formule I où PY est un groupement 4- ou 3-pyridinyle, R₁ est un atome d'hydrogène et R est un atome d'hydrogène ou un groupement méthyle ou éthyle.

On peut faire réagir un 1-R₁-1,2-dihydro-2-oxo-5-PY-6-R-nicotinonitrile avec l'hydroxylamine pour obtenir le N-hydroxy-1-R₁-1,2-dihydro-2-oxo-5-PY-6-R-nicotinimidamide (I).

On peut faire réagir le composé de formule I avec l'acide polyphosphorique pour obtenir la 1-R₁-3-amino-5-PY-6-R-2(1H)-pyridinone.

L'expression "alkyle inférieur" telle qu'utilisée ici, par exemple comme une des définitions de R ou R₁ ou comme substituant de PY dans la formule I, désigne un radical alkyle ayant de un à six atomes de carbone qui peuvent être en chaînes droites ou ramifiées, illustré par les groupements méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, s-butyle, t-butyle, isobutyle, n-amyle, n-hexyle, etc.

L'expression "hydroxyalkyle inférieur" telle qu'utilisée ici, par exemple comme l'une des définitions de R₁ dans la formule I, désigne un radical hydroxyalkyle ayant de deux à six atomes de carbone et dont le groupement hydroxy et la liaison de valence libre (ou liaison de raccordement) sont sur des atomes de carbone différents, représentés par les groupements 2-hydroxyéthyle, 2-hydroxypropyle, 3-hydroxypropyle, 2-hydroxy-2-méthylpropyle, 2-hydroxy-1,1-diméthyléthyle, 4-hydroxybutyle, 5-hydroxypentyle, 6-hydroxyhexyle, etc.

Des exemples de PY dans la formule I où PY est un groupement 4- ou 3-pyridinyle ayant un ou deux substituants alkyle inférieur sont les suivants : 2-méthyl-4-pyridinyle, 2,6-diméthyl-4-pyridinyle, 3-méthyl-4-pyridinyle, 2-méthyl-3-pyridinyle, 6-méthyl-3-pyridinyle (également appelé 2-méthyl-5-pyridinyle), 2,3-diméthyl-4-pyridinyle, 2,6-diméthyl-4-pyridinyle, 2-éthyl-4-pyridinyle, 2-isopropyl-4-pyridinyle, 2-n-butyl-4-pyridinyle, 2-n-hexyl-4-pyridinyle, 2,6-diéthyl-4-pyridinyle, 2,6-diéthyl-3-pyridinyle, 2,6-diisopropyl-4-pyridinyle, 2,6-di-n-hexyl-4-pyridinyle, etc.

Les composés de formule I sont utilisables tant sous la forme de la base libre que sous la forme de sels d'addition d'acides et ces deux formes font partie du domaine de l'invention. Les sels d'addition d'acides sont simplement une forme plus commode pour l'utilisation ; 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'acides

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 aux 5 doses pharmaceutiques des sels, de sorte que les propriétés cardiotoniques bénéfiques inhérentes à la base libre ne sont pas viciées par des effets secondaires attribuables aux anions. Dans la mise en oeuvre de l'invention, il est commode d'utiliser la forme base libre ; cependant, les sels 10 pharmaceutiquement acceptables appropriés dans le 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, 15 l'acide tartrique, l'acide méthanesulfonique, l'acide éthanesulfonique, l'acide benzènesulfonique, l'acide p-toluènesulfonique, l'acide cyclohexylsulfamique, l'acide quinique, etc., donnant les chlorhydrate, sulfate, phosphate, sulfamate, acétate, citrate, lactate, tartrate, 20 méthanesulfonate, éthanesulfonate, benzènesulfonate, p-toluènesulfonate, cyclohexylsulfamate et quinate respectivement.

On prépare les sels d'addition d'acides du composé basique (I) soit en dissolvant la base libre dans une 25 solution aqueuse ou aqueuse-alcoolique ou dans d'autres solvants appropriés contenant l'acide approprié et en isolant le sel par évaporation de la solution, soit en faisant réagir la base libre et l'acide dans un solvant organique, auquel cas le sel se sépare directement ou peut être obtenu 30 par concentration de la solution.

Bien que l'on préfère les sels pharmaceutiquement acceptables du composé basique (I), tous les sels d'addition d'acides font partie du domaine de l'invention. Les sels d'addition d'acides sont tous utilisables comme sources de 35 la forme base libre même si le sel particulier en lui-même n'est recherché que comme produit intermédiaire, par exemple quand on forme le sel seulement dans un but de purification ou d'identification, ou quand il est utilisé

comme intermédiaire dans la préparation d'un sel pharmaceutiquement acceptable par des modes opératoires d'échange d'ions.

Les structures moléculaires du composé de formule I 5 ont été attribuées sur la base des données fournies par les spectres infrarouge, de résonance magnétique nucléaire et de masse, et par la correspondance entre les valeurs calculées et trouvées pour l'analyse élémentaire.

La façon de faire et d'utiliser la présente 10 invention sera maintenant décrite de façon générale pour permettre à l'homme de l'art de la réaliser.

Les 1-R₁-1,2-dihydro-2-oxo-5-PY-6-R-nicotinonitriles où R est un atome d'hydrogène sont décrits par exemple dans les brevets U.S. N^{OS} 4.004.012 et 4.072.746 et ceux où R est 15 un groupement alkyle inférieur sont décrits dans le brevet luxembourgeois No. 82.957 du 26.11.1980.

En ce qui concerne les 1-R₁-1,2-dihydro-2-oxo-5-PY-6-R-nicotinonitriles intermédiaires où R est un groupement alkyle inférieur, on prépare la 1-PY-2-(diméthylamino)éthényl- 20 (alkyl inférieur)cétone en faisant réagir la PY-méthyl-(alkyl inférieur)cétone avec un acétal dialkylque inférieur du diméthylformamide, en mélangeant les réactifs en présence ou en l'absence d'un solvant approprié. La réaction est commodément effectuée à la température ambiante, c'est-à-dire 25 à environ 20-25°C, ou en chauffant les réactifs jusqu'à environ 100°C, de préférence dans un solvant aprotique, commodément l'hexaméthylphosphoramide en raison du procédé utilisé pour préparer la PY-méthyl-(alkyl inférieur)cétone. D'autres solvants appropriés comprennent le tétrahydro- 30 furanne, le diméthylformamide, l'acétonitrile, l'éther, le benzène, le dioxanne, etc. La réaction peut également être effectuée sans solvant, de préférence en utilisant un excès de l'acétal dialkylque du diméthylformamide. Les PY-méthyl-(alkyl inférieur)cétones intermédiaires sont en 35 général des composés connus que l'on prépare par des procédés connus [par exemple, comme décrit dans Rec. trav. chim 72, 522 (1953) ; U.S. - A - 3.133.077 (12 mai 1964) ; Bull. Soc. Chim 1968, 4132 ; Chem. Abstrs. 79, 8539h (1973) ;

Chem. Abstrs. 81, 120,401a (1974) ; J. Org. Chem. 39, 3834 (1974) ; Chem. Abstrs. 87, 6594q (1977) ; J. Org. Chem. 43, 2286 (1978)].

On fait ensuite réagir la 1-PY-2-(diméthylamino)-
5 éthényl-(alkyl inférieur)cétone avec un N-R₁-α-cyano-
acétamide pour obtenir le 1-R₁-1,2-dihydro-2-oxo-5-PY-6-R-
nicotinonitrile, de préférence en chauffant les réactifs
dans un solvant approprié en présence d'un agent de
condensation basique. La réaction est commodément effectuée
10 en utilisant un alcoolate inférieur de métal alcalin, de
préférence le méthylate ou l'éthylate de sodium, dans le
diméthylformamide. Dans la mise en oeuvre de l'invention,
on effectue la réaction en chauffant le diméthylformamide
à reflux en utilisant du méthylate de sodium. Ou bien, on
15 peut utiliser le méthanol et le méthylate de sodium ou
l'éthanol et l'éthylate de sodium comme solvants et agents
de condensation basique respectivement ; cependant, une plus
longue période de chauffage est nécessaire. D'autres agents
de condensation basique et autres solvants comprennent
20 l'hydrure de sodium, le diéthylamidure de lithium, le
diisopropylamidure de lithium, etc., dans un solvant aprotique,
par exemple le tétrahydrofuranne, l'acétonitrile, l'éther,
le benzène, le dioxanne, etc.

La réaction des 1-R₁-1,2-dihydro-2-oxo-5-PY-6-R-
25 nicotinonitriles avec l'hydroxylamine ou un de ses sels
d'addition d'acides, par exemple le chlorhydrate, pour
obtenir le N-hydroxy-1-R₁-1,2-dihydro-2-oxo-5-PY-6-R-
nicotinimidamide est généralement effectuée en chauffant les
réactifs à une température d'environ 50°C à 100°C, de
30 préférence d'environ 60°C à 65°C et de préférence dans un
solvant approprié. La réaction est commodément effectuée
dans le méthanol à reflux.

La réaction du N-hydroxy-1-R₁-1,2-dihydro-2-oxo-5-
PY-6-R-nicotinimidamide avec l'acide polyphosphorique pour
35 obtenir la 1-R₁-3-amino-5-PY-6-R-2(1H)-pyridinone est
effectuée en chauffant les réactifs à environ 50°C à 100°C,
de préférence environ 95° à 100°C.

Les exemples suivants illustreront mieux l'invention

sans toutefois la limiter.

A-1 N-HYDROXY-1,2-DIHYDRO-2-OXO-5-(4-PYRIDINYL)-NICOTINIMIDAMIDE, également appelé N-hydroxy-1,6-dihydro-6-oxo-[3,4'-bypyridine]-5-carboximidamide.

5 A une solution contenant 8,0 g d'hydroxyde de sodium dissous dans 500 ml de méthanol absolu, on ajoute en agitant 15,9 g de chlorhydrate d'hydroxylamine. Au mélange agité résultant contenant du chlorure de sodium précipité, on ajoute 19,7 g de 1,2-dihydro-2-oxo-5-(4-pyridinyl)-
 10 nicotinonitrile et on chauffe la suspension résultante à reflux sous agitation sur un bain de vapeur pendant 43 heures. On recueille le solide jaune vif résultant qui se sépare, on le lave avec une petite quantité de méthanol frais puis on le triture deux fois avec de l'eau pour enlever
 15 le chlorure de sodium. On sèche le produit résultant dans une étuve sous vide à 90°C, ce qui donne 20,6 g de N-hydroxy-1,2-dihydro-2-oxo-5-(4-pyridinyl)nicotinimidamide, p.f. 228°C avec décomposition.

On prépare commodément les sels d'addition d'acides
 20 du N-hydroxy-1,2-dihydro-2-oxo-5-(4-pyridinyl)nicotinimidamide, en ajoutant, à un mélange de 2 g de N-hydroxy-1,2-dihydro-2-oxo-5-(4-pyridinyl)nicotinimidamide dans environ 40 ml de méthanol aqueux, l'acide approprié (par exemple l'acide méthanesulfonique, l'acide sulfurique concentré, l'acide
 25 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, le phosphate respectivement. On prépare également commodément le sel d'addition d'acide en
 30 solution aqueuse en ajoutant à de l'eau, en agitant, des quantités équimolaires du N-hydroxy-1,2-dihydro-2-oxo-5-(4-pyridinyl)nicotinimidamide et de l'acide approprié, par exemple l'acide lactique ou l'acide chlorhydrique, pour préparer respectivement le monolactate ou le monochlorhydrate
 35 en solution aqueuse.

En suivant le mode opératoire décrit dans l'Exemple A-1 mais en utilisant une quantité équimolaire du 1-R₁-1,2-dihydro-2-oxo-5-PY-6-R-nicotinonitrile à la place du 1,2-

dihydro-2-oxo-5-(4-pyridinyl)nicotinonitrile, on voit que l'on peut obtenir les N-hydroxy-1-R₁-1,2-dihydro-2-oxo-5-PY-6-R-nicotinimidamides des Exemples A-2 à A-13.

A-2. N-Hydroxy-1,2-dihydro-6-méthyl-2-oxo-5
5 (3-pyridinyl)nicotinimidamide, en utilisant le 1,2-dihydro-6-méthyl-2-oxo-5-(3-pyridinyl)nicotinonitrile.

A-3. N-Hydroxy-1,2-dihydro-6-isopropyl-2-oxo-5-
(4-pyridinyl)nicotinimidamide, en utilisant le 1,2-dihydro-6-isopropyl-2-oxo-5-(4-pyridinyl)nicotinonitrile.

10 A-4. N-6-n-butyl-1,2-dihydro-2-oxo-5-(4-
pyridinyl)nicotinimidamide, en utilisant le 6-n-butyl-1,2-dihydro-2-oxo-5-(4-pyridinyl)nicotinonitrile.

A-5. N-Hydroxy-1,2-dihydro-6-isobutyl-2-oxo-5-
(4-pyridinyl)nicotinimidamide, en utilisant le 1,2-dihydro-15 6-isobutyl-2-oxo-5-(4-pyridinyl)nicotinonitrile.

A-6. N-Hydroxy-1,2-dihydro-2-oxo-5-(4-pyridinyl)-
6-t-butylnicotinimidamide, en utilisant le 1,2-dihydro-2-oxo-5-(4-pyridinyl)-6-t-butylnicotinonitrile.

A-7. N-Hydroxy-1,2-dihydro-2-oxo-6-n-pentyl-
20 5-(4-pyridinyl)nicotinimidamide, en utilisant le 1,2-dihydro-2-oxo-6-n-pentyl-5-(4-pyridinyl)nicotinonitrile.

A-8. N-Hydroxy-6-éthyl-1,2-dihydro-5-(2-méthyl-
4-pyridinyl)-2-oxonicotinimidamide, en utilisant le 6-éthyl-1,2-dihydro-5-(2-méthyl-4-pyridinyl)-2-oxonicotinonitrile.

25 A-9. N-Hydroxy-6-éthyl-1,2-dihydro-2-oxo-5-(3-
pyridinyl)nicotinimidamide, en utilisant le 6-éthyl-1,2-dihydro-2-oxo-5-(3-pyridinyl)nicotinonitrile.

A-10. N-Hydroxy-6-éthyl-1,2-dihydro-1-(2-hydroxy-
éthyl)-2-oxo-5-(4-pyridinyl)nicotinimidamide, en utilisant
30 le 6-éthyl-1,2-dihydro-1-(2-hydroxyéthyl)-2-oxo-5-(4-pyridinyl)nicotinonitrile.

A-11. N-Hydroxy-1,2-dihydro-6-méthyl-2-oxo-5-(4-
pyridinyl)nicotinimidamide, en utilisant le 1,2-dihydro-6-méthyl-2-oxo-5-(4-pyridinyl)nicotinonitrile.

35 A-12. N-Hydroxy-1-éthyl-1,2-dihydro-6-méthyl-2-
oxo-5-(4-pyridinyl)nicotinimidamide, en utilisant le 1-éthyl-1,2-dihydro-6-méthyl-2-oxo-5-(4-pyridinyl)nicotino-
nitrile.

A-13. N-Hydroxy-1,6-diéthyl-1,2-dihydro-2-oxo-

5-(4-pyridinyl)nicotinimidamide, en utilisant le 1,6-diéthyl-1,2-dihydro-2-oxo-5-(4-pyridinyl)nicotinonitrile.

B. 1-R₁-3-AMINO-5-PY-6-R-2(1H)-PYRIDINONES

B-1. 3-Amino-5-(4-pyridinyl)-2(1H)pyridinone

- 5 On agite avec une tige de verre jusqu'à obtention d'une pâte ferme un mélange contenant 2,0 g de N-hydroxy-1,2-dihydro-2-oxo-5-(4-pyridinyl)nicotinimidamide et 16 g d'acide polyphosphorique. Puis on chauffe le mélange au bain de vapeur en agitant de temps en temps pendant douze heures
- 10 puis on laisse reposer à la température ambiante pendant une fin de semaine. On réchauffe un peu le mélange réactionnel pour ramollir le mélange visqueux que l'on traite alors avec environ 100 ml d'eau et on mélange soigneusement pour dissoudre l'excès d'acide polyphosphorique.
- 15 On recueille un matériau solide jaune qui se sépare, on le met en suspension dans de l'eau fraîche et, à la suspension, on ajoute de l'hydroxyde d'ammonium jusqu'à ce que le mélange soit nettement alcalin. On recueille le solide qui ne s'est pas dissous, on le lave avec un peu d'eau et on le sèche
- 20 dans une étuve sous vide à 90°C, et l'on obtient 0,9 g de 3-amino-5-(4-pyridinyl)-2(1H)pyridinone, p.f. 293-295°C avec décomposition. Ce produit est identique à un échantillon d'amrinone, c'est-à-dire la 3-amino-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone qui a été préparée à partir de son précurseur
- 25 3-carbamylé correspondant comme décrit dans le brevet U.S. N° 4.072.746.

En suivant le mode opératoire décrit dans l'Exemple B-1 mais en utilisant une quantité équimolaire du N-hydroxy-1-R₁-1,2-dihydro-2-oxo-5-PY-6-R-nicotinimidamide approprié

30 à la place du N-hydroxy-1,2-dihydro-2-oxo-5-(4-pyridinyl)-nicotinimidamide, on voit que l'on peut obtenir les 1-R₁-3-amino-PY-6-R-2(1H)-pyridinones correspondantes des Exemples B-2 à B-12.

B-2. 3-Amino-6-méthyl-5-(3-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone, en utilisant le N-hydroxy-1,2-dihydro-6-méthyl-2-oxo-5-(3-pyridinyl)nicotinimidamide

B-3. 3-Amino-6-isopropyl-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone, en utilisant le N-hydroxy-1,2-dihydro-6-isopropyl-2-oxo-5-(4-pyridinyl)nicotinimidamide.

B-4. 3-Amino-6-n-butyl-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone, en utilisant le N-hydroxy-6-n-butyl-1,2-dihydro-2-oxo-5-(4-pyridinyl)nicotinimidamide.

B-5. 3-Amino-6-isobutyl-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone, en utilisant le N-hydroxy-1,2-dihydro-6-isobutyl-2-oxo-5-(4-pyridinyl)nicotinimidamide.

B-6. 3-Amino-5-(4-pyridinyl)-6-t-butyl-2(1H)-pyridinone, en utilisant le N-hydroxy-1,2-dihydro-2-oxo-5-(4-pyridinyl)-6-t-butylnicotinimidamide.

10 B-7. 3-Amino-6-n-pentyl-5-(4-pyridinyl)-2-(1H)-pyridinone, en utilisant le N-hydroxy-1,2-dihydro-2-oxo-6-n-pentyl-5-(4-pyridinyl)nicotinimidamide.

B-8. 3-Amino-6-éthyl-5-(2-méthyl-4-pyridinyl)-2(1H)pyridinone, en utilisant le N-hydroxy-6-éthyl-1,2-dihydro-5-(2-méthyl-4-pyridinyl)-2-oxonicotinimidamide.

B-9. 3-Amino-6-éthyl-5-(3-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone, en utilisant le N-hydroxy-6-éthyl-1,2-dihydro-2-oxo-5-(3-pyridinyl)nicotinimidamide.

20 B-10. 3-Amino-6-éthyl-1-(2-hydroxyéthyl)-5-(4-pyridinyl)-2-(1H)pyridinone en utilisant le N-hydroxy-6-éthyl-1,2-dihydro-1-(2-hydroxyéthyl)-2-oxo-5-(4-pyridinyl)-nicotinimidamide.

B-11. 3-Amino-1-éthyl-6-méthyl-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone, en utilisant le N-hydroxy-1-éthyl-1,2-dihydro-6-méthyl-2-oxo-5-(4-pyridinyl)nicotinimidamide.

B-12. 3-Amino-1,6-diéthyl-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinone, en utilisant le N-hydroxy-1,6-diéthyl-1,2-dihydro-2-oxo-5-(4-pyridinyl)nicotinimidamide.

L'utilité des composés de formule I ou de leurs
30 sels comme agents cardiotoniques est démontrée par leur efficacité dans les modes opératoires d'essai pharmacologique classiques, par exemple en ce qu'ils provoquent une augmentation significative de la force de contraction dans le mode opératoire sur muscle papillaire
35 et oreillette isolés de chat et en ce qu'ils provoquent une augmentation significative de la force de contraction cardiaque dans le mode opératoire sur chien anesthésié, avec des changements faibles ou minimaux de la vitesse du

coeur et de la pression sanguine. On trouvera des descriptions détaillées de ces modes opératoires d'essai dans le brevet U.S. N° 4.072.746.

Quand on les essaie par le mode opératoire sur
5 muscle papillaire et oreillette isolés de chat indiqué précédemment, on trouve que les composés I à des doses de 100 ou 300 µg/ml, provoquent une augmentation significative, c'est-à-dire supérieure à 25 %, de la force des muscles papillaires et une augmentation significative, c'est-à-dire
10 supérieure à 25 %, de la force de l'oreillette droite, en provoquant un pourcentage d'augmentation inférieur (environ la moitié ou moins du pourcentage d'augmentation de la force de l'oreillette droite ou de la force du muscle papillaire) de la vitesse de l'oreillette droite ; par exemple, on trouve
15 que le N-hydroxy-1,2-dihydro-2-oxo-5-(4-pyridinyl)nicotinimidamide (Exemple A-1) provoque quand on l'essaie par ce mode opératoire une augmentation de 25 % de la force du muscle papillaire et de la force de l'oreillette droite à une dose de 100 µg/ml et des augmentations de 48 % et 43 %
20 respectivement de la force du muscle papillaire et de la force de l'oreillette droite à 300 µg/ml.

Une composition cardiotonique destinée à augmenter la contractilité cardiaque comprend un support acceptable sur le plan pharmaceutique et, comme composant actif, une
25 quantité efficace sur le plan cardiotonique d'un N-hydroxy-1-R₁-1,2-dihydro-2-oxo-5-PY-6-R-nicotinimidamide de formule I ou d'un de ses sels d'addition d'acides comme décrit précédemment. On peut augmenter la contractilité cardiaque chez un patient nécessitant un tel traitement en
30 administrant à ce patient une composition comprenant un support pharmaceutiquement acceptable et, comme composant actif, une quantité efficace sur le plan cardiotonique dudit N-hydroxy-1-R₁-1,2-dihydro-2-oxo-5-PY-6-R-nicotinimidamide de formule (I) ou d'un de ses sels d'addition d'acides
35 pharmaceutiquement acceptables. En pratique clinique, le composé ou son sel sera normalement administré par voie orale ou parentérale sous une grande variété de formes posologiques.

Les compositions solides pour l'administration par voie orale comprennent les comprimés, les pilules, les poudres et les granules. Dans de telles compositions solides, au moins un des composants actifs est mélangé avec

5 au moins 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 des diluants inertes, par exemple des agents lubrifiants, comme le stéarate de magnésium, le talc, etc.

10 Les compositions liquides pour l'administration par voie orale comprennent les émulsions, solutions, suspensions, sirops et élixirs acceptables sur le plan pharmaceutique et contenant des diluants inertes couramment utilisés dans le domaine, comme l'eau et la paraffine liquide.

15 A côté des diluants inertes, ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, comme des agents mouillants et des agents de mise en suspension, et des agents édulcorants, aromatisants, des parfums et des agents de conservation. Selon l'invention, les compositions pour

20 l'administration par voie orale comprennent également des capsules de matériaux absorbables, comme la gélatine, contenant le composant actif avec ou sans addition de diluants ou excipients.

Les préparations pour l'administration par voie

25 parentérale comprennent les solutions, suspensions et émulsions aqueuses, aqueuses-organiques et organiques stériles. Des exemples de solvants organiques ou de milieux de mise en suspension sont le propylèneglycol, le polyéthylèneglycol, les huiles végétales comme l'huile d'olive

30 et les esters organiques injectables comme l'oléate d'éthyle. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, comme des agents stabilisants, des agents de conservation, des agents mouillants, des émulsifiants et des agents de mise en dispersion.

35 Elles peuvent être stérilisées, par exemple par filtration sur un filtre retenant les bactéries, par incorporation d'agents stérilisants dans la composition, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent également

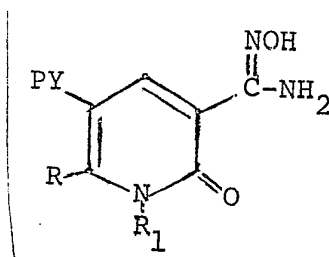
être préparées sous forme de compositions solides stériles que l'on peut dissoudre dans de l'eau stérile ou dans tout autre milieu injectable stérile juste avant l'utilisation.

On peut faire varier les pourcentages de
5 composant actif dans la composition utilisée pour
augmenter la contractilité cardiaque de façon à obtenir la
dose appropriée. La dose administrée à un patient
particulier varie selon le jugement du clinicien en
utilisant les critères suivants : voie d'administration,
10 durée du traitement, taille et condition du patient,
puissance du composant actif et réaction du patient à ce
composé. Une dose efficace de composant actif ne peut donc
être déterminée que par le médecin en considérant tous les
critères précédents et en utilisant son meilleur jugement
15 sur le comportement du patient.

REVENDICATIONS

1. Composé de formule I

5



10 ou un de ses sels d'addition d'acides, où R est un atome
d'hydrogène ou un groupement alkyle inférieur, R₁ est un
atome d'hydrogène ou un groupement alkyle inférieur ou
hydroxyalkyle inférieur, et PY est un groupement 4- ou 3-
pyridinyle ou 4- ou 3-pyridinyle ayant un ou deux
15 substituants alkyle inférieur.

2. Composé selon la revendication 1, où PY est un
groupement 4- ou 3-pyridinyle.

3. Composé selon l'une ou l'autre des
revendications 1 et 2, où R₁ est un atome d'hydrogène et R
20 est un atome d'hydrogène ou un groupement méthyle ou éthyle.

4. N-hydroxy-1,2-dihydro-2-oxo-5-(4-pyridinyl)-
nicotinimidamide ou un de ses sels d'addition d'acides
pharmaceutiquement acceptables.

5. Procédé de préparation d'un composé selon la
25 revendication 1, qui consiste à faire réagir un 1-R₁-1,2-
dihydro-2-oxo-5-PY-6-R-nicotinonitrile correspondant avec
l'hydroxylamine ou un de ses sels d'addition d'acides et, si
on le désire, à transformer la base libre obtenue en un de
ses sels d'addition d'acides.

30 6. Procédé de production d'une 1-R₁-3-amino-5-PY-
6-R-2(1H)-pyridinone, où R est un atome d'hydrogène ou un
groupement alkyle inférieur, R₁ est un atome d'hydrogène ou
un groupement alkyle inférieur ou hydroxyalkyle inférieur
et PY est un groupement 4- ou 3-pyridinyle ou 4- ou 3-
35 pyridinyle ayant un ou deux substituants alkyle inférieur,
qui consiste à faire réagir un composé correspondant de
formule I selon l'une quelconque des revendications 1 à 4,
ou obtenu par le procédé selon la revendication 5, avec de

l'acide polyphosphorique.

7. Composition cardiotonique destinée à augmenter la contractilité cardiaque; ladite composition comprenant un support inerte sur le plan pharmaceutique et, comme composant 5 actif, une quantité efficace sur le plan cardiotonique d'un N-hydroxy-1-R₁-1,2-dihydro-2-oxo-5-PY-6-R-nicotinimidamide ou d'un de ses sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables selon l'une quelconque des revendications 1 à 4.

8. Composé selon l'une quelconque des 10 revendications 1 à 4, destiné à augmenter la contractilité cardiaque chez un patient nécessitant un tel traitement.