



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 27 12 83
(21) PV 9976-83
(32) (31) (33) Právo přednosti od 29 12 82
(P 32 48 548.4) Německá spolková republika

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 405/12
C 07 D 405/14
A 61 K 31/44
A 61 K 31/34

(40) Zveřejněno 22 08 85

(45) Vydáno 15 03 88

(72) Autor vynálezu STOSS PETER, ILLERTISSEN; LEITOLD MATYAS, BIBERACH (NSR)

(73) Majitel patentu HEINRICH MACK NACHF., ILLERTISSEN (NSR)

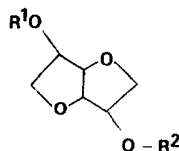
(54) Způsob výroby derivátů 1,4:3,6-dianhydrohexitolu

1

Vynález se týká nových derivátů 1,4:3,6-dianhydrohexitolů, způsobu jejich výroby a jejich použití jako léčiv, zejména jako prostředky působící na kardiovaskulární systém.

Je již známo, že určité 1,4:3,6-dianhydrohexitoly vykazují zajímavé farmakologické vlastnosti. Tak byl popsán diuretický účinek pro 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol (isosorbid) [viz například Proc. Soc. exp. Biol. Med. 119, 39 (1965)], jakož i pro 1,4:3,6-dianhydro-D-mannitol (isomannid) (viz například americký patentový spis č. 2 143 324). 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol-2,5-dinitrát (isosorbid-dinitrát), jakož i jeho metabolit - isosorbid-5-nitrát - jsou známými koronárně vasodilatačními prostředky používanými terapeuticky. Navíc již byly některé jiné deriváty 1,4:3,6-dianhydrohexitolů farmakologicky zkoumány: například v DOS č. 2 221 080 jsou mj. popsány nižší alkanoylderiváty a benzoylderiváty isosorbid-mononitrátů a v DOS č. 3 028 289 jsou mj. popsány nikotinoyl-1,4:3,6-dianhydrohexitol-nitráty. Dále pak je známo, že mononikotinoyl- a dinikotinoyl-1,4:3,6-dianhydrohexitoly působí na vaskulární systém (viz britský patentový spis č. 1 027 891).

Vynález popisuje nové deriváty 1,4:3,6-dianhydrohexitolů obecného vzorce I

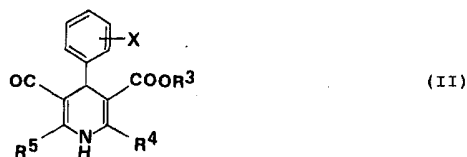


(I)

ve kterém

242892

- R¹ znamená atom vodíku, acylový zbytek se 2 až 5 atomy uhlíku, pyridylkarbonylovou skupinu nebo nitroskupinu a
 R² představuje 1,4-dihydropyridylkarbonylový zbytek obecného vzorce II



kde

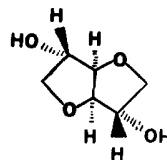
- X znamená atom vodíku, jeden, dva nebo tři stejné či rozdílné substituenty vybrané ze skupiny zahrnující alkoxykupiny s 1 až 5 atomy uhlíku, alkylové skupiny s 1 až 5 atomy uhlíku, kyanoskupiny, dialkylaminoskupiny, v nichž každá alkylová část obsahuje vždy 1 až 5 atomů uhlíku, atomy halogenů, nitroskupinu a trifluormetylovou skupinu nebo znamená metylendioxykupinu,
 R³ představuje přímou nebo rozvětvenou, nasycenou nebo nenasycenou uhlovodíkovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, jejíž řetězec může být popřípadě přerušen atomem kyslíku nebo/a která je popřípadě substituována kyanoskupinou a
 každý ze symbolů R⁴ a R⁵, které mohou být stejné nebo rozdílné, představuje alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku,

a farmaceuticky upotřebitelné soli těch shora uvedených sloučenin, které jsou schopné tvořit soli.

Alkylové skupiny, a to i v takových seskupeních, jako jsou alkoxykupiny apod., obsahují s výhodou 1 až 3 atomy uhlíku.

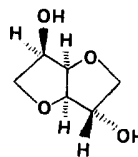
Deriváty 1,4:3,6-dianhydrohexitolů, o nichž se v tomto textu hovoří, zahrnují zejména stereoisomerní základní sloučeniny, které lze navzájem převádět epimerizací a jež jsou shrnuty do následujícího přehledu:

1,4:3,6-dianhydro-L-identol (isoidid) vzorce



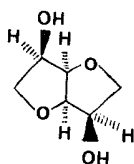
v němž obě hydroxylové skupiny v polohách 2 a 5 mají exo-konfiguraci,

1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol (isosorbid) vzorce



v němž hydroxylová skupina v poloze 2 má exo-konfiguraci a hydroxylová skupina v poloze 5 endo-konfiguraci, a jehož O-deriváty tedy mohou existovat ve dvou isomerních formách, a

1,4:3,6-dianhydro-D-mannitol (isomannid) vzorce



v němž obě hydroxylové skupiny jsou v endo-poloze.

S přihlédnutím k tomu, co bylo uvedeno výše, může kterýkoli ze symbolů R^1 a R^2 v obecném vzorci I zaujímat jak polohu 2 tak polohu 5.

Na rozdíl od derivátů glucitolu není možno u derivátů iditolu a mannitolu rozlišit substituci v poloze 2 a substituci v poloze 5. V *Advances in Carbohydrate Chemistry* 10, 1 až 53 (1955) podává J. A. Mills krátký přehled poznatků o stereochemii 1,4:3,6-dianhydrohexitolů. 1,4:3,6-dianhydrohexitoly představují opticky aktivní molekuly. Acylové zbytky obecného vzorce II mají chirální centrum na uhlíkovém atomu v poloze 4 1,4-dihydro-pyridinového kruhu. Sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu se tedy vyskytují ve formě diastereomerů, přičemž vždy existuje jeden pár diastereomerů pro každý zbytek R^1 a jeden pár pro každý zbytek R^2 . Do rozsahu vynálezu spadají jak směsi diastereomerů tak separované komponenty s jednotnou konfigurací.

Chirální estery 1,4-dihydropyridinkarboxylových kyselin jsou již známé z dosavadního stavu techniky (viz například DOS č. 2 117 571, DOS č. 2 549 568, DOS č. 2 650 013 a DOS č. 2 935 451). Tato skupina sloučenin zahrnuje rovněž látky, které byly rozštěpeny na opticky aktivní antipódy. V žádné z dosud známých publikací však nebyly popsány žádné deriváty 1,4:3,6-dianhydrohexitolů.

Intramolekulární kombinace 1,4-dihydropropyridylkarbonylového zbytku, který je znám jako farmakoforická skupina, s rovněž farmakologicky účinnou skupinou 1,4:3,6-dianhydrohexitolů, která byla v tomto vynálezu realizována poprvé, je tedy nová. Tato kombinace umožňuje další diferenciaci účinku, umožňuje nové pohledy do vzájemných vztahů mezi strukturou a účinností, otevírá další pole působnosti v aplikační oblasti a představuje tudíž obohacení terapeutických možností.

Zvláště výhodné jsou ty sloučeniny obecného vzorce I, v nichž R^1 znamená atom vodíku.

Jednu skupinu sloučenin podle vynálezu tvoří ty látky, v nichž 1,4:3,6-dianhydrohexitolem je isodorbid, kyslíkový atom v poloze 2 (nebo v poloze 5) je substituován zbytkem R^1 a kyslíkový atom v poloze 5 (nebo v poloze 2) je substituován zbytkem R^2 , R^3 , R^4 a R^5 navíc s výhodou znamenají metylovou skupinu a buď R^1 znamená acetylovou skupinu a X atom vodíku nebo R^1 znamená nitroskupinu a X 3-nitroskupinu nebo R^1 znamená nitroskupinu a X 4-kyanoskupinu nebo R^1 znamená atom vodíku a X atom vodíku nebo R^1 znamená atom vodíku a X 3-nitroskupinu nebo R^1 znamená butanoylovou skupinu a X 2-nitroskupinu nebo R^1 znamená nitroskupinu a X atom vodíku nebo R^1 znamená acetylovou skupinu a X 3-nitroskupinu nebo R^1 znamená acetylovou skupinu a X 2-nitroskupinu nebo R^1 znamená atom vodíku a X 2-nitroskupinu nebo R^1 znamená nitroskupinu a X 4-fluor nebo R^1 znamená nitroskupinu a X 3-trifluormetylovou skupinu nebo R^1 znamená nitroskupinu a X 3,4-metylen-dioxykupinu nebo R^1 znamená nitroskupinu a X 2-nitroskupinu.

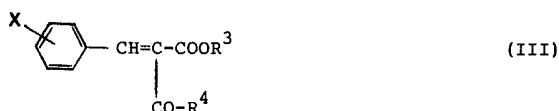
Další vhodnou skupinu sloučenin podle vynálezu tvoří ty látky, v nichž 1,4:3,6-dianhydrohexitolem je isosorbid, kyslíkový atom v poloze 2 (nebo v poloze 5) je substituován zbytkem R^2 a kyslíkový atom v poloze 5 (nebo v poloze 2) je substituován zbytkem R^1 , přičemž sem spadají s výhodou ty sloučeniny, v nichž R^3 , R^4 a R^5 představují metylové skupiny a dále buď R^2 znamená nitroskupinu a X atom vodíku nebo R^2 znamená nitroskupinu a X 3-nitroskupinu nebo R^2 znamená atom vodíku a X 3-nitroskupinu nebo R^2 znamená atom

vodíku a X 2-nitroskupinu nebo R² znamená 2-acetylovou skupinu a X 2-nitroskupinu nebo R² znamená acetylovou skupinu a X 3-nitroskupinu nebo R² znamená nitroskupinu a X 2,4-metylen-dioxykupinu nebo R² znamená nitroskupinu a X 4-fluor nebo R² znamená nitroskupinu a X 2-metoxyskupinu nebo R₂ znamená nitroskupinu a X 4-kyanoskupinu nebo R² znamená nitroskupinu a X 3-trifluormetylovou skupinu.

Sloučeniny, v nichž R² znamená nitroskupinu, představuje 3-nitroskupinu, R³ znamená butylovou skupinu a R⁴ a R⁵ představují vždy metylovou skupinu, nebo v nichž R² znamená nitroskupinu, X představuje 3-nitroskupinu, R³ znamená isopropylovou skupinu a R⁴ a R⁵ představují vždy metylovou skupinu, nebo v nichž R² znamená nitroskupinu, X představuje 3-nitroskupinu, R³ znamená etylovou skupinu a R⁴ a R⁵ představují vždy metylovou skupinu, nebo v nichž R² znamená nitroskupinu, X představuje 3-nitroskupinu, R³ znamená allylovou skupinu a R⁴ a R⁵ představují vždy metylovou skupinu, nebo v nichž R² znamená nitroskupinu, X představuje 3-nitroskupinu, R³ znamená isobutylovou skupinu a R⁴ a R⁵ představují vždy metylovou skupinu, nebo v nichž R² znamená nitroskupinu, X představuje 3-nitroskupinu, R³ znamená terc.butylovou skupinu a R⁴ a R⁵ představují vždy metylovou skupinu, nebo v nichž R² znamená nitroskupinu, X představuje 3-nitroskupinu, R³ znamená 3-etoxypropylovou skupinu a R⁴ a R⁵ představují vždy metylovou skupinu, jsou rovněž výhodné.

Vynález rovněž popisuje farmaceutické prostředky, které obsahují alespoň jednu sloučeninu podle vynálezu a farmaceuticky upotřebitelný nosič nebo farmaceuticky upotřebitelné ředidlo. Vynález dále popisuje použití sloučenin podle vynálezu k léčbě kardiovaskulárních onemocnění savců, včetně člověka, které spočívá v tom, že se pacientovi podá účinné množství sloučeniny podle vynálezu.

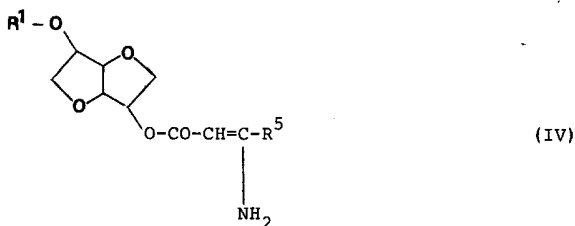
V souhlase s vynálezem bylo zjištěno, že sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce I se získají tak, že se estery aryliden- β -ketokarboxylové kyseliny obecného vzorce III



ve kterém

X, R³ a R⁴ mají shora uvedený význam,

nechá obecně známým způsobem reagovat s esterem enaminokarboxylové kyseliny s 1,4:3,6-dianhydrohexitolem obecného vzorce IV



ve kterém

R¹ a R⁵ mají shora uvedený význam,

a získaný acylderivát obecného vzorce I se popřípadě o sobě známým způsobem převede na sůl.

Při praktické realizaci způsobu podle vynálezu se reakční složky vesměs používají zhruba v molárních množstvích. Reakci je možno uskutečnit bez rozpouštědla, ale také ve vodě nebo v libovolném organickém rozpouštědle inertním za reakčních podmínek. Mezi takováto rozpouštědla náleží s výhodou alkoholy, jako metanol, etanol, propanol a isopropanol, étery, jako dietyléter, dioxan, tetrahydrofuran, monometyléter glykolu a dimetyléter glykolu, dále ledová kyselina octová, pyridin, acetonitril, dimetylformamid a dimetylsulfoxid.

Reakční teploty se mohou měnit v širokých mezích. Obecně se pracuje při teplotě od 20 do 200 °C, s výhodou od 50 do 120 °C, zejména pak za varu příslušného rozpouštědla.

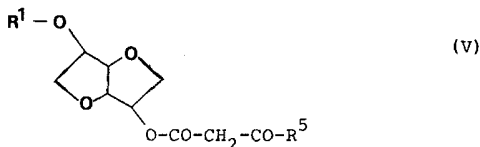
Shora popsanou reakci je možno provádět za normálního tlaku, ale také za tlaku zvýšeného. Obvykle se pracuje za normálního tlaku.

Vzniklé sloučeniny podle vynálezu se izolují a čistí obvyklým způsobem. V některých případech reakční produkty po ukončení reakce rovnou vykrystalují. V jiných případech se účelně postupuje tak, že se reakční rozpouštědlo oddestiluje ve vakuu, zbytek se nechá krystalovat a pak se v případě potřeby krystalický produkt ještě překrystaluje z vhodného rozpouštědla.

Reakce podle vynálezu je o sobě známá. Tato reakce představuje variantu Hantzovy syntesy pyridinů, jak byla zčásti popsána Knoevenagel v Ber. Dtsch. Chem. Ges. 31, 738 (1898). Souhrnné práce z poslední doby lze nalézt například v *Arzneim., Forsch.* 31, 407 (1981), *Angew. Chem.* 93, 755 (1981) a *Drugs of the Future* VI, 427 (1981).

Výchozí látky obecného vzorce IV, používané při práci způsobem podle vynálezu, jsou nové. Výchozí látky obecného vzorce III jsou buď již známé nebo je lze připravit metodami známými z literatury.

Estery enaminokarboxylové kyseliny s 1,4:3,6-dianhydrohexitolem obecného vzorce IV je možno připravit o sobě známým způsobem z esterů beta-ketokarboxylových kyselin s 1,4:3,6-dianhydrohexitoly obecného vzorce V



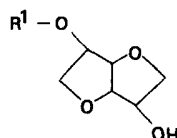
reakcí s amoniakem.

Jako příklady esterů odpovídajících obecnému vzorci IV se uvádějí:

isosorbit-5-beta-aminokrotonát
 isosorbit-2-beta-aminokrotonát
 isomannid-beta-aminokrotonát
 isoidid-beta-aminokrotonát
 isosorbit-2-nitrát-5-beta-aminokrotonát
 isosorbid-5-nitrát-2-beta-aminokrotonát
 isoidid-2-nitrát-5-beta-aminokrotonát
 isosorbid-2-acetát-5-beta-aminokrotonát
 isosorbid-5-acetát-2-beta-aminokrotonát
 isomannid-2-acetát-5-beta-aminokrotonát
 isoidid-2-acetát-5-beta-aminokrotonát
 isosorbid-2-butyrát-5-beta-aminokrotonát
 isosorbid-5-butyrát-2-beta-aminokrotonát

isosorbid-2-nikotinát-5-beta-aminokrotonát
 isosorbid-5-nikotinát-2-beta-aminokrotonát
 isosorbid-2-nitrát-5-beta-amino-beta-etylakrylát
 isosorbid-5-nitrát-2-beta-amino-beta-etylakrylát
 isosorbid-5-beta-amino-beta-etylakrylát
 isosorbid-2-beta-amino-beta-etylakrylát
 isosorbid-2-acetát-5-beta-amino-beta-etylakrylát
 isosorbid-5-acetát-2-beta-amino-beta-etylakrylát
 isomannid-beta-amino-beta-etylakrylát
 isoidid-beta-amino-beta-etylakrylát.

Estery beta-ketokarboxylové kyseliny s 1,4:3,6-dianhydrohexitolem, obecného vzorce V, lze získat například z odpovídajících derivátů 1,4:3,6-dianhydrohexitolu obecného vzorce VI



VI

ve kterém

R^1 má shora uvedený význam,

reakcí s diketenem nebo transesterifikací za použití nižších alkylesterů beta-ketokarboxylových kyselin [viz například Houben- weyl, Methoden der Organischem Chem, sv. VII/4, 230 a další (1968)].

Sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu, v němž R^2 má shora uvedený význam a R^1 znamená atom vodíku, lze získat transesterifikací sloučenin obecného vzorce I, v němž R^1 znamená acylovou skupinu se 2 až 5 atomy uhlíku nebo pyridylkarbonylovou skupinu a R^2 má shora uvedený význam, prováděnou obecně známým způsobem za použití nižšího alkoholu, jako metanolu, etanolu apod., nebo tak, že se výše zmíněné sloučeniny podrobí hydrolýze v přítomnosti kyselin nebo bází.

Hydrolýza se s výhodou provádí v přítomnosti organického rozpouštědla mísitelného s vodou, při teplotě od 0 do 150 °C. Jako rozpouštědla zde přicházejí v úvahu alkoholy, jako metanol, etanol, propanol, isopropanol, a dále dioxan, tetrahydrofuran, leďová kyselina octová, dimethylformamid, dimetylsulfoxid apod. Jako hydrolytická činidla přicházejí v úvahu jak kyseliny, jako kyselina sírová, kyselina chlorovodíková apod., tak báze, jako hydroxidy alkalických kovů, alkoxidy alkalických kovů apod..

Transesterifikační reakci s nižšími alkoholy je možno provádět v přítomnosti alkoxidů alkalických kovů, jako metoxidu či etoxidu sodného nebo draselného, nebo v přítomnosti báze iontoměniče, jako je Dowex. Při této reakci se alkohol používaný k transesterifikaci s výhodou rovněž používá i jako rozpouštědlo.

Naopak je zase možno ty sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^1 znamená acylový zbytek se 2 až 5 atomy uhlíku nebo pyridylkarbonylový zbytek a R^2 má shora uvedený význam, připravit acylací sloučenin obecného vzorce I, v nichž R^1 představuje atom vodíku a R^2 má shora uvedený význam, která se provádí obecně známým způsobem za použití chloridu nebo anhydridu odpovídající kyseliny.

V důsledku dvou možných opačných konfigurací na uhlíkovém atomu v poloze 4 1,4-dihydropyridinového kruhu a chiralitě 1,4:3,6-dianhydrohexitolů se při reakci podle vynálezu vždy tvoří dva diastereomery.

Chemické a fyzikální vlastnosti těchto dvou diastereomerů se liší a tyto látky lze tedy známými metodami oddělit. Jako příklady těchto dělicích metod lze uvést překrytalování z vhodných inertních rozpouštědel, dělení pomocí chromatografie na tenké vrstvě nebo sloupcové chromatografie, nebo dělení pomocí vysokotlaké kapalinové chromatografie.

Jak směsi diastereomerů tak separované složky s jednotnou konfigurací je možno používat jako farmaceuticky účinné látky a všechny tyto sloučeniny spadají do rozsahu vynálezu.

Deriváty 1,4:3,6-dianhydrohexitolů obecného vzorce I podle vynálezu a jejich soli vykazují cenné farmakologické vlastnosti. Tyto sloučeniny je možno v důsledku jejich kardiiovaskulárního účinku používat například jako antihypertenzivní prostředky, jako periferní a centrální vasodilatantia a jako terapeutické prostředky k léčbě koronárních chorob.

Nové účinné látky je možno převádět na obvyklé farmaceutické prostředky známými metodami za použití příslušných nosných látek, přísad nebo rozpouštědel. Tyto prostředky je možno aplikovat obvyklým způsobem, s výhodou orálně nebo parenterálně, tj. intramuskulárně, subkutánně, intravenózně nebo intraperitoneálně. Nosič nebo ředidlo se volí s ohledem na žádanou aplikační cestu. V případě orální aplikace je možno sloučeniny podle vynálezu používat například ve formě tablet, kapslí, kosočtverečných pastilek, prášků, sirupů, elixírů, vodných roztoků a suspenzí apod., v souladu se standardní farmaceutickou prací. Poměr mezi účinnou látkou a nosičem přirozeně závisí na chemické povaze, na rozpustnosti a stabilitě účinné složky a na žádaném dávkování. Popisované farmaceutické prostředky obsahují účinnou látku podle vynálezu s výhodou v množství zhruba od 20 do 95 %.

V případě tablet k orálnímu podání se jako nosiče obvykle používají laktoza, citran sodný a soli kyseliny fosforečné. Jako pomocné látky při výrobě tablet se obvykle používají škrob, kluzné látky, jako stearát hořečnatý, natrium-laurylsulfát a mastek. Při výrobě kapslí k orálnímu podání se jako vhodná ředidla používají laktoza a vysokomolekulární polyetylen glykoly. Při výrobě vodných roztoků nebo suspenzí k orální aplikaci je možno účinnou látku kombinovat s emulgátory a suspenzačními činidly, přičemž je popřípadě možno přidávat určitá sladidla nebo/a aromatické přísady. K parenterální aplikaci se obvykle připravují sterilní roztoky účinné látky, přičemž pH takovýchto roztoků se vhodně upravuje a pufruje. Při výrobě preparátů k intravenózní aplikaci je nutno kontrolovat a regulovat celkovou koncentraci rozpustných složek, aby výsledný preparát byl isotonický.

I když konečné stanovení aplikované dávky je věcí ošetřujícího lékaře, je nicméně možno vycházet ze skutečnosti, že individuální dávky sloučenin podle vynálezu používaných proti angině pectoris a jako antihypertenzivních prostředků, se budou obecně pohybovat od 0,10 do 3,0 mg/kg tělesné hmotnosti, s výhodou od 0,15 do 1,0 mg/kg tělesné hmotnosti. K léčbě záchvatů anginy pectoris v humánní medicíně je možno denně aplikovat 2 až 4 sublinguální tablety nebo roztok podávaný orálně ve formě spreje. K léčbě hypertenze a k profylaktickému ošetřování anginy pectoris je třeba denně aplikovat 2 až 4 kapsle, potahované tablety nebo nepotahované tablety, nebo 1 až 2 čípky. V některých případech postačí aplikace nižších dávek než je shora uvedené rozmezí, zatímco v jiných případech je možno horní hranici tohoto rozmezí překročit.

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směsu neomezuje. Uváděné teploty tání nejsou korigovány. Symbolem $[\alpha]_D^{20}$ se označují úhly optické rotace měřené při 20 °C a vlnové délce odpovídající D-čáře sodíku. V závorkách je vždy uveden druh rozpouštědla a koncentrace roztoku v g/100 ml. Pokud jsou v příkladech uvedeny hodnoty pro více než jednu sloučeninu, jedná se o isomery, které byly odděleně izolovány.

P ř í k l a d 1

5-(1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3-metoxycarbonyl-4-fenyl-5-pyridylkarbonyl)isosorbid-2-acetát

a) Isosorbid-2-acetát-5-acetoacetát

K směsi 376 g isosorbid-2-acetátu a 2 ml triethylaminu se při teplotě 80 °C zamíchá přikape 155 ml diketenu a směs se 1 hodinu zahřívá na shora uvedenou teplotu. Vzniklý reakční produkt se izoluje v olejovité formě a bez dalšího čištění se používá v následujícím reakčním stupni.

b) Isosorbid-2-acetát-5-(3-amino)krotonát

Surový produkt z odstavce a) se rozpustí v 1 litru etanolu, do roztoku se až do nasycení uvádí silný proud amoniaku a pak se směs nechá 2 hodiny stát při teplotě místnosti. Reakční směs se krátce povaří a ochladí se v ledu, přičemž reakční produkt vykristaluje. Po odsátí a překrytlování z etanolu se získá 350 g žádaného produktu o teplotě tání 123 až 124 °C.

c) 40,8 g metylesteru benzylidenacetooctové kyseliny a 54,2 g isosorbid-2-acetát-5-(3-amino)krotonátu se ve 200 ml etanolu 8 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Po ochlazení se vyloučí 42 g pevného materiálu, který se odsaje a překrytluje se z etanolu. Tímto způsobem se získá jeden isomer, a to (+)-5-(1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3-metoxycarbonyl-4-fenyl-5-pyridylkarbonyl)isosorbid-2-acetát o teplotě tání 189 až 190 °C a $[\alpha]_D^{20} = +45,37^\circ$ (c = 1,047 etanol).

Druhý isomer, (-)-5-(1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3-metoxycarbonyl-4-fenyl-5-pyridylkarbonyl)isosorbid-2-acetát, se izoluje z matečných louhů zahuštěním a překrytlováním z etanolu. Tento isomer taje při 183 až 184 °C a má $[\alpha]_D^{20} = -52,8^\circ$ (c = 1,012 etanol).

P ř í k l a d 2

5-[1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3-metoxycarbonyl-4-(4-kyanfenyl)-5-pyridylkarbonyl]isosorbid-2-nitrát

Do roztoku 27,5 g isosorbid-2-nitrát-5-acetoacetátu ve 100 ml etanolu se uvedou 3 g amoniaku, vzniklá směs se smísí s 22,9 g metylesteru (4-kyanbenzyliden)acetooctové kyseliny a 20 hodin se zahřívá k varu pod zpětným chladičem, přičemž se do ní z počátku uvádí slabý proud amoniaku. Po zahuštění se zbytek vyjme směsí stejných dílů toluenu a éteru, přičemž dojde ke krystalizaci. Po překrytlování z etanolu se získá jeden isomer o teplotě tání 172 °C (rozklad) a $[\alpha]_D^{20} = +72,1^\circ$ (c = 0,985 aceton).

P ř í k l a d 3

5-(1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3-metoxycarbonyl-4-fenyl-5-pyridylkarbonyl)isosorbid

20 g (+)-5-(1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3-metoxycarbonyl-4-fenyl-5-pyridylkarbonyl)isosorbid-2-acetátu o teplotě tání 189 až 190 °C (viz příklad 1) se suspenduje ve 100 ml metanolu a suspenze se smísí s 1 ml 35% metanolickeho roztoku metoxidu sodného. Za míchání při teplotě místnosti vznikne čirý roztok, z něhož se po určité době začne vylučovat sraženina, která se odsaje a překrytluje se z etanolu. Získá se 14 g (+)-5-(1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3-metoxycarbonyl-4-fenyl-5-pyridylkarbonyl)isosorbidu o teplotě tání 193 °C $[\alpha]_D^{20} = +44,2^\circ$ (c = 1,209 etanol).

Při použití levotočivého isomeru, tj. (-)-5-(1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3-metoxycarbonyl-4-fenyl-5-pyridylkarbonyl)isosorbidu o teplotě tání 183 až 184 °C (příklad 1)

jako výchozího materiálu se analogickým způsobem získá odpovídající isomerní produkt tj. (-)-5-(1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3-metoxykarbonyl-4-fenyl-5-pyridylkarbonyl)isosorbid, který krystaluje s 0,25 mol vody. Produkt taje při 120 až 121 °C a má $[\alpha]_D^{20} = -67,5^\circ$ (c = 1,015 etanol).

P ř í k l a d 4

5-[1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3-metoxykarbonyl-4-(3-nitrofenyl)-5-pyridylkarbonyl]isosorbid

5,0 g (-)-5-[1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3-metoxykarbonyl-4-(3-nitrofenyl)-5-pyridylkarbonyl]isosorbid-2-acetátu a 0,5 g hydroxidu sodného se rozpustí ve 20 ml metanolu a roztok se určitou dobu míchá při teplotě místnosti, načež se vyloučený produkt odsaje a překrystaluje. Získá se 3,9 g (-)-5-[1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3-metoxykarbonyl-4-(3-nitrofenyl)-5-pyridylkarbonyl]isosorbidu. Produkt krystaluje s 1 mol metanolu, v této formě taje při 163 °C a má $[\alpha]_D^{20} = -37,6^\circ$ (c = 1,077 etanol).

Stejným způsobem se z (+)-5-[1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3-metoxykarbonyl-4-(3-nitrofenyl)-5-pyridylkarbonyl]isosorbid-2-acetátu získá odpovídající isomerní produkt o teplotě tání 155 °C a $[\alpha]_D^{20} = +53,64^\circ$ (c = 0,811 etanol).

P ř í k l a d 5

5-[1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3-metoxykarbonyl-4-(2-nitrofenyl)-5-pyridylkarbonyl]isosorbid-2-butyrát

10 g (+)-5-[1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3-metoxykarbonyl-4-(2-nitrofenyl)-5-pyridylkarbonyl]isosorbidu se 30 minut míchá při teplotě 60 °C s 10 g anhydridu kyseliny máslé a 0,1 g 4-dimethylaminopyridinu. Po zředění reakční směsi 100 ml éteru se získá krystalická sraženina, která se odsaje a překrystaluje se z etanolu. Výtěžek produktu o teplotě tání 161 až 163 °C a $[\alpha]_D^{20} = +182,06^\circ$ (c = 1,125 aceton) činí 9,8 g.

Při použití levotočivého isomeru jako výchozího materiálu se získá odpovídající isomer výsledného produktu, který taje po krystalizaci ze směsi toluenu a éteru při 153 až 156 °C a má $[\alpha]_D^{20} = -195,53^\circ$ (c = 1,097 aceton).

Postupem podle některého z metod popsanych v příkladech 1 až 5 se získají následující sloučeniny:

P ř í k l a d 6

5-[1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3-metoxykarbonyl-4-(2-nitrofenyl)-5-pyridylkarbonyl]isosorbid-2-nitrát

a) Isosorbid-2-nitrát-5-(3-amino)krotonát se získá z isosorbid-2-nitrát-5-acetoacetátu. Teplota tání činí 118 °C (etanol).

b) Teplota tání 217 až 219 °C (rozklad) (acetonitril): $[\alpha]_D^{20} = +195,8^\circ$ (c = 0,036 etanol).

Teplota tání činí 79 až 81 °C (acetonitril): $[\alpha]_D^{20} = -268,0^\circ$ (c = 0,25 etanol).

P ř í k l a d 7

2-[1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3-metoxykarbonyl-4-(2-nitrofenyl)-5-pyridylkarbonyl]isosorbid-5-nitrát

Teplota tání 207 °C (rozklad) (acetonitril): $[\alpha]_D^{20} = -168,2^\circ$ ($c = 0,217$ etanol).

Teplota tání 186 až 187 °C (etanol): $[\alpha]_D^{20} = +162,6^\circ$ ($c = 0,376$ etanol).

P ř í k l a d 8

5-(1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3-metoxykarbonyl-4-fenyl-5-pyridylkarbonyl)isosorbid-2-nitrát

Teplota tání 188 až 189 °C (rozklad) (etanol): $[\alpha]_D^{20} = +11,7^\circ$ ($c = 0,256$ etanol).

P ř í k l a d 9

2-(1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3-metoxykarbonyl-4-fenyl-5-pyridylkarbonyl)isosorbid-5-nitrát

Teplota tání 147 až 148 °C (toluen: $[\alpha]_D^{20} = +115,1^\circ$ ($c = 0,364$ etanol).

Teplota tání 146 °C (toluen): $[\alpha]_D^{20} = +66,96^\circ$ ($c = 1,064$ etanol).

P ř í k l a d 10

5-[1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3-metoxykarbonyl-4-(3-nitrofenyl)-5-pyridylkarbonyl]isosorbid-2-acetát

Teplota tání 216 až 217 °C (etanol): $[\alpha]_D^{20} = +48,39^\circ$ ($c = 0,248$ etanol).

Teplota tání 94 až 97 °C (éter): $[\alpha]_D^{20} = -16,6^\circ$ ($c = 0,965$ etanol).

P ř í k l a d 11

5-[1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3-metoxykarbonyl-4-(2-nitrofenyl)-5-pyridylkarbonyl]isosorbid-2-acetát

Teplota tání 212 °C (acetonitril): $[\alpha]_D^{20} = +48,74^\circ$ ($c = 0,658$ aceton).

Teplota tání 205 až 207 °C (etanol): $[\alpha]_D^{20} = -157,8^\circ$ ($c = 0,952$ aceton).

P ř í k l a d 12

2-[1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3-metoxykarbonyl-4-(3-nitrofenyl)-5-pyridylkarbonyl]isosorbid-5-nitrát

Směs isomerů. Teplota tání 204 °C (rozklad) (etanol): $[\alpha]_D^{20} = +74,0$ ($c = 1,051$ aceton).

P ř í k l a d 13

2-[1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3-metoxykarbonyl-4-(3-nitrofenyl)-5-pyridylkarbonyl]isosorbid

a) Isosorbid-2-(3-amino)krotonát: teplota tání 140 °C (etanol).

b) Teplota tání 215 °C (etanol): $[\alpha]_D^{20} = +83,25^\circ$ ($c = 1,003$ aceton).

P ř í k l a d 14

2-[1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3-butoxykarbonyl-4-(3-nitrofenyl)-5-pyridylkarbonyl]isosorbid-5-nitrát

Teplota tání 193 až 194 °C (etanol): $[\alpha]_D^{20} = +104,8^\circ$ (c = 0,501 aceton).

Teplota tání 170 až 171 °C (metanol): $[\alpha]_D^{20} = +34,6^\circ$ (c = 0,224 aceton).

P ř í k l a d 15

2-[1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3-isopropoxykarbonyl-4-(3-nitrofenyl)-5-pyridylkarbonyl]iso-sorbid-5-nitrát

Směs isomerů. Teplota tání 183 až 184 °C (rozklad) (isopropanol): $[\alpha]_D^{20} = +119,5^\circ$ (c = 0,544 aceton).

P ř í k l a d 16

2-[1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3-etoxykarbonyl-4-(3-nitrofenyl)-5-pyridylkarbonyl]isosorbid-5-nitrát

Směs isomerů. Teplota tání 161 °C (etanol): $[\alpha]_D^{20} = +60,5^\circ$ (c = 0,991 aceton).

P ř í k l a d 17

2-[1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3-allyloxykarbonyl-4-(3-nitrofenyl)-5-pyridylkarbonyl]iso-sorbid-5-nitrát

Směs isomerů. Teplota tání 144 °C (etanol): $[\alpha]_D^{20} = +70,8^\circ$ (c = 1,024 aceton).

P ř í k l a d 18

2-[1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3-isobutoxykarbonyl-4-(3-nitrofenyl)-5-pyridylkarbonyl]iso-sorbid-5-nitrát

Směs isomerů. Teplota tání 173 °C (rozklad) (etanol): $[\alpha]_D^{20} = +62,0^\circ$ (c = 1,016 aceton).

P ř í k l a d 19

2-[1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3-(terc.butoxykarbonyl)-4-(3-nitrofenyl)-5-pyridylkarbonyl]iso-sorbid-5-nitrát

Teplota tání 192 °C (rozklad) (metanol): $[\alpha]_D^{20} = +24,6^\circ$ (c = 1,035 aceton).

Druhý isomer krystaluje s 0,25 mol vody. Teplota tání 122 až 123 °C (isopropanol): $[\alpha]_D^{20} = +110,2^\circ$ (c = 0,935 aceton).

P ř í k l a d 20

2-[1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3-metoxykarbonyl-4-(2-nitrofenyl)-5-pyridylkarbonyl]isosorbid

Teplota tání 192 až 194 °C (etanol): $[\alpha]_D^{20} = +290,0^\circ$ (c = 1,006 aceton).

Druhý isomer krystaluje s 0,25 mol vody. Teplota tání 172 až 177 °C (etanol): $[\alpha]_D^{20} = -228,6^\circ$ (c = 1,111 etanol).

P ř í k l a d 21

2-[1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3-metoxykarbonyl-4-(2-nitrofenyl)-5-pyridylkarbonyl]isosorbid-5-acetát

a) Isosorbid-5-acetát-2-(3-amino)krotonát

Tento materiál se připraví z isosorbid-5-acetátu přes olejovitý isosorbit-5-acetát-2-acetoacetát, jak je popsáno v příkladu 1. Produkt rezultuje ve formě viskozního oleje, který se v této formě používá k další reakci.

b) Teplota tání 198 až 200 °C (etanol): $[\alpha]_D^{20} = +304,2^\circ$ ($c = 1,005$ aceton).

Teplota tání 146 až 149 °C (etanol): $[\alpha]_D^{20} = -168,7^\circ$ ($c = 0,990$ etanol).

P ř í k l a d 22

5-[1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3-metoxykarbonyl-4-(2-nitrofenyl)-5-pyridylkarbonyl]isosorbid

a) Isosorbid-5-(3-amino)krotonát: teplota tání 138 °C (etanol)

b) Teplota tání 235 °C (acetonitril): $[\alpha]_D^{20} = +209,9^\circ$ ($c = 1,017$ aceton).

Teplota tání 180 °C (etanol): $[\alpha]_D^{20} = -184,0^\circ$ ($c = 0,954$ etanol).

P ř í k l a d 23

2-[1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3-metoxykarbonyl-4-(3-nitrofenyl)-5-pyridylkarbonyl]isosorbid-5-acetát

Teplota tání 131 až 134 °C (toluen/éter): $[\alpha]_D^{20} = +108,5^\circ$ ($c = 0,968$ etanol).

P ř í k l a d 24

2-[1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3-metoxykarbonyl-4-(3,4-metylendioxyfenyl)-5-pyridylkarbonyl - isosorbid-5-nitrát

Teplota tání 189 °C (toluen): $[\alpha]_D^{20} = +124,6^\circ$ ($c = 1,011$ aceton).

Teplota tání 154 až 156 °C (etanol/éter): $[\alpha]_D^{20} = +41,8^\circ$ ($c = 0,98$ aceton).

P ř í k l a d 25

5-[1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3-metoxykarbonyl-4-(4-fluorfenyl)-5-pyridylkarbonyl]isosorbid-2-nitrát

Teplota tání 167 °C (etanol): $[\alpha]_D^{20} = +30,7^\circ$ ($c = 0,936$ etanol).

P ř í k l a d 26

2-[1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3-metoxykarbonyl-4-(4-fluorfenyl)-5-pyridylkarbonyl]isosorbid-5-nitrát

Produkt krystaluje s 1 mol etanolu. Teplota tání 108 až 110 °C (etanol): $[\alpha]_D^{20} = +114,6^\circ$ ($c = 1,065$ aceton).

P ř í k l a d 27

2-[1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3-metoxykarbonyl-4-(2-metoxyfenyl)-5-pyridylkarbonyl]isosorbid-5-nitrát

Teplota tání 169 °C (etanol): $[\alpha]_D^{20} = +136,7^\circ$ ($c = 1,035$ aceton).

P ř í k l a d 28

2-[1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3-metoxycarbonyl-4-(4-kyanfenyl)-5-pyridylkarbonyl]-isosorbid-5-nitrát

Teplota tání 140 °C (rozklad) (metanol): $[\alpha]_D^{20} = +134,4^\circ$ ($c = 1,019$ aceton).

Teplota tání 110 °C (metanol): $[\alpha]_D^{20} = +22,1^\circ$ ($c = 0,997$ aceton).

P ř í k l a d 29

2-[1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3-metoxycarbonyl-4-(3-trifluormetylfenyl)-5-pyridylkarbonyl]-isosorbid-5-nitrát

Směs isomerů. Teplota tání 171 až 172 °C (metanol): $[\alpha]_D^{20} = +73,9^\circ$ ($c = 1,055$ aceton).

P ř í k l a d 30

5-[1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3-metoxycarbonyl-4-(3-trifluormetyl)-5-pyridylkarbonyl]-isosorbid-2-nitrát

Teplota tání 178 až 179 °C (metanol): $[\alpha]_D^{20} = 56,0^\circ$ ($c = 1,00$ aceton).

P ř í k l a d 31

2-[1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3-(3-etoxypropoxykarbonyl)-4-(3-nitrofenyl)-5-pyridylkarbonyl]-isosorbid-5-nitrát

Produkt krystaluje s 0,5 mol vody. Teplota tání 127 °C (etanol): $[\alpha]_D^{20} = +37,7^\circ$ ($c = 1,100$ aceton).

P ř í k l a d 32

5-[1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3-metoxycarbonyl-4-(3,4-metylendioxyfenyl)-5-pyridylkarbonyl]-isosorbid-2-nitrát

Teplota tání 169 až 171 °C (etanol): $[\alpha]_D^{20} = +55,7^\circ$ ($c = 1,014$ aceton).

P ř í k l a d 33

2-[1,4-dihydro-3-etoxykarbonyl-2-etyl-4-etyl-6-metyl-4-(3-nitrofenyl)-5-pyridylkarbonyl]-isosorbid-5-nitrát

Teplota tání 147 °C (etanol): $[\alpha]_D^{20} = +24,42^\circ$ ($c = 0,819$ aceton).

P ř í k l a d 34

5-[1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3-metoxycarbonyl-4-(3-nitrofenyl)-5-pyridylkarbonyl]-isomannid-2-acetát

a) Isomannid-2-acetát-5-acetoacetát

Tato sloučenina se připraví analogickým postupem jako v příkladu 1a) z isomannid-2-acetátu a diketenu. Produkt se používá v surové olejovité formě k následující reakci.

b) Isomannid-2-acetát-5-(3-amino)krotonát

Surový produkt připravený v odstavci a) se analogickým postupem jako v příkladu 1b) nechá reagovat s amoniakem. Výsledný produkt taje po krystalizaci z etanolu při 120 °C.

c) Směs isomerů. Teplota tání 184 až 185 °C (metanol): $[\alpha]_D^{20} = +118^\circ$ (c = 1,018 aceton).

P ř í k l a d 35

5-[1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3-metoxycarbonyl-4-(3-nitrofenyl)-5-pyridylkarbonyl]isomannid

Směs isomerů. Teplota tání 141 °C (isopropanol): $[\alpha]_D^{20} = +90,4^\circ$ (c = 1,001 aceton).

P ř í k l a d 36

5-[1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3-metoxycarbonyl-4-(3-nitrofenyl)-5-pyridylkarbonyl]isomannid-2-nitrát

a) Isomannid-5-acetoacetát-2-nitrát

Tato sloučenina se připraví analogickým způsobem jako v příkladu 1a) z isomannid-2-nitrátu a diketenu. Produkt se k následující reakci používá v surové olejovité formě.

b) Isomannid-5-(3-amino)krotonát-2-nitrát

Surový produkt připravený v odstavci a) se analogickým způsobem jako v příkladu 1b) nechá reagovat s amoniakem. Výsledný produkt taje po krystalizaci z isopropanolu při 95 až 96 °C.

c) Teplota tání 176 °C (etanol): $[\alpha]_D^{20} = +95,4^\circ$ (c = 1,074 aceton).

Teplota tání 153 °C (metanol): $[\alpha]_D^{20} = +176,2^\circ$ (c = 1,106 aceton).

P ř í k l a d 37

5-[1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3-metoxycarbonyl-4-(3-nitrofenyl)-5-pyridylkarbonyl]isoidid-2-acetát

a) Isoidid-2-acetát-5-acetoacetát

Tato sloučenina se připraví analogickým postupem jako v příkladu 1a) z isoidid-2-acetátu a diketenu. K následující reakci se tento produkt používá v surové olejovité formě.

b) Isoidid-2-acetát-5-(3-amino)krotonát

Surový produkt připravený v odstavci a) se analogickým způsobem jako v příkladu 1b) nechá reagovat s amoniakem. Výsledný produkt taje po krystalizaci z etanolu při 115 až 116 °C.

c) Směs isomerů. Teplota tání 150 °C (slinuje při 80 °C) (etylacetát/petroléter): $[\alpha]_D^{20} = +154,4^\circ$ (c = 1,017 aceton).

P ř í k l a d 38

5-[1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3-metoxycarbonyl-4-(3-nitrofenyl)-5-pyridylkarbonyl]isoidid

Směs isomerů. Teplota tání 150 °C (slinuje při 80 °C) (etylacetát/petroléter):
 $[\alpha]_D^{20} = +46,4^\circ$ (c = 0,991 aceton).

P ř í k l a d 39

5-[1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3-metoxycarbonyl-4-(3-nitrofenyl)-5-pyridylkarbonyl]isosorbid-2-butyrát

Teplota tání 109 až 111 °C (éter): $[\alpha]_D^{20} = +54,26^\circ$ (c = 1,069 aceton).

P ř í k l a d 40

5-[1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3-metoxycarbonyl-4-(3-nitrofenyl)-5-pyridylkarbonyl]isosorbid-2-nikotinát

Produkt krystaluje s 0,5 mol vody. Teplota tání 224 až 225 °C (dichlormetan/éter):
 $[\alpha]_D^{20} = +21,77^\circ$ (c = 0,643 aceton).

Teplota tání 215 °C (metanol): $[\alpha]_D^{20} = -22,9^\circ$ (c = 1,109 aceton).

P ř í k l a d 41

5-[1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3-metoxycarbonyl-4-(2-chlorfenyl)-5-pyridylkarbonyl]isosorbid-2-nitrát

Teplota tání 193 °C (metanol): $[\alpha]_D^{20} = +130,0^\circ$ (c = 0,796 aceton).

P ř í k l a d 42

5-[1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3-metoxycarbonyl-4-(2-metylfenyl)-5-pyridylkarbonyl]isosorbid-2-nitrát

Teplota tání 194 až 195 °C (rozklad) (metanol): $[\alpha]_D^{20} = +146,0^\circ$ (c = 1,011 aceton).

P ř í k l a d 43

2-[1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3-metoxycarbonyl-4-(2-metylfenyl)-5-pyridylkarbonyl]isosorbid-5-nitrát

Teplota tání 193 °C (rozklad) (metanol): $[\alpha]_D^{20} = +242,7^\circ$ (c = 1,026 aceton).

P ř í k l a d 44

2-[1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3-metoxycarbonyl-4-(3-bromfenyl)-5-pyridylkarbonyl]isosorbid-5-nitrát

Směs isomerů. Teplota tání 170 °C (metanol): $[\alpha]_D^{20} = +232,8^\circ$ (c = 0,638 aceton).

P ř í k l a d 45

5-[1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3-metoxycarbonyl-4-(3-bromfenyl)-5-pyridylkarbonyl]isosorbid-2-nitrát

Teplota tání 190 °C (etanol): $[\alpha]_D^{20} = +147,1^\circ$ (c = 0,904 aceton).

P ř í k l a d 46

2-[1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3-(2-kyanetoxy)karbonyl-4-(3-nitrofenyl)-5-pyridylkarbonyl]-isosorbid-5-nitrát

Teplota tání 208 °C (rozklad) (acetonitril): $[\alpha]_D^{20} = +155,4^\circ$ (c = 1,094 aceton).

P ř í k l a d 47

5-[1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3-metoxycarbonyl-4-(3-nitrofenyl)-5-pyridylkarbonyl]isoidid-2-nitrát

a) Isoidid-5-acetoacetát-2-nitrát

Tato sloučenina se připraví analogickým postupem jako v příkladu 1a) z isoidid-2-nitrátu a diketenu. Produkt se k další reakci používá v surové olejovité formě.

b) Isoidid-5-(3-amino)krotonát-2-nitrát

- Surový produkt připravený v odstavci a) se analogickým způsobem jako v příkladu 1b) nechá reagovat s amoniakem a olejovitý reakční produkt se vyčistí chromatografií na sloupci silikagelu.

Teplota tání 149 °C (dietyléter): $[\alpha]_D^{20} = +8,93^\circ$ (c = 0,504 aceton).

Teplota tání 141 až 142 °C (dietyléter): $[\alpha]_D^{20} = +155,66^\circ$ (c = 0,582 aceton).

P ř í k l a d 48

5-[1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3-metoxycarbonyl-4-(4-dimethylaminofenyl)-5-pyridylkarbonyl]-isosorbid-2-nitrát

Teplota tání 138 °C (metanol): $[\alpha]_D^{20} = +60,2^\circ$ (c = 0,947 aceton).

P ř í k l a d 49

2-[1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3-metoxycarbonyl-4-(2-chlorfenyl)-5-pyridylkarbonyl]isosorbid-5-nitrát

Směs isomerů. Teplota tání 154 až 157 °C (metanol/voda): $[\alpha]_D^{20} = +159,7^\circ$ (c = 1,021 aceton).

P ř í k l a d 50

5-[1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3-metoxycarbonyl-4-(2,4-dichlorfenyl)-5-pyridylkarbonyl]-isosorbid-2-nitrát

Teplota tání 199 až 202 °C (rozklad) (metanol): $[\alpha]_D^{20} = +131,9^\circ$ (c = 0,959 aceton).

P ř í k l a d 51

2-[1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3-metoxycarbonyl-4-(3,4,5-trimetoxyfenyl)-5-pyridylkarbonyl]-isosorbid-5-nitrát

Teplota tání 187 až 188 °C (metanol): $[\alpha]_D^{20} = 127,14$ (c = 0,488 aceton).

P ř í k l a d 52

2-[1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3-metoxykarbonyl-4-(4-chlor-3-nitrofenyl)-5-pyridylkarbonyl]-
isosorbid-2-nitrát

Teplota tání 150 °C (etanol): $[\alpha]_D^{20} = +41,3^\circ$ (c = 0,878 aceton).

P ř í k l a d 53

2-[1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3-metoxykarbonyl-4-(4-chlor-3-nitrofenyl)-5-pyridylkarbonyl]-
isosorbid-5-nitrát

Teplota tání 182 °C (metanol): $[\alpha]_D^{20} = +100,18^\circ$ (c = 0,544 aceton).

Teplota tání 154 °C (metanol): $[\alpha]_D^{20} = +12,25^\circ$ (c = 0,408 aceton).

P ř í k l a d 54

5-[1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3-(2-metoxyetoxycarbonyl)-4-(3-nitrofenyl)-5-pyridylkarbonyl]-
isosorbid

Teplota tání 213 °C (etanol): $[\alpha]_D^{20} = -32,1^\circ$ (c = 0,862 aceton).

P ř í k l a d 55

5-[1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3-(isopropoxykarbonyl)-4-(3-nitrofenyl)-5-pyridylkarbonyl]-
isosorbid

Teplota tání 152 až 153 °C (isopropanol/diisopropyléter): $[\alpha]_D^{20} = +59,2^\circ$
(c = 0,972 aceton).

P ř í k l a d 56

5-[1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3-etoxykarbonyl-4-(3-nitrofenyl)-5-pyridylkarbonyl]isosorbid

Teplota tání 164 °C (etanol): $[\alpha]_D^{20} = +55,72^\circ$ (c = 1,041 aceton).

P ř í k l a d 57

5-[1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3-(2-kyanetoxy)karbonyl-4-(3-nitrofenyl)-5-pyridylkarbonyl]-
isosorbid-2-acetát

Teplota tání 194 °C (etylacetát): $[\alpha]_D^{20} = -8,15^\circ$ (c = 0,982 aceton).

Teplota tání 184 °C (etanol): $[\alpha]_D^{20} = +31,75^\circ$ (c = 0,992 aceton).

P ř í k l a d 58

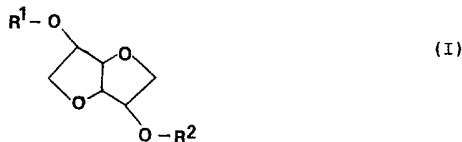
5-[1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3-(2-kyanetoxy)karbonyl-4-(3-nitrofenyl)-5-pyridylkarbonyl]-
isosorbid

Teplota tání 241 °C (acetonitril): $[\alpha]_D^{20} = -11,96^\circ$ (c = 1,003 aceton).

Teplota tání 181 °C (etylacetát): $[\alpha]_D^{20} = +6,97^\circ$ ($c = 1,076$ aceton).

P R Ě D M Ě T V Y N Á L E Z U

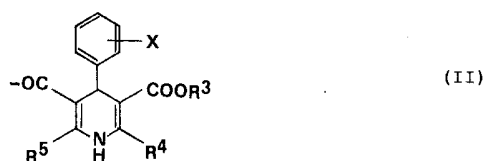
1. Způsob výroby derivátů 1,4:3,6-dianhydrohexitolu obecného vzorce I



ve kterém

R^1 znamená atom vodíku, acylovou skupinu se 2 až 5 atomy uhlíku, pyridylkarbonylovou skupinu nebo nitroskupinu a

R^2 představuje 1,4-dihydropyridylkarbonylový zbytek obecného vzorce II



kde

X znamená atom vodíku, jeden, dva nebo tři stejné či rozdílné substituenty vybrané ze skupiny zahrnující alkoxy skupiny s 1 až 5 atomy uhlíku, alkylové skupiny s 1 až 5 atomy uhlíku, kyanoskupinu, dialkylaminoskupiny, obsahující v každé alkylové části vždy 1 až 5 atomy uhlíku, atomy halogenů, nitroskupinu a trifluormetylovou skupinu, nebo znamená metylenedioxy skupinu,

R^3 představuje nasycený nebo nenasycený uhlovodíkový zbytek s 1 až 5 atomy uhlíku, jehož řetězec je popřípadě přerušen atomem kyslíku a který je popřípadě substituován kyanoskupinou a

každý ze symbolů R^4 a R^5 , které mohou být stejné nebo rozdílné, znamená vždy alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku,

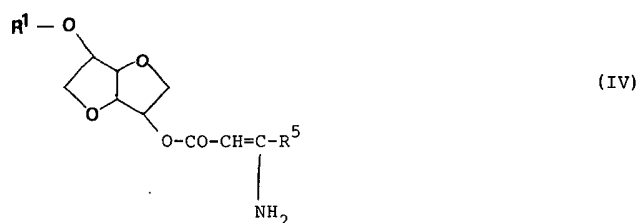
a jejich farmaceuticky upotřebitelných solí, vyznačující se tím, že se ester aryliden-beta-ketokarboxylové kyseliny obecného vzorce III



ve kterém

X, R^3 a R^4 mají shora uvedený význam.

nechá reagovat s esterem enaminokarboxylové kyseliny a 1,4:3,6-dianhydrohexitolu, obecného vzorce IV



ve kterém

R^1 a R^5 mají shora uvedený význam,

a výsledný produkt obecného vzorce I se popřípadě převede na svoji farmaceuticky upotřebitelnou sůl.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky za vzniku příslušného derivátu 1,4:3,6-dianhydro-L-identolu.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky za vzniku příslušného derivátu 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitolu.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky za vzniku příslušného derivátu 1,4:3,6-dianhydro-D-mannitolu.

5. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky za vzniku 5-[1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3-metoxycarbonyl-4-(3-nitrofenyl)-5-pyridyl-karbonyl]isosorbidu.

6. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky za vzniku 5-[1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3-metoxycarbonyl-4-(2-nitrofenyl)-5-pyridyl-karbonyl]isosorbidu.