

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

B

(11)

195833

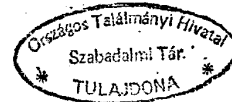
Bejelentés napja: (22) 1983.12.28. (21) (4496/83)

Nemzetközi
osztályozás:
(51) NSZO:
C 07 H 13/10
A 61 K 31/70

Elsőbbsége: (32) 1982.12.29. (31) (P 3248548.4)
(33) DE:

Közzététel napja: (41) (42) 1985.06.28.

Megjelent: (45) 1989.02.17.



Feltalálók: (72)
Stoss Peter, Illertissen,
Leitold Matyas, Biberach,
DE

Szabadalmas: (73)
Heinrich Mack, Nachf.,
Chem.-Pharm.Fabrik,
Illertissen, DE

(54) ELJÁRÁS 1,4:3,6-DIANHIDRO-HEXITEK ÚJ PIRIDIL- -KARBONIL-SZÁRMAZÉKAINAK ÉS AZ ILYEN HATÓANYA- GOT TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEKNEK AZ ELŐÁLLÍTÁSÁRA

1

(54) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű 1,4:3,6-dianhidrohexit-származékok és savaddíciós sóik előállítására, a képletben

R¹ hidrogénatomot, 2-5 szénatomos alkánolcsoportot, piridil-karbonil- vagy nitrócsoportot és

R² (II) általános képletű 1,4-dihidropiridil-karbonil-csoportot jelent, ahol

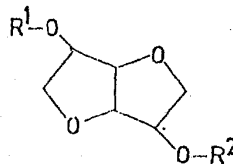
X hidrogénatomot vagy 1, 2 vagy 3 azonos vagy eltérő helyettesítőt, így alkoxi-, alkil-, ciano-, dialkil-amino-, nitro-, trifluor-metil- vagy metilén-dioxo-csoportot vagy halogénatomot képvisel,

R³ jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, 1-5 szénatomos alkil-csoport, amelyben a lánc adott esetben oxigénatommal lehet megszakítva és/vagy az alkilcsoport szükség esetén cianocsoporttal lehet helyettesítve, vagy jelentése 2-5 szénatomos alkenilcsoport és

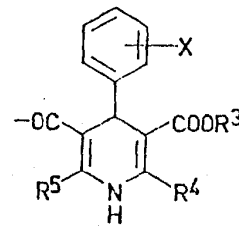
R⁴ és R⁵ azonos vagy eltérő, rövidszénláncú alkilcsoportot jelent.

2

Ezek a vegyületek értékes farmakológiai tulajdonságokat mutatnak, különösen a kardiovaszkuláris rendszerre hatnak, ezért gyógyászati készítmények hatóanyagaként alkalmazhatók.



(I)



(II)

195833

A találmány tárgya eljárás az 1,4:3,6-dianhidro-hexitek új acil-származékainak és az azokat tartalmazó gyógyászati készítmények, különösen a kardiovaszkuláris rendszerre ható készítmények előállítására.

Ismert, hogy bizonyos 1,4:3,6-dianhidro-hexitek értékes farmakológiai tulajdonságokat mutatnak. Így például az 1,4:3,6-dianhidro-D-glucit (izoszorbid) / (Proc. Soc. exp. Biol. Med., 119., 39. (1965)/, az 1,4:3,6-dianhidro-D-mannit (izomannid) / 2 143 324 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás) diuretikus hatását leírták, az 1,4:3,6-dianhidro-D-glucit-2,5-dinitrát (izoszorbid-dinitrát) és annak metabolitja, az izoszorbid-5-nitrát koszorúsér tágító hatású vegyületek, ezeket a terápiában alkalmazzák. Az 1,4:3,6-dianhidrohexitek néhány acil-származékának a farmakológiai hatását is megvizsgálták, így például a 2 221 080 számú német szövetségi köztársaságbeli nyilvánossághozatali iratban egyebek között az izoszorbid-mononitrát rövidszénlancú alkanoil- és benzoil-származékait és a 3 028 289 számú német szövetségi köztársaságbeli nyilvánossághozatali iratban egyebek között a nikotionil-1,4:3,6-dianhidrohexit-nitrátokat ismertetik. Ezenkívül felismerték, hogy a mononikotionil- és dinikotinoil-1,4:3,6-dianhidrohexitek hatást gyakorolnak az érrendszerre (1 027 891 számú brit szabadalmi leírás).

A találmány az 1,4:3,6-dianhidrohexitek (I) általános képletű új acil-származékainak és a sóképzésre hajlamos ilyen vegyületek gyógyászatiilag elfogadható savaddíciók sóinak az előállítására vonatkozik, a képletben R^1 hidrogénatomot, 2-5 szénatomos alkanoilgyököt, piridil-karbonil- vagy nitrocsoportot és

R^2 (II) általános képletű 1,4-dihidropiridil-karbonil-csoportot jelent, ahol

X hidrogénatomot vagy 1, 2 vagy 3 azonos vagy eltérő helyettesítőt, így 1-4-szénatomos alkoxi-, 1-4-szénatomos-alkil-, ciano-, di 1-4-szénatomos alkil-amino-, nitro-, trifluor-metil- vagy metilén-dioxi-csoportot vagy halogénatomot képvisel,

R^3 jelentése egyenes vagy elágazó szénlancú, 1-5 szénatomos alkil-csoport, amelyben a lánc adott esetben oxigénatommal lehet megszakítva és/vagy az alkilcsoport adott esetben cianocsoporttal lehet helyettesítve, vagy jelentése 2-5 szénatomos alkanilcsoport és

R^4 és R^5 azonos vagy eltérő, rövidszénlancú alkilcsoportot jelent.

Az 1,4:3,6-dianhidrohexitek itt tárgyalt acil-származékai különösen a sztereoizomer alapvegyületeket foglalják magukban, amelyek epimerizálással egymásba átalakíthatók, ezek az alábbiak:

a (Xa) szerkezetű 1,4:3,6-dianhidro-L-idot (izoidid), ahol az egyes hidroxilcsoportok exo-konfigurációjuk a 2- és 5-helyzetben, vagy

5 a (Xb) szerkezetű 1,4:3,6-dianhidro-D-glucit (izoszorbid), amely egy 2-exo-helyzetű és egy 5-endo-helyzetű hidroxilcsoportot tartalmaz és amelynek az O-származékai így két izomer alakban fordulhatnak elő, vagy

10 a (Xc) szerkezetű 1,4:3,6-dianhidro-D-mannit (izomannid), amely két endo-helyzetű hidroxilcsoportot tartalmaz.

Az (I) általános képletben szereplő R^1 és R^2 csoport minden esetben mind 2-, mind 5-helyzetű lehet.

A glucit-származékokkal ellentétben az idit- és mannit-származékok esetében nem lehet különbséget tenni a 2- és az 5-helyzetű szubsztitúció között. Mills, J. A. az Advances in Carbohydrate Chemistry, 10., 1-53. (1955) irodalmi helyen röviden összefoglalja az 1,4:3,6-dianhidrohexitek sztereokémiáját. Az 1,4:3,6-dianhidrohexitek optikailag aktív molekulák. A (II) általános képletben levő acilgyököknek az 1,4-dihidropiridinyűrű 4-es helyzetű szénatomján királis központ van. A találmány szerinti eljárással előállítható (I) általános képletű vegyületek ezért diasztereoizomerekként fordulnak elő, egy-egy diasztereoizomer pár mindegyik R^1 gyökhöz és mindegyik R^2 gyökhöz is. A találmány tárgyát képezi mind a diasztereoizomer elegyek, mind az elválasztott, egyforma konfigurációjú komponensek előállítási eljárása.

Az irodalomból ismertek már királis 1,4-dihidro-piridin-karbonsavészterek

(2 117 571, 2 549 568, 2 650 013 és 2 935 451 számú német szövetségi köztársaságbeli nyilvánossághozatali irat). Ezek között olyanok is vannak, amelyeket optikailag aktív antipódokra bontottak. Az 1,4:3,6-dianhidrohexitek ilyen származékait azonban még nem írták le.

A farmakológiailag aktív csoportként ismert 1,4-dihidropiridil-karbonil-csoport és a farmakológiailag szintén aktív 1,4:3,6-dianhidrohexitek intramolekuláris kombinálása új. Ez a hatás további differenciálását teszi lehetővé, új betekintést tesz lehetővé a szerkezet-aktivitás kölcsönhatásokba, az alkalmazás további területeit nyitja meg, így a terápiás lehetőségeket gazdagítja.

Az (I) általános képletű vegyületek közül különösen azok előnyösek, amelyeknek a képletében R^1 hidrogénatomot jelent.

A találmány szerinti eljárással előállítható vegyületek egy csoportját azok a vegyületek képezik, amelyekben az 1,4:3,6-dianhidrohexit izoszorbid, a 2-(vagy 5)- helyzetű oxigénatom R^1 csoporttal és az 5-(vagy 2-) helyzetű oxigénatom R^2 csoporttal van helyettesítve, R^3 , R^4 és R^5 előnyösen metilcsoportot jelent és R^1 acetyl-csoportot, X hidrogénatomot, vagy R^1 nitrocsoportot és X 3-nitro-csoportot, vagy R^1 nitrocsoportot és X 4-cianocso-

portot, vagy R¹ hidrogénatomot és X hidrogénatomot, vagy R¹ hidrogénatomot és X 3-nitro-csoportot, vagy R¹ butanilcsoportot és X 2-nitro-csoportot, vagy R¹ nitrocsoportot és X hidrogénatomot, vagy R¹ acetilcsoportot és X 3-nitro-csoportot, vagy R¹ acetilcsoportot és X 2-nitro-csoportot, vagy R¹ hidrogénatomot és X 2-nitro-csoportot, vagy R¹ nitrocsoportot és X 4-fluor-csoportot, vagy R¹ nitrocsoportot és X 3-trifluor-metil-csoportot, vagy R¹ nitrocsoportot és X 3,4-metilén-dioxi-csoportot, vagy R¹ nitrocsoportot és X 2 nitro-csoportot jelent.

A találmány szerinti eljárással előállítható vegyületek másik csoportjába azok a vegyületek tartoznak, amelyekben az 1,4:3,6-dianhidrohexit izoszorbid, a 2-(vagy 5)- helyzetben levő oxigénatom R² csoporttal és az 5-(vagy 2)- helyzetben levő oxigénatom R¹ csoporttal van helyettesítve, és azok a vegyületek előnyösek, amelyeknek a képletében R³, R⁴ és R⁵ metilcsoportot képvisel és R¹ nitrocsoportot és X hidrogénatomot, vagy R¹ nitrocsoportot és X 3-nitro-csoportot, vagy R¹ nitrocsoportot és X 3-nitro-csoportot, vagy R¹ hidrogénatomot és X 3-nitro-csoportot, vagy R¹ hidrogénatomot és X 2-nitro-csoportot, vagy R¹ acetilcsoportot és X 3-nitro-csoportot, vagy R¹ nitrocsoportot és X 4-fluor-csoportot, vagy R¹ nitrocsoportot és X 2-metoxi-csoportot, vagy R¹ nitrocsoportot és X 2,4-metilén-dioxi-csoportot, vagy R¹ nitrocsoportot és X 4-ciano-csoportot, vagy R¹ nitrocsoportot és X 3-trifluor-metil-csoportot jelent.

Azok a vegyületek is előnyösek, amelyeknek a képletében R¹ nitrocsoportot, X 3-nitro-csoportot, R³ butilcsoportot és R⁴ és R⁵ metilcsoportot jelent; vagy R¹ nitrocsoportot, X 3-nitro-csoportot, R³ izopropilcsoportot és R⁴ és R⁵ metilcsoportot jelent; vagy R¹ nitrocsoportot, X 3-nitro-csoportot, R³ etilcsoportot és R⁴ és R⁵ metilcsoportot jelent; vagy R¹ nitrocsoportot, X 3-nitro-csoportot, R³ allilcsoportot és R⁴ és R⁵ metilcsoportot jelent; vagy R¹ nitrocsoportot, X 3-nitro-csoportot, R³ izobutilcsoportot és R⁴ és R⁵ metilcsoportot jelent; vagy R¹ nitrocsoportot, X 3-nitro-csoportot, R³ terc-butil-csoportot és R⁴ és R⁵ metilcsoportot jelent; vagy R¹ nitrocsoportot, X 3-nitro-csoportot, R³ 3-ct-oxi-propil-csoportot és R⁴ és R⁵ metilcsoportot jelent.

A találmány tárgyát képezi az olyan gyógyászati készítmények előállítási eljárása is, amelyek legalább egy, a találmány szerinti eljárással előállítható vegyületet tartalmaznak gyógyászatilag elfogadható hordozóanyaggal vagy hígítószerezrel együtt.

A találmány értelmében úgy állítjuk elő az (I) általános képletű vegyületeket, hogy

A) egy (III) általános képletű arilidén- β -keto-karbonsavésztert - ahol X, R³ és R⁴ a fenti jelentésű - ismert módon, (IV) általános képletű enaminkarbonsav-(1,4:3,6/dianhidro-

hexit)észterrel - ahol R¹ és R⁵ a fenti jelentésű - reagáltatunk, vagy

B) egy (V) általános képletű aldehidet - ahol X a fenti jelentésű - ismert módon, (VI) általános képletű β -keto-karbonsavészterrel - ahol R³ és R⁴ a fenti jelentésű - és (IV) általános képletű enaminkarbonsav-(1,4:3,6-dianhidrohexit)észterrel - ahol R¹ és R⁵ a fenti jelentésű - reagáltatunk, vagy

C) egy (V) általános képletű aldehidet - ahol X a fenti jelentésű - ismert módon, (VII) általános képletű enaminkarbonsavészterrel - ahol R³ és R⁴ a fenti jelentésű - és (VIII) általános képletű β -keto-karbonsav-(1,4:3,6-dianhidrohexit)észterrel - ahol R¹ és R⁵ a fenti jelentésű - reagáltatunk, vagy

D) egy (III) általános képletű arilidén- β -keto-karbonsavésztert - ahol X, R³ és R⁴ a fenti jelentésű - ismert módon, (VIII) általános képletű β -keto-karbonsav-(1,4:3,6-dianhidrohexit)észterrel - ahol R¹ és R⁵ a fenti jelentésű - és ammóniával reagáltatunk, és kívánt esetben az (I) általános képletű vegyület acil-származékát sóvá alakítjuk.

Az A)-D) eljárások megvalósításakor a reakcióban résztvevő anyagokat körülbelül moláris mennyiségekben alkalmazzuk. Az ammóniát előnyösen főlöszlegben adagoljuk. A reakciót megvalósíthatjuk oldószer nélkül, de elvégezhetjük vízben vagy bármilyen más, a reakció körülményei között közömbös szerves oldószerben is. Ilyen oldószerek előnyösen az alkoholok, így a metanol, etanol, propanol és izopropanol, vagy az éterek, így a dietil-éter, dioxán, tetrahidrofurán, glikol-monometil-éter és glikol-dimetil-éter vagy a jég-ecet, piridin, acetonitril, dimetil-formamid vagy dimetil-szulfoxid.

A reakcióhőmérsékletek tág határok között változtathatók, általában 20 °C és 200 °C közé esnek. Előnyösen 50-120 °C-on, különösen az alkalmazott oldószer forráspontján végezzük a reagáltatást.

A reakciókat megvalósíthatjuk normál nyomáson, de elvégezhetjük megnövelt nyomáson is, általában normál nyomáson végezzük a reagáltatást.

Az előállított vegyületeket a szokásos módon különítjük el és tisztítjuk. Néhány esetben a reakciótermék közvetlenül a reakció befejeződése után kikristályosodik. Más esetekben előnyös, ha az oldószert vákuumban ledesztilláljuk és a maradékot állni hagyjuk, hogy kristályosodjon, majd szükség esetén megfelelő oldószerből átkristályosítjuk.

Az A)-D) reakciók önmagukban ismertek, a Hantz-féle piridin szintézis változatai, Knoevenagel részben leírta őket a Ber. Dtsch. Chem. Ges., 31., 738. (1898.) irodalmi helyen. Újabb összefoglalók találhatóak például az Arzneim-Forsch., 31., 407. (1981.), Angew. Chem., 93., 755. (1981.) és Drugs of the Future, VI., 427. (1981.) irodalmi helyeken.

A találmány szerinti eljárásokban kiindulási anyagként alkalmazott, (IV) és (VIII) ál-

általános képletű vegyületek újak. A többi kiindulási anyag ismert vagy az irodalomból ismert módokon előállítható. A (IV) és (VIII) általános képletű új vegyületeket ismert eljárásokkal állíthatjuk elő. Így a (VIII) általános képletű β -keto-karbonsav-(1,4:3,6-dianhidrohexit)-észtereket például a megfelelő, (IX) általános képletű 1,4:3,6-dianhidrohexit-származékok - ahol R^1 a fenti jelentésű - diketénnel történő reagáltatásával vagy β -keto-karbonsav-rövidszénláncú alkilészterekkel való átészterezésével állíthatjuk elő (v.ö. például Houben-Weyl: Methoden der Organischen Chemie, VII/4. kötet, 230. oldaltól (1968.)).

A (VIII) általános képletű észterek példái az alábbiak:

aceticétsav-(5-izoszorbid)-észter,
aceticétsav-(2-izoszorbid)-észter,
aceticétsav-izomannid-észter,
aceticétsav-izoidid-észter,
aceticétsav-(5-izoszorbid-2-nitrát)-észter,
aceticétsav-(2-izoszorbid-5-nitrát)-észter,
aceticétsav-(5-izomannid-2-nitrát)-észter,
aceticétsav-(5-izoidid-2-nitrát)-észter,
aceticétsav-(5-izoszorbid-2-acetát)-észter,
aceticétsav-(2-izoszorbid-5-acetát)-észter,
aceticétsav-(5-izomannid-2-acetát)-észter,
aceticétsav-(5-izoidid-2-acetát)-észter,
aceticétsav-(5-izoszorbid-2-butirát)-észter,
aceticétsav-(2-izoszorbid-5-butirát)-észter,
aceticétsav-(5-izoszorbid-2-nikotinát)-észter,
aceticétsav-(2-izoszorbid-5-nikotinát)-észter,
propionil-ecetsav-(5-izoszorbid-2-nitrát)-észter,
propionil-ecetsav-(2-izoszorbid-5-nitrát)-észter,
propionil-ecetsav-(5-izoszorbid)-észter,
propionil-ecetsav-(2-izoszorbid)-észter,
propionil-ecetsav-(5-izoszorbid-2-acetát)-észter,
propionil-ecetsav-(2-izoszorbid-5-acetát)-észter,
propionil-ecetsav-izomannid-észter,
propionil-ecetsav-izoidid-észter,

A (IV) általános képletű enamin-karbonsav-(1,4:3,6-dianhidrohexit)-észterek ismert eljárásokkal állíthatók elő (VIII) általános képletű β -keto-karbonsav-(1,4:3,6-dianhidrohexit)-észterek ammóniával való reagáltatásával.

A (IV) általános képletű észterek példái az alábbiak:

β -amino-krotonsav-(5-izoszorbid)-észter,
 β -amino-krotonsav-(2-izoszorbid)-észter,
 β -amino-krotonsav-izomannid-észter,
 β -amino-krotonsav-izoidid-észter,
 β -amino-krotonsav-(5-izoszorbid-2-nitrát)-észter,
 β -amino-krotonsav-(2-izoszorbid-5-nitrát)-észter,
 β -amino-krotonsav-(5-izoidid-2-nitrát)-észter,
 β -amino-krotonsav-(5-izoszorbid-2-acetát)-észter,

β -amino-krotonsav-(2-izoszorbid-5-acetát)-észter,
 β -amino-krotonsav-(5-izomannid-2-acetát)-észter,
5 β -amino-krotonsav-(5-izoidid-2-acetát)-észter,
 β -amino-krotonsav-(5-izoszorbid-2-butirát)-észter,
 β -amino-krotonsav-(2-izoszorbid-5-butirát)-észter,
10 β -amino-krotonsav-(5-izoszorbid-2-nikotinát)-észter,
 β -amino-krotonsav-(2-izoszorbid-5-nikotinát)-észter,
 β -amino- β -etil-akrilsav-(5-izoszorbid-2-nitrát)-észter,
15 β -amino- β -etil-akrilsav-(2-izoszorbid-5-nitrát)-észter,
 β -amino- β -etil-akrilsav-(5-izoszorbid)-észter,
 β -amino- β -etil-akrilsav-(2-izoszorbid)-észter,
20 β -amino- β -etil-akrilsav-(5-izoszorbid-2-acetát)-észter,
 β -amino- β -etil-akrilsav-(2-izoszorbid-5-acetát)-észter,
 β -amino- β -etil-akrilsav-izomannid-észter,
25 β -amino- β -etil-akrilsav-izoidid-észter,

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyeknek a képletében R^2 a fenti jelentésű és R^1 hidrogénatomot képvisel, úgy is előállíthatjuk, (E eljárás) hogy olyan (I) általános képletű vegyületeket, amelyeknek a képletében R^1 2-5 szénatomos alkanoilgyököt vagy piridil-karbonil-csoportot jelent és R^2 a fenti jelentésű, ismert módon, rövidszénláncú alkohollal, így metanollal, etanollal stb. átészterezzünk vagy az említett vegyületeket sav vagy bázis jelenlétében hidrolízisnek vetjük alá.

A hidrolízist előnyösen valamilyen vízzel elegyedő szerves oldószer jelenlétében 0 °C és 150 °C közötti hőmérsékleten végezzük. Oldószerként alkoholok így metanol, etanol, propanol, izopropanol, dioxán, tetrahidrofuran, jégcet, dimetil-formamid, dimetil-szulfoxid és hasonlók jönnek számításba. Hidrolízis szerként mind savakat, így kénsavat, szalicavat és hasonlókat, mind bázisokat, így alkáli-hidroxidokat, alkáli-alkoholátokat stb. alkalmazhatunk.

A rövidszénláncú alkoholokkal történő átészterezést megvalósíthatjuk alkáli-alkoholátok, így nátrium- vagy kálium-metilát vagy -etilát vagy pedig bázikus ioncserélők, így Dowex ioncserélők jelenlétében. Ennek során az átészterezéshez használt alkohol előnyösen oldószerként is szolgálhat. A reakcióban az R^1 helyén hidrogénatomot és R^2 helyén 1,4-dihidropiridil-karbonil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet kapunk.

Megfordítva, azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyeknek a képletében R^1 2-5 szénatomos alkanoilgyököt vagy piridil-karbonil-csoportot jelent és R^2 a fenti jelentésű, az olyan (I) általános képletű vegyületek acilezésével állíthatjuk elő, amelyeknek a képletében R^1 hidrogénatomot

képvisel és R^2 a fenti jelentésű. Az acilezést ismert módszerekkel végezzük, a megfelelő savkloridokkal vagy savanhidridekkel. (F eljárás)

Mint hogy az 1,4-dihidropiridin gyűrű 4-es helyzetű szénatomján és az 1,4:3,6-dianhidrohexitek kiralitási centrumán két ellentétes konfiguráció lehetséges, az A)-D) eljárásokban két diasztereoizomer keletkezik. Ezek kémiai és fizikai tulajdonságaikban eltérnek egymástól, ezért ismert eljárásokkal szétválaszthatók. Ilyen szétválasztó eljárás például a megfelelő, közömbös oldószerekből való átkristályosítás, vékonyréteg-, oszlop- vagy nagynyomású folyadékkromatográfiás elválasztás.

Ha az E) és F) eljárásban diasztereoizomerpárt alkalmazunk, reakciótermékként minden esetben újra a megfelelő diasztereoizomerpárt kapjuk. Ha szétválasztott, azonos konfigurációjú komponenseket használunk, a kiindulási anyagokkal azonos konfigurációjú, egységes terméket kapunk az E) és F) eljárásban.

Mind a diasztereoizomer elegyeket, mind a szétválasztott, egységes konfigurációjú komponenseket felhasználhatjuk gyógyászati-
lag aktív anyagként, mindegyikük előállítását a találmány tárgyát képezi.

Az 1,4:3,6-dianhidrohexitek (I) általános képletű acil-származékai és azok sói értékes farmakológiai tulajdonságokat mutatnak. Kardiovaszkuláris hatásuk következtében például vérnyomáscsökkentő szerekként, perifériális és centrális értágítókként és koszorús erekre ható szerekként alkalmazhatók.

Az új hatóanyagokat ismert módokon, megfelelő hordozóanyagok és adalékanyagok vagy oldószerek segítségével a szokásos gyógyászati készítményekké alakíthatjuk. A készítményeket a szokásos módokon, előnyösen orálisan vagy parenterálisan, azaz intramuszkulárisan, szubkután, intravénásan vagy intraperitoneálisan adhatjuk be. A hordozóanyagot vagy hígítószerrel a kívánt beadási módnak megfelelően választjuk meg. Orális beadás esetén a találmány szerinti hatóanyagokat például tabletták, kapszulák, porok, szirupok, elixírek, vizes oldatok és szuszpenziók és hasonlóak alakjában használhatjuk fel, a szokásos gyógyászati gyakorlatnak megfelelően. A hatóanyag és a hordozóanyag aránya természetesen a hatóanyag kémiai természetétől, oldhatóságától és stabilitásától és a kívánt adagolástól függ. A gyógyászati készítmények előnyösen körülbelül 20-95% találmány szerinti hatóanyagot tartalmaznak. Orális beadásra szánt tabletták esetében hordozóanyagként például az általánosan alkalmazott laktózt, nátrium-citrátot és foszforsav-sókat használhatjuk. A tabletták készítéséhez általában adalékanyagokat, így keményítőt, kenőanyagokat, így magnézium-sztearátot, nátrium-lauril-szulfátot és talkumot használunk. Orális beadásra szánt kap-

6

szulákhöz megfelelő hígítószerrel, így laktózt vagy nagy molekulású polietilén-glikolokat használhatunk. Ha az orális beadáshoz vizes oldatokra vagy szuszpenziókra van szükség, a hatóanyagot emulgeátorokkal és szuszpendálószerrel kombinálhatjuk. A készítményekhez kívánt esetben bizonyos édesítő- és/vagy izesítőanyagokat adhatunk. Parenterális beadás céljára a hatóanyagból általában steril oldatot készítünk, és az oldatok pH-ját megfelelően beállítjuk és pufferoljuk. Intravénás beadáshoz az oldott anyagok összkoncentrációját szabályozni kell, hogy a készítmény izotóniás legyen.

Bár a beadandó adagot a gyógyszerrel alkalmazó orvos határozza meg, abból a tényből indulhatunk ki, hogy a találmány szerinti hatóanyagot egyedi adagja angina pectoris ellenes és vérnyomáscsökkentő szerekként általában 0.10 és 3.0 mg/tesztömeg kg közötti, előnyösen 0,15 és 1,0 mg/tesztömeg kg közötti. A humángyógyászatban angina pectoris roham kezelésére naponta 2-4 szublingvális tablettát vagy orális spray alakjában beadott oldat használható. Magas vérnyomás kezelésére és angina pectoris megelőzésére 2-4 kapszula, bevont pilula, tablettát vagy 1-2 kúp adható be naponta. Néhány esetben az is kielégítő, ha az említett adagnál kevesebbet adunk be, más esetekben viszont a felső határ is átléphető.

A találmány szerinti eljárást az alábbi példákkal szemléltetjük. A megadott olvadáspontok nem korrigált értékek. Ahol egynél több vegyület értékeit adjuk meg, elkülönített izomerekről van szó.

1. példa

5-(1,4-Dihidro-2,6-dimetil-3-metoxi-karbonil-4-fenil-5-piridil-karbonil)-izoszorbid-2-acetát

a) Izoszorbid-2-acetát-5-acetoacetát

376 g izoszorbid-2-acetáthoz és 2 ml trietil-aminhoz 80 °C-on, keverés közben, cseppenként hozzáadunk 155 ml diketént, és az elegyet egy órán át ezen a hőmérsékleten tartjuk. A keletkező reakcióterméket olaj alakjában nyerjük ki és tisztítás nélkül felhasználjuk a következő lépéshez.

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

Az a) lépésben kapott nyersterméket 1 liter etanolban feloldjuk. Az oldatba telítődésig erős ammónia áramot vezetünk, majd az elegyet 2 órán keresztül ezen a hőmérsékleten állni hagyjuk. ezután rövid ideig forraljuk, majd az elegyet jégfürdőben lehűtjük. Ennek során a reakciótermék kikristályosodik, szivattalással elkülönítjük. Etanoltól való

átkristályosítás után 350 g terméket kapunk, amelynek az olvadáspontja 123-124 °C.

c) 40,8 g benzilidén-acetecetsav-metilésztert és 54,2 g izoszorbid-2-acetát-5-(3-amino)-krotonátot 8 órán át forralunk visszafolyató hűtő alkalmazásával 200 ml etanolban. Lehűlés után a kivált anyagot (42 g) leszivatjuk és etanolból átkristályosítjuk, így az egyik izomert, a (+)-5-(1,4-dihidro-2,6-dimetil-3-metoxi-karbonil-4-fenil-5-piridil-karbonil)-izoszorbid-2-acetátot kapjuk; olvadáspont: 189-190 °C, $[\alpha]_D^{20} = +45,37^\circ$ ($c = 1,047$, etanol).

A másik izomert, a (-)-5-(1,4-dihidro-2,6-dimetil-3-metoxi-karbonil-4-fenil-5-piridil-karbonil)-izoszorbid-2-acetátot betöményítéssel nyerjük ki az anyalúgokból és etanolból átkristályosítjuk. Olvadáspont: 183-184 °C, $[\alpha]_D^{20} = -52,87^\circ$ ($c = 1,012$, etanol).

2. példa

2-[1,4-Dihidro-2,6-dimetil-3-(2-metoxi-etoxi-karbonil)-4-(3-nitro-fenil)-5-piridil-karbonil]-izoszorbid-5-nitrát

a) Izoszorbid-5-nitrát-2-acetoacetát

362 g izoszorbid-5-nitráthoz és 2 ml trietil-aminhoz 80 °C-on, keverés közben, csepmentként hozzáadunk 155 ml diketént, és az elegyet egy órán át ezen a hőmérsékleten tartjuk. A keletkező reakcióterméket olaj alakjában nyerjük ki és tisztítás nélkül felhasználjuk a következő lépéshez.

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

Az a) lépésben kapott nyerste-terméket az 1.b) példában leírt módon ammóniával reagáltatjuk. 375 g reakcióterméket kapunk, amely etanolból átkristályosítva 96,5-98,5 °C-on olvad.

c) 15,1 g 3-nitro-benzaldehidet, 16,0 g acetecetsav-(2-metoxi-etil)-észtert és 27,4 g izoszorbid-5-nitrát-2-(3-amino)-krotonátot 16 órán át forralunk visszafolyató hűtő alkalmazásával 300 ml etanolban. A keletkező csapadékot lehűlés után leszivatjuk és etanolból átkristályosítjuk. 17,6 g (+)-2-[1,4-dihidro-2,6-dimetil-3-(2-metoxi-etoxi-karbonil)-4-(3-nitro-fenil)-5-piridil-karbonil]-izoszorbid-5-nitrátot kapunk; olvadáspont: 201 °C, $[\alpha]_D^{20} = +113,2^\circ$ ($c = 0,349$, aceton). A másik izomert az anyalúgok betöményítésével nyerjük ki és izopropanolból átkristályosítjuk, így 11,5 g (-)-2-[1,4-dihidro-2,6-dimetil-3-(2-metoxi-etoxi-karbonil)-4-(3-nitro-fenil)-5-piridil-karbonil]-izoszorbid-5-nitrátot kapunk; olvadáspont: 124 °C, $[\alpha]_D^{20} = +26,1^\circ$ ($c = 0,556$, aceton).

3. példa

5-[1,4-Dihidro-2,6-dimetil-3-metoxi-karbonil-4-(3-nitro-fenil)-5-piridil-karbonil]-izoszorbid-2-nitrát

a) Izoszorbid-2-nitrát-5-acetoacetát

Az 1.a) példában leírt módon járunk el, kiindulási anyagként izoszorbid-2-nitrátot és diketént alkalmazunk. Az olajszerű nyerste-terméket közvetlenül felhasználjuk a következő lépéshez.

b) 27,5 g izoszorbid-2-nitrát-5-acetoacetát, 15,1 g 3-nitro-benzaldehid és 11,5 g 3-amino-krotonsav-metilészter 100 ml etanollal készített oldatát 20 órán át forraljuk visszafolyató hűtő alkalmazásával. Ezután vákuumban betöményítjük, a maradékot éterrel összekeverjük és rövid ideig állni hagyjuk. A nehezebben oldódó izomer 21 g-ja kikristályosodik, ezt metanolból való átkristályosítással tisztítjuk. (+)-5-[1,4-Dihidro-2,6-dimetil-3-metoxi-karbonil-4-(3-nitro-fenil)-5-piridil-karbonil]-izoszorbid-2-nitrátot kapunk; olvadáspont: 182,5 °C (bomlás), $[\alpha]_D^{20} = +33,9^\circ$ ($c = 0,087$, etanol).

Az éteres anyalúgot betöményítjük és a maradékot toluolból való átkristályosítással tisztítjuk, így a másik izomert, a (-)-5-[1,4-dihidro-2,6-dimetil-3-metoxi-karbonil-4-(3-nitro-fenil)-5-piridil-karbonil]-izoszorbid-2-nitrátot kapjuk; olvadáspont: 160 °C, $[\alpha]_D^{20} = -51,4^\circ$ ($c = 0,292$, etanol).

4. példa

5-[1,4-Dihidro-2,6-dimetil-3-metoxi-karbonil-4-(4-ciano-fenil)-5-piridil-karbonil]-izoszorbid-2-nitrát

27,5 g izoszorbid-2-nitrát-5-acetoacetát (3.a) példa) 100 ml etanollal készített oldatába 3 g ammóniát vezetünk. Ezután az elegyet összekeverjük 22,9 g (4-ciano-benzilidén)-acetecetsav-metilészterrel és 20 órán át forraljuk visszafolyató hűtő alkalmazásával, kezdetben gyenge ammónia áramot vezetünk át az oldaton. Ezután az elegyet betöményítjük és a maradékot toluol/éter elegyben 1:1 arányban abszorbeáljuk, ennek során kristályosodás megy végbe. Az egyik izomert etanolból való átkristályosítással kapjuk meg. Olvadáspont: 172 °C (bomlás), $[\alpha]_D^{20} = +72,1^\circ$ ($c = 0,985$, aceton). Hozam: 22 g.

5. példa

5-(1,4-Dihidro-2,6-dimetil-3-metoxi-karbonil-4-fenil-5-piridil-karbonil)-izoszorbid

20 g (+)-5-(1,4-dihidro-2,6-dimetil-3-metoxi-karbonil-4-fenil-5-piridil-karbonil)-izo-

szorbid-2-acetátot, amelynek olvadáspontja 189-190 °C (1. példa) 100 ml metanolban szuszpendálunk és összekeverjük 1 ml 35%-os, metanolban szuszpendálunk és összekeverjük 1 ml 35%-os, metanolos nátrium-metilát-oldattal. Szobahőmérsékleten keverve tiszta oldat keletkezik, egy idő múlva csapadék válik le az oldatból. Ezt leszívjuk és etanolból átkristályosítjuk. 14 g (+)-5-(1,4-dihidro-2,6-dimetil-3-metoxo-karbonil-4-fenil-5-piridil-karbonil)-izoszorbidot kapunk; olvadáspont: 193 °C, $[\alpha]_D^{20} = +44,2^\circ$ (c = 1,209, etanol).

Ha kiindulási anyagként a balrafordító izomert, a (-)-5-(1,4-dihidro-2,6-dimetil-3-metoxi-karbonil-4-fenil-5-piridil-karbonil)-izoszorbid-2-acetátot használjuk, amelynek olvadáspontja 183-184 °C (1. példa), hasonlóképpen eljárva a (-)-5-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3-metoxi-karbonil-4-fenil-5-piridil-karbonil)-izoszorbidot kapjuk, amely 0,25 mol vízzel kristályosodik. Olvadáspont: 120-121 °C, $[\alpha]_D^{20} = -67,5^\circ$ (c = 1,015, etanol).

6. példa

5-[1,4-Dihidro-2,6-dimetil-3-metoxi-karbonil-4-(3-nitro-fenil)-5-piridil-karbonil]-izoszorbid

20 ml metanolban feloldunk 5,0 g (-)-5-(1,4-dihidro-2,6-dimetil-3-metoxi-karbonil-4-(3-nitro-fenil)-5-piridil-karbonil)-izoszorbid-2-acetátot (12. példa) és 0,5 g nátrium-hidroxidot és az elegyet egy ideig szobahőmérsékleten keverjük. A képződött csapadékot leszívjuk és átkristályosítjuk. 3,9 g (-)-5-(1,4-dihidro-2,6-dimetil-3-metoxi-karbonil-4-(3-nitro-fenil)-5-piridil-karbonil)-izoszorbidot kapunk. A vegyület 1 mol metanolal kristályosodik, ennek a formának az olvadáspontja 163 °C, $[\alpha]_D^{20} = -37,6^\circ$ (c = 1,077, etanol).

Hasonlóképpen eljárva állítjuk elő a másik izomert (+)-5-[1,4-dihidro-2,6-dimetil-3-metoxi-karbonil-4-(3-nitro-fenil)-5-piridil-karbonil]-izoszorbid-2-acetátból (12. példa); olvadáspont: 155 °C, $[\alpha]_D^{20} = +53,64^\circ$ (c = 0,811, etanol).

7. példa

5-[1,4-Dihidro-2,6-dimetil-3-metoxi-karbonil-4-(2-nitro-fenil)-5-piridil-karbonil]-izoszorbid-2-butirát

10 g (+)-5-[1,4-dihidro-2,6-dimetil-3-metoxi-karbonil-4-(2-nitro-fenil)-5-piridil-karbonil]-izoszorbidot (24. példa) 30 percen át keverünk 60 °C hőmérsékleten 10 g vajsavanhidriddel és 0,1 g 4-dimetil-amino-piridinnel. A reakcióelegyet 100 ml éterrel felhígítva kristályos csapadékot kapunk, amelyet leszív-

vatunk és etanolból átkristályosítunk. Hozam: 9,8 ; olvadáspont: 161-163 °C; $[\alpha]_D^{20} = +182,06^\circ$ (c = 1,125, acetone).

Kiindulási anyagként a balrafordító izomert használva (24. példa), a másik izomert kapjuk. Olvadáspont: 153-156 °C (toluol/éterből); $[\alpha]_D^{20} = +182,6^\circ$ (c = 1,125, acetone).

Kiindulási anyagként a balrafordító izomert használva (24. példa), a másik izomert kapjuk. Olvadáspont: 153-156 °C (toluol/éterből); $[\alpha]_D^{20} = -195,53^\circ$ (c = 1,097, acetone).

Az 1-7. példákban leírt módok egyikével állítjuk elő az alábbi vegyületeket.

8. példa

5-[1,4-Dihidro-2,6-dimetil-3-metoxi-karbonil-4-(2-nitro-fenil)-5-piridil-karbonil]-izoszorbid-2-nitrát

a) Izoszorbid-2-nitrát-5-acetoacetátból (3. példa) izoszorbid-2-nitrát-5-(3-amino)-krotonát állítunk elő; olvadáspont: 118 °C (etanolból).

b) Olvadáspont: 217-219 °C (bomlás) acetonitrilből való átkristályosítás után; $[\alpha]_D^{20} = +195,8^\circ$ (c = 0,036, etanol).

Olvadáspont: 79-81 °C (acetonitrilből való átkristályosítás után); $[\alpha]_D^{20} = -268,0^\circ$ (c = 0,25, etanol).

9. példa

2-[1,4-Dihidro-2,6-dimetil-3-metoxi-karbonil-4-(2-nitro-fenil)-5-piridil-karbonil]-izoszorbid-5-nitrát

Olvadáspont: 207 °C (bomlás) acetonitrilből való átkristályosítás után, $[\alpha]_D^{20} = -168,2^\circ$ (c = 0,217, etanol).

Olvadáspont: 186-187 °C (etanolból való átkristályosítás után); $[\alpha]_D^{20} = +162,6^\circ$ (c = 0,376, etanol).

10. példa

5-(1,4-Dihidro-2,6-dimetil-3-metoxi-karbonil-4-fenil-5-piridil-karbonil)-izoszorbid-2-nitrát

Olvadáspont: 188-189 °C (bomlás) etanolból való átkristályosítás után; $[\alpha]_D^{20} = +11,7^\circ$ (c = 0,256, etanol).

11. példa

2-(1,4-Dihidro-2,6-dimetil-3-metoxi-karbonil-4-fenil-5-piridil-karbonil)-izoszorbid-5-nitrát

Olvadáspont: 147-148 °C (toluolból való átkristályosítás után); $[\alpha]_D^{20} = +115,1^\circ$ (c = 0,364, etanol).

Olvadáspont: 146 °C (toluolból való átkristályosítás után); $[\alpha]_D^{20} = +66,96^\circ$ (c = 1,064, etanol).

12. példa

5-[1,4-Dihidro-2,6-dimetil-3-metoxi-karbonil-4-(3-nitro-fenil)-5-piridil-karbonil]-izoszorbid-2-acetát

Olvadáspont: 216-217 °C (etanolból való átkristályosítás után); $[\alpha]_D^{20} = +48,39^\circ$ (c = 0,248, etanol).

Olvadáspont: 94-97 °C (éterből való átkristályosítás után); $[\alpha]_D^{20} = -16,6^\circ$ (c = 0,965, etanol).

13. példa

5-[1,4-Dihidro-2,6-dimetil-3-metoxi-karbonil-4-(2-nitro-fenil)-5-piridil-karbonil]-izoszorbid-2-acetát

Olvadáspont: 212 °C (acetonitrilből való átkristályosítás után); $[\alpha]_D^{20} = +48,74^\circ$ (c = 0,658, aceton).

Olvadáspont: 205-207 °C (etanolból való átkristályosítás után); $[\alpha]_D^{20} = -157,8^\circ$ (c = 0,952, aceton).

14. példa

2-[1,4-Dihidro-2,6-dimetil-3-metoxi-karbonil-4-(3-nitro-fenil)-5-piridil-karbonil]-izoszorbid-5-nitrát

Izomerelegy: olvadáspont: 204 °C (bomlás) etanolból való átkristályosítás után; $[\alpha]_D^{20} = +74,0^\circ$ (c = 1,051, aceton).

15. példa

2-[1,4-Dihidro-2,6-dimetil-3-metoxi-karbonil-4-(3-nitro-fenil)-5-piridil-karbonil]-izoszorbid

a) Izoszorbid-2-(3-amino)-krotonát: olvadáspont: 140 °C (etanolból való átkristályosítás után).

b) Olvadáspont: 215 °C (etanolból való átkristályosítás után); $[\alpha]_D^{20} = +83,25^\circ$ (c = 1,003, aceton).

16. példa

2-[1,4-Dihidro-2,6-dimetil-3-butoxi-karbonil-4-(3-nitro-fenil)-5-piridil-karbonil]-izoszorbid-5-nitrát

Olvadáspont: 193-194 °C (etanolból való

átkristályosítás után); $[\alpha]_D^{20} = +34,6^\circ$ (c = 0,224, aceton).

5 Olvadáspont: 170-171 °C (metanolból való átkristályosítás után); $[\alpha]_D^{20} = 34,6^\circ$ (c = 0,224, aceton).

17. példa

2-[1,4-Dihidro-2,6-dimetil-3-izopropoxi-karbonil-4-(3-nitro-fenil)-5-piridil-karbonil]-izoszorbid-5-nitrát

Izomerelegy: olvadáspont: 183-184 °C (bomlás) izopropanolból való átkristályosítás után; $[\alpha]_D^{20} = +119,5^\circ$ (c = 0,544, aceton).

18. példa

2-[1,4-Dihidro-2,6-dimetil-3-etoxi-karbonil-4-(3-nitro-fenil)-5-piridil-karbonil]-izoszorbid-5-nitrát

Izomerelegy: olvadáspont: 161 °C (etanolból való átkristályosítás után); $[\alpha]_D^{20} = +60,5^\circ$ (c = 0,991, aceton).

19. példa

2-[1,4-Dihidro-2,6-dimetil-3-alliloxi-karbonil-4-(3-nitro-fenil)-5-piridil-karbonil]-izoszorbid-5-nitrát

Izomerelegy: olvadáspont: 144 °C (etanolból való átkristályosítás után); $[\alpha]_D^{20} = +70,8^\circ$ (c = 1,024, aceton).

20. példa

2-[1,4-Dihidro-2,6-dimetil-3-izobutoxi-karbonil-4-(3-nitro-fenil)-5-piridil-karbonil]-izoszorbid-5-nitrát

Izomerelegy: olvadáspont 173 °C (bomlás) etanolból való átkristályosítás után; $[\alpha]_D^{20} = +62,0^\circ$ (c = 1,016, aceton).

21. példa

2-[1,4-Dihidro-2,6-dimetil-3-(terc-butoxi-karbonil)-4-(3-nitro-fenil)-5-piridil-karbonil]-izoszorbid-5-nitrát

60 Olvadáspont: 192 °C (bomlás) metanolból való átkristályosítás után; $[\alpha]_D^{20} = +24,6^\circ$ (c = 1,035, aceton).

0,25 mol vízzel kristályosodva: olvadáspont: 122-123 °C (izopropanolból való átkristályosítás után); $[\alpha]_D^{20} = +110,2^\circ$ (c = 0,935, aceton).

22. példa

2-[1,4-Dihidro-2,6-dimetil-3-metoxi-karbo-
nil-4-(2-nitro-fenil)-5-piridil-karbonil]-
-izoszorbid

Olvadáspont: 192-194 °C (etanolból való
átkristályosítás után); $[\alpha]_D^{20} = +290,0^\circ$ (c =
= 1,006, aceton).

0,25 mol vízzel kristályosodva: olvadás-
pont: 172-177 °C (etanolból való átkristályo-
sodás után);
 $[\alpha]_D^{20} = -228,6^\circ$ (c = 1,111, aceton).

23. példa

2-[1,4-Dihidro-2,6-dimetil-3-metoxi-karbo-
nil-4-(2-nitro-fenil)-5-piridil-karbonil]-
-izoszorbid-5-acetát

a) Izoszorbid-5-acetát-2-(3-amino)-kroto-
nát

Izoszorbid-5-acetátból állítjuk elő az
olajszerű izoszorbid-5-acetát-2-acetoacetáton
keresztül, az 1. példában leírt módon. A ter-
mék viszkózus, olajszerű anyag, amelyet et-
ben a formában használunk fel a további re-
akcióhoz.

b) Olvadáspont: 198-200 °C (etanolból ve-
lő átkristályosítás után); $[\alpha]_D^{20} = +304,2^\circ$
(c = 1,005, aceton).

Olvadáspont: 146-149 °C (etanolból való
átkristályosítás után); $[\alpha]_D^{20} = -168,7^\circ$ (c =
= 0,990, etanol).

24. példa

5-[1,4-Dihidro-2,6-dimetil-3-metoxi-karbo-
nil-4-(2-nitro-fenil)-5-piridil-karbonil]-
-izoszorbid

a) Izoszorbid-5-(3-amino)-krotonát: olva-
dás pont: 138 °C (etanolból való átkristályosi-
tás után)

b) Olvadáspont: 235 °C (acetonitrilből ve-
lő átkristályosítás után); $[\alpha]_D^{20} = +209,9^\circ$
(c = 1,017, aceton),

Olvadáspont: 180 °C (etanolból való át-
kristályosítás után); $[\alpha]_D^{20} = -184,0^\circ$ (c =
= 0,954, etanol).

25. példa

2-[1,4-Dihidro-2,6-dimetil-3-metoxi-karbo-
nil-4-(3-nitro-fenil)-5-piridil-karbonil]-
-izoszorbid-5-acetát

Olvadáspont: 131-134 °C (toluol/éter-ből
való átkristályosítás után); $[\alpha]_D^{20} = +108,5^\circ$
(c = 0,968, etanol).

10

26. példa

2-[1,4-Dihidro-2,6-dimetil-3-metoxi-karbo-
nil-4-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-5-piridil-
-karbonil]-izoszorbid-5-nitrát

Olvadáspont: 189 °C (toluolból való át-
kristályosítás után); $[\alpha]_D^{20} = +124,6^\circ$ (c =
= 1,011, aceton).

Olvadáspont: 154-156 °C (etanol/éter-ből
való átkristályosítás után) $[\alpha]_D^{20} = +41,8^\circ$
(c = 0,98, aceton).

15

27. példa

5-[1,4-Dihidro-2,6-dimetil-3-metoxi-karbo-
nil-4-(4-fluor-fenil)-5-piridil-karbonil]-
-izoszorbid-2-nitrát

20

Olvadáspont: 167 °C (etanolból való át-
kristályosítás után); $[\alpha]_D^{20} = +30,7^\circ$ (c =
= 0,936, etanol).

25

28. példa

2-[1,4-Dihidro-2,6-dimetil-3-metoxi-karbo-
nil-4-(4-fluor-fenil)-5-piridil-karbonil]-
-izoszorbid-5-nitrát

30

1 mol etanollal kristályosodva: olvadás-
pont: 108-110 °C (etanolból való átkristályo-
sítás után);

35 $[\alpha]_D^{20} = +114,6^\circ$ (c = 1,065, aceton).

29. példa

2-[1,4-Dihidro-2,6-dimetil-3-metoxi-kar-
bonil-4-(2-metoxi-fenil)-5-piridil-karbo-
nil]-izoszorbid-5-nitrát

40

Olvadáspont: 169 °C (etanolból való át-
45 kristályosítás után); $[\alpha]_D^{20} = +136,7^\circ$ (c =
= 1,035, aceton).

50

30. példa

2-[1,4-Dihidro-2,6-dimetil-3-metoxi-karbo-
nil-4-(ciano-fenil)-5-piridil-karbonil]-izo-
szorbid-5-nitrát

55

Olvadáspont: 140 °C (bomlás) metanolból
való átkristályosítás után; $[\alpha]_D^{20} = +134,4^\circ$
(c = 1,019, aceton).

60

Olvadáspont: 110 °C (metanolból való át-
kristályosítás után); $[\alpha]_D^{20} = +22,1^\circ$ (c =
= 0,997, aceton).

65

31. példa

2-[1,4-Dihidro-2,6-dimetil-3-metoxi-karbonil-4-(3-trifluor-metil-fenil)-5-piridil-karbonil]-izoszorbid-5-nitrát

Izomerelegy: Olvadáspont: 171-172 °C (metanolból való átkristályosítás után); $[\alpha]_D^{20} = +73,9^\circ$ (c = +73,9° (c = 1,055, acetone).

32. példa

5-[1,4-Dihidro-2,6-dimetil-3-metoxi-karbonil-4-(3-trifluor-metil-fenil)-5-piridil-karbonil]-izoszorbid-2-nitrát

Olvadáspont: 178-179 °C (metanolból való átkristályosítás után); $[\alpha]_D^{20} = 56,0^\circ$ (c = 1,00, acetone).

33. példa

2-[1,4-Dihidro-2,6-dimetil-3-(3-etoxi-propoxi-karbonil)-4-(3-nitro-fenil)-5-piridil-karbonil]-izoszorbid-5-nitrát

0,5 mol vízzel kristályosodva: olvadás-pont: 127 °C (etanolból való átkristályosítás után); $[\alpha]_D^{20} = +37,7^\circ$ (c = 1,100, acetone).

34. példa

5-[1,4-Dihidro-2,6-dimetil-3-metoxi-karbonil-4-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-5-piridil-karbonil]-izoszorbid-2-nitrát

Olvadáspont: 169-171 °C (etanolból való átkristályosítás után); $[\alpha]_D^{20} = +55,7^\circ$ (c = 1,014, acetone).

35. példa

2-[1,4-Dihidro-3-etoxi-karbonil-2-etil-6-metil-4-(3-nitro-fenil)-5-piridil-karbonil]-izoszorbid-5-nitrát

Olvadáspont: 147 °C (etanolból való átkristályosítás után); $[\alpha]_D^{20} = +24,42^\circ$ (c = 0,819, acetone).

36. példa

5-[1,4-Dihidro-2,6-dimetil-3-metoxi-karbonil-4-(3-nitro-fenil)-5-piridil-karbonil]-izomannid-2-acetát

a) Izomannid-2-acetát-5-acetoacetát

Az 1.a) példában leírt módon járunk el, kiindulási anyagként izomannid-2-acetátot és diketént használunk.

Az olajszerű nyersterméket közvetlenül felhasználjuk a további reakcióhoz.

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

5

Az a) lépésben kapott nyersterméket az 1.b) példában leírt módon ammóniával reagáltatjuk. Olvadáspont: 120 °C (etanolból való átkristályosítás után).

10

c) Izomerelegy: olvadáspont: 184-185 °C (metanolból való átkristályosítás után); $[\alpha]_D^{20} = +118^\circ$ (c = 1,018, acetone).

15

37. példa

5-[1,4-Dihidro-2,6-dimetil-3-metoxi-karbonil-4-(3-nitro-fenil)-5-piridil-karbonil]-izomannid

20

Izomerelegy: olvadáspont: 141 °C (izopropanolból való átkristályosítás után); $[\alpha]_D^{20} = +90,4^\circ$ (c = 1,001, acetone).

25

38. példa

5-[1,4-Dihidro-2,6-dimetil-3-metoxi-karbonil-4-(3-nitro-fenil)-5-piridil-karbonil]-izomannid-2-nitrát

30

a) Izomannid-5-acetoacetát-2-nitrát

35

Az 1.a) példában leírt módon járunk el, kiindulási anyagként izomannid-2-nitrátot és diketént alkalmazunk.

Az olajszerű nyersterméket közvetlenül felhasználjuk a következő lépéshez.

40

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

45

Az a) lépésben kapott nyersterméket az 1.b) példában leírt módon ammóniával reagáltatjuk. Olvadáspont: 95-96 °C (izopropanolból való átkristályosítás után).

50

c) Olvadáspont: 176 °C (etanolból való átkristályosítás után); $[\alpha]_D^{20} = +95,4^\circ$ (c = 1,074, acetone).

55

Olvadáspont: 153 °C (metanolból való átkristályosítás után); $[\alpha]_D^{20} = +176,2^\circ$ (c = 1,106, acetone).

55

39. példa

5-[1,4-Dihidro-2,6-dimetil-3-metoxi-karbonil-4-(3-nitro-fenil)-5-piridil-karbonil]-izoidid-2-acetát

60

a) Izoidid-2-acetát-5-acetoacetát

65

Az 1.a) példában leírt módon járunk el, kiindulási anyagként izoidid-2-acetátot és diketént alkalmazunk.

Az olajszerű nyersterméket közvetlenül

felhasználjuk a további reakcióhoz.

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

Az a) lépésben kapott nyerste-terméket az 5
1.b) példában leírt módon ammóniával reagál-
tatjuk. olvadáspont: 115-116 °C (etanolból
való átkristályosítás után).

c) Izomereleg: olvadáspont: 150 °C
(80 °C körül szinterelődik) etil-acetát/pet- 10
roléter elegyből való átkristályosítás után;
[α]_D²⁰ = +154,4° (c = 1,017, aceton).

40. példa

5-[1,4-Dihidro-2,6-dimetil-3-metoxi-karbo-
nil-4-(3-nitro-fenil)-5-piridil-karbonil]-
-izoidid

Izomereleg: olvadáspont: 150 °C (80 °C
körül szinterelődik) etil-acetát/petroléter
elegyből való átkristályosítás után; [α]_D²⁰ =
+46,4° (c = 0,991, aceton).

41. példa

5-[1,4-Dihidro-2,6-dimetil-3-metoxi-karbo-
nil-4-(3-nitro-fenil)-5-piridil-karbonil]-
-izoszorbid-2-butirát

Olvadáspont: 109-111 °C (éterből való át-
kristályosítás után); [α]_D²⁰ = +54,26° (c =
= 1,069, aceton).

42. példa

5-[1,4-Dihidro-2,6-dimetil-3-metoxi-karbo- 40
nil-4-(3-nitro-fenil)-5-piridil-karbonil]-
-izoszorbid-2-nikotinát

0,5 mol vízzel kristályosodva: olvadás- 45
pont: 224-225 °C (diklór-metán/éter-ből való
átkristályosítás után);
[α]_D²⁰ = +21,77° (c = 0,643, aceton).

Olvadáspont: 215 °C (metanolból való át-
kristályosítás után); [α]_D²⁰ = -22,9° (c =
= 1,109, aceton).

43. példa

5-[1,4-Dihidro-2,6-dimetil-3-metoxi-karbo- 55
nil-4-(2-klór-fenil)-5-piridil-karbonil]-
-izoszorbid-2-nitrát

Olvadáspont: 193 °C (metanolból való át-
kristályosítás után); [α]_D²⁰ = +130,0° (c =
= 0,769, aceton).

44. példa

5-[1,4-Dihidro-2,6-dimetil-3-metoxi-karbo-
nil-4-(2-metil-fenil)-5-piridil-karbonil]-
-izoszorbid-2-nitrát

Olvadáspont: 194-195 °C (bomlás) meta-
nolból való átkristályosítás után; [α]_D²⁰ =
= +146,0° (c = 1,011, aceton).

45. példa

2-[1,4-Dihidro-2,6-dimetil-3-metoxi-karbo-
nil-4-(2-metil-fenil)-5-piridil-karbonil]-
-izoszorbid-5-nitrát

Olvadáspont: 193 °C (bomlás) metanolból
való átkristályosítás után; [α]_D²⁰ = +242,7°
(c = 1,026, aceton).

46. példa

2-[1,4-Dihidro-2,6-dimetil-3-metoxi-karbo- 25
nil-4-(3-bróm-fenil)-5-piridil-karbonil]-
-izoszorbid-5-nitrát

Izomereleg: olvadáspont: 170 °C (meta-
nolból való átkristályosítás után); [α]_D²⁰ =
= +232,8° (c = 0,638, aceton).

47. példa

5-[1,4-Dihidro-2,6-dimetil-3-metoxi-karbo-
nil-4-(3-bróm-fenil)-5-piridil-karbonil]-
-izoszorbid-2-nitrát

Olvadáspont: 190 °C (etanolból való át-
kristályosítás után); [α]_D²⁰ = +147,1° (c =
= 0,904, aceton).

48. példa

2-[1,4-Dihidro-2,6-dimetil-3-(2-ciano-et-
oxil)-karbonil-4-(3-nitro-fenil)-5-piridil-
-karbonil]-izoszorbid-5-nitrát

Olvadáspont: 208°C (bomlás) acetonitrilből
való átkristályosítás után; [α]_D²⁰ = +155,4°
(c = 1,094, aceton).

49. példa

5-[1,4-Dihidro-2,6-dimetil-3-metoxi-kar-
bonil-4-(3-nitro-fenil)-5-piridil-karbonil]-
-izoidid-2-nitrát

a) Izoidid-5-acetoacetát-2-nitrát

Az 1.a) példában leírt módon járunk el,

kiindulási anyagként izoidid-2-nitrátot és di-
ketént használunk.

Az olajszerű nyerstermékét közvetlenül
felhasználhatjuk a következő reakcióhoz.

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

Az a) lépésben kapott nyerstermékét az
1. b) példában leírt módon ammóniával reagál-
tatjuk és az olajszerű nyerstermékét szilika-
géllel töltött oszlop segítségével tisztítjuk.

Olvadáspont: 149 °C (dietyl-éterből való
átkristályosítás után); $[\alpha]_D^{20} = +8,93^\circ$ (c =
= 0,504, acetone).

Olvadáspont: 141-142 °C (dietyl-éterből
való átkristályosítás után); $[\alpha]_D^{20} = +115,66^\circ$
(c = 0,582, acetone).

50. példa

5-[1,4-Dihidro-2,6-dimetil-3-metoxi-karbo-
nil-4-(4-dimetil-amino-fenil)-5-piridil-karbo-
nil]-izoszorbid-2-nitrát

Olvadáspont: 138 °C (metanolból való át-
kristályosítás után); $[\alpha]_D^{20} = +60,2^\circ$ (c =
= 0,947, acetone).

A termékből oxálsavval oxalát-sót állítunk
elő, így 5-[1,4-dihidro-2,6-dimetil-3-metoxi-
-karbonil-4-(4-dimetil-amino-fenil)-5-piridil-
-karbonil]-izoszorbid-2-nitrát-oxalátot kap-
tunk. Olvadáspont: 84-87 °C (bomlás) vízből
való átkristályosítás után; R_r: 0,34 (eluáló-
szer: dietyl-éter); $[\alpha]_D^{20} = +39,0$ (c = 1, ace-
ton).

51. példa

2-[1,4-Dihidro-2,6-dimetil-3-metoxi-karbo-
nil-4-(2-klór-fenil)-5-piridil-karbonil]-
-izoszorbid-5-nitrát

Izomerelegy: olvadáspont: 154-157 °C
(metanol/víz elegyből való átkristályosítás
után); $[\alpha]_D^{20} = +159,7^\circ$ (c = 1,021 acetone).

52. példa

5-[1,4-Dihidro-2,6-dimetil-3-metoxi-karbo-
nil-4-(2,4-diklór-fenil)-5-piridil-karbonil]-
-izoszorbid-2-nitrát

Olvadáspont: 199-202 °C (bomlás) meta-
nolból való átkristályosítás után;
 $[\alpha]_D^{20} = +131,9^\circ$ (c = 0,989, acetone).

53. példa

2-[1,4-Dihidro-2,6-dimetil-3-metoxi-karbo-
nil-4-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5-piridil-kar-
bonil]-izoszorbid-5-nitrát

Olvadáspont: 187-188 °C (metanolból való
átkristályosítás után); $[\alpha]_D^{20} = 127,14^\circ$ (c =
= 0,488, acetone).

54. példa

5-[1,4-Dihidro-2,6-dimetil-3-metoxi-karbo-
nil-4-(4-klór-3-nitro-fenil)-5-piridil-kar-
bonil]-izoszorbid-2-nitrát

Olvadáspont: 150 °C (etanolból való át-
kristályosítás után); $[\alpha]_D^{20} = +41,3^\circ$ (c =
= 0,878, acetone).

55. példa

2-[1,4-Dihidro-2,6-dimetil-3-metoxi-karbo-
nil-4-(4-klór-3-nitro-fenil)-5-piridil-
-karbonil]-izoszorbid-5-nitrát

Olvadáspont: 182 °C (metanolból való át-
kristályosítás után); $[\alpha]_D^{20} = +100,18^\circ$ (0,544,
acetone).

Olvadáspont: 154 °C (metanolból való át-
kristályosítás után); $[\alpha]_D^{20} = +12,25^\circ$ (c =
= 0,408, acetone).

56. példa

5-[1,4-Dihidro-2,6-dimetil-3-(2-metoxi-et-
oxi-karbonil)-4-(3-nitro-fenil)-5-piridil-
-karbonil]-izoszorbid

Olvadáspont: 213 °C (etanolból való át-
kristályosítás után); $[\alpha]_D^{20} = -32,1^\circ$ (c =
= 0,862, acetone).

57. példa

5-[1,4-Dihidro-2,6-dimetil-3-(izopropoxi-
-karbonil)-4-(3-nitro-fenil)-5-piridil-kar-
bonil]-izoszorbid

Olvadáspont: 152-153 °C (izopropanol/di-
izopropiléter elegyből való átkristályosítás
után); $[\alpha]_D^{20} = +59,2^\circ$ (c = 0,972, acetone).

58. példa

5-[1,4-Dihidro-2,6-dimetil-3-etoxi-karbonil-4-(3-nitro-fenil)-5-piridil-karbonil]-izoszorbid

Olvadáspont: 164 °C (etanolból való átkristályosítás után); $[\alpha]_D^{20} = +55,72^\circ$ (c = 1,041, aceton).

59. példa

5-[1,4-Dihidro-2,6-dimetil-3-(2-ciano-etoxi)-karbonil-4-(3-nitro-fenil)-5-piridil-karbonil]-izoszorbid-2-acetát

Olvadáspont: 194 °C (etil-acetátból való átkristályosítás után); $[\alpha]_D^{20} = -8,15^\circ$ (c = 0,982, aceton).

Olvadáspont: 184 °C (etanolból való átkristályosítás után); $[\alpha]_D^{20} = +31,75^\circ$ (c = 0,992, aceton).

60. példa

5-[1,4-Dihidro-2,6-dimetil-3-(2-ciano-etoxi)-karbonil-4-(3-nitro-fenil)-5-piridil-karbonil]-izoszorbid

Olvadáspont: 241 °C (acetonitrilből való átkristályosítás után); $[\alpha]_D^{20} = -11,96^\circ$ (c = 1,003, aceton).

Olvadáspont: 181 °C (etil-acetátból való átkristályosítás után); $[\alpha]_D^{20} = +6,97^\circ$ (c = 1,076, aceton).

61. példa

5-[1,4-Dihidro-2,6-dimetil-3-metoxi-karbonil-4-(2,3-diklór-fenil)-5-piridil-karbonil]-izoszorbid-2-acetát

Olvadáspont: 219-222 °C (toluolból való átkristályosítás után); $[\alpha]_D^{25} = +29,3^\circ$ (c = 1,03, aceton).

Olvadáspont: 187-190 °C (toluolból való átkristályosítás után); $[\alpha]_D^{25} = -65,3^\circ$ (c = 1,17, aceton).

62. példa

5-[1,4-Dihidro-2,6-dimetil-3-metoxi-karbonil-4-(2,3-diklór-fenil)-5-piridil-karbonil]-izoszorbid

Olvadáspont: 183-185 °C (etil-acetátból való átkristályosítás után); $[\alpha]_D^{25} = +29,3^\circ$ (c = 1,04, aceton)

Olvadáspont: 150 °C (hab); $[\alpha]_D^{25} = -31,2^\circ$ (c = 1,06, aceton)

63. példa

5-[1,4-Dihidro-2,6-dimetil-3-metoxi-karbonil-4-(2-klór-3-trifluor-metil-fenil)-5-piridil-karbonil]-izoszorbid-2-acetát

Olvadáspont: 220-222 °C (toluolból való átkristályosítás után); $[\alpha]_D^{25} = +48,4^\circ$ (c = 1,01, aceton).

Olvadáspont: 192-194 °C (toluolból való átkristályosítás); $[\alpha]_D^{25} = -68,0^\circ$ (c = 0,99, aceton).

64. példa

5-[1,4-Dihidro-2,6-dimetil-3-metoxi-karbonil-4-(2-klór-3-trifluor-metil-fenil)-5-piridil-karbonil]-izoszorbid

Olvadáspont: 195-196 °C (toluolból való átkristályosítás után); $[\alpha]_D^{25} = +45,9^\circ$ (c = 1,26, aceton).

Olvadáspont: 177-182 °C (toluolból való átkristályosítás után); $[\alpha]_D^{25} = -63,5^\circ$ (c = 1,06, aceton).

A találmány szerinti eljárással előállítható (1) általános képletű vegyületek farmakológiai hatásait az alábbi kísérletekkel szemléltetjük.

1. Izolált kutyakoszorúserdarabokon végzett kísérletek

16-25 kg tömegű, him és nőstény korcs kutyákat pentobarbital túladagolással elpusztítottunk, kivéztettünk és bal koszorúserűket kiperaráltuk. Az artériákat 20x2 mm-es, spirálalakú csikokra vágtuk. Az érszegmeneket standard tyrode-oldatban szuszpendálunk, folyamatos gázbevezetés közben. Az ér-csikok terhelése 1 g volt. Az izomfeszültséget izotóniásan regisztráltuk. Először az összes preparátumot 2 órán át a standard oldatban tartottuk. Ezután káliumban gazdag oldattal (150 mmol/liter) tartós kontroll összehúzódást váltottunk ki. A második kontroll összehúzódást váltottunk ki. A második kontroll összehúzódás kiváltása után 30 perces időközökben halmozva adtuk a szervfürdőhöz a vizsgálandó anyagokat. Az eredmények és EC₅₀-értékek statisztikus kiszámítását lineáris regressziós analízissal végeztük. ezután a fürdőhöz különböző koncentrációkban kalcium-kloridot adtunk, hogy megszüntessük az egyes anyagok által indukált elernyedést.

2. T-Hullám növekedés vizsgálata patkányok EKG-ján intravénás Lypressin-bolus injekció beadása után

A kísérleteket 140-160 g tömegű, him Sprague-Dawley patkányokon végeztük, amelyeket pentobarbitállal (40 mg/kg i.v.) narkotizáltunk. A Lypressint 0,5 NE/kg dózisban vizsgáltuk 2 perccel a vizsgálandó anyagok

intraduodenális beadása előtt. Az EKG-t folyamatosan regisztráltuk, a regisztrálást a Lypressin injekció beadása előtt kezdtük és a beadás után 25 másodpercig folytattuk. A kontroll állatok ugyanolyan módon és időben enterálisan 0,1 ml/100 g 1%-os karboxi-metil-cellulóz-oldatot kaptak. Anyagonként, dózisonként és időpontoként 10-10 állatot vizsgáltunk. Meghatároztuk a vizsgálandó vegyületeknek azt a dózist, amelynek az esetében a T-hullám növekedésének amplitudója 50%-kal csökkenthető volt.

3. Vérnyomásvizsgálatok narkotizált házi-nyulakon

A kísérleteket 2,5-3,5 kg tömegű házi-nyulakon végeztük, amelyeket pentobarbitállal (60 mg/kg i.v.) narkotizáltunk. A vérnyomást az A. abdominalisban elhelyezett katéteren át regisztráltuk. Alvadásgátlásra 500 NE/kg heparin-Promonta készítményt használtunk. A vizsgálandó anyagokat doude-nálisan adagoltuk 1%-os karboxi-metil-cellulóz-oldatban.

4. Vérnyomásvizsgálatok ébren levő kutyákon

A pentobarbitállal narkotizált állatok A.femoralisan keresztül polietilén-katétert vezettünk az A. abdominalisba. A katéter másik végét az állatok nyakánál vezettük ki és rögzítettük. Ezután a katétert megtöltöttük steril, fiziológiás konyhasóoldattal, amely ml-enként 400 NE heparin- és a kísérletek előtt és után steril konyhasóoldattal, amely ml-enként 400 NE heparin-Promonta készítményt tartalmazott. A katétert 3 naponként és a kísérletek előtt és után steril konyhasóoldattal és heparinnal kiöblítettük. A vizsgálandó anyagokat zselatin kapszulákban adtuk be orálisan. Az anyagok vizsgálatát 7 nappal a katéter behelyezése után kezdtük el. Meghatároztuk az artériás átlagnyomást és a szívfrekvenciát. Dózisonként és anyagonként 5-5 darab, 14-25 kg-os állatot vizsgáltunk. A vérnyomást és a szívfrekvenciát 8 órán át folyamatosan regisztráltuk az ébren levő állatokon.

5. Kardiovaszkuláris vizsgálatok narkotizált kutyákon

A kísérletekhez $10,6 \pm 0,04$ kg tömegű kutyákat használtunk. Az állatokat 20 mg Combelenel i.m. előkezeltük, a narkózist pentobarbitál bolusinjekcióval (15 mg/kg i.v.) váltottuk ki és a narkotizálószer infúzió alakjában folyamatosan adagoltuk 5 mg/kg/óra mennyiségben. A bal szívkamrába Millar-típusú katétert és a jobb femoralis artériába polietilén-katétert vezettünk a nyomás regisztrálása céljából. Az EKG-t tüelektrodákkal EKA-pulzuson keresztül jegyeztük

fel, amely lehetővé tette, hogy egyidejűleg feljegyezzük a szívfrekvenciát is. Folyamatosan mértük az alábbi paramétereket: balkamrai szisztolés legmagasabb nyomás (LVSP), balkamrai maximális nyomásemelkedés-sebesség (LVdp/dt), artériás átlagnyomás (MAP), szívfrekvencia (HR). Anyagonként 4 kutyát használtunk. Injektálás időtartama: 10 másodperc, a véralvadást 500 NE/kg heparin-Promonta készítmény i.v. adagolásával akadályoztuk meg.

6. Vérnyomásvizsgálatok narkotizált, spontán hipertóniás patkányokon (SHR)

A kísérleteket 17-hetes, 350-400 g tömegű, him SHR-patkányokon végeztük, amelyeket pentobarbitállal (40 mg/kg i.p.) narkotizáltunk. A vérnyomást egy, az A. abdominalisba helyezett katéteren át regisztráltuk. Az alvadásgátlást 500 NE/kg heparin-Promonta i.v. adagolásával végeztük. A vizsgálandó anyagokat 1%-os karboxi-metil-cellulóz-oldattal való kezelés és 6-órás vizsgálandó anyag beadagolás után mérhető átlagos artériás nyomást.

7. Vérnyomásvizsgálatok ébren levő, renális-hipertóniás korcs kutyákon

A kísérletet 3, 25-30 kg tömegű, him korcs kutyákon végeztük. A renális hipertóniát a bal veseartéria 70%-os beszűkítésével és a jobb vese eltávolításával hoztuk létre.

A diasztolés vérnyomást és a szívfrekvenciát folyamatosan, közvetlenül mértük állandó katéterrel, amelyet előzőleg az A. circumflexa iliaca át bevezettünk az aortába és elláttunk egy Statham-vérnyomásregisztrálóval. A kísérlet megkezdése előtt mindhárom állat diasztolés vérnyomása 13 mbar fölötti volt. A megnövekedett vérnyomás legalább 4 héttel a kísérletek megkezdése előtt kimutatható volt. Az anyagokat orálisan adtuk be zselatinkapszulában. A diasztolés vérnyomást és szívfrekvenciát 8, illetve 24 órával a beadagolás előtt és után feljegyeztük és kiértékeljük.

8. Az anyagok spontán hipertóniás, ébren levő patkányok (SHR) szisztolés vérnyomására gyakorolt hatása orális beadás után

Az SHR patkányok szisztolés vérnyomását az állatok faroktővénel mértük az anyagok orális beadása előtt és különböző időpontokban a beadás után. Röviddel a kísérlet megkezdése előtt az állatokat az acéltrecekből a ketrechez erősítettük és meleg műanyag-tartóban 34 °C hőmérsékleten tartottuk. A kísérleteket csak akkor végeztük el, ha az állatok szisztolés vérnyomása legalább 240 mbar volt.

Egy másik kísérletsorozatban a 24. példában szereplő anyag vérnyomásra és szívfrekvenciára gyakorolt tartós hatását vizsgáltuk 26 napon át, az anyagot naponta két-

szer adtuk be orálisan (9⁰⁰ és 15⁰⁰ órakor), a mérést 3 órával a 9 órás beadás után végeztük. Az első két héten a patkányoknak 2x10 mg/kg mennyiségben, a következő két héten 2x30 mg/kg mennyiségben adtuk be a 24. példa szerinti vegyületet gyomorszájában át 1%-os karboxi-metil-cellulóz-oldatban, a kontroll állatok naponta kétszer 1%-os karboxi-metil-cellulóz-oldatot kaptak orálisan. A kísérleti csoportok 8-8 állatból álltak.

9. Akut toxicitás egéren és patkányon

A kísérletekhez 110-130 g tömegű, him és nőstény Sprague-Dawley patkányokat, és 22-25 g tömegű NMRI-egereket használtunk. Dózisonként 10 állatot használtunk, az anyagot i.p. és p.o. adtuk be 1%-os karboxi-metil-cellulóz-szuszpenzió alakjában. A megfigyelési idő 14 nap volt. Az LD₅₀-értéket Litchfield és Wilcoxon módszerével számítottuk ki.

Az alábbi I. táblázatban az anyagoknak az izolált kutya koszorúsérre gyakorolt spazmolitikus hatását mutatjuk be. Az összehasonlító anyagként szolgáló Nifedipin tízszer erősebb volt, mint a 24. példa szerinti vegyület. A fürdőhöz extra kalciumot adva csökkent a két anyag relaxáló hatása.

A dózistól függően narkotizált patkányokon mindkét anyag profilaktikus intraduodenális beadás után visszaszorította a Lypressinnel indukált koszorúsér görcsöt. A 24. példa szerinti vegyület meglepő módon valamivel erősebb hatású volt, mint a Nifedipin (II. táblázat).

A III. táblázatból kitűnik, hogy narkotizált házinyulakon ugyanolyan erős átlagos vérnyomáscsökkenéshez i.d. beadás után a 24. példa szerinti anyagból négyszer kisebb mennyiségre volt szükség, mint a Nifedipinből. Az első anyag hatása kissé hosszabb ideig is tartott.

A IV. táblázat azt mutatja, hogy normális vérnyomású, ébren levő kutyákon négyszer kisebb mennyiségű, orálisan beadott 24. példa szerinti vegyület erősebben és lényegesen hosszabb ideig csökkentette az artériás átlagnyomást (MAP) és a szívfrekvenciát, mint a Nifedipin.

A két anyag narkotizált kutyákra gyakorolt kardiovaszkuláris hatását az V. táblázatban foglaljuk össze. A 24. példa szerinti vegyület ebben a kísérletben is négyszer erősebb volt és hatása hosszabb időn át tartott, mint a Nifedipiné. Genetikusan hipertóniás, ébren levő patkányokon intraduodenális beadás után mindkét anyag 6 óránál hosszabb ideig jelentősen csökkentette az artériás átlagnyomást (VI. táblázat). Azonos hatású anyagmennyiség beadása után Nifedipin esetében megfigyelhető volt, hogy az artériás nyomás a kiindulási értékre igyekezett visz-

szállni, a 24. példa szerinti vegyület esetében nem. A három renálisan hipertenzív kutyán a 24. példa szerinti vegyület 0,125 mg/kg mennyiségben orálisan beadva 3-5 óra múlva a diasztolés vérnyomást legfeljebb 23 mbar-ral csökkentette, ezt 1,5 órával az anyag beadása után egy legfeljebb 38 verés/perc-es szívfrekvenciacsökkenés kísérte. 7 óra múlva mindkét paraméter elérte a kiindulási értéket.

A 24. példa szerinti vegyület 0,5 mg/kg p.o. adagja 2,5 órával a beadás után 73 mbar-ral csökkentette a diasztolés vérnyomást, 2 órával a beadás után a szívfrekvencia legfeljebb 99 verés/perc-re emelkedett. 8 órával a beadás után szignifikánsan csökkent a diasztolés vérnyomáscsökkenés és a szívfrekvencia emelkedés, 24 órával a beadás után a diasztolés vérnyomás nem érte el teljesen a kiindulási értéket.

0,25 órával az orális beadás után 0,1 mg/kg Nifedipin legfeljebb 18 mbar-ral csökkentette a diasztolés vérnyomást, a reflex tachycardia 0,5 óra múlva 56 verés/perccel emelkedett, mindkét paraméter 3 órával a beadás után visszatért a kiindulási értékre.

Renális hipertóniás kutyákon a diasztolés vérnyomás 0,250 mg/kg p.o. Nifedipin hatására 0,5-2 órával a beadás után 32-35 bar-ral csökkent - és 0,5 órával a beadás után a reflex tachycardia 101 verés/perc-re emelkedett. A szívfrekvencia 2 órán át emelkedett, a diasztolés vérnyomás 7 órával az anyag beadása után visszatért a kiindulási értékre. Renálisan hipertóniás kutyákon a 24. példa szerinti anyag mindkét dózisban hosszabb időn át volt hatásos, mint a Nifedipin, és a magasabb dózis sokkal hatásosabb volt, mint a Nifedipin.

Ébren levő, spontán hipertóniás patkányon mindkét anyag dózistól függően csökkentette a szisztolés vérnyomást (1. és 2. ábra). A 24. példa szerinti vegyület a maximális hatást 6-8 óra múlva fejtette ki, a vérnyomás csak 24 óra múlva tért vissza a kiindulási értékre (1. ábra).

Nifedipin orális beadása esetén a maximális hatás már korábban, 2-4 óra múlva fellépett, a nyomás a kiindulási értéket már 10 óra múlva elérte (2. ábra). Ez azt mutatja, hogy a Nifedipin rövidebb időn át hatásos, mint a 24. példa szerinti vegyület.

A 3. ábra ébren levő SHR-patkányokon 26 napon át a 24. példa szerinti vegyülettel végzett kísérlet eredményét mutatja. Mind 10 mg/kg p.o., mind 30 mg/kg p.o. beadása esetén minden mért időpontban csökkent a szisztolés vérnyomás.

A VII. táblázatban szereplő akut toxicitás adatok szerint egéren a Nifedipin orális beadás után körülbelül nyolcszor mérgezőbb, patkányon körülbelül négyszer mérgezőbb, mint a 24. példa szerinti vegyület.

I. táblázat

Hatóanyagkoncentráció	Elernyedés (%) Nifedipin	24. példa terméke
10 ⁻⁹	26 ± 4	4 ± 1
10 ⁻⁸	90 ± 4	24 ± 3
10 ⁻⁷	96 ± 4	84 ± 3
EC ₅₀ (M)	2.3 × 10 ⁻⁹	2.3 × 10 ⁻⁹

Extrakalcium koncentráció (mM)	Elernyedés visszatérése (%) [*]	24. példa terméke
8	14 ± 6	31 ± 3
16	24 ± 10	40 ± 2

Átlagértékek ± SEM

* az eredeti összehúzódás anyagok által kiváltott relatív elernyedésnek a visszatérése (K⁺ 150 mm)

II. táblázat

Hatóanyag	n	Dózis (mg/kg)	T-hullámnövekedés csökkenése %-ban - ED ₅₀	98%-os megbízhatósági halás (mg/kg)
Nifedipin	30	0.4-1.6	0.74	0.52-1.04
24. példa terméke	30	0.2-0.8	0.44	0.39-0.50

III. táblázat

Hatóanyag	n	Beadás-mód	Dózis (mg/kg i.d.)	Artériás átlagnyomás (mbar) $\bar{x} \pm SEM$	Változás (mbar) \bar{x}	Maximális halás (perc) $\bar{x} \pm SEM$	Hatástartam (perc) \bar{x}
Nifedipin	5	i.d.	4.0	116 ± 7 76 ± 8	-40**	19 ± 3	>90
	5	i.d.	8.0	138 ± 4 72 ± 3	-66***	90 ± 26	>90
24. példa terméke	5	i.d.	0.5	110 ± 7 74 ± 4	-37**	118 ± 5	>300
	5	i.d.	2.0	126 ± 5 52 ± 4	-74***	106 ± 9	>300

Szignifikáns eltérés a kontrolltól p < 0,001***, p < 0,01**

IV. táblázat

Hatóanyag	n	Dózis (mg/kg)	Paraméter	0 órával	1 az	2 orális	4 beadás	6 után	8
Nifedipin	5	4.0	MAP (mbar)	141 ± 12	110 ± 14	115 ± 8	124 ± 11	128 ± 13	137 ± 11
			Változás (mbar)	-30*	-25*	-17	-13	-4	
			HR (verés/perc)	122 ± 11	192 ± 20	192 ± 20	124 ± 16	99 ± 12	104 ± 19
			Változás (verés/perc)	+70*	+70*	+33	-23	-18	
24. példa terméke	5	1.0	MAP (mbar)	186 ± 8	130 ± 14	114 ± 9	105 ± 5	113 ± 9	120 ± 8
			Változás (mbar)	-56**	-72**	-84**	-72**	-66**	
			HR (verés/perc)	125 ± 19	174 ± 12	194 ± 5	175 ± 10	150 ± 6	131 ± 10
			Változás (verés/perc)	-59**	-69**	-50**	-25**	-6	

Szignifikáns eltérés a kontrolltól $p < 0,01^*$, $p < 0,05^*$

V. táblázat

Hatóanyag	n	Paraméter	Kiindulási érték x±SEM	Hatás x±SEM	Változás x±SEM	Maximális hatás(perc) x±SEM	Hatástartam (perc) x±SEM
Nifedipin 4 mg/kg	4	MAP (mbar)	133 ± 8	106 ± 7 ^{xx}	-26 ± 4	32 ± 10	181 ± 20
		HR (verés/perc)	154 ± 10	168 ± 12 ^x	+21 ± 2	49 ± 23	139 ± 26
		LVSP (mbar)	160 ± 12	138 ± 8 ^x	-23 ± 7	134 ± 23	300
		dp-dt _{max} (mbar/sec)	5260 ± 340	6248 ± 575 ^x	+988 ± 297	74 ± 15	154 ± 20
24. példa terméke	4	MAP (mbar)	134 ± 13	96 ± 15 ^{xxx}	-40 ± 2	161 ± 34	300
		HR (verés/perc)	152 ± 8	165 ± 9 ^x	+14 ± 4	85 ± 18	155 ± 41
		LVSP (mbar)	160 ± 12	138 ± 8 ^x	-23 ± 7	134 ± 23	300
		dp/dt _{max} (mbar/sec)	4621 ± 278	5603 ± 242 ^x	+975 ± 221	97 ± 200	300

Szignifikáns eltérés a kiindulási értéktől $p < 0,01^{xx}$, $p < 0,05^x$

MAP artériás átlagnyomás (mbar)

HR szívfrekvencia (verés/perc)

LVSP balkamrai szisztolés vérnyomás (mbar)

dp/dt_{max} balkamrai vérnyomásemelkedés sebessége (mbar/sec)

VI. táblázat

Hatóanyag	n	Dózis (mg/kg)	MAP (mbar)						
			0	1 órával	2 a	3 beadás után	4	5	6
Kontroll	6	0.7 ml 1% CMC	230 ± 12	244 ± 11	250 ± 11	247 ± 11	240 ± 11	230 ± 9	219 ± 14
Nifedipin	6	5.0	228 ± 5	180 ± 4*	169 ± 11*	164 ± 5*	166 ± 9*	172 ± 11*	180 ± 10*
24. példa terméke	6	5.0	210 ± 7	196 ± 2*	164 ± 5*	155 ± 9*	137 ± 12*	130 ± 12*	115 ± 12*

Szignifikáns eltérés a kontrolltól $p < 0,001\%$, $p < 0,01\%$
x

VII. táblázat.

Hatóanyag	Beadásmód	LD ₅₀ (mg/kg) és 95%-os megbízhathatósági tartomány egér	patkány
Nifedipin	p.o.	494 (421-572)*	1022 (950-1087)*
24. példa terméke	i.p.	380 (322-448)	980 (838-1149)
	p.o.	4000 1/10 +	4000 0/10 +

x LD₅₀ értékek 24 órával vagy 14 nappal az anyagok egyszeri orális beadása után Kroneberg, G. és munkatársai, *Arzneim.-Forsch.*, 22, 1. (1970.)

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű 1,4:3,6-dianhidrohexit-származékok és gyógyászati lag elfogadható savaddíciós sóik előállítására - a képletben

R¹ hidrogénatomot, 2-5 szénatomos alkanoilcsoportot, piridil-karbonil- vagy nitrocsoportot és

R² (II) általános képletű 1,4-dihidropiridil-karbonil-csoportot jelent, ahol

X hidrogénatomot vagy 1, 2 vagy 3 azonos vagy eltérő helyettesítőt, így 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkil-, ciano-, di(1-4 szénatomos alkil)-amino-, nitro-, trifluor-metil- vagy metilén-dioxi-csoportot vagy halogénatomot képvisel,

R³ jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, 1-5 szénatomos alkilcsoport, amelyben a lánc adott esetben oxigénatommal lehet megszakítva, vagy az alkilcsoport vagy az oxigénatommal megszakított alkilcsoport cianocsoporttal van helyettesítve, vagy jelentése 2-5 szénatomos alkenilcsoport és

R⁴ és R⁵ azonos vagy eltérő, rövidszénláncú alkilcsoportot jelent,

azzal jellemezve, hogy

a) egy (III) általános képletű arilidén- β -keto-karbonsavésztert - ahol X, R³ és R⁴ a fenti jelentésű - egy (IV) általános képletű enaminkarbonsav-(1,4:3,6-dianhidrohexit)észterrel - ahol R¹ és R⁵ a fenti jelentésű - reagáltatunk, vagy

b) egy (V) általános képletű aldehidet - ahol X a fenti jelentésű - egy (VI) általános képletű β -keto-karbonsavészterrel - ahol R³ és R⁴ a fenti jelentésű - és egy (IV) általános képletű enaminkarbonsav-(1,4:3,6-dianhidrohexit)észterrel - ahol R¹ és R⁵ a fenti jelentésű - reagáltatunk, vagy

c) egy (V) általános képletű aldehidet - ahol X a fenti jelentésű - egy (VII) általános képletű enaminkarbonsavészterrel - ahol R³ és R⁴ a fenti jelentésű - és egy (VIII) általános képletű β -keto-karbonsav-(1,4:3,6-dianhidrohexit)észterrel - ahol R¹ és R⁵ a fenti jelentésű - reagáltatunk, vagy

d) egy (III) általános képletű arilidén- β -keto-karbonsavésztert - ahol X, R³ és R⁴ a fenti jelentésű - egy (VIII) általános képletű β -keto-karbonsav-(1,4:3,6-dianhidrohexit)észterrel - ahol R¹ és R⁵ a fenti jelentésű - és ammóniával reagáltatunk, és kívánt esetben egy bármely fenti módon előállított (I) általános képletű acil-származékot sóvá alakítunk, vagy

35 kivánt esetben egy olyan (I) általános képletű vegyületet, amelynek a képletében R¹ 2-5 szénatomos alkanoilcsoportot vagy piridil-karbonil-csoportot jelent és R² a fenti jelentésű, rövidszénláncú alkohollal az R¹ helyén hidrogénatomot és R² helyén 1,4-dihidropiridil-karbonil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületté átészterezünk vagy egy (I) általános képletű vegyületet, amelynek a képletében R¹ 2-5 szénatomos alkanoilcsoportot vagy piridil-karbonil-csoportot jelent és R² a fenti jelentésű, sav vagy bázis jelenlétében hidrolizálunk, vagy kivánt esetben egy olyan (I) általános képletű vegyületet, amelynek a képletében R¹ hidrogénatomot jelent és R² jelentése a fenti, megfelelő savkloriddal vagy -anhidriddel, az R¹ helyén 2-5 szénatomos acilcsoporttal vagy piridil-karbonil-csoporttal rendelkező (I) általános képletű vegyületté acilezünk.

55 2. Az 1. igénypont szerinti eljárás 1,4:3,6-dianhidro-L-idit (izodid) (I) általános képletű származékainak az előállítására, a képletben R¹ és R² az 1. igénypontban megadott jelentésű, azzal jellemezve, hogy megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazunk.

60 3. Az 1. igénypont szerinti eljárás 1,4:3,6-dianhidro-D-glucit (izoszorbid) (I) általános képletű származékainak az előállítására, a képletben R¹ és R² az 1. igénypontban megadott jelentésű, azzal jellemezve, hogy

65

megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazunk.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás 1,4:3,6-dianhidro-D-mannit (izomannid) (I) általános képletű származékainak az előállítására, a képletben R^1 és R^2 az 1. igénypontban megadott jelentésű, azzal jellemezve, hogy megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazunk.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás 5-[1,4-dihidro-2,6-dimetil-3-metoxi-karbonil-4-(3-nitro-fenil)-5-piridil-karbonil]-izoszorbid előállítására, azzal jellemezve, hogy megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazunk.

6. Az 1. igénypont szerinti eljárás 5-[1,4-dihidro-2,6-dimetil-3-metoxi-karbonil-4-(2-nitro-fenil)-5-piridil-karbonil]-izoszorbid előállítására, azzal jellemezve, hogy megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazunk.

7. Az 1. igénypont szerinti eljárás 5-[1,4-dihidro-2,6-dimetil-3-metoxi-karbonil-4-(2,3-

-diklór-fenil)-5-piridil-karbonil]-izoszorbid előállítására, azzal jellemezve, hogy megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazunk.

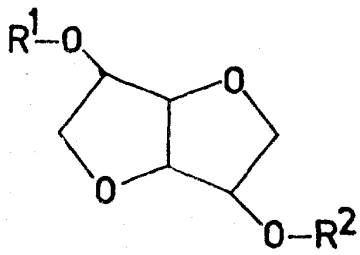
8. Az 1. igénypont szerinti eljárás 5-[1,4-dihidro-2,6-dimetil-3-metoxi-karbonil-4-(2-klór-3-trifluor-metil-fenil)-5-piridil-karbonil]-izoszorbid előállítására, azzal jellemezve, hogy megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazunk.

9. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy az 1. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületeket - a képletben R^1 és R^2 az 1. igénypontban megadott jelentésű - vagy azok gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóit a gyógyszerkészítésben szokásos módon, hordozó és/vagy egyéb segédanyagokkal gyógyászati készítménnyé elkészítjük.

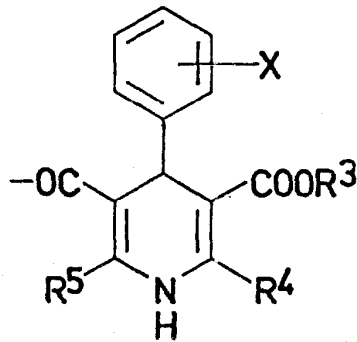
4 rajz

A kiadásért felel a Közgazdasági és Jogi Könyvkiadó igazgatója

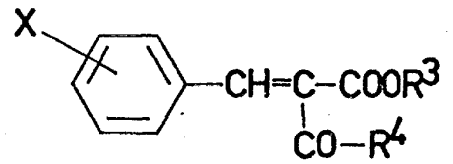
89.919.66-4 Alföldi Nyomda Debrecen - Felelős vezető: Benkő István vezérigazgató



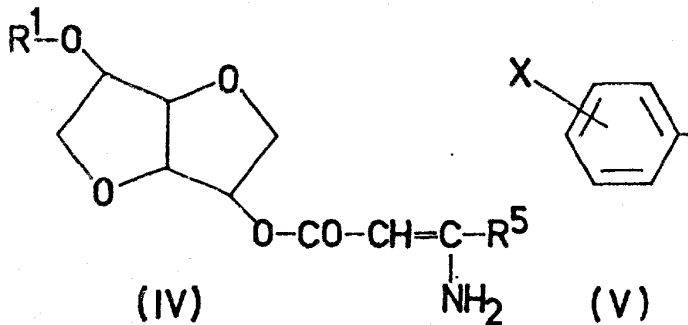
(I)



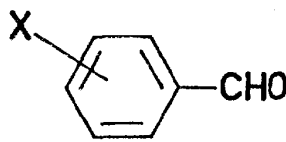
(II)



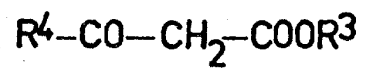
(III)



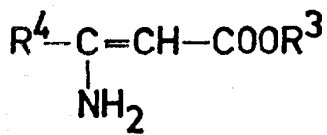
(IV)



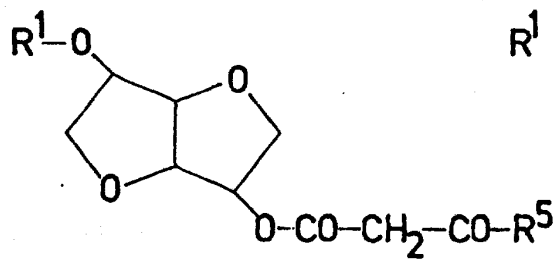
(V)



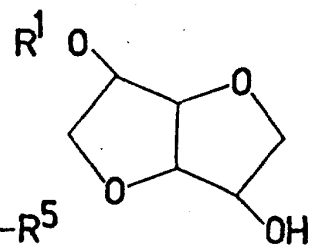
(VI)



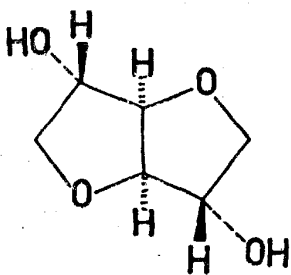
(VII)



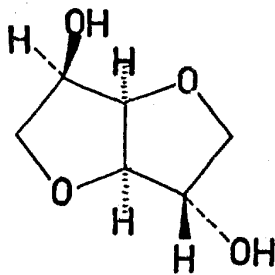
(VIII)



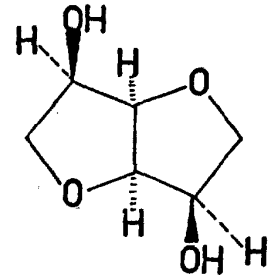
(IX)



(Xa)

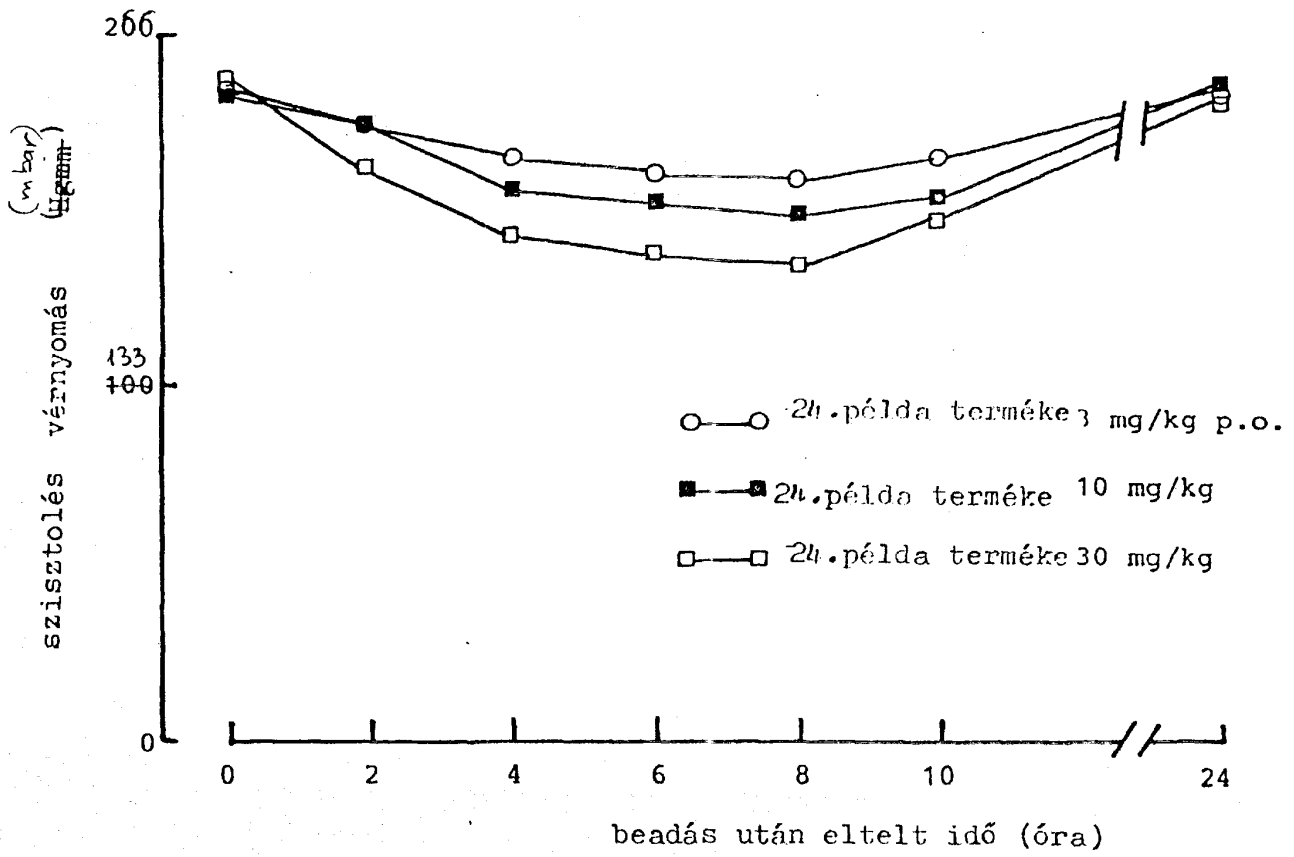


(Xb)



(Xc)

1. ábra



2. ábra

