



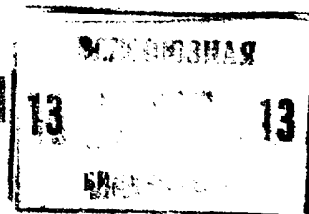
СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

(19) **SU** (11) **1169531** **A**

(51) 4 C 07 D 211/90 // A 61 K 31/44

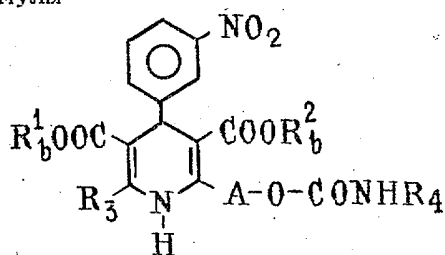
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ



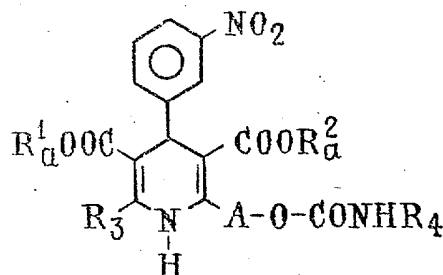
- (21) 3585893/23-04
(62) 3425004/04-23
(22) 26.04.83
(23) 22.04.82
(31) 60677/81
(32) 23.04.81
(33) JP
(46) 23.07.85. Бюл. № 27
(72) Тэцудзи Мияно, Кунио Сузуки
и Нобуо Нарада (JP)
(71) Баниу Фармасыютикал Ко., Лтд
(JP)
(53) 547.822.1.07(088.8)
(56) 1. Бюлер К., Пирсон Д. Органи-
ческие синтезы. ч. 1. М., 1973,
с. 504-507.
2. Физер Л., Физер М. Реагенты
для органического синтеза, т. 2,
М., 1970, с. 410-412.
3. Патент США № 3485837, кл. 260-250,
опублик. 1970.

(54)(57) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 2-ЗАМЕЩЕН-
НЫХ ИЛИ НЕЗАМЕЩЕННЫХ АМИНОКАРБОНИЛ-
ОКСИАЛКИЛ-1,4-ДИГИДРОПИРИДИНОВ общей
формулы

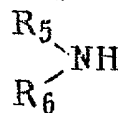


где один из R_1^2 и R_2^2 - N,N-динизший
алкиламино-низший алкил, N-низший
алкил, N-фенил-низший алкиламино-
низший алкил, пиперидил-низший алкил,
4-низший алкилпиперазинил-низший ал-

кил, морфолино-низший алкил, а дру-
гой - низший алкил, низший алкокси-
низший алкил; R_3 - низший алкил;
 A - низший алкилен;
 R_4 - атом водорода, низший алкил,
фенил, замещенный одним атомом га-
логена, о т л и ч а ю щ и й с я
тем, что 3- или 5-галоген-низший
алкоксикарбонил-2-замещенный или не-
замещенный аминокарбонил-окси-низший
алкил-1,4-дигидропиридин общей фор-
мулы



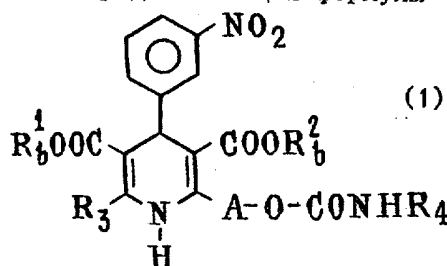
где R_3 , R_4 и A имеют указанные значе-
ния, один из R_1^2 и R_2^2 - галоген-низ-
ший алкил, а другой - низший алкил
или низший алкокси-низший алкил,
подвергают взаимодействию с амином
общей формулы



где каждый R_5 и R_6 - низший алкил,
фенил-низший алкил или R_5 и R_6
вместе могут образовывать с атомом
азота пиперазинил, морфолинил,
пиперидил,
и целевой продукт выделяют.

(19) **SU** (11) **1169531** **A**

Изобретение относится к способу получения 2-замещенных или незамещенных аминокарбонилоксиалкил-1,4-дигидропиридинов общей формулы



где нитро, один из R_6^1 и R_6^2 , - N_1, N -динизший алкиламино-низший алкил, N -низший алкил, N -фенил-низший алкиламино-низший алкил, пиперидил-низший алкил, 4-низший алкилпиперазин-низший алкил, морфолино-низший алкил, а другой - низший алкил, низший алкокси-низший алкил;

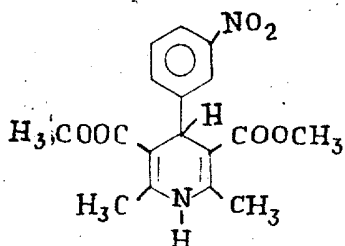
R_3 - низший алкил;

A - низший алкилен;

R_4 - атом водорода, низший алкил, фенил, замещенный одним атомом галогена, которые обладают сосудорасширяющей активностью.

Известен способ получения атомов путем взаимодействия галогеналкилов с аминами. Реакцию, как правило, проводят в присутствии органического растворителя при температуре от комнатной до температуры кипения при необходимости в присутствии катализатора [1] и [2].

Наиболее близким к изобретению является нифедипин формулы

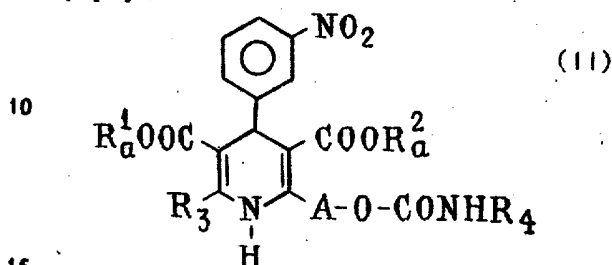


обладающий сосудорасширяющей активностью [3].

Цель изобретения - разработка, на основе известного метода, способа получения новых производных 1,4-дигидропиридина, обладающих большей сосудорасширяющей активностью и меньшей токсичностью.

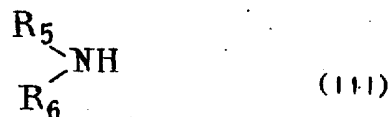
Указанная цель достигается согласно способу получения новых 2-замещенных или незамещенных аминокарбонилоксиалкил-1,4-дигидропиридинов

общей формулы 1, заключающемся в том, что 3- или 5-галоген-низший алкокси-карбонил-2-замещенный или незамещенный аминокарбонил-низший алкил-1,4-дигидропиридин общей формулы



где R_3 , R_4 и A имеют указанные значения;

один из R_6^1 и R_6^2 - галоген-низший алкил, а другой - низший алкил или низший алкокси-низший алкил, подвергают взаимодействию с амином общей формулы



где каждый R_5 и R_6 - низший алкил, фенил-низший алкил, или R_5 и R_6 могут образовывать с атомом азота пиперазинил, морфолинил, пиперидил, и целевой продукт выделяют.

Реакцию проводят в органическом растворителе, таком как метанол, этанол, пропанол, изопропанол, диметилформамид или тетрагидрофуран, при температуре от комнатной до кипения реакционной массы в присутствии иодидов щелочных металлов.

Исходные соединения получают известным путем.

Пример 1. Мета-нитробензальдегид (4,5 г), -этоксизетилацетат (5,5 г) и пиридин (0,4 мл) растворяют в бензоле (30 мл) и полученную смесь подвергают дефлегмированию при нагревании в течение 4 ч в условиях азеотропной дегидратации. Реакционную смесь промывают водой, сушат и концентрируют при пониженном давлении.

Масляный остаток и этил-4,4-диметокси-3-аминокротонат (5,7 г) подвергают растворению в этаноле (30 мл), и полученную смесь подвергают реакции при перемешивании в течение 8 ч при 90°C. После охлаждения реакционной смеси растворитель отгоняют при пониженном давлении, а полученный

остаток экстрагируют этилацетатом. Экстрагированный раствор промывают водой и сушат, затем концентрируют при пониженном давлении для отгонки растворителя. Масляный остаток отделяют и счищают с помощью хроматографированной колонки, заполненной силикагелем с использованием в качестве проявляющего раствора смеси, состоящей из гексана и этилацетата в соотношении 8:5. При этом получают маслообразный осадок желтого цвета, представляющий собой 4-(3-нитрофенил)-2-диметоксиметил-6-метил-3-этоксикарбонил-5-(β -этоксизтокси)карбонил-1,4-дигидропиридин, в количестве 8,95 г.

Этот желтый маслообразный осадок растворяют в ацетоне (100 мл); 6 н. хлористо-водородную кислоту далее добавляют в количестве 20 мл и полученную смесь перемешивают в течение 5 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь затем подвергают нейтрализации кислым карбонатом натрия до pH 7, ацетон отгоняют при пониженном давлении, и остаток экстрагируют этилацетатом. Полученный этилацетатный раствор промывают водой, сушат, затем подвергают концентрированию при пониженном давлении. Остаток (альдегидное соединение) растворяют в этаноле (200 мл) затем добавляют 860 мг борогидрида натрия при перемешивании и эту смесь выдерживают при перемешивании в течение 1 ч. Затем доводят pH среды до 4 путем добавления 1 н. хлористо-водородной кислоты и реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток экстрагируют этилацетатом и этилацетатный раствор промывают водой, сушат и концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток очищают путем хроматографирования на колонке, заполненной силикагелем с использованием проявляющего раствора, представляющего собой смесь, состоящую из гексана и этилацетата в соотношении 1:1. В результате получают 4,2 г 4-(3-нитрофенил)-2-оксиметил-6-метил-3-этоксикарбонил-5-(β -этоксизтокси)карбонил-1,4-дигидропиридина в кристаллической форме.

Ультрафиолетовый спектр (УФ) (MeOH): λ_{max} = 236, 356 нм.

Ядерно-магнитный резонанс (90 МГц CDCl_3): δ 1,05, 1,4 (м, 6H), 2,4 (s, 3H), 3,08 (широкий s, 1H), 3,55 (g, I 7 Гц, 2H), 3,65 (t, I = 4 Гц, 2H), 4,12 (g, I=8 Гц, 2H), 4,22 (t, I=4 Гц, 2H), 4,84 (s, 2H), 5,18 (s, 1H), 7,35 – 8,3 (м, 5H).

Пример 2. Мета-нитробензальдегид (4,5 г), β -хлорэтилацетоацетат (5 г), пиперидин (0,2 мл) и ледяную уксусную кислоту (0,2 мл) растворяют в бензоле (30 мл) и полученную смесь кипятят в течение 4 ч в азеотропных условиях дегидратации. Реакционную смесь промывают водой, сушат и концентрируют при пониженном давлении. Остаток и полученный таким образом метил 4,4-диметокси-3-аминокротонат в количестве 5,5 г растворяют в пропаноле (50 мл) и нагревают при перемешивании в течение 8 ч при 90°C. Растворитель отгоняют и реакционную смесь смешивают с ацетоном (50 мл). После удаления фильтрацией нерастворимых материалов к фильтрату добавляют 10 мл 6н. хлористоводородной кислоты и полученную смесь подвергают реакции в течение 4 ч при перемешивании и при комнатной температуре. Затем реакционную смесь нейтрализуют кислым карбонатом натрия и затем растворитель отгоняют дистилляцией. Полученный остаток экстрагируют этилацетатом и экстрагированный раствор промывают водой, сушат и растворитель отгоняют дистилляцией. Полученный маслообразный остаток растворяют в этаноле (50 мл), добавляют при охлаждении борогидрид натрия (1,3 г), перемешивают в течение 2 ч, pH среды доводят до 4 и далее реакционную смесь концентрируют. Остаток экстрагируют этилацетатом. Экстрактный раствор затем промывают водой, сушат и концентрируют. Образовавшийся остаток отделяют и очищают на колонке, заполненной силикагелем с использованием проявляющего растворителя, представляющего собой смесь, состоящую из гексана и этилацетата в соотношении 1:1. В результате получают 6,8 г 4-(3-нитрофенил)-2-оксиметил-6-метил-3-метоксикарбонил-5-(β -хлорэтокси)карбонил-1,4-дигидропиридина в кристаллической форме.

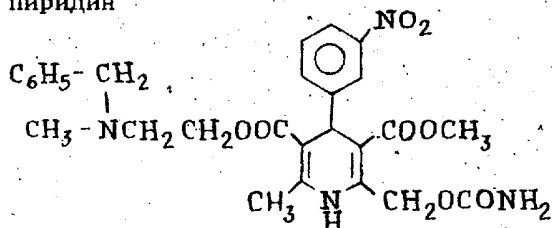
Инфракрасный спектр (ИК) (КВч): 3380, 2940, 1670, 1530, 1470,

1350, 1210, 1100, 900, 780, 740, 705 cm^{-1} .

Ядерно-магнитный резонанс (90 МГц, DMSO d_6): δ 2,45 (s, 3H), 2,75 (широкий, s, 1H), 3,52 (s, 3H), 3,7 (t, I=6 Гц, 2H), 4,38 (t, I=6 Гц, 2H), 4,86 (s, 2H), 5,18 (s, 1H), 7,4-8,3 (m, 5H).

Получение целевых продуктов.

Пример 1. 2-Аминокарбонил-оксиметил-6-метил-4-(3-нитрофенил)-3-метоксикарбонил-5-(β -N-метилбензиламиноэтокси)карбонил-1,4-дигидропиридин



2-Аминокарбонил-оксиметил-6-метил-4-(3-нитрофенил)-3-метоксикарбонил-5- β -хлорэтоксикарбонил-1,4-дигидропиридин (5,8 г) растворяют в пропанол (50 мл), и затем добавляют N-метилбензиламин (8 мл) и иодид натрия (0,2 г). Полученную таким образом смесь кипятят в течение 8 ч. Затем реакционную смесь концентрируют и остаток экстрагируют этилацетатом (100 мл). Экстракт промывают последовательно 0,5 н. раствором HCl, раствором кислого карбона-

та натрия и водой и затем концентрируют при пониженном давлении с получением в результате маслообразного остатка. Этот остаток отделяют и очищают на хроматографической колонке, заполненной силикагелем с использованием в качестве элюента этилацетата. Раствор HCl в этаноле добавляют к этилацетатному раствору и выпавший в результате осадок собирают и перекристаллизовывают из смеси: ацетон/этилацетат. В результате получают кристаллы в количестве 3,8 г, выход 53,5% от теоретического. Т.пл. 117,5-121°C.

УФ (MeOH): λ_{max} 236, 355 нм.

ИК (KBr): 3400, 2950, 1720, 1690, 1640, 1610, 1525, 1475, 1350, 1320, 1210, 1010, 900, 825, 780, 740, 700 cm^{-1} .

^1H ядерно-магнитный резонанс (90 МГц, DMSO- d_6), δ и ppm, 2,37 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 3,36 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 4,25 (m, 2H), 4,43 (m, 2H), 4,88 (d, I=14 Гц, 1H), 5,03 (d, I=14 Гц, 1H), 5,03 (s, 1H), 6,73 (широкий, s, 2H), 7,42 (s, 5H), 7,5-8,2 (m, 4H), 9,2 (s, 1H).

Примеры 2-8. Применяя методику, аналогичную указанной в примере 1, получают соединения, представленные в табл.1.

ИК и ЯМР этих соединений даны в табл.2.

Т а б л и ц а 1

Пример	Соединение	Выход,		Т.пл., °C	УФ (метанол), λ_{max} , нм
		мг	%		
2		210	50	77-82	236-353
3		200	44		236-353

Продолжение табл. I.

При- мер	Соединение	Выход,		Т.пл., °C	УФ метанол, λ_{max} нм
		мг	%		
4		300	50	75-80	228-342
5		310	46	163-168	231-345
6		350	63	68-75	235-355
7		340	63		230-345
8		200	41	71-72	35-355

Пример	ИК (KBr), см^{-1}	ЯМР (90 МГц, DMSO-d): S, ppm
2	3380, 3330, 2960, 1690, 1640, 1605, 1530, 1480, 1350, 1280, 1250, 1210, 1105, 1050, 905, 830, 780, 740, 700	2,13 S, 3H), 2,36 (S, 3H), 2,6 (t, I = = 6 Гц, 2H), 2,65 (d, I=5 Гц, 3H), 3,5 (S, 2H), 3,62 (S, 3H), 4,16 (t, I= =6 Гц, 2H), 5,1 (d, I=13 Гц, 1H) 5,13 (S, 1H), 5,16 (d, I=13 Гц, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,33 (S, 5H), 7,4-8,3 (m, 4H), 9,16 (S, 1H).
3	3400, 3320, 2960, 1740 1690, 1640, 1605, 1530 1480, 1350, 1280, 1250, 1210, 1100, 905, 830, 780, 750, 720	2,13 (S, 3H), 2,36 (S, 3H), 2,60 (t, I=6 Гц, 2H), 3,5 (S, 2H), 3,62 (S, 3H), 4,16 (t, I=6 Гц, 2H), 5,13 (S, 1H), 5,13 (d, I=12 Гц, 1H), 5,33 (d, I=12 Гц, 1H), 7,3-8,3 (m, 9H), 7,33 (S, 5H), 9,2 (S, 1H)
4	3400, 2950, 1740, 1685, 1525, 1500, 1350, 1245, 1200, 1190, 1090, 1020, 1010, 975, 900, 825, 800, 760, 730, 690	1,7 (S, 6H), 2,46 (S, 3H), 2,8 (S, 4H), 3,3 (S, 3H), 3,3 (m, 2H), 4,35 (m, 2H), 4,9 (S, 2H), 5,05 (S, 1H), 5,25 (Br. S, 2H), 7,5-8,3 (m, 4H), 9,35 (S, 1H).
5	3420, 1690, 1525, 1500, 1350, 1210, 1095, 1010, 975, 900, 830, 800, 780, 760, 740	2,48 (S, 3H), 2,9 (S, 3H), 3,3-4,0 (Br. S, 10H), 3,7 (S, 3H), 4,5 (m, 2H), 5,02 (d, I=12 Гц, 1H), 5,15 (S, 1H), 5,2 (d, I=12 Гц, 1H), 6,8 (Br. S, 2H), 7,6-8,3 (m, 4H), 9,38 (S, 1H).
6	3450, 2960, 1690, 1640, 1610, 1530, 1480, 1350, 1330, 1280, 1210, 1100, 1070, 1020, 910, 830, 780, 760, 710	2,45 (S, 3H), 2,9-4,1 (m, 10H), 3,68 (S, 3H), 4,5 (m, 2H), 4,97 (d, I= =13 Гц, 1H), 5,12 (S, 1H), 5,14 (d, I= =13 Гц, 1H), 6,73 (Br. S, 2H), 7,5-8,3 (m, 4H), 9,35 (S, 1H)
7	3420, 2950, 1735, 1685, 1525, 1500, 1350, 1240, 1200, 1190, 1090, 1020, 975, 900, 825, 800, 760, 730, 690	1,19 (m, 6H), 2,45 (S, 3H), 3,06 (m, 4H), 3,25 (t, I= 7 Гц, 2H), 3,55 (S, 3H), 4,36 (t, I=7 Гц, 2H), 4,93 (S, 2H), 5,08 (S, 1H), 6,75 (Br. S, 2H), 7,5-8,3 (m, 4H), 9,4 (Br. S., 1H).
8	3420, 2960, 1640, 1610, 1530, 1480, 1350, 1320, 1280, 1210, 1080, 900, 830, 810, 780, 740, 700	0,8 (t, I=8 Гц, 3H), 1,46 (m, 2H), 2,4 (S, 3H), 2,6 (S, 3H), 3,48 (t, I= =8 Гц, 2H), 3,52 (m, 2H), 3,68 (m, 2H), 4,12 (m, 2H), 4,26 (Br. S, 2H), 4,44 (m, 2H), 4,88 (d, I=13 Гц, 1H), 5,03 (S, 1H), 5,08 (d, I=13 Гц, 1H), 6,65 (Br. S, 2H), 7,43 (S, 5H), 7,5-8,2 (m, 4H), 9,2 (S, 1H).

Фармакологические тесты и тесты на определение токсичности проведены по отношению к различным соединениям, представляющим собой 2-замещенные или незамещенные аминокарбонилалкил-5-1,4-дигидропиридины, являющиеся предметом изобретения.

1. Методы испытаний.

А. Расширение вен.

В соответствии с методом Лингендорфа эффект по расширению сосудов вен испытан с использованием отделенных сердец кроликов. Степень расширения вены оценивалась через величину CD_{50} , г/мл, т.е. доза образца, 15 требующая для увеличения оттока из вены на 50%.

Б. Острая токсичность.

Образцы соединений вводились внутривенно самцам мышей породы "ДМ" 20 (вес 18 - 22 г) и значения LD были получены в соответствии с методом повышения и понижения.

С. Венозные эффекты на собаках.

Собаки породы "гончих" (вес 13 - 25 16 кг) подвергались операции - вскрытию грудной клетки разрезом при анестезии пентобарбиталом натрия и проба была введена в сердечную левую коронарную переднюю нисходящую артерию 30 каждого из животных, при этом измерялся поток крови в вене (CF) с помощью электромагнитного расходомера. С другой стороны, проба вводилась в обнаженную правую бедренную артерию и поток крови в бедренной артерии (FAF) измерялся с помощью электромагнитного расходомера. Полая игла (канюля) вводилась в левую бедренную артерию и общее (соматическое) кровяное давление (BP) измерялось с помощью датчика. 35

Частота сердцебиения (HR) измерялась с помощью электрокардиографа и регистрировалась на кардиограмме. 40

Образец раствора вводился внутривенно в правую бедренную вену. 45

Поток крови в вене (CF), в бедренной артерии (FAF) и частота сердцебиения (HR) выражены в процентах увеличения после инъекции каждого из образцов по отношению с соответ- 50

ствующим контрольным значением, полученным после инъекции соляного раствора.

Общее кровяное давление (BP) выражено в процентах увеличения по сравнению с контрольным экземпляром.

2. Результаты.

Эффекты по расширению вены, полученные на отделенных сердцах кроликов, и данные по острой токсичности, полученные на мышах, представлены в табл. 3 и 4, из которых следует, что соединения, полученные предложенным способом, обладают сильным эффектом расширения вен по отношению к венозной системе. Острая токсичность этих соединений низкая и составляет от 1/6 до 1/17 от острой токсичности известного нифедипина.

Эффект, достигаемый при воздействии на вены гончих собак, показан в табл. 5, из которой следует, что указанные в ней соединения увеличивают поток крови через вену (CF) в соответствии с увеличением их дозировки и их эффективность эквивалентна или превышает соответствующую эффективность нифедипина. Кроме того, эти воздействия на венозную систему являются достижимыми без сколько-нибудь значительного уменьшения общего кровяного давления или без значительного воздействия на частоту сердцебиения HR, в табл. 6.

Таким образом, сердце при этом не испытывает дополнительной нагрузки, что в сочетании с минимальной токсичностью делает указанные соединения ценными венорасширяющими соединениями.

Кроме того, на основании результатов отдельного фармакологического теста, в соответствии с которым испытуемые соединения вводились внутривенно в количестве от 1 до 10 мг/кг живого веса, установлено, что они вызывают увеличение потока крови мозга и потока периферической крови на 40-50%, что указывает на то, что эти соединения также могут быть использованы в качестве мозговых сосудорасширяющих периферических сосудорасширяющих препаратов.

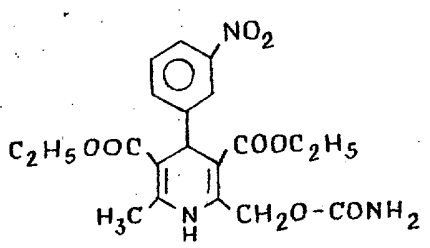
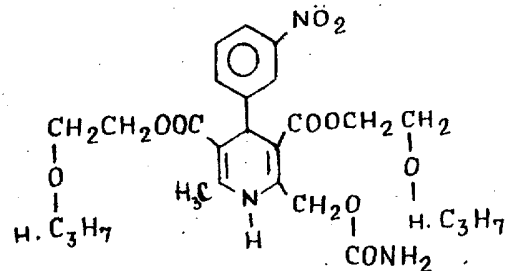
Т а б л и ц а 3

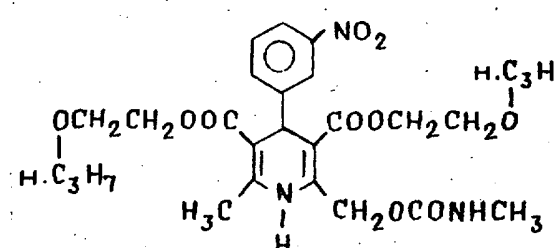
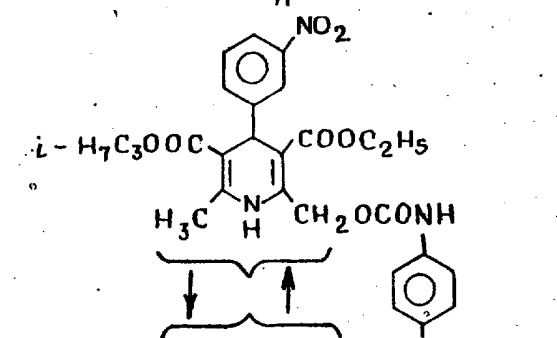
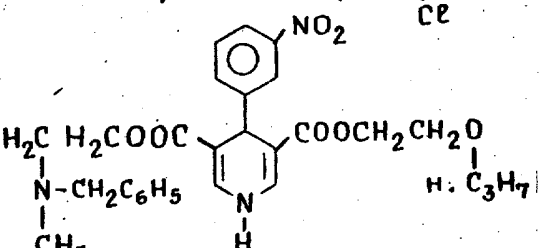
Соединение	Расширение вен, CD ₅₀ , г/мл	Острая токсичность, LD ₅₀ , мг/кг живого веса
Известное		
2,6-Диметил-4-(2-нитрофенил)-3,5-диметоксикарбонил-1,4-дигидропиридин (нифедипин)	$2,9 \times 10^{-7}$	11,5
Предлагаемое		
2-Аминокарбонил оксиметил-5-метил-4-(3-нитрофенил)-3,5-диэтоксикарбонил-1,4-дигидропиридин	$2,4 \times 10^{-7}$	207
2-N-Метиламинокарбонил оксиметил-6-метил-4-(3-нитрофенил)-3,5-диэтоксикарбонил-1,4-дигидропиридин	$3,2 \times 10^{-7}$	71
2-Аминокарбонил оксиметил-6-метил-4-(3-нитрофенил)-3,5-диметоксикарбонил-1,4-дигидропиридин	$3,6 \times 10^{-7}$	167
2-N-Метиламинокарбонил оксиметил-6-метил-4-(3-нитрофенил)-3,5-диметоксикарбонил-1,4-дигидропиридин	$3,6 \times 10^{-7}$	84
2-Аминокарбонил оксиметил-6-метил-4-(2-нитрофенил)-3,5-диэтоксикарбонил-1,4-дигидропиридин	$4,8 \times 10^{-7}$	104
2-N-Метиламинокарбонил оксиметил-6-метил-4-(2-нитрофенил)-3,5-диэтоксикарбонил-1,4-дигидропиридин	$4,5 \times 10^{-7}$	30
2-Аминокарбонил оксиметил-6-метил-4-(3-нитрофенил)-3-этоксикарбонил-5-изопропилоксикарбонил-1,4-дигидропиридин	$2,4 \times 10^{-7}$	76
2-N-Метиламинокарбонил оксиметил-6-метил-4-(3-нитрофенил)-3-этоксикарбонил-5-изопропилоксикарбонил-1,4-дигидропиридин	$2,3 \times 10^{-7}$	37

Соединение	Расширение вен, CD ₅₀ , г/мл	Острая токсичность, LD ₅₀ , мг/кг живого веса
1	2	3
Ссылочное		
2,6-Диметил-4-(2-нитрофенил-3,5-диметоксикарбонил-1,4-дигидропиридин (нифедипин)	$2,2 \times 10^{-1}$	11,5
Предлагаемые		
2-Аминокарбонил-оксиметил-6-метил-4-(3-нитрофенил)-3-этоксикарбонил-5-(β-пропоксиэтокси)карбонил-1,4-дигидропиридин	$3,4 \times 10^{-1}$	136
2-Аминокарбонил-оксиметил-6-метил-4-(2-нитрофенил)-3-этоксикарбонил-5-(β-пропоксиэтокси)карбонил-1,4-дигидропиридин	$3,0 \times 10^{-7}$	84
2-Аминокарбонил-оксиметил-6-метил-4-(3-нитрофенил)-5-этоксикарбонил-3-(β-пропоксиэтокси)карбонил-1,4-дигидропиридин	$2,5 \times 10^{-7}$	123
2-Аминокарбонил-оксиметил-6-метил-4-(3-нитрофенил)-3,5-бис[(β-пропоксиэтокси)карбонил]-1,4-дигидропиридин	$1,5 \times 10^{-7}$	123
2-N-Метиламинокарбонил-оксиметил-6-метил-4-(3-нитрофенил)-3,5-бис[(β-пропоксиэтокси)карбонил]-1,4-дигидропиридин	$4,0 \times 10^{-8}$	104
2-N-Циклогексиламинокарбонил-оксиметил-6-метил-5-этоксикарбонил-3-(β-метоксиэтокси)карбонил-1,4-дигидропиридин	$3,5 \times 10^{-7}$	88
2-Аминокарбонил-оксиметил-6-метил-4-(3-нитрофенил)-3-метоксикарбонил-5-(β-N-метилбензиламиноэтокси)карбонил-1,4-дигидропиридин	$4,0 \times 10^{-7}$	Свыше 200
2-N-Метиламинокарбонил-оксиметил-6-метил-4-(3-нитрофенил)-3-метоксикарбонил-5-(β-N-метилбензиламиноэтокси)карбонил-1,4-дигидропиридин	$2,5 \times 10^{-7}$	146
2-Аминокарбонил-оксиметил-6-метил-4-(3-нитрофенил)-3-метоксикарбонил-5-[β-(4-метил-1-пиперазинил)этоксикарбонил]-1,4-дигидропиридин	$2,0 \times 10^{-6}$	68

1	2	3
2-Аминокарбонил-оксиметил-6-метил-4-(3-нитрофенил)-3-метоксикарбонил-5-(β-морфолиноэтокси) карбонил-1,4-дигидропиридин	$1,5 \times 10^{-6}$	Свыше 200
2-Аминокарбонил-оксиметил-6-метил-4-(3-нитрофенил)-3-(β-пропоксиэтокси) карбонил-5-(β-N-метилбензиламино-этокси) карбонил-1,4-дигидропиридин	$1,8 \times 10^{-7}$	168
2-Аминокарбонил-оксиметил-6-метил-4-(2-хлорфенил)-3,5-бис [(β-метокси-этокси) карбонил]-1,4-дигидропиридин	$3,6 \times 10^{-7}$	184
2-(4-Хлорфенил)-аминокарбонил-оксиметил-6-метил-4-(3-нитрофенил)-3-этоксикарбонил-5-изопропоксикарбонил-1,4-дигидропиридин	$2,8 \times 10^{-7}$	83
2-N-Фениламинокарбонил-оксиметил-6-метил-4-(3-нитрофенил)-3-этоксикарбонил-5-изопропоксикарбонил-1,4-дигидропиридин	$3,3 \times 10^{-7}$	80

Т а б л и ц а 5

№	Соединение	Доза, мг/кг	Увеличение потока крови через вену, %
1	2	3	4
1		1	10
		3	48
		10	86
		1	4
2		1	14
		3	50
		10	90
		1	4

1	2	3	4
3		1 3 10	12 51 95
4		1 3 10	13 45 88
5		1 3 10	13 38 86

Т а б л и ц а 6

Продолжение табл. 6

Соединение	Увеличение потока крови в бедренной артерии, %	Уменьшение кровяного давления, %	Увеличение частоты сердечбиения, %	1	2	3	4
Нифедипин	-3	2	0,6	2	13	3	0
	-4	10	2		25	4	0
	10	18	4		65	15	-2
1	7	0	0	3	2	2	0
	10	2	2		10	2	0
	24	10	4		25	20	-5
				4	13	0	0
					17	4	0
					27	15	-3
				5	8	0	0
					35	2	0
					82	22	-10

Соединения общей формулы 1 обладают сосудорасширяющей активностью, особенно вен, низкой токсичностью и могут быть использованы в медицине

при лечении гипертонии, сердечной недостаточности, инфаркта миокарда, внутримозговых сосудистых заболеваний, а также стенокардии.

Редактор А. Козориз Составитель Ж. Сергеева
Техред О. Неце Корректор С. Черни

Заказ 4632/56 Тираж 384 Подписное
ВНИИПИ Государственного комитета СССР
по делам изобретений и открытий
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Филиал ППП "Патент", г. Ужгород, ул. Проектная, 4