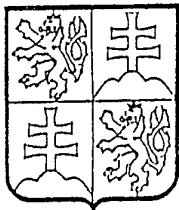


ČESKÁ A SLOVENSKÁ
FEDERATIVNÍ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

PATENTOVÝ SPIS 277165

(21) Číslo přihlášky : 429-91

(22) Přihlášeno : 20.02.91

(30) Prioritní data :

(40) Zveřejněno : 13.05.92

(47) Uděleno : 30.09.92

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku : 18.11.92

(13) Druh dokumentu : B6

(51) Int. Cl.⁵ :

C 07 D 211/08
C 07 D 211/04
C 07 D 211/12
C 07 D 211/22
C 07 D 211/38
C 07 D 211/64

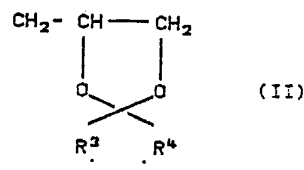
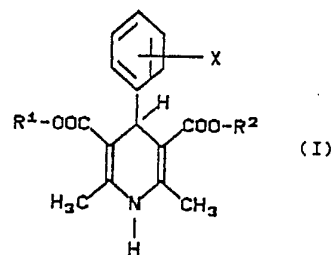
(73) Majitel patentu : Výskumný ústav liečiv, š. p., Modra, CS

(72) Původce vynálezu : Szemes Fridrich RNDr. CSc., Bratislava, CS;
Rybár Alfonz ing. CSc., Bratislava, CS;
Ježek Ladislav RNDr., Modra, CS;
Dřimal Ján MUDr. CSc., Bratislava, CS;
Mahrla Zdeno RNDr. CSc., Bratislava, CS

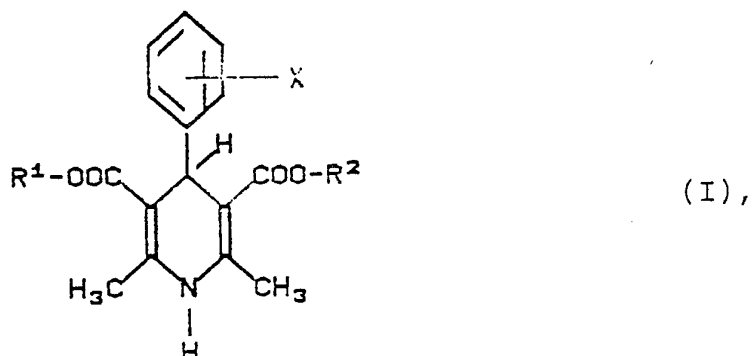
(54) Název vynálezu : Estery kyseliny 1,4-dihydropyridín-3,5-dikarboxylovej a způsob
ich přípravy

(57) Anotace :

Riešením sú nové estery kyseliny 1,4-dihydropyridín-3,5-dikarboxylovej s účinkami na kardiovaskulárny systém všeobecného vzorca I, v ktorom X predstavuje nitroskupinu v polohe 2' alebo 3' chlór a bróm skupinu v polohe 2' alebo 3' a R¹ predstavuje alkyl C₁ až C₄ prípadne rozvetvený alebo nenasýtený alkyl C₃ alebo metoxyetylovú skupinu alebo je totožný s R² a R² predstavuje substituovanú 1,3-dioxolánovú skupinu všeobecného vzorca II, v ktorej R³ a R⁴ predstavujú dva metyly alebo polymetylenovú skupinu (CH₂)_n, pričom n=4 až 7. Zosyntetizované zlúčeniny v in vivo testoch na zvieratách a v in vitro testoch vykazovali silný anti-hypertenzívny účinok a účinok na cerebrovaskulárny systém. Spôsob prípravy zlúčenin obecného vzorca I spočíva v tom, že sa nechá reagovať substituovaný benzaldehyd s esterom octoovej kyseliny a s esterom 3-aminokrotonovej kyseliny v prostredí inertného rozpúšťadla pri 20 - 150 °C prípadne za prítomnosti katalyzátorov. Lebo sa nechá reagovať substituovaný ester 2-(X-benzyliden)-3-ketokarboxylovej kyseliny s esterom 3-aminokrotonovej kyseliny za výše uvedených podmienok.



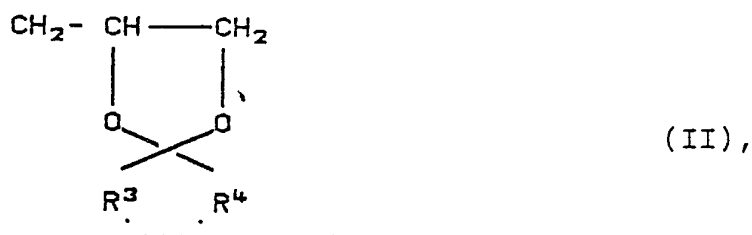
Vynález sa týka esterov kyselín 1,4-dihydropyridín-3,5-dikarboxylových a ich optických izomérov a diastereoizomérov s účinkami na kardiovaskulárny systém všeobecného vzorca I



v ktorom X predstavuje nitroskupinu v polohe 2', alebo chlór a bróm v polohe 2' alebo 3' a

R¹ predstavuje alkyl C₁ až C₄, prípadne rozvetvený alebo nenasýtený alkyl C₃ alebo metoxyetylovú skupinu, alebo je totožný s R² a

R² predstavuje substituovanú 1,3-dioxolanovú skupinu všeobecného vzorca II



v ktorej R³, R⁴ predstavujú dva metyly alebo polymetylénovú skupinu (CH₂)_n, pričom n=4 až 7, alebo

v ktorom X predstavuje nitroskupinu v polohe 3' a R¹ predstavuje alkyl C₂ až C₄, prípadne rozvetvený, alebo nenasýtený alkyl C₃, alebo metoxyetylovú skupinu alebo je totožný s R² a

R² má vyššie uvedený význam, alebo

v ktorom X predstavuje nitroskupinu v polohe 3' a

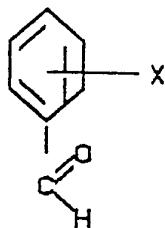
R¹ predstavuje alkyl C₁ až C₄, prípadne rozvetvený, alebo nenasýtený alkyl C₃, alebo metoxyetylovú skupinu a

R² predstavuje substituovanú 1,3-dioxolanovú skupinu všeobecného vzorca II, v ktorej R³, R⁴ predstavujú heptametylénovú skupinu s n=7.

Vynález sa týka aj spôsobu prípravy zlúčenín vzorca I.

Predmetné zlúčeniny majú dve centrá chiralít, teda tvoria diastereoizoméry.

Predmetné zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde X, R¹, R², R³ a R⁴ majú vyššie uvedený význam, sa podľa vynálezu vyrábajú cyklokondenzačnou reakciou substituovaného benzaldehydu vzorca III



(III),

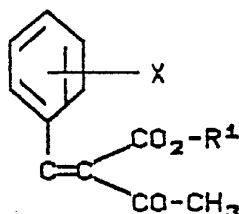
kde X má vyššie uvedený význam, s esterom kyseliny acetoctovej všeobecného vzorca IV



kde R¹ má vyššie uvedený význam a s esterom kyseliny 3-aminokrotonovej všeobecného vzorca V.



kde R² má vyššie uvedený význam, za prítomnosti inertného rozpúšťadla s výhodou nižších alifatických alkoholov s počtom uhlíkových atómov 1 až 4 pri 20 až 150 °C s výhodou pri teplote spätného toku rozpúšťadla. Na urýchlenie cyklokondenzačnej reakcie sa do reakčného prostredia pridáva katalytické množstvo soli organických alebo anorganických kyselín a organických alebo anorganických zásad s výhodou chloridu vápenatého, pyridíniumchloridu alebo pyridíniumacetátu. Estery kyselín 1,4-dihydropyridín-3,5-dikarboxylových vzorca I sa podľa vynálezu získavajú tiež cyklokondenzačnou reakciou esterov kyselín 2-(X-benzyliden)-3-ketokarboxylových všeobecného vzorca VII



(VII),

kde R¹ má vyššie uvedený význam, s esterami kyseliny 3-aminokrotonovej všeobecného vzorca V, kde R² má vyššie uvedený význam, v inertnom organickom rozpúšťadle s výhodou alkoholov C₁ až C₄,

etylacetátu, alkánov C_5 až C_8 alebo cykloalkánov alebo v zmesi týchto inertných rozpúšťadiel pri teplote 20 až 150 °C pri atmosferickom alebo pri zvýšenom tlaku. Cyklokondenzačná reakcia zlúčenín všeobecného vzorca V a VII sa výhodne uskutoční pri teplote spätného toku inertného organického rozpúšťadla alebo v zmesi týchto rozpúšťadiel za súčasného azeotropného oddestilovania reakčnej vody. Aj v tomto prípade sme zistili, že prítomnosť katalytických množstiev niektorých solí organických alebo anorganických kyselín a organických alebo anorganických zásad s výhodou chloridu vápenatého, pyridíniumchloridu a pyridíniumacetátu značne urýchľuje reakciu.

Estery kyseliny 3-aminokrotonovej všeobecného vzorca V sa podľa vynálezu vyrobia pôsobením amoniaku za katalýzy uhličitanu amónneho, ktorý vzniká in situ z oxidu uhličitého a amoniaku na ester acetoctovej kyseliny všeobecného vzorca VI



kde R^2 má vyššie uvedený význam, v prostredí alkoholov C_1 až C_4 s výhodou v metanole pri -15 až +70 °C. Estery VI sa izolujú kryštalizáciou alebo vákuovou destiláciou. Tento spôsob výroby poskytuje 3-aminokrotonany vzorca V vo vyššom výťažku a lepšej kvalite ako známy postup (J. Robin a spol.: Francúzsky patent 2 577 552). Východzie látky, používané pri príprave predmetných zlúčenín, sú už známe alebo je možné ich pripraviť známymi postupmi. Napríklad esterov acetoctovej kyseliny vzorca IV a VI, kde R^1 a R^2 má vyššie uvedený význam je možné pripraviť z príslušných esterov kyseliny octovej (J. Am. Chem. Soc. 56, 1766 (1934)) alebo výhodnejšie reakciou diketénu s príslušným alkoholom (Toshiro Izojima: Japonský patent 4873('52) (CA.48: 8818)). Esterov kyselín 2-(X-benzylidén)-3-ketokarboxylových všeobecného vzorca VII je možné pripraviť kondenzáciou acetoctanov všeobecného vzorca IV s aldehydom všeobecného vzorca III (Cope A. C.: J. Am. Chem. Soc. 67, 1017 (1945)).

V ďalšom je predmet vynálezu popísaný v príkladoch prevedenia bez toho, že by sa na tieto obmedzoval.

Príklad 1

Etyl-, (1,4-dioxaspiro[4,5]dekan-2-yl)metylester kyseliny 1,4-dihydro-2,6-dimetyl-4-(3'-chlórphenyl)-3,5-pyridíndikarboxylovej

a, (1,4-Dioxaspiro[4,5]dekan-2-yl)metylester kyseliny 3-aminokrotonovej

Do miešaného roztoku 76,9 g (1,4-dioxaspiro[4,5]dekan-2-yl)metylésteru kyseliny acetoctovej v 80 ml metanolu sa pridá 0,5 g pevného oxidu uhličitého a po jeho rozpustení 7,5 g plynného amoniaku. Zmes sa nechá reagovať pri 30 až 50 °C 2,5 hodiny,

ochladí sa na 18 až 20 °C pričom začne kryštalizovať produkt. Zmes sa uloží cez noc do mrazničky (-18 až -20 °C). Výťažok 72 g, T. t. 58 až 60 °C

b, Etyl-, (1,4-dioxaspiro[4,5]dekan-2-yl)metylester kyseliny 1,4-dihydro-2,6-dimetyl-4-(3'-chlórphenyl)-3,5-pyridíndikarboxylovej

Zmes 7 g (1,4-dioxaspiro[4,5]dekan-2-yl)metylesteru kyseliny 3-aminokrotonovej a 6,8 g etylesteru kyseliny 3'-chlórbenzylidenacetovej v 20 ml metanolu sa zahrieva v uzavretom reaktore pri 90 až 92 °C 7 hodín. Produkt vykryštalizuje po pridaní 30 ml dietyléteru a 10 ml cyklohexánu a následným ochladením na -10 °C. Surový produkt sa prekryštalizuje zo zmesi 30 ml dietyléteru, 10 ml octanu etylového a 30 ml cyklohexánu. Výťažok 4,2 g. T. t. 103 až 106 °C.

Pre $C_{26}H_{32}NO_6Cl$ vypočítané, resp. nájdené: 63,73 resp. 63,95 % C, 6,58 resp. 6,73 % H a 2,86 resp. 2,86 % N.

Príklad 2

Etyl-, (1,4-Dioxaspiro[4,4]nonan-2-yl)metylester kyseliny 1,4-dihydro-2,6-dimetyl-4-(3'-chlórphenyl)-3,5-pyridíndikarboxylovej kyseliny

a, (1,4-Dioxaspiro [4,4] nonan-2-yl)metylesteru kyseliny 3-aminokrotonovej

Do miešaného roztoku 72,7 g (1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-yl)metylesteru kyseliny acetovej v 80 ml metanolu sa pridá 0,5 g pevného oxidu uhličitého a po jeho rozpustení 7,5 g amoniaku. Zmes sa nechá reagovať 2,5 hodiny pri 30 až 50 °C. V ďalšom sa metanol odparí za zníženého tlaku a odparok sa vákuovo predestiluje. Zachytáva sa frakcia vrúca pri 142 až 145 °C a 53 Pa tlaku. Výťažok 68 g olej. produktu.

b, Etyl-, (1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-yl)metylester kyseliny 1,4-dihydro-2,6-dimetyl-4-(3'-chlórphenyl)-3,5-pyridíndikarboxylovej

Roztok 6,8 g (1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-yl)metylesteru kyseliny 3-aminokrotonovej a 6,8 g etylesteru kyseliny 3'-chlórbenzylidenacetovej v 20 ml metanolu sa zahrieva v uzavretom reaktore pri 90 až 92 °C 8 hodín. Potom sa metanol odparí za zníženého tlaku, odparok sa rozpustí v 30 ml dietyléteru pridá sa 10 ml cyklohexánu. Produkt kryštalizuje pri -10 °C. Rekryštalizácia sa uskutoční z uvedenej zmesi. Výťažok 6,5 g. T. t. 79 až 83 °C.

Pre $C_{25}H_{30}ClNO_6$ vypočítané, resp. nájdené: 63,08 resp. 63,95 % Cl, 6,35 resp. 6,56 % H a 2,94 resp. 2,91 % N.

Príklad 3

Etyl-, (1,4-dioxaspiro[4,5]dekan-2-yl)metylesteru kyseliny 1,4-dihydro-2,6-dimetyl-4-(2'-brómfenyl)-3,5-pyridíndikarboxylovej

Roztok 4,1 g (1,4-dioxaspiro[4,4]dekan-2-yl)metylesteru kyseliny 3-aminokrotonovej a 4,45 g etylesteru kyseliny 2-brómbenzyliden-

acetoctovej v 20 ml etanolu za prítomnosti 0,04 ml ekvimolárnej zmesi kyseliny octovej a pyridínu sa reflexuje 3 hodiny. Produkt kryštalizuje pri ochadení na 0 až -4 °C. Rekryštalizuje sa z octanu etylového. Výťažok 3,6 g. T. t. 142 až 143 °C. Pre $C_{26}H_{32}BrNO_6$ vypočítané, resp. nájdené 58,43 resp. 58,28 % C, 6,04 resp. 6,02 % H a 2,62 resp. 2,83 % N.

Príklad 4

Etyl-, (1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-yl)metylester kyseliny 1,4-dihydro-2,6-dimetyl-4-(2'-brómfenyl)-3,5-pyridíndikarboxylovej

Roztok 4,3 g (1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-yl)metylesteru kyseliny 3-aminokrotonovej a 4,5 g etylesteru kyseliny 2'-brómbenzylidenacetoctovej v 20 ml etanolu za prítomnosti 0,04 ml ekvimolárnej zmesi kyseliny octovej a pyridínu sa refluxuje 3 hodiny. Etanol sa odparí za zníženého tlaku a zvyšok sa kryštalizuje z 20 ml octanu etylového. Produkt sa rekryštalizuje z 15 ml octanu etylového. Výťažok 2 g. T.t. 130 až 132 °C. Pre $C_{25}H_{30}BrNO_6$ vypočítané, resp. nájdené: 57,69 resp. 67,58 % C, 0,81 resp. 5,83 % H a 2,69 resp. 2,75 % N.

Príklad 5

Metyl-, (2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)metylester kyseliny 1,4-dihydro-2,6-dimetyl-4-(2'-nitrofenyl)-3,5-pyridíndikarboxylovej

a, (2,2-Dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)metylester kyseliny 3-aminokrotonovej

Do miešaného roztoku 65 g (2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)metylésteru kyseliny acetoctovej v 80 ml metanolu sa pridá 0,5 g oxidu uhličitého a po jeho rozpustení 11,6 g amoniaku. Zmes sa nechá reagovať pri 30 až 50 °C 2 hodiny, ochladí sa na 18 až 20 °C pričom začne kryštalizovať produkt. Pri 0 až -5 °C sa nechá stát 4 hodiny. Výťažok 55 g. T. t. 88 až 91 °C.

b, Metyl-, (2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)metylesteru kyseliny 1,4-dihydro-2,6-dimetyl-4-(2'-nitrofenyl)-3,5-pyridíndikarboxylovej

Roztok 6,5 g (2,2,-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)metylesteru kyseliny 3-aminokrotonovej a 7,5 g metylesteru kyseliny 2'-nitrobenzylidenacetoctovej sa zahrieva v uzavretom reaktore v 25 ml metanolu pri 90 až 92 °C 8 hodín. Produkt kryštalizuje pri 0 až -5 °C. Prekryštalizuje sa z 35 ml metanolu. Výťažok 7,7 g. T. t. 53 až 58 °C.

Pre $C_{22}H_{26}N_2O_8$ vypočítané, resp. nájdené: 59,18 resp. 59,33 % C, 5,87 resp. 5,88 % H, 6,27 resp. 6,27 % N.

Príklad 6

Etyl-, (2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)metylester kyseliny 1,4-dihydro-2,6-dimetyl-4-(3'-chlórfenyl)-3,5-pyridíndikarboxylovej

Roztok 4,5 g (2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)metylesteru kyseliny

3-aminokrotonovej, 5,5 g etylesteru kyseliny 3'-chlórbenzylidenacetooctovej a 0,005 g pyridíniumchloridu v 15 ml etanolu sa refluxuje 2 hodiny. Kryštalizuje sa 8 hodín pri 0 až -5 °C. Prekryštalizuje sa z 80%ného metanolu. Výťažok 4 g. T. t. 86 až 87 °C.

Pre $C_{23}H_{28}ClNO_6$ vypočítané, resp. nájdené: 61,39 resp. 61,42 °C, 6,27 % H, 3,11 resp. 2,94 % N.

Príklad 7

Etyl-, (2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)metylester kyseliny 1,4-dihydro-2,6-dimetyl-4-(2'-brómfenyl)-3,5-pyridíndikarboxylovej

Roztok 4,5 g (2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)metylesteru kyseliny 3-aminokrotonovej a 6 g etylesteru kyseliny 2'-brómbenzylidenacetooctovej v 15 ml metanolu sa zahrieva v uzavretom reaktore pri 90 až 92 °C 8 hodín. Po ochladení na -5 °C kryštalizuje produkt. Rekryštalizuje sa z 85%ného metanolu. Výťažok 5,2 g. T. t. 132 až 134 °C.

Pre $C_{23}H_{28}BrNO_6$ vypočítané, resp. nájdené: 55,87 resp. 55,84 % C, 5,71 resp. 5,70 % H a 2,83 resp. 2,74 % N.

Príklad 8

Propargyl-, (1,4-dioxaspiro[4,5]dekan-2-yl)metylester kyseliny 1,4-dihydro-2,6-dimetyl-4-(3'-nitrofenyl)-3,5-pyridíndikarboxylovej

Roztok 4,4 g (1,4-dioxaspiro[4,5]dekan-2-yl)metylesteru kyseliny 3-aminokrotonovej a 4,4 g propargylesteru kyseliny 3'-nitrobenzylidenacetooctovej v 15 ml etanolu sa refluxuje za prítomnosti 0,005 ml ekvimolárnej zmesi kyseliny octovej a pyridínu 4 hodiny. Najprv sa za miešania kryštalizuje pri 18 až 20 °C a potom pri -5 °C. Rekryštalizuje sa z 80%ného etanolu. Výťažok 7 g. T. t. 124 až 126 °C.

Pre $C_{27}H_{30}N_2O_8$ vypočítané, resp. nájdené: 63,51 resp. 63,46 % C, 5,92 resp. 5,90 % H a 5,49 resp. 5,44 % N.

Príklad 9

Propargyl-, (1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-yl)metylester kyseliny 1,4-dihydro-2,6-dimetyl-4-(3'-nitrofenyl)-3,5-pyridíndikarboxylovej

Roztok 5,1 g (1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-yl)metylesteru kyseliny 3-aminokrotonovej a 5,5 g propargylesteru kyseliny 3'-nitrobenzylidenacetooctovej v 20 ml etanolu sa refluxuje za prítomnosti 0,005 ml ekvimolárnej zmesi pyridínu a kyseliny octovej 2 hodiny. Kryštalizuje sa najprv pri 18 až 20 °C potom pri -5 °C. Rekryštalizuje sa zo 75%ného metanolu. Výťažok 7,3 g. T. t. 124 až 128 °C.

Pre $C_{26}H_{28}N_2O_8$ vypočítané, resp. nájdené: 62,89 resp. 63,01 % C, 5,68 resp. 5,67 % H a 5,64 resp. 5,63 % N.

Príklad 10

Propargyl-, (2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)metylester kyseliny 1,4-dihydro-2,6-dimetyl-4-(3'-nitrofenyl)-3,5-pyridíndikarboxylovej

Roztok 4,5 g (2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)metylesteru kyseliny 3-aminokrotonovej a 5,5 g propargylesteru kyseliny 3'-nitrobenzylidenacetovej v 15 ml metanolu sa zahrieva v 20 ml metanolu pri 90 až 92 °C 8 hodín. Pridá sa 5 ml etanolu a 5 ml vody a odsaje sa s aktívnym uhlím. Produkt vykryštalizuje pri -5 °C. Rekryštalizuje sa z 23 ml 83%ného metanolu. Výťažok 6,6 g. T. t. 105 až 107 °C.

Pre $C_{24}H_{26}N_2O_8$ vypočítané, resp. nájdené: 61,29 resp. 61,27 % C, 5,57 resp. 5,56 % H a 5,96 resp. 5,92 % N.

Príklad 11

Di-(1,4-dioxaspiro[4,5]dekan-2-yl)metylester kyseliny 1,4-dihydro-2,6-dimetyl-4-(2'-nitrofenyl)-3,5-pyridíndikarboxylovej

Roztok 5,1 g (1,4-dioxaspiro[4,5]dekan-2-yl)metylesteru kyseliny 3-aminokrotonovej, 5,6 g (1,4-dioxaspiro[4,5]dekan-2-yl)metylesteru kyseliny acetovej a 3 g 2-nitrobenzaldehydu sa refluxuje v 20 ml metanolu za prítomnosti 0,1 g chloridu vápenatého 7 hodín. Produkt vykryštalizuje ochladením na -5 °C. Rekryštalizuje sa z 20 ml metanolu. Výťažok 5,1 g. T. t. 69 až 71 °C.

Pre $C_{33}H_{42}N_2O_{10}$ vypočítané, resp. nájdené: 63,23 resp. 63,31 % C, 6,76 resp. 6,81 % H a 4,47 resp. 4,44 % N.

Príklad 12

Metyl-, (1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-yl)metylester kyseliny 1,4-dihydro-2,6-dimetyl-4-(2'-nitrofenyl)-3,5-pyridíndikarboxylovej

Roztok 9 g (1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-yl)metylesteru kyseliny 3-aminokrotonovej a 8,4 g metylesteru kyseliny 2'-nitrobenzylidenacetovej v 25 ml metanolu sa zahrieva pri 92 až 95 °C 8 hodín. Kryštalizuje sa vychladením reakčnej zmesi na -5 °C. Produkt sa rekryštalizuje z 20 ml metanolu. Výťažok 9 g. T. t. 67 až 69 °C.

Pre $C_{24}H_{28}N_2O_8$ vypočítané, resp. nájdené: 61,00 resp. 59,65 % C, 5,97 resp. 6,16 % H a 5,93 resp. 5,69 % N.

Príklad 13

Metoxyetyl-, (1,4-dioxaspiro[4,5]dekan-2-yl)metylester kyseliny 1,4-dihydro-2,6-dimetyl-4-(3'-nitrofenyl)-3,5-pyridíndikarboxylovej

Roztok 7 g (1,4-dioxaspiro[4,5]dekan-2-yl)metylesteru kyseliny 3-aminokrotonovej a 6,1 g metoxyetylesteru kyseliny 3'-nitrobenzylidenacetovej v 20 ml etanolu sa refluxuje za prítomnosti 0,01 g pyridíniumchloridu 2 hodiny. Produkt vykryštalizuje ochladením na -5 °C. Rekryštalizuje sa z etanolu. Výťažok 5,7 g. T. t.

130 až 132 °C.

Pre $C_{27}H_{34}N_2O_9$ vypočítané resp. nájdené: 61,12 resp. 61,26 % C, 6,45 resp. 6,54 % H a 5,28 resp. 5,19 % N.

Príklad 14

Metoxyetyl-, (1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-yl)ester kyseliny 1,4-dihydro-2,6-dimetyl-4-(3'-nitrofenyl)-3,5-pyridíndikarboxylovej

Roztok 13 g (1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-yl)metylester kyseliny 3-aminokrotonovej a 14,7 g 2-metoxylesteru kyseliny 3'-nitrobenzylidenacetovej sa refluxuje v 35 ml etanolu 7 hodín. Produkt vykryštalizuje pri -5 °C. Rekryštalizuje sa zo zmesi etanolu a octanu etylového (4:1). Výťažok 12,5 g. T. t. 144 až 146 °C.

Pre $C_{26}H_{32}N_2O_9$ vypočítané resp. nájdené: 60,45 resp. 60,38 % C, 6,24 resp. 6,28 % H a 5,42 resp. 5,37 % N.

Príklad 15

Metoxyetyl-, (1,4-dioxaspiro[4,7]dodekan-2-yl)metylester kyseliny 1,4-dihydro-2,6-dimetyl-4-(3'-nitrofenyl)-3,5-pyridíndikarboxylovej

a, (1,4-dioxaspiro[4,7]dodekan-2-yl)metylester kyseliny 3-aminokrotonovej

Do miešaného roztoku 49 g (1,4-dioxaspiro[4,7]dodekan-2-yl)metylesteru kyseliny acetovej v 50 ml metanolu sa pridá 0,5 g pevného oxidu uhličitého a po jeho rozpustení sa do roztoku zaviedie 7 g plynného amoniaku. Zmes sa nechá reagovať pri 35 až 50 °C 2 hodiny, ochladí sa na 0 až -5 °C pričom vykryštalizuje produkt. Pred separáciou sa zmes ochladí na -13 až -15 °C a udržiava sa pri tejto teplote 2 hodiny. Produkt sa premyje rovnako vychladeným metanolom. Výťažok 36,7 g. T. t. 45 až 50 °C.

b, Metoxyetyl-, (1,4-dioxaspiro[4,7]dodekan-2-yl)metylester kyseliny 1,4-dihydro-2,6-dimetyl-4-(3'-nitrofenyl)-3,5-pyridíndikarboxylovej

Roztok 6 g (1,4-dioxaspiro[4,7]dodekan-2-yl)metylesteru kyseliny 3-aminokrotonovej a 5,66 g metoxylesteru kyseliny 3'-nitrobenzylidenacetovej v 20 ml metanole sa zahrieva pri 90 až 92 °C v uzavretom reaktore 6 hodín. Potom sa metanol odparí a zvyšok sa kryštalizuje v 18 ml n-butanolu. Produkt sa rekryštalizuje z etanolu. Výťažok 8 g. T. t. 126 až 129 °C.

Pre $C_{29}H_{38}N_2O_9$ vypočítané resp. nájdené: 62,35 resp. 62,75 % C, 6,83 resp. 6,99 % H a 5,02 resp. 5,00 % N.

Príklad 16

Metyl-, (1,4-dioxaspiro[4,7]dodekan-2-yl)metylester kyseliny 1,4-dihydro-2,6-dimetyl-4-(3'-nitrofenyl)-3,5-pyridíndikarboxylovej

Roztok 4,24 g (1,4-dioxaspiro[4,7]dodekan-2-yl)metylesteru kyseliny 3-aminokrotonovej a metylesteru kyseliny 3'-nitrobenzyliden-

acetoctovej v 20 ml metanolu sa zahrieva pri 90 až 92 °C 6 hodín. Roztok sa v ďalšom odsaje s 1 g živočíšneho uhlia a produkt vykryštalizuje pri 0 až -5 °C. Rekryštalizuje sa z etanolu. Výťažok 6,1 g. T. t. 143 až 146 °C.

Pre $C_{27}H_{34}N_2O_8$ vypočítané resp. nájdené: 63,02 resp. 63,22 % C, 6,65 resp. 6,80 % H a 5,44 resp. 5,48 % N.

Príklad 17

Alyl-, (1,4-dioxaspiro[4,5]dekan-2-yl)metylester kyseliny 1,4-dihydro-2,6-dimetyl-4-(3'-nitrofenyl)-3,5-pyridíndikarboxylovej

Roztok 5,5 g (1,4-dioxaspiro[4,5]dekan-2-yl)metylesteru kyseliny 3-aminokrotonovej a 5,5 g alylesteru kyseliny 3'-nitrobenzylidenacetoctovej v 15 ml izopropanolu sa refluxuje za prítomnosti 0,05 g chloridu vápenatého 2 hodiny. Produkt vykryštalizuje sa po ochladení na 0 až -5 °C. Rekryštalizuje sa zo zmesi octanu etylvého a cyklohexánu. Výťažok 4,5 g. T. t. 120 až 125 °C.

Pre $C_{27}H_{32}N_2O_8$ vypočítané resp. nájdené: 63,26 resp. 63,10 % C, 6,29 resp. 6,30 % H a 5,46 resp. 5,32 % N.

Príklad 18

Izopropyl-, (1,4-dioxaspiro[4,5]dekan-2-yl)metylester kyseliny 1,4-dihydro-2,6-dimetyl-4-(3'-nitrofenyl)-3,5-pyridíndikarboxylovej

Roztok 5 g (1,4-dioxaspiro[4,5]dekan-2-yl)metylesteru kyseliny 3-aminokrotonovej a 5,1 g izopropylesteru kyseliny 3'-nitrobenzylidenacetoctovej v 15 ml etanolu sa refluxuje za prítomnosti 0,01 g pyridíniumchloridu 2 hodiny. Reakčná zmes sa v ďalšom prefiltruje s aktívnym uhlím, rozpúšťadlo sa odparí a produkt kryštalizuje zo zmesi 15 ml dietyléteru a 15 ml petroléteru. Výťažok 5,2 g. T. t. 126 až 130 °C.

Pre $C_{27}H_{34}N_2O_8$ vypočítané resp. nájdené: 63,02 resp. 63,20 % C, 6,65 resp. 6,74 % H a 5,44 resp. 5,31 % N.

Príklad 19

Etyl-, (1,4-dioxaspiro[4,7]dodekan-2-yl)metylesteru kyseliny 3-aminokrotonovej a 7,9 g etylesteru kyseliny 3'-nitrobenzylidenacetoctovej v 25 ml metanolu sa zahrieva v uzavretom reaktore pri 90 až 95 °C 9 hodín. Produkt vykryštalizuje pri 0 až -5 °C. Rekryštalizuje sa z etanolu. Výťažok 10 g. T. t. 156 až 158 °C.

Pre $C_{28}H_{36}N_2O_8$ vypočítané, resp. nájdené: 63,61 resp. 63,47 % C, 6,86 resp. 7,00 % H a 5,30 resp. 5,26 % N.

Príklad 20

Metyl-, (1,4-dioxaspiro[4,5]dekan-2-yl)metylesteru kyseliny 1,4-dihydro-2,6-dimetyl-4-(2'-nitrofenyl)-3,5-pyridíndikarboxylovej

Roztok 5,4 g (1,4-dioxaspiro[4,5]dekan-2-yl)metylesteru kyseliny 3-aminokrotonovej a 5 g metylesteru kyseliny 2'-nitrobenzylidenacetoctovej v 15 ml metanolu sa zahrieva pri 90 až 92 °C v uza-

vretom reaktore 8 hodín. Po ochladení na 0 až -5 °C vykryštalizuje produkt. Rekryštalizuje sa z 80%ného metanolu. Výťažok 3,7 g. T. t. 115 až 121 °C.

Pre $C_{25}H_{30}N_2O_8$ vypočítané, resp. nájdené: 61,71 resp. 61,99 % C, 6,42 resp. 6,31 % H a 5,76 resp. 5,74 % N.

Príklad 21

Di-(1,4-dioxaspiro[4,5]dekan-2-yl)metylesteru kyseliny 1,4-dihydro-2,6-dimetyl-4-(3'-nitrofenyl)-3,5-pyridíndikarboxylovej

Roztok 5,1 g (1,4-dioxaspiro[4,5]dekan-2-yl)metylesteru kyseliny 3-aminokrotonovej, 5,6 g (1,4-dioxaspiro[4,5]dekan-2-yl) metylesteru kyseliny acetoctovej a 3,1 g 3-nitrobenzaldehydu v 15 ml metanolu sa refluxuje za prítomnosti 0,1 g chloridu vápenatého 7 hodín. Produkt vykryštalizuje po ochladení na 0 až -5 °C. Rekryštalizuje sa z etanolu. Výťažok 5,1 g. T. t. 126 až 127 °C. Pre $C_{23}H_{42}N_2O_{10}$ vypočítané resp. nájdené: 63,24 resp. 63,32 % C, 6,76 resp. 6,76 % H a 4,47 resp. 4,39 % N.

Príklad 22

Izopropyl-, (1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-yl)metylesteru kyseliny 1,4-dihydro-2,6-dimetyl-4-(3'-nitrofenyl)-3,5-pyridíndikarboxylovej

Roztok 9 g (1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-yl)metylesteru kyseliny 3-aminokrotonovej a 7,2 g izopropylesteru kyseliny 3'-nitrobenzylidenacetoctovej v 30 ml etanolu sa refluxuje za prítomnosti 0,02 g pyridíniumchloridu 2 hodiny. Produkt vykryštalizuje pri 0 až -5 °C. Rekryštalizuje sa z metanolu. Výťažok 9,2 g. T. t. 119 až 120 °C.

Pre $C_{26}H_{32}N_2O_8$ vypočítané, resp. nájdené: 62,38 resp. 62,20 % C, 6,44 resp. 6,43 % H a 5,60 resp. 5,45 % N.

Príklad 23

Etyl-, (1,4-dioxaspiro[4,5]dekan-2-yl)metylesteru kyseliny 1,4-dihydro-2,6-dimetyl-4-(3'-nitrofenyl)-3,5-pyridíndikarboxylovej

Roztok 12 g (1,4-dioxaspiro[4,5]dekan-2-yl)metylesteru kyseliny 3-aminokrotonovej a 12,5 g etylesteru kyseliny 3'-nitrobenzylidenacetoctovej v 25 ml etanolu sa refluxuje za prítomnosti 0,005 g pyridíniumchloridu 2 hodiny. Produkt vykryštalizuje pri 0 až -5 °C. Rekryštalizuje sa z 80%ného metanolu. Výťažok 13 g. T. t. 109 až 111 °C.

Pre $C_{26}H_{32}N_2O_8$ vypočítané resp. nájdené: 62,38 resp. 62,36 % C, 6,44 resp. 6,48 % H a 5,60 resp. 5,53 % N.

Príklad 24

Etyl-, (1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-yl)metylester kyseliny 1,4-dihydro-2,6-dimetyl-4-(3'-nitrofenyl)-3,5-pyridíndikarboxylovej

Roztok 13 g (1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-yl)metylesteru kyseliny

3-aminokrotonovej a 12,3 g etylesteru kyseliny 3'-nitrobenzylidenacetovej v 20 ml etanolu sa refluxuje 7 hodín. Produkt vykryštalizuje pri 0 až -5 °C. Rekryštalizuje sa z etanolu. Výťažok 14,5 g. T. t. 118 až 121 °C.

Pre $C_{25}H_{30}N_2O_8$ vypočítané resp. nájdené: 61,71 resp. 61,69 % C, 6,21 resp. 6,26 % H a 5,76 resp. 5,74 % N.

Farmakologické skúšky

Tieto doposiaľ nepopísané zlúčeniny vykázali v in vivo a v in vitro pokusoch nasledovné účinky:

Štúdie väzby na DPH receptory

Nové zlúčeniny sa viažu na DPH receptory v tkanivách kostrového svalu, srdca a mozgu kráľika. Štúdie boli realizované pomocou radioligandu 3H PN200-110 (AMERSHAM). Hodnotila sa maximálna väzbová kapacita B_{max} a disociačná konštanta K_D . Príklady sú uvedené v tabuľkách 1, 2 a 3.

Výsledky ukazujú, že nové zlúčeniny sú schopné väzby na DHP receptory v tkanivách kostrového svalu, srdca a mozgu kráľika.

Relaxačné účinky na izolovaných artériách psa kontrahovaných KCL.

Bazilárne a koronárne artérie boli izolované zo psov (bastardi oboch pohlaví, hmotnosti 7 až 10 kg) anestetizovaných pentobarbitalom (30 mg.kg^{-1}). Preparáty ciev vo forme prstencov boli umiestnené v Krebsovom roztoku zloženia v mmol.l^{-1} : NaCl 118; KCl 4,7; KH_2PO_4 1,2; MgSO_4 1,2; CaCl_2 2,5; NaHCO_3 25; glukóza 11. Roztok bol sytený pneumoxidom (95 % O_2 + 5 % CO_2) pri teplote 37 °C. Zmeny sily izometrickej kontrakcie sa sledovali tenzometricky. Preparáty sa stabilizovali 2 hodiny pri predpätí 10 mN-bazilárna artéria a 60 mN koronárna artéria. Kontrakcia prstencov sa navodila pridaním $8.10^{-2} \text{ mol.l}^{-1}$ KCl. Po dosiahnutí plató sa aplikovali látky v stúpajúcich koncentráciách 10^{-12} až $10^{-7} \text{ mol.l}^{-1}$ kumulatívnym spôsobom. Použité rozpúšťadlo (najviac 0,96 % etanol) bolo bez účinku na cievny tonus.

Účinnosť látok sa vyjadrila hodnotou IC_{50} -koncentrácia látky vyvolávajúca 50% inhibíciu kontrakcie navodenej KCl. Príklady sú uvedené v tabuľke 4.

Výsledky ukazujú že nové zlúčeniny vyvolávajú silnú dilatáciu hladkých svalov izolovaných ciev psa (a.baziláris, a.coronária). Tento účinok je spôsobený blokádou vstupu vápnika do buniek cez pomalé vápnikové kanály.

Antihypertenzívne účinky

Na bdelych spontánne hypertenzných potkanoch (SHR) bol sledovaný vplyv testovaných látok na systolický krvný tlak po p.o. podaní. Látky boli aplikované p.o. v dávkach 1,5 a 10 mg.kg⁻¹ po emulgácií v 5% roztoku arabskej gummy. Hodnoty systolického tlaku boli sledované nekrvavou cestou (piezo-elektrický snímač s registráciou na BP zapisovač fy UGO BASSILLE) na chvostovej artérii 1 až 4 hodiny po aplikácii testovaných látok. Pred každým meraním boli zvieratá temperované 20 minút pri teplote 37 °C. Hodnotilo sa maximálne zníženie systolického krvného tlaku p (torr) dosiahnuté počas sledovaného časového intervalu. Kontrolne hodnoty tlaku sa nachádzali v rozpätí 200 až 240 torrov. Príklady sú uvedené v tabuľke 5.

Na bdelych psoch s renovaskulárnou hypertenziou (pripravených podľa procedúry GOLDBLATT (Goldbatt H.: J. Exp. Med., 65, 4, 671-675 (1973)) v modifikácii EBIHARA (Ebihara A., Grollmann A.: Am. J. Physiol., 214, 1, 1-5 (1968)) bol sledovaný antihypertenzívny účinok látok aplikovaných i v dávkach 0,01 až 1,0 mg⁻¹.kg. Krvný tlak sa sledoval po chronickej katetrizácii a.carotis. Kontrolné hodnoty systolického resp. diastolického tlaku boli 175 ±6 torrov a 120 ±3 torry, srdcová frekvencia 146 ±0,6 c/min. Účinok látok sa vyjadril hodnotou 50ED (koncentrácia látky, pri ktorej dochádza k poklesu krvného tlaku na 50 % hodnoty) resp. ako relatívna účinnosť oproti účinku nimodipínu. Príkladu sú uvedené v tabuľke 6.

Výsledky ukazujú, že nové zlúčeniny znižujú krvný tlak u hyperterzných zvierat, teda môžu nájsť v terapii uplatnenie ako antihypertenzíva.

Účinok na kardiovaskulárny systém anestetizovaných psov

Na pertobarbitálom (30 µg.kg⁻¹) anestetizovaných psoch, samcoch, hmotnosti 8 až 13 kg sa sledoval vplyv látok v dávke 3 mg.kg⁻¹ i.v. na krvný prietok vo vertebrálnej artérii (elektromagnetický prítokomer), krvný tlak v aorte a srdcovú frekvenciu. Sledované parametre boli merané a zaznamenávané na polygrafe HEL-LIGE. Príklady sú uvedené v tabuľkách 7, 8 a 9. Výsledky ukazujú, že v pokusoch na anestetizovaných psoch nové zlúčeniny v nízkych dávkach spôsobujú výrazné zvýšenie prietoku v a.vertēbralis bez výraznejšieho vplyvu na krvný tlak. Tieto výsledky naznačujú možné použitie týchto látok na liečenie cerebrálnej cirkulácie.

Akútna toxicita

Akútna toxicita sa stanovila v opakovaných pokusoch na myšiach samcoch (SWIS., chov Dobrá Voda), hmotnosti 20 až 23 g. Látky boli aplikované i.v. po rozpustení v 7%nom etanole 10tim skupinám zvierat (n=10). LD₅₀ bola identifikovaná metódou podľa Litchfielda a Wilcoxon J. Pharmacol. Ther., 96, 99-113 (1949). Príklady sú uvedené v tabuľke 10.

Výsledky ukazujú, že akútna toxicita nových zlúčenín je porovnateľná s akútnou toxicitou nimodipínu.

Tabuľka 1

Maximálna väzbová kapacita ($B_{\max}$) a disociačná konštanta (K_D) u testovaných látok na vzorkách kostrového svalu králika.

Zlúčenina	$B_{\max}$ (p mol/mg.prot.)	K_D (nmol/l)	n
6	0,81 + 0,16	0,90 + 0,16	7
8	0,86 + 0,16	0,48 + 0,07	9
21	0,30 + 0,06	0,19 + 0,02	9
Nimodipín	0,67 + 0,08	0,82 + 0,19	11
Nisoldipín	0,33 + 0,07	0,26 + 0,05	12

Číslo zlúčeniny je totožné s číslom príkladu v ktorom je popísaná jej príprava.

Tabuľka 2

Maximálna väzbová kapacita ($B_{\max}$) a disociačná konštanta (K_D) u testovaných látok na vzorkách mozgového tkaniva králika.

Zlúčenina	$B_{\max}$ (p mol/mg.prot.)	K_D (nmol/l)	n
6	0,15 + 0,03	1,08 + 0,12	9
8	0,12 + 0,02	1,01 + 0,19	6
21	0,20 + 0,07	1,12 + 0,37	6
Nimodipín	0,13 + 0,02	1,06 + 0,24	5
Nisoldipín	0,33 + 0,07	4,58 + 0,64	7

Tabuľka 3

Maximálna väzbová kapacita ($B_{\max}$) a disociačná konštanta (K_D) u testovaných látok na vzorkách srdcového svalu králika.

Zlúčenina	$B_{\max}$ (p mol/mg.prot.)	K_D (nmol/l)	n
6	0,69 + 0,10	4,83 + 0,99	4
8	0,05 + 0,01	0,37 + 0,09	3
21	0,21 + 0,02	0,84 + 0,26	5
Nimodipín	0,28 + 0,08	0,89 + 0,22	5
Nisoldipín	4,25 + 0,84	9,05 + 0,75	4

Tabuľka 4

Relaxačné účinky testovaných látok na izolovanej bazilárnej a koronárnej artérii psa kontrahovanej KCl (n=5).

Zlúčenina	IC ₅₀ (mol.l ⁻¹)	
	A. Bazilaris	A. Coronaria
13	1,18 . 10 ⁻⁹	1,17 - 10 ⁻⁸
14	2,29 . 10 ⁻⁸	8,91 . 10 ⁻¹⁰
19	3,11 . 10 ⁻⁸	7,29 . 10 ⁻¹¹
21	4,84 . 10 ⁻¹²	1,15 . 10 ⁻¹⁰
23	2,67 . 10 ⁻⁹	< 1 . 10 ⁻⁷
24	3,03 . 10 ⁻⁸	6,02 . 10 ⁻⁹
SR-1399	1,88 . 10 ⁻⁹	1,24 . 10 ⁻⁸
Nimodipín	3,14 . 10 ⁻⁹	2,60 . 10 ⁻⁹

Tabuľka 5

Zníženie systolického krvného tlaku u SHR potkanov po p.o. aplikácii látok. V každej dávkovej skupine bolo 8 až 10 zvierat.

Zlúčenina dávkav mg.kg ⁻¹	Pokles systolického tlaku Δ (torr)		
	1	5	10
1	20,0 ± 9,6 ^a	38,1 ± 16,9 ^a	45,6 ± 15,2 ^a
2	32,8 ± 11,5 ^a	31,1 ± 18,2 ^a	43,9 ± 13,9 ^a
18	18,5 ± 13,1	44,0 ± 20,5 ^a	44,5 ± 26,7 ^a
23	25,0 ± 17,3	61,7 ± 18,4 ^a	66,1 ± 27,2 ^a
Nisoldipín	58,1 ± 29,5 ^a	52,0 ± 17,2 ^a	86,0 ± 16,5 ^a

a p < 0,05

Tabuľka 6

Relatívna antihypertenzívna účinnosť testovaných látok a vplyv na srdcovú frekvenciu voči Nimodipínu u psov s renovaskulárnou hypertenziou.

Zlúčinnina	S[ED ₅₀]	Účinnosť	D[ED ₅₀]	Účinnosť	f[ED ₅₀]	Účinnosť	n
13	0,508 ±0,02	1,17	0,250 ±0,02	1,24	0,640 ±0,01	1,52	4
14	0,561 ±0,02	1,12	0,290 ±0,03	1,47	0,600 ±0,03	1,63	4
21	0,253 ±0,03	2,54	0,210 ±0,02	2,03	0,510 ±0,04	1,92	4
23	0,317 ±0,02	2,02	0,301 ±0,015	2,14	. . .	. . .	4
24	0,945 ±0,05	0,68	0,295 ±0,02	1,47	0,883 ±0,207	1,12	4
SR-1399	0,266 ±0,05	2,42	0,379 ±0,01	1,13	0,467 ±0,01	2,09	4
Nimodipín	0,465 ±0,03	1	0,427 ±0,02	1	0,979 ±0,05	1	4

ED₅₀ - v mmol.kg⁻¹ i.v.

S - systolický tlak

D - diastolický tlak

f - srdcová frekvencia

SR 1399 - je metyl [1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-yl)metylester kyseliny 1,4-dihydro-2,6-dimetyl-4-(3'-nitrofenyl)-3,5-pyridíndikarboxylovej (Fr. pat. 2577552)

Tabuľka 7

Vplyv testovaných látok po i.v. podaní dávke 3 mg.kg^{-1} na krvný prietok a vertebrális u anestezo-
vaných psov

Stredný krvný prietok (ml/min)										
Čas(min.)	z	l	ú	č	e	n	i	n	a	
	2	8	13	25	Nimodipín	Nisoldipín				
Kontrola	$40,6 \pm 11,1$	$46,2 \pm 10,2$	$41,0 \pm 11,5$	$55,3 \pm 4,9$	$53,9 \pm 8,5$	$30,0 \pm 2,6$				
1	$83,0 \pm 9,6^b$	$74,8 \pm 13,3^b$	$74,6 \pm 24,6$	$69,3 \pm 9,6^a$	$101,3 \pm 22,5^a$	$61,0 \pm 7,9^a$				
2	$88,3 \pm 9,5^b$	$76,4 \pm 14,0^b$	$74,6 \pm 22,1$	$93,6 \pm 13,0^a$	$100,7 \pm 17,2^a$	$67,3 \pm 12,7^a$				
3	$89,0 \pm 9,5^b$	$74,4 \pm 13,8^b$	$74,0 \pm 20,6$	$106,6 \pm 15,9^a$	$94,3 \pm 13,2^a$	$70,0 \pm 15,6^a$				
5	$86,0 \pm 7,0^b$	$71,0 \pm 12,7^b$	$74,0 \pm 19,3$	$110,3 \pm 14,7^a$	$91,5 \pm 14,1^a$	$70,0 \pm 14,7^a$				
10	$76,6 \pm 5,1^a$	$64,6 \pm 13,6^b$	$65,6 \pm 15,8$	$91,5 \pm 15,5^a$	$70,7 \pm 8,4$	$65,0 \pm 13,1^a$				
15	$72,0 \pm 7,2^b$	$61,0 \pm 14,1^b$	$61,6 \pm 15,1$	$80,3 \pm 11,6^a$	$65,0 \pm 10,9$	$62,0 \pm 9,5^a$				
20	$69,0 \pm 7,8^b$	$60,0 \pm 15,1^b$	$59,0 \pm 13,1^a$	$76,3 \pm 10,2^a$	$57,7 \pm 6,8$	$57,3 \pm 6,8^a$				
25	$64,6 \pm 4,6^a$	$57,8 \pm 12,0^b$	$56,6 \pm 13,3$	$66,7 \pm 4,9^b$	$50,7 \pm 4,1$	$56,0 \pm 8,5^a$				
30	$63,0 \pm 4,4^a$	$56,6 \pm 10,2^b$	$55,6 \pm 13,3$	$63,1 \pm 3,9^a$	$48,3 \pm 5,1$	$53,6 \pm 8,0^a$				
n	3	5	3	3	4	3				

a-p < 0,05 , b-p < 0,01 , n - počet zvierat

Tabuľka 8

Vplyv testovaných látok po i.v. po podaní v dávke 3 mg.kg⁻¹ na stredný krvný tlak

Stredný krvný tlak (Torr)										
	z	1	ú	č	e	n	i	n	a	
Čas(min.)	2	8	13	21	Nimodipín	Nisoldipín				
Kontrola	140,3 ± 6,5	125,4 ± 7,8	148,3 ± 18,1	130,3 ± 14,6	135,5 ± 7,0	127,3 ± 21,9				
1	128,6 ± 6,1 ^b	114,2 ± 8,7 ^a	139,3 ± 21,4	121,3 ± 12,1	113,0 ± 10,4 ^b	114,6 ± 29,0				
2	120,8 ± 6,2 ^b	115,2 ± 8,4 ^a	146,6 ± 18,6 ^b	115,6 ± 14,1 ^a	118,5 ± 9,3 ^b	113,6 ± 30,9				
3	130,6 ± 4,1	118,6 ± 9,6	142,0 ± 18,4 ^b	116,6 ± 13,5 ^a	121,5 ± 10,6 ^b	115,6 ± 30,0				
5	135,0 ± 2,6	122,6 ± 9,1	143,6 ± 18,6 ^b	118,0 ± 15,0 ^a	124,2 ± 11,3 ^a	117,3 ± 31,5				
10	141,3 ± 2,5	128,0 ± 8,1	151,0 ± 17,5	128,6 ± 18,6	130,7 ± 10,1	120,3 ± 31,6				
15	139,0 ± 7,5	130,0 ± 9,4 ^b	152,0 ± 19,7	131,3 ± 14,8	133,2 ± 9,3	121,3 ± 30,6				
20	141,0 ± 6,0	130,4 ± 9,7 ^a	153,0 ± 19,0	131,6 ± 17,0	138,7 ± 7,6	122,0 ± 31,5				
25	139,6 ± 3,5	130,2 ± 8,2 ^b	154,6 ± 18,4	131,0 ± 15,8	139,0 ± 5,8	125,0 ± 33,4				
30	139,6 ± 3,5	130,0 ± 7,6 ^b	154,6 ± 19,1	132,0 ± 14,2 ^a	139,7 ± 7,6	128,6 ± 34,5				
n	3	5	3	3	4	3				

a-p < 0,05 , b-p < 0,01 , n - počet zvierat

Tabuľka 9

Vplyv testovaných látok po i.v. podaní v dávke 3 mg.kg⁻¹ na srdcovú frekvenciu u anestetizovaných psov.

Srdcová frekvencia (r.min ⁻¹)									
	z	l	ú	č	e	n	i	n	a
Čas (min.)	2	8		13		21		Nimodipín	Nisoldipín
Kontrola	147,6 ± 11,6	158,0 ± 23,6		160,6 ± 31,1		145,6 ± 10,7		148,2 ± 31,2	134,3 ± 7,2
1	184,6 ± 5,7	179,4 ± 22,1 ^b		171,3 ± 20,0		169,0 ± 20,8		179,7 ± 37,2	171,0 ± 26,4
2	189,6 ± 5,5 ^a	180,2 ± 19,3 ^b		170,3 ± 23,5		176,0 ± 23,3		166,2 ± 36,5 ^a	171,6 ± 24,7
3	189,0 ± 3,6 ^a	179,2 ± 19,0 ^b		175,3 ± 21,2		191,3 ± 18,2 ^a		159,7 ± 37,9	173,6 ± 24,5
5	189,3 ± 4,9 ^a	176,4 ± 20,6 ^b		175,6 ± 20,5		189,0 ± 21,3 ^a		157,7 ± 37,4	174,6 ± 24,4
10	183,6 ± 7,2	175,0 ± 20,6 ^b		176,6 ± 18,1		191,3 ± 20,1 ^a		152,2 ± 35,7	178,3 ± 31,5
15	177,0 ± 5,5	172,4 ± 24,0 ^b		173,6 ± 20,7		187,0 ± 14,2 ^b		153,0 ± 36,4	176,3 ± 29,7
20	170,6 ± 3,1	170,6 ± 20,6 ^a		172,6 ± 21,0		86,6 ± 12,1 ^b		149,7 ± 31,9	176,0 ± 29,5
25	168,0 ± 2,0	170,6 ± 20,7 ^b		173,6 ± 21,5		188,6 ± 14,2 ^a		149,2 ± 31,0	176,0 ± 28,7
30	164,0 ± 5,3	174,4 ± 19,2		172,0 ± 20,1		186,6 ± 2,1			174,0 ± 27,6
n	3	5		3		3		4	

a-p < 0,05 , b < 0,01 , n - počet zvierat

Tabuľka 10

Akútna toxicita textovaných látok po i.v. podaní u myší samcov (n=100).

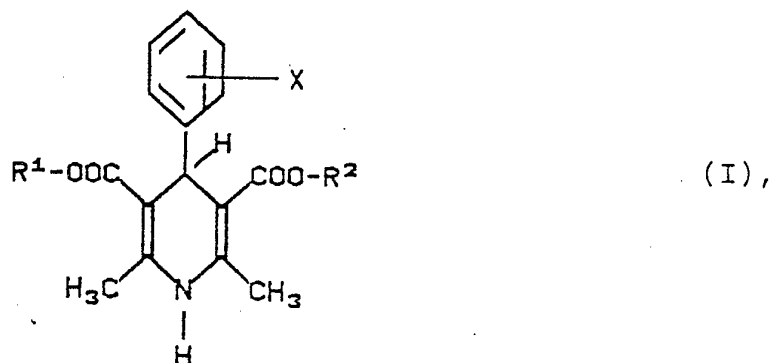
Zlúčenina	LD ₅₀ (mg.kg ⁻¹)
1	0,52
5	1,26
7	1,88
8	0,78
9	0,86
10	0,83
12	1,06
13	0,99
14	2,76
15	1,65
19	4,07
20	1,07
21	1,41
22	0,85
23	3,64
24	1,23
SR 1399	0,93
SR 1308	1,60
Nimodipín	1,01

SR 1308 je metyl, (1,4-dioxaspiro[4,5]dekan-2-yl)metylester kyseliny 1,4-dihydro-2,6-dimetyl-4,(3'-nitrofenyl)-3,5-pyridíndikarboxylovej (Fr. pat. 2577552)

SR 1399 pozri za tabuľkou 6.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

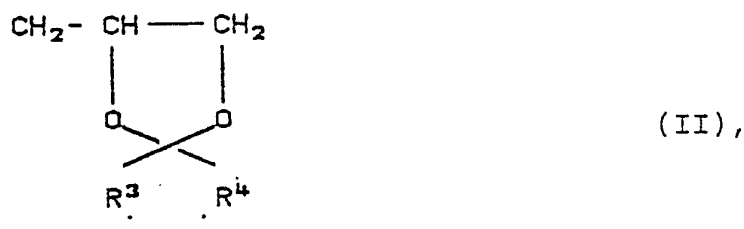
1. Estery 1,4-dihydropyridín-3,5-dikarboxylových kyselín a ich optické izoméry a diastereoizoméry s účinkami na kardiovaskulárny systém všeobecného vzorca I



v ktorom X predstavuje nitroskupinu v polohe 2' alebo chlór - a bróm skupinu v polohe 2' alebo 3' a

R^1 predstavuje alkyl C_1 až C_4 , prípadne rozvetvený alebo nenasýtený alkyl C_3 alebo metoxyetylovú skupinu alebo je totožný s R^2 a

R^2 predstavuje substituovanú 1,3-dioxolánovú skupinu všeobecného vzorca II



v ktorej R^3 , R^4 predstavujú dva metyly alebo polymetylénovú skupinu $(CH_2)_n$, pričom $n = 4$ až 7 , alebo

v ktorom X predstavuje nitroskupinu v polohe 3' a

R^1 predstavuje alkyl C_2 až C_4 , prípadne rozvetvený alebo nenasýtený alkyl C_3 alebo metoxyetylovú skupinu alebo je totožný s R^2 a

R^2 má vyššie uvedený význam, alebo

v ktorom X predstavuje nitroskupinu v polohe 3' a

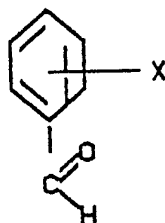
R^1 predstavuje alkyl C_1 až C_4 , prípadne rozvetvený, alebo nenasýtený alkyl C_3 alebo metoxyetylovú skupinu a R^2 predstavuje substituovanú dioxolánovú skupinu všeobecného vzorca II,

v ktorej R^3 , R^4 predstavujú heptametylénovú skupinu s $n=7$.

2. Etyl-, (1,4-dioxaspiro[4,5]dekan-2-yl)metylester kyseliny 1,4-dihydro-2,6-dimetyl-4-(3'-chlórphenyl)-3,5-pyridíndikarboxylovej
3. Etyl-, (1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-yl)metylester kyseliny 1,4-dihydro-2,6-dimetyl-4-(3'-chlórphenyl)-3,5-pyridíndikarboxylovej
4. Etyl-, (1,4-dioxaspiro[4,5]dekan-2-yl)metylester kyseliny 1,4-dihydro-2,6-dimetyl-4-(2'-brómfenyl)-3,5-pyridíndikarboxylovej
5. Etyl-, (1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-yl)metylester kyseliny 1,4-dihydro-2,6-dimetyl-4-(2'-brómfenyl)-3,5-pyridíndikarboxylovej
6. Metyl-, (2,2-dimetyl-1,3-dioxolán-4-yl)metylester kyseliny 1,4-dihydro-2,6-dimetyl-4-(2'-nitrofenyl)-3,5-pyridíndikarboxylovej
7. Etyl-, (2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)metylester kyseliny 1,4-dihydro-2,6-dimetyl-4-(3'-chlórphenyl)-3,5-pyridíndikarboxylovej
8. Etyl-, (2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)metylester kyseliny 1,4-dihydro-2,6-dimetyl-4-(2'-brómfenyl)-3,5-pyridíndikarboxylovej
9. Propargyl-, (1,4-dioxaspiro[4,5]dekan-2-yl)metylester kyseliny 1,4-dihydro-2,6-dimetyl-4-(3'-nitrofenyl)-3,5-pyridíndikarboxylovej
10. Propargyl-, (1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-yl)metylester kyseliny 1,4-dihydro-2,6-dimetyl-4-(3'-nitrofenyl)-3,5-pyridíndikarboxylovej
11. Propargyl-, (2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)metylester kyseliny 1,4-dihydro-2,6-dimetyl-4-(3'-nitrofenyl)-3,5-pyridíndikarboxylovej
12. Di-, (1,4-dioxaspiro[4,5]dekan-2-yl)metylester kyseliny 1,4-dihydro-2,6-dimetyl-4-(2'-nitrofenyl)-3,5-pyridíndikarboxylovej
13. Metyl-, (1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-yl)metylester kyseliny 1,4-dihydro-2,6-dimetyl-4-(2'-nitrofenyl)-3,5-pyridíndikarboxylovej
14. Metoxyetyl-, (1,4-dioxaspiro[4,5]dekan-2-yl)metylester kyseliny 1,4-dihydro-2,6-dimetyl-4-(3'-nitrofenyl)-3,5-pyridíndikarboxylovej
15. Metoxyetyl-, (1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-yl)ester kyseliny 1,4-dihydro-2,6-dimetyl-4-(3'-nitrofenyl)-3,5-pyridíndikarboxylovej
16. Metoxyetyl-, (1,4-dioxaspiro[4,7]dodekan-2-yl)metylester kyseliny 1,4-dihydro-2,6-dimetyl-4-(3'-nitrofenyl)-3,5-pyridíndi-

karboxylovej

17. Metyl-, (1,4-dioxaspiro[4,7]dodekan-2-yl)metylester kyseliny 1,4-dihydro-2,6-dimetyl-4-(3'-nitrofenyl)-3,5-pyridíndikarboxylovej
18. Ayl-, (1,4-dioxaspiro[4,5]dekan-2-yl)metylester kyseliny 1,4-dihydro-2,6-dimetyl-4-(3'-nitrofenyl)-3,5-pyridíndikarboxylovej
19. Izopropyl-, (1,4-dioxaspiro[4,5]dekan-2-yl)metylester kyseliny 1,4-dihydro-2,6-dimetyl-4-(3'-nitrofenyl)-3,5-pyridíndikarboxylovej
20. Etyl-, (1,4-dioxaspiro[4,7]dodekan-2-yl)metylesteru kyseliny 1,4-dihydro-2,6-dimetyl-4-(3'-nitrofenyl)-3,5-pyridíndikarboxylovej
21. Metyl-, (1,4-dioxaspiro[4,5]dekan-2-yl)metylesteru kyseliny 1,4-dihydro-2,6-dimetyl-4-(2'-nitrofenyl)-3,5-pyridíndikarboxylovej
22. Di-, (1,4-dioxaspiro[4,5]dekan-2-yl)metylesteru kyseliny 1,4-dihydro-2,6-dimetyl-4-(3'-nitrofenyl)-3,5-pyridíndikarboxylovej
23. Izopropyl-, (1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-yl)metylesteru kyseliny 1,4-dihydro-2,6-dimetyl-4-(3'-nitrofenyl)-3,5-pyridíndikarboxylovej
24. Etyl-, (1,4-dioxaspiro[4,5]dekan-2-yl)metylesteru kyseliny 1,4-dihydro-2,6-dimetyl-4-(3'-nitrofenyl)-3,5-pyridíndikarboxylovej
25. Etyl-, (1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-2-yl)metylester kyseliny 1,4-dihydro-2,6-dimetyl-4-(3'-nitrofenyl)-3,5-pyridíndikarboxylovej
26. Spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I podľa bodu 1, vyznačujúci sa tým, že sa nechá reagovať substituovaný benzaldehyd všeobecného vzorca III



(III),

v ktorom má X vyššie uvedený význam, s esterom acetoctovej kyseliny všeobecného vzorca IV



v ktorom R^1 má vyššie uvedený význam, a
s esterom 3-aminokrotonovej kyseliny všeobecného vzorca V



v ktorom má R^2 vyššie uvedený význam v prostredí inertného rozpúšťadla, s výhodou v alkoholoch C_1 až C_4 pri 20 až 150 °C s výhodou pri teplote spätného toku použitého rozpúšťadla, prípadne za prítomnosti katalyzátorov.

27. Spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I podľa bodu 1, vyznačujú sa tým, že sa nechá reagovať substituovaný ester 2-(X-benzylidén)-3-ketokarboxylovej kyseliny všeobecného vzorca VII



v ktorom X a R^1 má vyššie uvedený význam,
s esterom 3-aminokrotonovej kyseliny všeobecného vzorca V,
v ktorom má R^2 vyššie uvedený význam,
v prostredí inertného organického rozpúšťadla s výhodou v alkoholoch C_1 až C_4 , etylacetáte, alkánoch alebo cykloalkánoch C_5 až C_8 alebo v zmesiach týchto rozpúšťadiel pri teplote 20 až 150 °C za atmosferického alebo zvýšeného tlaku do 5 MPa, s výhodou pri teplote spätného toku použitého rozpúšťadla alebo zmesi použitých rozpúšťadiel za súčasného oddestilovania reakciou vynikajúcej vody, prípadne za prítomnosti katalyzátorov.

28. Spôsob podľa bodu 26 alebo 27, vyznačujúci sa tým, že sa cyklokondenzačná reakcia uskutoční za prítomnosti katalytických množstiev solí organických alebo anorganických kyselín a organických alebo anorganických zásad, s výhodou kyselín a organických alebo anorganických zásad, s výhodou chloridu vápenatého, pyridíniumchloridu alebo pyridíniumacetátu.