

(12) Ausschließungspatent

(11) DD 283 625 A5



Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz
der DDR vom 27.10.1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) C 07 D 493/04
A 61 K 31/34

DEUTSCHES PATENTAMT

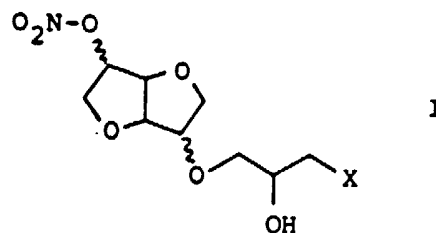
In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	DDC 07 D / 322 658 1	(22)	05.12.88	(44)	17.10.90
(31)	P3741005.9	(32)	03.12.87	(33)	DE

(71) siehe (73)
 (72) Stoss, Peter, Dr. Dipl.-Chem., DE; Leitold, Matyas, Dr., DE; Yeates, Rodney A., Dr., GB
 (73) Heinrich Mack Nachf., 7918 Illertissen, DE
 (74) Internationales Patentbüro Berlin, Wallstraße 23/24, Berlin, 1020, DD

(54) Verfahren zur Herstellung von Aminopropanol-Derivaten von 1,4:3,6-Dianhydro-hexit-nitraten

(55) Aminopropanol-Derivate; Hexit-Derivate;
 Isohexid-Derivate; Nitrateser; Herstellungsverfahren;
 Arzneimittel; Betarezeptoren; Vasodilatoren;
 kardiovaskuläre Wirkung; blutdrucksenkend
 (57) Die Erfindung betrifft das Verfahren zur Herstellung
 neuer Aminopropanol-Derivate von
 1,4:3,6-Dianhydro-hexit-nitraten der allgemeinen Formel I,
 worin X die in der Beschreibung angegebene Bedeutung
 besitzt, die zur Vorbeugung und Behandlung von Herz- und
 Kreislauferkrankungen geeignet sind. Formel I



Verfahren zur Herstellung von Aminopropanol-Derivaten von 1,4:3,6-Dianhydro-hexit-nitraten

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Aminopropanol-Derivaten von 1,4:3,6-Dianhydro-hexit-nitraten, die zur Vorbeugung und Behandlung von Herz-Kreislauf-krankungen geeignet sind.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

In der europäischen Patentpublikation 167 008 wurden erstmals 1,4:3,6-Dianhydro-hexit-Derivate beschrieben, die eine substituierte 3-Amino-2-propanol-Seitenkette enthalten. Bekanntlich stellt diese funktionelle Gruppe das typische Strukturmerkmal einer Klasse sogenannter β -Rezeptorenblocker dar. Sämtliche derzeit in der Therapie eingesetzten Vertreter dieses Wirkstofftyps enthalten als basischen Rest entweder eine Isopropylamino- oder eine tert.-Butylamino-Gruppe. Nach den bisher vorliegenden Befunden scheinen beide genannten Amine das Optimum der synthetischen Bemühungen auf dem Gebiet der β -antagonistischen Wirkungen darzustellen. Siehe z. B. B. G. Main and H. Tucker, Recent Advances in β -Adrenergic Blocking Agents, in "Progress in Medicinal Chemistry 22", G. P. Ellis and G. B. West Editors, Elsevier, 1985, S. 121 ff.

Die in EP 167 008 vorbeschriebenen Verbindungen enthalten als Amin Komponente geradkettige oder verzweigte Alkyl- und Dialkylamine bzw. solche, in denen der Aminstickstoff Bestandteil eines Purin-Ringsystems ist. Beim Austausch dieser bekannten Amin-Reste gegen die in der vorliegenden Erfindung geoffenbarten tritt eine in keiner Weise vorhersehbare und somit völlig unerwartete deutlich positive qualitative und quantitative Beeinflussung der pharmakologischen Wirkung auf. Dieser Befund steht im Widerspruch zur vorherrschenden

Lehrmeinung, wonach die oben erwähnten, verzweigten, sekundären Niederalkylaminreste die bevorzugte funktionelle Gruppe bei den Aryloxypropanolaminen darstellt.

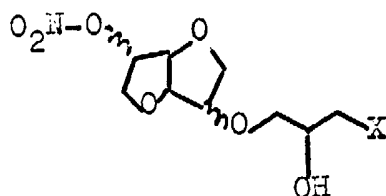
Ziel der Erfindung

Es muß deshalb als überraschend angesehen werden, daß mit den neuen erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen sowohl eine Steigerung, als auch eine Modifizierung der therapeutischen Wirksamkeit erzielt werden kann. Dies gestattet einerseits eine Verringerung der Dosis, so daß bei vergleichbarer Toxizität die therapeutische Breite vergrößert und damit die Arzneimittelsicherheit erhöht wird. Andererseits erfolgt auch eine Verschiebung der Wirkungsqualität, so daß eine Ausweitung der Indikationsgebiete und somit der Anwendungsbreite ermöglicht wird. Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen sind nicht nur wirksamer als Betarezeptoren, sie haben auch eine unerwartete Wirksamkeit als Vasodilatoren.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Herstellung neuer Aminopropanol-Derivate von 1,4:3,6-Dianhydrohexit-nitraten zur Verfügung zu stellen.

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer Aminopropanol-Derivate von 1,4:3,6-Dianhydrohexit-nitraten der allgemeinen Formel I

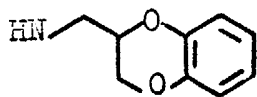


I

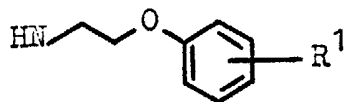
-2a-

worin X

- einen Benzo 1,4 dioxinyl-2-methylamin-Rest der Formel



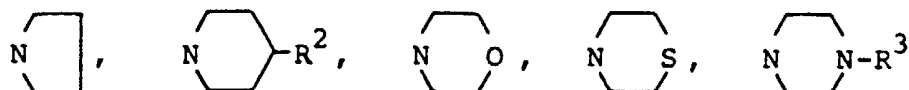
- einen unsubstituierten oder substituierten Phenoxy-ethylamino-Rest der Formel



worin R^1 Wasserstoff, Hydroxy oder einen C_1 - C_3 -Alkoxyrest, insbesondere einen Methoxy- oder Ethoxyrest bedeuten und der Substituent R^1 in o-, m- oder p-Stellung stehen kann,

- einen der folgenden Reste bedeuten kann:

01



05

worin R^2 für Wasserstoff oder einen unsubstituierten oder substituierten Phenylrest steht und

worin R^3

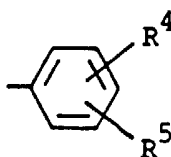
10

- Wasserstoff,
- einen geradkettigen oder verzweigten aliphatischen, aromatischen oder heterocyclischen Acylrest mit 1-8 C-Atomen, insbesondere einen Acetyl-, Propionyl-, Butanoyl-, Octanoyl-, Benzoyl-, Toluy- und Furoyl-Rest,
- einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1-6 C-Atomen, insbesondere einen Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, Pentyl- oder Hexyl-Rest,
- $R^6 - \overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}} -$, worin R^6 C_1 - C_7 - Alkyl, Phenyl, Phenyl substituiert mit C_1 - C_4 -Alkyl oder (z. B. Acetyl, Propionyl, Butanoyl, Octanoyl, Benzoyl, Toluy- oder Furoyl) bedeutet.

15

- einen Benzylrest,
- einen Benzhydrylrest,
- einen Pyridylrest,
- einen Pyrimidinylrest,
- einen unsubstituierten oder substituierten Phenylrest der Formel

25



darstellt,
in der R^4 und R^5 gleich oder verschieden sein können und jeweils stehen für

30

- Wasserstoff,
- einen Hydroxylrest,
- einen Alkylrest mit 1-6 C-Atomen, insbesondere einen Methyl-, Ethyl-, Propyl- oder Butyl-Rest,
- einen Alkoxyrest mit 1-6 C-Atomen, insbesondere einen Methoxy-, Ethoxy-, Propoxy-, Isopropoxy- oder Butoxy-Rest,
- Halogen (F, Cl, Br, I),

35

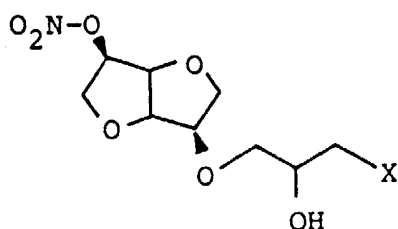
eine Nitrogruppe,
einen Trifluormethylrest,
oder in der R⁴ und R⁵ gemeinsam eine Methylendioxygruppe
bilden,
sowie deren Salze mit anorganischen und organischen
Säuren, vorzugsweise deren physiologisch verträgliche
Salze.

Wenn R² einen substituierten Phenylrest darstellt, können die
Substituenten gleich oder verschieden sein und insbesondere $\langle - \rangle$
eine C₁-C₃-Alkoxygruppe, Halogen (F, Cl, Br oder J), Nitro
oder Trifluormethyl sein. Im allgemeinen ist der Phenylrest
mono-, di- oder trisubstituiert.

$\langle$ eine C₁-C₃-Alkylgruppe $\rangle$

Der in der Verbindung der allgemeinen Formel I enthaltene
1,4:3,6-Dianhydro-hexit Grundkörper, der auch als Isohexid
bezeichnet wird, kann in stereoisomeren Formen auftreten.
Deshalb betrifft die Erfindung

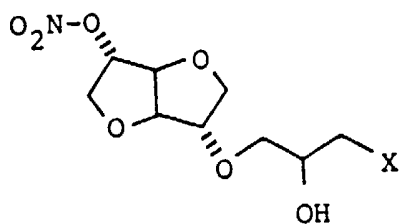
1,4:3,6-Dianhydro-D-mannit (Isomannid) -Derivate folgender
Struktur (Ia),



Ia

worin die beiden Substituenten in 2- und 5-Stellung in
endo-Position stehen und X die angegebene Bedeutung besitzt,
sowie deren Salze,

1,4:3,6-Dianhydro-L-idit (Isoidid) -Derivate folgender
Struktur (Ib),

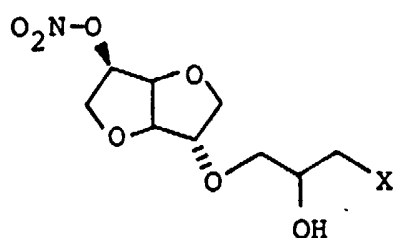


Ib

worin die beiden Substituenten in 2- und 5-Stellung in exo-

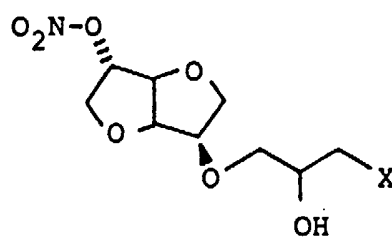
01 Position stehen und X die angegebene Bedeutung besitzt,
sowie deren Salze
und 1,4:3,6-Dianhydro-D-glucit (1,4:3,6-Dianhydro-D-sorbit,
(Isosorbid)-Derivate folgender Struktur (Ic, Id)

05



10

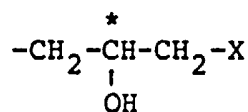
Ic



Id

15 worin der Substituent in 2-Stellung vereinbarungsgemäß je-
weils die exo-Position und der Substituent in 5-Stellung
jeweils die endo-Position einnimmt, und X die angegebene
Bedeutung besitzt, sowie deren Salze.

20 1,4:3,6-Dianhydro-hexite besitzen vier chirale Zentren,
nämlich die Kohlenstoffatome 2,3,4 und 5. Sie stellen des-
halb optisch aktive Verbindungen dar. Die zur Herstellung
der erfindungsgemäßen Verbindungen eingesetzten Ausgangs-
produkte liegen in optisch reiner Form, als D-Isomannid,
L-Isoidid und D-Isosorbid vor. Die in den Verbindungen der
25 allgemeinen Formel I enthaltene 3-Amino-2-propanol-Seiten-
kette



30

besitzt im Kohlenstoffatom 2 ebenfalls ein Asymmetrie-
zentrum, was der Anlaß zur Existenz von R- und S-konfigu-
rierter, enantiomerer Formen dieser Seitenkette ist. Aus
diesem Grund treten die erfindungsgemäßen Verbindungen der
35 allgemeinen Formel I als Diastereoisomere auf. Sowohl die
Diastereoisomerengemische, als auch die getrennten, konfi-

...

01 gurativ einheitlichen Komponenten sind Gegenstand der vor-
liegenden Erfindung.

05 Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können in an sich
bekannter Weise, auf verschiedenen Wegen hergestellt werden.
Einige dieser Wege sind in dem nachfolgenden Formelschema
dargestellt.

10 Danach sind die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemei-
nen Formel I, worin X die oben angegebene Bedeutung besitzt,
z.B. dadurch erhältlich, daß man ein Isohexid-nitrat der
Formel II entweder direkt, durch Umsetzung mit einem 2,3-
Epoxy-1-halogen-propan, oder indirekt, durch Umsetzung mit
15 einem Allylhalogenid, über die Zwischenstufe III und nach-
folgende Oxidation, in ein O-(2,3-Epoxypropyl)-isohexid-
nitrat der Formel IV überführt und dieses durch Reaktion mit
HX, wobei X die angegebene Bedeutung besitzt, zum gewünsch-
ten Produkt I umsetzt.

Die Reaktion der Verbindung der Formel IV mit HX wird
durchgeführt entweder in einem geeigneten inerten Lösungs-
mittel oder ohne Lösungsmittel. Geeignete Lösungsmittel
schließen polare protische Lösungsmittel, wie niedere Alko-
hole, offenkettige oder zyklische Ether oder aprotische
Lösungsmittel ein. Bevorzugte Lösungsmittel sind Methanol,
Ethanol, 1-Propanol, 2-Propanol, 1-Butanol, Tetrahydro-
furan, Dioxan, Dimethoxyethan, Diethoxyethan, Acetonitril,
DMF und DMSO. Methanol, Ethanol, 1-Propanol und 2-Propanol
werden besonders bevorzugt. Die Reaktion findet bei einer
Temperatur zwischen etwa 0° und etwa 150°C statt, vorzugs-
weise zwischen Raumtemperatur und der Rückflußtemperatur
der entsprechenden Reaktionsmischung. Die Zeit zur Vervoll-
ständigung der Reaktion ist natürlich von der angewandeten
Temperatur abhängig und kann variieren von 1 Stunde bis 48
Stunden. Besonders wenn bei Raumtemperatur ausgeführt, läuft
die Reaktion etwa 20 bis etwa 30 Stunden und wenn sie bei
Rückflußtemperatur ausgeführt wird etwa 1 bis 6 Stunden.

Das Verhältnis der Verbindung IV zu HX kann ein stoichiometrisches Verhältnis wie auch einen Überschuß von jeder der Komponenten von zwischen etwa 1.5:1 und etwa 1:5 einschließen. Vorzugsweise wird ein beinahe stoichiometrisches Verhältnis benutzt.

Eine weitere Möglichkeit zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen besteht in der Umsetzung eines Isohexids der Formel V zu einem O-(2,3-Epoxypropyl)-isohexid der Formel VII, wobei diese Umsetzung sowohl direkt, mittels eines 2,3-Epoxy-1-halogen-propans oder in 2 Stufen, durch Reaktion von V zunächst mit einem Allylhalogenid unter Bildung des Allylethers VI und nachfolgende Oxidation zu VII erfolgen kann. Danach setzt man VII mit HX um, wobei X die angegebene Bedeutung besitzt, unter Bildung eines O-(3-Amino-2-hydroxypropyl)-isohexids VIII und überführt dieses in die gewünschte Verbindung I durch Veresterung mit Salpetersäure.

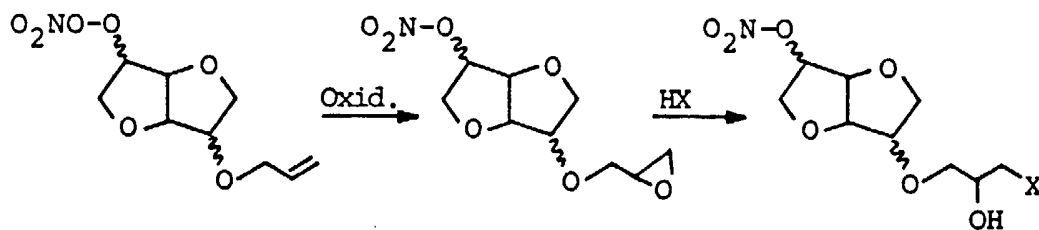
Schließlich führt ein weiterer Syntheseweg über die O-Allyl-isohexide VI, die wie vorstehend angeführt erhältlich sind, indem man diese mit Salpetersäure zu den O-Allyl-isohexid-nitraten III verestert und diese dann, wie oben beschrieben, in die Endprodukte I umwandelt.

Die Nitratesterbildung, die die Schritte von VI bis III und von VIII bis I im Reaktionsschema umfaßt, kann durchgeführt werden indem man eine Verbindung VI oder VIII reagieren läßt respektive mit einem Nitratester bildenden Reagenz wie rauchende Salpetersäure oder eine Mischung von rauchender Salpetersäure und konzentrierter Schwefelsäure oder eine Mischung von 65 Prozent Salpetersäure und Essigsäureanhydrid unter niedriger Temperatur in Anwesenheit oder Abwesenheit eines inerten Lösungsmittels. Die Reaktionstemperaturen liegen im allgemeinen im Bereich zwischen etwa -60°C und Raumtemperatur, vorzugsweise zwischen etwa 0°C und -20°C. Das molare Verhältnis von Reaktanden liegt im Bereich von etwa 1 zu etwa 10.

01

Herstellungsverfahren

05



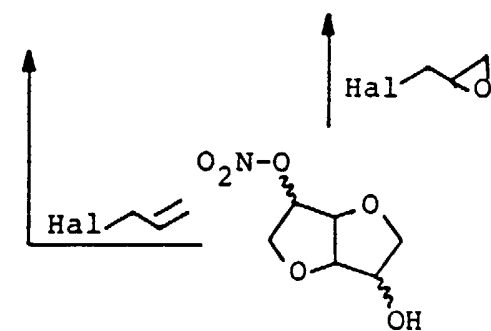
10

III

IV

I

15



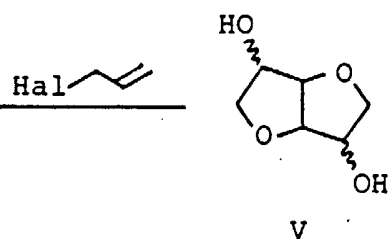
HNO₃

II

HNO₃

20

25



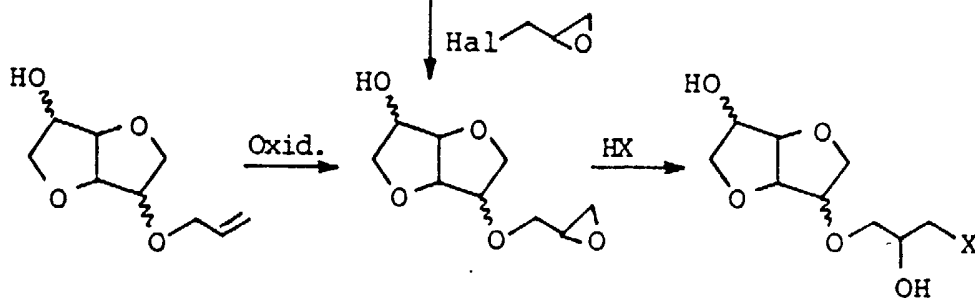
V

VI

VII

VIII

35



...

01 Die hier aufgeführten Umsetzungen erfolgen ausnahmslos in
Analogie zu bekannten Methoden und können deshalb von jedem
Fachmann ohne weitere Erläuterungen nachvollzogen werden.
Deshalb erübrigen sich an dieser Stelle Angaben zu Lösungs-
05 mitteln, Reaktionsbedingungen und -zeiten sowie zu Auf-
arbeitung und Isolierung der Produkte.

Läßt man die Verbindungen II bzw. V mit racemischen Halogen-
epoxypropanen reagieren, so resultieren daraus Diastereo-
10 isomerenpaare von IV bzw. VII. Das Gleiche ist der Fall,
wenn die entsprechenden Allylether III bzw. VI epoxydiert
werden. Setzt man hingegen enantiomerenreine Epoxide mit II
bzw. V um, so erhält man jeweils nur ein einheitliches
diastereoisomeres Produkt IV bzw. VII. Dementsprechend sind
15 auch alle weiteren Folgereaktionen, von IV zu I bzw. von VII
über VIII zu I sowohl mit den Diastereoisomerengemischen, als
auch mit einheitlichen Diastereoisomeren durchführbar. Außer-
dem kann im Falle des Vorliegens von Diastereoisomerenge-
mischen sowohl auf jeder der Zwischenstufen IV, VII und VIII,
20 als auch auf der Stufe der erfindungsgemäßen Verbindungen I
eine Trennung in die beiden optisch einheitlichen Kompo-
nenten erfolgen. Dabei können die üblichen Trenntechniken, wie
z.B. Kristallisation, Destillation, chromatografische Ver-
fahren usw., zur Anwendung kommen.

25 Nach beendeter Umsetzung werden die Reaktionsprodukte der
allgemeinen Formel I auf übliche Weise isoliert, gereinigt
und gegebenenfalls in das Salz einer anorganischen oder
organischen Säure, vorzugsweise in ein pharmazeutisch
30 akzeptables Salz überführt. Beispiele für derartige Salze
sind Hydrochloride, Hydrobromide, Nitrate, Sulfate, Phos-
phate, Acetate, Oxalate, Maleate, Fumarate, Tartrate,
Lactate, Maleinate, Malonate, Citrate, Salicylate, Methan-
sulfonate, Benzolsulfonate, Toluolsulfonate und Naphthalin-
35 sulfonate.

01 Diese oder andere Salze der neuen Verbindungen, wie z.B.
Pikrate, können auch zur Reinigung der erhaltenen freien
Basen dienen, indem man die freie Base in ein Salz über-
führt, dieses abtrennt und gegebenenfalls umkristallisiert
05 oder anderweitig reinigt und aus dem Salz wiederum die
Base freisetzt.

Die als Ausgangsprodukte eingesetzten Verbindungen der all-
gemeinen Formel II und V sind seit langem bekannt. Die
10 Zwischenprodukte III, IV, VI und VII finden bereits in der
EP 167 008 Erwähnung. Lediglich die Verbindungen VIII stel-
len neue Zwischenprodukte auf dem Weg zu den erfindungsge-
mäßen Strukturen der allgemeinen Formel I dar.

15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeichnen sich über-
raschenderweise durch ein breites pharmakologisches Wirkungs-
spektrum aus und stellen deshalb wertvolle Arzneistoffe dar.
Sie besitzen insbesondere eine ausgeprägte kardiovaskuläre
Wirkung. An isolierten Venenstreifen des Hundes wirken sie
20 in geringerer Konzentration gegen die K^+ -induzierte Kontrak-
tion als an Aortenstreifen. An isolierten Meerschweinchen-
herzen steigern sie den Koronarfluß dosisabhängig. An narko-
tisierten Ratten verhindern sie den Lypressin-Koronarkrampf
dosisabhängig und steigern die Überlebensrate von Ratten
25 nach einem akuten Herzinfarkt signifikant. An normotonen,
wachen Hunden senken sie nach oraler Verabreichung den
systolischen Blutdruck für die Dauer von 6-8 Stunden. An
narkotisierten, thorakotomierten Hunden mit künstlicher Be-
atmung vermindern sie den arteriellen Mitteldruck, den
30 linksventrikulären systolischen, den linksventrikulären end-
diastolischen Druck sowie den Druck in der Arteria pulmonalis
und reduzieren den peripheren Gefäßwiderstand. Im Gegensatz
zu den bekannten organischen Nitratestern führen die er-
findungsgemäßen Verbindungen auch an spontanhypertonen Rat-
35 ten zu einer langdauernden Senkung des systolischen Blut-
drucks.

...

01 Ein derartiges Wirkungsprofil ist von keiner der vorbe-
schriebenen Substanzen mit ähnlicher Struktur bekannt. Die
hier vorgestellten, neuen Verbindungen stellen deshalb eine
05 unerwartete Bereicherung der Pharmazie dar. Sie eignen sich
zur Vorbeugung und Behandlung von Herz- und Kreislauffer-
krankungen, insbesondere des Bluthochdrucks, und auch für
den Einsatz bei Angina pectoris und Lungenhochdruck.

Zur Erläuterung der vielfältigen pharmakologischen Wirkun-
10 gen werden nachfolgend einige der an den Beispielen 17, 19
und 20 gewonnenen Daten mitgeteilt.

Bei der Ermittlung der orientierenden Toxizität der Ver-
bindungen nach Beispiel 17, 19 und 20 vertrugen Mäuse
15 500 mg/kg peroral ohne klinische Symptome und ohne Todes-
folgen.

20

25

30

35

01 Tabelle 1

Einfluß verschiedener Verbindungen auf die T-Wellenerhöhung im EKG der narkotisierten Ratte, die durch i.v. Bolusinjektion von Lypressin induziert wurde. Die Substanzen wurden 30 Minuten oder zu verschiedenen Zeiten vor der Lypressin-Injektion p.o. verabreicht.

Lit.: M. Leitold, S. Hader, Drug Res. 36, 1454 (1986)

10

Substanz	n	Dosis mg/kg	ED ₅₀ Wert	95%-Vertrauensgrenzen	Wirkungsdauer bei ED ₅₀ Dosis in Stunden
Beispiel 17	30	50 - 100	89.52	78.33 - 102.30	2
Beispiel 20	18	50 - 100	73.82	65.89 - 82.69	4
Beispiel 19	18	12.5 - 50.0	46.72	22.87 - 58.96	4

15

Tabelle 2

Einfluß verschiedener Substanzen auf die Überlebensrate von Ratten 60 Min., 24 Stunden und 7 Tage nach einer akuten Koronarligatur. Die Substanzen wurden oral 5 Minuten vor der akuten Koronarligatur verabreicht.

Lit.: I. Leprán, W. Siegmund, L. Szekeres, Acta Physiologica Sci. Hungaricae 53, 190 (1979)

25

Substanz	n	Dosis mg/kg	Zahl der überlebenden Ratten nach einer akuten Koronarligatur		
			60 min	24 h	7 Tage
Kontrolle	80	0.5 ml 1 % CMC	23/80	21/80	21/80
Beispiel 17	20	30.0	17/20**	17/20**	17/20**
Beispiel 20	20	100.0	14/20*	14/20*	14/20*
Beispiel 19	20	100.0	15/20*	15/20*	15/20*

30

35

Signifikanter Unterschied gegenüber Kontrolle *p<0.05

**p<0.01

01 Tabelle 3

Kardiovaskuläre Wirkungen von Beispiel 17 nach i.v. Applikation an narkotisierten Hunden (Pentobarbital) mit eröffnetem Thorax und künstlicher Beatmung.

05	n	Dosis µg/kg	Parameter	Vorwert	Substanz- wirkung	Veränderung	Wirkungs- dauer(min)
10	4	30.0	MAP (mmHg)	105 ± 2	83 ± 1	23 ± 2***	14 ± 1
			HR (Schl/M)	198 ± 17	219 ± 18	21 ± 18	6 ± 2
			LVSP (mmHg)	150 ± 4	131 ± 9	19 ± 6*	5 ± 3
			LVEDP (mmHg)	6.3 ± 0.7	6.2 ± 0.7	0.2 ± 0.03*	2.2 ± 1.3
			dp/dt _{max} (mmHg/s)	3568 ± 259	3144 ± 166	424 ± 95	8 ± 3
			TPR (mmHg/ml)	88 ± 15	65 ± 12	23 ± 4*	> 14
			PAP (mmHg)	18.3 ± 3.4	17.0 ± 4	1.3 ± 0.5	2 ± 0.3
			SV (ml/s)	4.8 ± 3.4	52 ± 0.4	0.4 ± 0.2	2 ± 0.2
			CO (l/M)	0.86 ± 0.06	0.93 ± 0.07	0.07 ± 0.04*	6 ± 3
15	4	300	MAP (mmHg)	104 ± 3	49 ± 3	55 ± 6***	157 ± 39
			HR (Schl/M)	191 ± 20	206 ± 15	15 ± 13	2.4 ± 1
			LVSP (mmHg)	154 ± 4	115 ± 4	39 ± 5***	151 ± 24
			LVEDP (mmHg)	5.7 ± 0.7	5.5 ± 0.8	0.3 ± 0.1*	5.6 ± 2
			dp/dt _{max} (mmHg/s)	3680 ± 284	2133 ± 310	1547 ± 423*	> 197
			TPR (mmHg/ml)	84 ± 8	42 ± 2	42 ± 6	163 ± 16
			PAP (mmHg)	19.7 ± 5	18.2 ± 5	1.5 ± 0.5	1.4 ± 0.1
20			SV (ml/s)	4.4 ± 0.3	3.7 ± 0.4	0.7 ± 0.3	74 ± 43
			CO (l/M)	0.810 ± 0.099	0.684 ± 0.137	0.127 ± 0.046	73 ± 40
25	4	3000	MAP (mmHg)	106 ± 2	33 ± 2	67 ± 4***	> 114
			HR (Schl/M)	163 ± 14	182 ± 17	20 ± 17	1.4 ± 0.3
			LVSP (mmHg)	161 ± 2	113 ± 3	48 ± 3***	> 74
			LVEDP (mmHg)	6.2 ± 1	5.6 ± 1	0.6 ± 0.3	> 73
			dp/dt _{max} (mmHg/s)	3847 ± 132	2019 ± 123	1828 ± 238**	> 75
			TPR (mmHg/ml)	118 ± 15	44 ± 10	74 ± 6***	24 ± 6
			PAP (mmHg)	20.4 ± 6	18.2 ± 7	2.3 ± 0.8*	2 ± 0.6
			SV (ml/s)	5.6 ± 0.7	3.0 ± 0.6	2.6 ± 0.4	> 75
			CO (l/M)	0.855 ± 0.065	0.405 ± 0.055	0.450 ± 0.025**	> 75

Signifikanter Unterschied gegenüber Vorwert *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

30

- MAP = mittlerer arterieller Blutdruck
 HR = Herzfrequenz
 LVSP = linksventrikulärer systolischer Blutdruck
 LVEDP = linksventrikulärer enddiastolischer Druck
 dp/dt_{max} = maximale linksventrikuläre Druckanstiegsgeschwindigkeit
 TPR = totaler peripherer vaskulärer Widerstand
 PAP = Blutdruck in der A. pulmonalis
 SV = Schlagvolumen
 CO = Herzminutenvolumen

35

01 Tabelle 4

Kardiovaskuläre Wirkungen von Beispiel 20 nach i.v. Applikation an narkotisierten Hunden (Pentobarbital) mit eröffnetem Thorax und künstlicher Beatmung.

05

10

15

20

25

n	Dosis µg/kg	Parameter	Vorwert	Substanz- wirkung	Veränderung	Wirkungs- dauer(min)
3	30	MAP (mmHg)	91 ± 2	66 ± 3	25 ± 5*	15 ± 2
		HR (Schl/M)	190 ± 11	192 ± 10	2 ± 2	11 ± 4
		LVSP (mmHg)	138 ± 7	116 ± 10	22 ± 4*	8 ± 3
		LVEDP (mmHg)	7.6 ± 1.3	7.5 ± 1.2	0.1 ± 0.2	9 ± 7
		dp/dt _{max} (mmHg/s)	3079 ± 424	2321 ± 363	758 ± 269	15 ± 4
		TPR (mmHg/ml)	65 ± 5	63 ± 13	2 ± 13	4 ± 2
		PAP (mmHg)	16.4 ± 1	16.0 ± 1	0.4 ± 0.2	11 ± 6
		SV (ml/s)	9.8 ± 2	7.5 ± 2	2.3 ± 1	12 ± 6
		CO (l/M)	1.19 ± 0.4	0.81 ± 0.3	0.38 ± 0.1	12 ± 6
3	300	MAP (mmHg)	97 ± 0.7	58 ± 2	39 ± 3**	35 ± 15
		HR (Schl/M)	197 ± 14	197 ± 12		
		LVSP (mmHg)	146 ± 6	111 ± 11	34 ± 5**	34 ± 12
		LVEDP (mmHg)	7.9 ± 1	6.8 ± 1	1.1 ± 1	18 ± 13
		dp/dt _{max} (mmHg/s)	3109 ± 436	2056 ± 385	1053 ± 333	36 ± 11
		TPR (mmHg/ml)	74 ± 4	35 ± 6	39 ± 9	6 ± 2
		PAP (mmHg)	16.3 ± 1	15.7 ± 1	0.7 ± 0.3	14 ± 13
		SV (ml/s)	6.7 ± 0.4	7.2 ± 2.5	0.5 ± 2.9	33 ± 23
		CO (l/M)	1.11 ± 0.3	1.32 ± 0.7	0.21 ± 0.6	35 ± 23
3	3000	MAP (mmHg)	101 ± 3	56 ± 2	45 ± 5**	118 ± 20
		HR (Schl/M)	199 ± 19	169 ± 34	30 ± 15	80 ± 44
		LVSP (mmHg)	153 ± 7	98 ± 21	55 ± 15**	128 ± 12
		LVEDP (mmHg)	5.0 ± 2.4	2.7 ± 3.8	2.3 ± 1.7	104 ± 51
		dp/dt _{max} (mmHg/s)	3372 ± 614	1977 ± 537	1395 ± 263*	> 148
		TPR (mmHg/ml)	81 ± 6	24 ± 7	56 ± 7*	27 ± 21
		PAP (mmHg)	15.7 ± 1	14.6 ± 1	1.1 ± 0.3*	> 177
		SV (ml/s)	5.6 ± 0.8	10.6 ± 3.3	50 ± 0.7	4 ± 0.0
		CO (l/M)	1.15 ± 0.2	2.02 ± 0.8	0.87 ± 0.7	3 ± 0.4

Signifikanter Unterschied gegenüber Vorwert *p<0.05, **p<0.01

30

- MAP = mittlerer arterieller Blutdruck
 HR = Herzfrequenz
 LVSP = linksventrikulärer systolischer Blutdruck
 LVEDP = linksventrikulärer enddiastolischer Druck
 dp/dt_{max} = maximale linksventrikuläre Druckerhöhungsgeschwindigkeit
 TPR = totaler peripherer vaskulärer Widerstand
 PAP = Blutdruck in der A. pulmonalis
 SV = Schlagvolumen
 CO = Herzminutenvolumen

35

Tabelle 5

Wirkungsdauer verschiedener Substanzen nach p.o. Verabreichung auf den systolischen Blutdruck (SBP) und Herzfrequenz (HR) wacher Beagle-Hunde.
Mittelwerte $\pm$ SEM

Substanz	n	Dosis mg/kg	Parameter	Vorwert	Substanzwirkung nach Stunden							
					1	2	4	6	8			
Beispiel 17	5	6.0	SBP (mmHg)	123 $\pm$ 8	91 $\pm$ 6**	89 $\pm$ 4**	97 $\pm$ 5**	101 $\pm$ 5**	115 $\pm$ 7			
			HR (Schl/M)	85 $\pm$ 5	101 $\pm$ 17	110 $\pm$ 16	89 $\pm$ 8	89 $\pm$ 5	85 $\pm$ 7			
Beispiel 20	6	5.0	SBP (mmHg)	126 $\pm$ 4	97 $\pm$ 8*	95 $\pm$ 6**	106 $\pm$ 4**	113 $\pm$ 4**	121 $\pm$ 3			
			HR (Schl/M)	78 $\pm$ 6	98 $\pm$ 7	109 $\pm$ 10	82 $\pm$ 7	78 $\pm$ 6	77 $\pm$ 6			
Beispiel 19	6	5.0	SBP (mmHg)	133 $\pm$ 7	105 $\pm$ 8***	105 $\pm$ 5***	118 $\pm$ 6*	126 $\pm$ 6	NG			
			HR (Schl/M)	84 $\pm$ 5	101 $\pm$ 5	90 $\pm$ 5	85 $\pm$ 5	86 $\pm$ 5	NG			

Signifikanter Unterschied gegenüber Kontrolle *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

NG = nicht geprüft

- 01 Gegenstand der Erfindung ist deshalb auch die Verwendung
von Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihrer Salze
als Arzneimittel, insbesondere als solche zur Behandlung
05 und Prophylaxe von Herz- und Kreislauferkrankungen. Dabei
können die Arzneimittel mindestens eine Verbindung der all-
gemeinen Formel I, gegebenenfalls in Form eines ihrer
physiologisch verträglichen Säureadditionssalze, als Wirk-
stoff enthalten und allein oder vermischt mit geeigneten
Trägerstoffen verabreicht werden. Derartige Arzneimittel
10 dürfen die erfindungsgemäßen Verbindungen oder deren Salze
in einem Gehalt von 0,1 bis 99,9 % enthalten. Die Dosierung
kann wie gewünscht gewählt werden und im Bereich von 1 mg
bis 500 mg liegen.
- 15 Als pharmazeutische Darreichungsformen kommen alle, dem Fach-
mann geläufigen Formulierungen in Frage, wie z.B. Supposi-
torien, Pulver, Granulate, Tabletten, Kapseln, Suspensionen,
Liquida, Injectabilia und transdermale Systeme. Zur Her-
stellung pharmazeutischer Darreichungsformen können feste,
20 halbfeste oder flüssige Trägermaterialien oder Verdünnungs-
mittel eingesetzt werden. Darin sind eingeschlossen Corri-
gentien, Bindemittel, Gleitmittel, Emulgatoren usw.. Bei-
spiele für derartige Mittel sind: Stärke, wie Kartoffel- und
Getreidestärke, Zucker, wie Lactose, Sucrose, Glucose,
25 Mannitol, Sorbitol, Cellulose, wie kristalline Cellulose,
Methyl-cellulose, Calcium-carboxymethyl-cellulose, Natrium-
carboxymethyl-cellulose und Hydroxypropyl-cellulose, anor-
ganische Materialien wie Kaliumphosphat, Calciumsulfat,
Calciumcarbonat und Talkum, Gelatine, Gummiarabicum, Poly-
30 vinylpyrrolidon, oberflächenaktive Substanzen wie Fettsäure-
glyceride, Fettsäure-sorbitan-ester, Fettsäureester von
Sucrose und Polyglycerol und andere.

- Einige Beispiele für Arzneimittelformulierungen, unter Be-
35 nutzung der erfindungsgemäßen Verbindungen, sind nachfolgend
aufgeführt:

01 Tabletten:

	Zusammensetzung	mg/Tablette
	erfindungsgemäße Verbindung	3
	mikrokristalline Cellulose	25
05	Lactose	17
	Carboxymethylcellulose-Calcium	4,5
	Magnesiumstearat	0,5

10 Obige Ingredienzien werden gesiebt, ausreichend und sorgfältig gemischt und auf einer geeigneten Tablettenpresse gepreßt.

Kapseln:

	Zusammensetzung	mg/Kapsel
15	erfindungsgemäße Verbindung	10
	Lactose	40
	mikrokristalline Cellulose	30
	Talcum	10

20 Obige Ingredienzien werden gesiebt, ausreichend und sorgfältig gemischt und auf einer geeigneten Kapselfüllmaschine in Hartgelatinekapseln gefüllt.

25 Die nachfolgenden Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung. Sofern nicht anders vermerkt, handelt es sich bei den in den Beispielen aufgeführten Verbindungen jeweils um Diastereoisomerengemische. Die angegebenen Drehwerte $[\alpha]_D^{20}$ wurden bei einer Konzentration von $c = 1$ in Methanol gemessen.

30

Die Herstellung der als Zwischenprodukte eingesetzten Allyl- und Epoxypropyl-ether der Isohexide und Isohexid-nitrate ist bereits in der EP 167 008 beschrieben.

35

...

01 BeispieleAllgemeine Herstellungsvorschriften05 A. Umwandlung IV $\rightarrow$ I, bzw. VII $\rightarrow$ VIII

0,05 Mol des entsprechenden O-(2,3-Epoxypropyl)-isohexids VII bzw. O-(2,3-Epoxypropyl)-isohexid-nitrats IV werden mit 0,05 Mol des entsprechenden Amins in 100 ml Ethanol (oder 1-Propanol, oder 2-Propanol) 15-20 Stdn. bei Raumtemperatur gerührt oder einige Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels nimmt man den Rückstand in 50 ml 1 N Salzsäure auf und extrahiert 3mal mit je 30 ml Ether. Die wäßrige Phase wird nachfolgend mit verd. Natriumhydroxidlösung alkalisiert und 3mal mit je 100 ml Chloroform extrahiert. Der nach dem Trocknen und Einengen der Chloroformlösung verbleibende Rückstand wird entweder als Base gereinigt, z.B. durch Umkristallisation oder Säulenchromatografie oder in ein entsprechendes Salz überführt und als solches aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

B. Umwandlung VI $\rightarrow$ III

Zu einer Mischung aus 13 g 65-proz. Salpetersäure und 45 ml Essigsäureanhydrid tropft man unter Rühren, bei 0-5° C, 0.1 Mol O-Allyl-isohexid VI. Nachdem man weitere 15 Min. bei dieser Temperatur belassen hat, gießt man in Wasser und extrahiert das Reaktionsprodukt mit Dichlormethan. Die organische Phase wird am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der ölige Rückstand des O-Allyl-isohexid-nitrats III wird ohne weitere Reinigung für die Folgestufe eingesetzt.

C. Umwandlung VIII $\rightarrow$ I

Zu einer Mischung aus 13 g 65-proz. Salpetersäure und 45 ml Essigsäureanhydrid tropft man unter Rühren, bei

- 01 0-5° C, 0,05 Mol (3-Amino-2-hydroxypropyl)-isohexid VIII.
Man läßt langsam auf Raumtemperatur erwärmen und hält
das Reaktionsgemisch danach noch 5 Stdn. bei 50° C. An-
schließend gießt man in Wasser, alkalisiert unter Küh-
05 lung mit Natriumcarbonat und extrahiert mit Dichlor-
methan. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen
und am Rotationsverdampfer eingeengt. Das Reaktionspro-
dukt I wird entweder als Base gereinigt, z.B. durch Um-
kristallisation, Säulenchromatografie und dergl., oder
10 in ein geeignetes Salz überführt.

Beispiel 1

- 2-O-(3-Pyrrolidin-1-yl-2-hydroxypropyl)-isosorbid-5-nitrat
15 $C_{13}H_{22}N_2O_7$; Oxalat: Schmp. 117-120° C (Ethanol),
 $[\alpha]_D^{20} + 83,0$.

20 Beispiel 2

- 2-O-(3-Piperidino-2-hydroxypropyl)-isosorbid-5-nitrat
 $C_{14}H_{24}N_2O_7$; Citrat: Schmp. 70-74° C (2-Propanol),
25 $[\alpha]_D^{20} + 63,0$.

Beispiel 3

- 30 2-O-(3-Morpholino-2-hydroxypropyl)-isosorbid-5-nitrat
 $C_{13}H_{22}N_2O_8$; Hydrochlorid: Schmp. 48° C (in Diethylether mit
HCl-Gas gefällt, $[\alpha]_D^{20} + 86,0$.

35

01 Beispiel 4

2-O-(3-Thiomorpholino-2-hydroxypropyl)-isosorbid-5-nitrat

05 $C_{13}H_{22}N_2O_7S$; Hydrochlorid . 0,25 H_2O : Schmp. $52^\circ C$ (in Diethylether mit HCl-Gas gefällt), $[\alpha]_D^{20} + 82,0$.

Beispiel 5

10

2-O-(3-Piperaziny1-2-hydroxypropyl)-isosorbid-5-nitrat

$C_{13}H_{23}N_3O_7$; Dihydrochlorid . H_2O . 0,5 2-Propanol: Schmp. $71-76^\circ C$ (2-Propanol), $[\alpha]_D^{20} + 61,0$.

15

Beispiel 6

20

2-O-[3-(4-Phenyl-piperidino)-2-hydroxypropyl]-isosorbid-5-nitrat

$C_{20}H_{28}N_2O_7$; Hydrochlorid: Schmp. $129^\circ C$ (2-Propanol/Ether), $[\alpha]_D^{20} + 73,5$.

25

Beispiel 7

2-O-[3-(4-Acetyl-piperaziny1)-2-hydroxypropyl]-isosorbid-5-nitrat

30

$C_{15}H_{25}N_3O_8$; Hydrochlorid . 0,75 H_2O : Schmp. $66^\circ C$ (Ethanol/Ether), $[\alpha]_D^{20} + 75,5$.

35

01 Beispiel 8

2-O-[3-(4-Benzoyl-piperaziny1)-2-hydroxypropyl]-isosorbid-5-nitrat

05

$C_{20}H_{27}N_3O_8$; Hydrochlorid: Schmp. 169-172° C (Zers.) (Ethanol)
[α]_D²⁰ + 65,6.

10 Beispiel 9

2-O-<3-[4-(2-Fury1-carbony1)-piperaziny1]-2-hydroxypropyl>-isosorbid-5-nitrat

15 $C_{18}H_{25}N_3O_9$; Oxalat . 0,5 H₂O: Schmp. 105-109° C (Acetonitril), [α]_D²⁰ + 64,0.

Beispiel 10

20

2-O-[3-(4-Benzyl-piperaziny1)-2-hydroxypropyl]-isosorbid-5-nitrat

$C_{20}H_{29}N_3O_7$; Dihydrochlorid . 0,25 H₂O: Schmp. 182° C (Zers.)
25 (Ethanol), [α]_D²⁰ + 62,0.

Beispiel 11

30 2-O-[3-(4-Benzhydry1-piperaziny1)-2-hydroxypropyl]-isosorbid-5-nitrat

$C_{26}H_{33}N_3O_7$; Dihydrochlorid . H₂O . 0,5 2-Propanol: Schmp.
35 123° C (2-Propanol), [α]_D²⁰ + 54,5.

01 Beispiel 12

2-O-[3-(4-Isopropyl-piperaziny1)-2-hydroxypropyl]-isosorbid-5-nitrat

05

$C_{16}H_{29}N_3O_7$; Dihydrochlorid . 0,25 H_2O : Schmp. 191-193° C
(Ethanol), $[\alpha]_D^{20} + 70,0$.

10 Beispiel 13

2-O-[3-(4-Phenyl-piperaziny1)-2-hydroxypropyl]-isosorbid-5-nitrat

15

$C_{19}H_{27}N_3O_7$; Dihydrochlorid: Schmp. 178° C (Zers.) (Ethanol),
 $[\alpha]_D^{20} + 63,0$.

Beispiel 14

20

2-O-<3-[4-(2-Hydroxyphenyl)-piperaziny1]-2-hydroxypropyl>-isosorbid-5-nitrat

$C_{19}H_{27}N_3O_8$; Dihydrochlorid: Schmp. 188°C (Zers.) (Ethanol),

25

$[\alpha]_D^{20} + 57,5$.

Beispiel 15

30

2-O-<3-[4-(2-Chlorphenyl)-piperaziny1]-2-hydroxypropyl>-isosorbid-5-nitrat

$C_{19}H_{26}ClN_3O_7$; Dihydrochlorid: Schmp. 135° C (Ethanol/Ether),

$[\alpha]_D^{20} + 61,0$.

35

01 Beispiel 16

2-O-<3-[4-(2-Fluorphenyl)-piperazinyl]-2-hydroxypropyl>-
isosorbid-5-nitrat

05

$C_{19}H_{26}FN_3O_7$; Dihydrochlorid: Schmp. 143-145° C (Zers.)
(Ethanol), $[\alpha]_D^{20} + 61,5$.

10 Beispiel 17

2-O-<3-[4-(2-Methoxyphenyl)-piperazinyl]-2-hydroxypropyl>-
isosorbid-5-nitrat

15 $C_{20}H_{29}N_3O_8$; Dihydrochlorid: Schmp. 176-177° C (Zers.)
(Ethanol), $[\alpha]_D^{20} + 60,0$.

Hochschmelzendes Diastereoisomer: Dihydrochlorid:
Schmp. 178-182° C (Zers.) (Ethanol), $[\alpha]_D^{20} + 74,0$.

20

Tiefschmelzendes Diastereoisomer: Dihydrochlorid:
Schmp. 162-165° C (Zers.) (Ethanol), $[\alpha]_D^{20} + 50,0$.

25 Beispiel 18

5-O-<3-[4-(2-Methoxyphenyl)-piperazinyl]-2-hydroxypropyl>-
isosorbid-2-nitrat

30 $C_{20}H_{29}N_3O_8$; Dihydrochlorid: Schmp. 174° C (Zers.) (Ethanol),
 $[\alpha]_D^{20} + 32,5$.

35

01 Beispiel 19

5-O-<3-[4-(2-Methoxyphenyl)-piperaziny]l-2-hydroxypropyl>-
isomannid-2-nitrat

05

$C_{20}H_{29}N_3O_8$; Dihydrochlorid: Schmp. 163-164° C (Zers.)
(Ethanol), $[\alpha]_D^{20} + 129,0$.

10 Beispiel 20

5-O-<3-[4-(2-Methoxyphenyl)-piperaziny]l-2-hydroxypropyl>-
isoidid-2-nitrat

15

$C_{20}H_{29}N_3O_8$; Dihydrochlorid: Schmp. 185° C (Ethanol)
 $[\alpha]_D^{20} + 26,5$.

Beispiel 21

20

2-O-<3-[4-(3-Methoxyphenyl)-piperaziny]l-2-hydroxypropyl>-
isosorbid-5-nitrat

25

$C_{20}H_{29}N_3O_8$; Dihydrochlorid: Schmp. 171° C (Zers.) (Ethanol),
 $[\alpha]_D^{20} + 60,0$.

Beispiel 22

30

2-O-<3-[4-(4-Methoxyphenyl)-piperaziny]l-2-hydroxypropyl>-
isosorbid-5-nitrat

35

$C_{20}H_{29}N_3O_8$; Dihydrochlorid: Schmp. 181° C (Zers.) (Ethanol),
 $[\alpha]_D^{20} + 60,0$.

01 Beispiel 23

2-O-<3-[4-(2-Ethoxyphenyl)-piperazinyll]-2-hydroxypropyl>-
isosorbid-5-nitrat

05

$C_{21}H_{31}N_3O_8$; Dihydrochlorid . 0,5 H_2O : Schmp. $173^\circ C$
(Ethanol), $[\alpha]_D^{20} + 59,0$.

10 Beispiel 24

2-O-<3-[4-(2,4-Dimethoxyphenyl)-piperazinyll]-2-hydroxy-
propyl>-isosorbid-5-nitrat

15 $C_{21}H_{31}N_3O_9$; Dihydrochlorid: Schmp. $185^\circ C$ (Zers.) (Ethanol),
 $[\alpha]_D^{20} + 58,0$.

Beispiel 25

20

2-O-<3-[4-(2-Methylphenyl)-piperazinyll]-2-hydroxypropyl>-
isosorbid-5-nitrat

$C_{20}H_{29}N_3O_7$; Oxalat . 0,5 H_2O : Schmp. $68-71^\circ C$ (2-Propanol),
25 $[\alpha]_D^{20} + 59,5$.

Beispiel 26

30 2-O-<3-[4-(2-Ethylphenyl)-piperazinyll]-2-hydroxypropyl>-
isosorbid-5-nitrat

$C_{21}H_{31}N_3O_7$; Dihydrochlorid: Schmp. $155-156^\circ C$ (Ethanol)
35 $[\alpha]_D^{20} + 62,0$.

01 Beispiel 27

2-O-<3-[4-(2,6-Dimethylphenyl)-piperazinyl]-2-hydroxy-
propyl>-isosorbid-5-nitrat

05

$C_{21}H_{31}N_3O_7$; Hydrochlorid: Schmp. 135-137° C (Zers.)
(Ethanol), $[\alpha]_D^{20} + 67,0$.

10 Beispiel 28

2-O-<3-[4-(2-Nitrophenyl)-piperazinyl]-2-hydroxypropyl>-
isosorbid-5-nitrat

15

$C_{19}H_{26}N_4O_9$; Hydrochlorid: Schmp. 133° C (Ethanol)
 $[\alpha]_D^{20} + 60,5$.

Beispiel 29

20

2-O-<3-[4-(3-Trifluormethylphenyl)-piperazinyl]-2-hydroxy-
propyl>-isosorbid-5-nitrat

$C_{20}H_{26}F_3N_3O_7$; Dihydrochlorid: Schmp. 153-156° C (Zers.)
(Ethanol), $[\alpha]_D^{20} + 56,0$.

25

Beispiel 30

30

2-O-<3-[4-(3,4-Methylenedioxyphenyl)-piperazinyl]-2-
hydroxypropyl>-isosorbid-5-nitrat

$C_{20}H_{27}N_3O_9$; Dihydrochlorid: Schmp. 179-180° C (Zers.)
(Ethanol), $[\alpha]_D^{20} + 56,0$.

35

01 Beispiel 31

2-O-<3-[4-(2-Pyridyl)-piperazinyl]-2-hydroxypropyl>-
isosorbid-5-nitrat

05

$C_{18}H_{26}N_4O_7$; Schmp. 95-97° C (Methanol), $[\alpha]_D^{20} + 79,0$;

Dihydrochlorid . 0,25 H_2O . 0,5 2-Propanol: Schmp. 84-87° C
(2-Propanol), $[\alpha]_D^{20} + 56,5$.

10

Beispiel 32

2-O-[3-(4-Pyrimidin-2-yl-piperazinyl)-2-hydroxypropyl]-
isosorbid-5-nitrat

15

$C_{17}H_{25}N_5O_7$; Dihydrochlorid . 2 H_2O : Schmp. 104-105° C
(Ethanol), $[\alpha]_D^{20} + 51,5$.

20 Beispiel 33

2-O-[3-(2-Benzo[1,4]dioxinyl-methylamino)-2-hydroxypropyl]-
isosorbid-5-nitrat

25

$C_{18}H_{24}N_2O_9$; Hydrochlorid: Schmp. 135-138° C (2-Propanol/
Ether), $[\alpha]_D^{20} + 71,0$.

Beispiel 34

30

2-O-<3-[2-(2-Methoxyphenoxy)-ethylamino]-2-hydroxypropyl>-
isosorbid-5-nitrat

$C_{18}H_{26}N_2O_9$; Oxalat . 0,25 H_2O : Schmp. 135-138° C (Ethanol)

35

$[\alpha]_D^{20} + 64,0$.

01 Beispiel 35

2-O-<3-[2-(3-Methoxyphenoxy)-ethylamino]-2-hydroxypropyl>-
isosorbid-5-nitrat

05

$C_{18}H_{26}N_2O_9$; Oxalat . 0,25 H_2O : Schmp. 161-163° C (Ethanol),
[α]_D²⁰ + 65,0.

10 Beispiel 36

2-O-<3-[4-(4-Methoxyphenoxy)-ethylamino]-2-hydroxypropyl>-
isosorbid-5-nitrat

15

$C_{18}H_{26}N_2O_9$; Hydrochlorid: Schmp. 111-113° C (2-Propanol),
[α]_D²⁰ + 70,0.

Beispiel 37

20

2-O-<3-[2-(2-Hydroxyphenoxy)-ethylamino]-2-hydroxypropyl>-
isosorbid-5-nitrat

25

$C_{17}H_{24}N_2O_9$; Hydrochlorid: Schmp. 173-176° C (Ethanol),
[α]_D²⁰ + 69,0.

Hochschmelzendes Diastereoisomer: Hydrochlorid: Schmp.
185-187°C (Zersetzung) (Methanol), [α]_D²⁰ + 65,0.

Niederschmelzendes Diastereoisomer: Hydrochlorid: Schmp.
141-146°C (Ethanol), [α]_D²⁰ + 79,5.

Beispiel 38

30

2-O-<3-[2-(3-Hydroxyphenoxy)-ethylamino]-2-hydroxypropyl>-
isosorbid-5-nitrat

$C_{17}H_{24}N_2O_9$; Semioxalat . H_2O : Schmp. 72° C (2-Propanol),
[α]_D²⁰ + 61,5

35

01 Beispiel 39

2-O-<3-[2-(4-Hydroxyphenoxy)-ethylamino]-2-hydroxypropyl>-
isosorbid-5-nitrat

05

$C_{17}H_{24}N_2O_9$; Oxalat . 0,5 2-Propanol . 0,25 H_2O : Schmp. $51^\circ C$ (2-Propanol)
 $[\alpha]_D^{20}$ 59,5

10 Beispiel 40

Als Beispiel einer der neuen Zwischenprodukte VIII wird
folgendes aufgeführt:

15 5-O-<3-[4-(2-Methoxyphenyl)-piperazinyl]-2-hydroxypropyl>-
isosorbid

$C_{20}H_{30}N_2O_6$; Oxalat: Schmp. $69-70^\circ$ (in Diethylether mit der
stöchiometrischen Menge Oxalsäure gefällt), $[\alpha]_D^{20} + 30,5$.

20

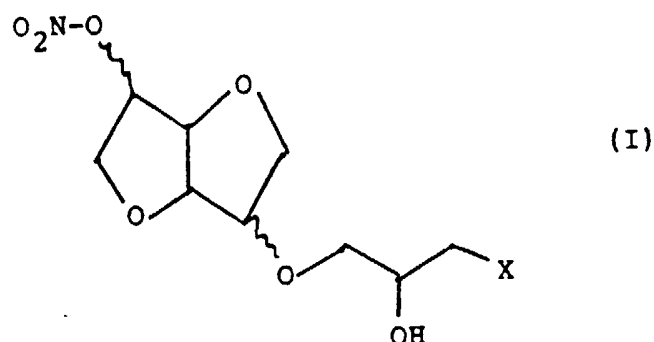
25

30

35

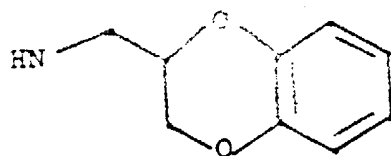
P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Verfahren zur Herstellung eines Aminopropanol-Derivates eines 1,4:3,6-Dianhydro-hexitol-nitratesters der Formel I

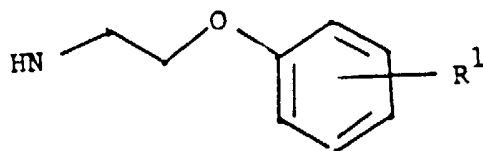


worin X bedeutet

ein Benzo[1,4]dioxinyl-2-methylamin-Rest der Formel



ein Phenoxyethylamino-Rest der Formel



worin R¹ Wasserstoff, Hydroxy oder ein C₁-C₃-Alkoxy-Rest ist und der Substituent R¹ in o-, m- oder p-Stellung stehen kann,

oder X einer der folgenden Reste ist:



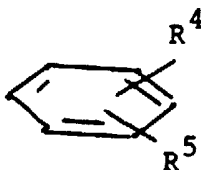
worin R^2 Wasserstoff oder ein unsubstituierter oder mono-, di- oder tri-substituierter Phenyl-Rest ist, wobei die Substituenten an dem Phenyl gleich oder verschieden sein können und ausgewählt sind unter C_1 - C_3 -Alkyl, C_1 - C_3 -Alkoxy, Halogen, Nitro und Trifluormethyl, und worin R^3 einen geradkettigen oder verzweigt-kettigen C_1 - C_6 Alkylrest, Wasserstoff,

$R^6-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-$, worin R^6 C_1 - C_7 -Alkyl, Phenyl, Phenylsubstituiert mit C_1 - C_4 -Alkyl oder



ist,

Benzyl, Benzhydryl, Pyridyl, Pyrimidinyl oder unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl der Formel

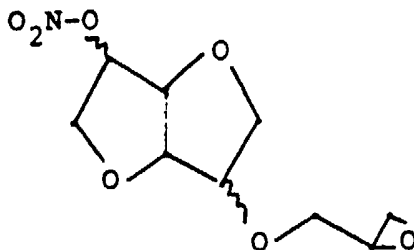


darstellt

worin R^4 und R^5 gleich oder verschieden sein können und jeweils Wasserstoff, Hydroxy, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, Halogen, Nitro oder Trifluormethyl darstellen oder worin R^4 und R^5 zusammengekommen eine Methylendioxygruppe darstellen,

oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der

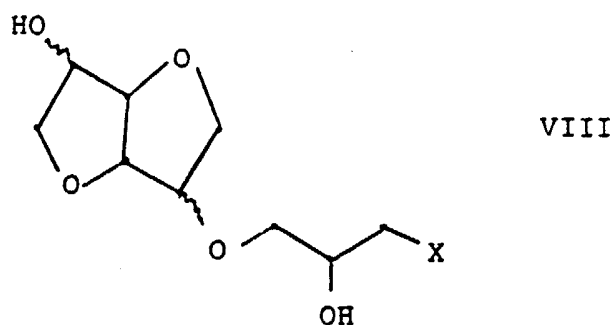
Formel IV



IV

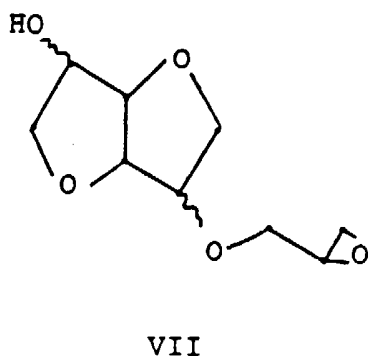
mit HX , worin X obige Bedeutung hat, umgesetzt und gegebenenfalls das Säureadditionssalz herstellt,

oder indem man eine Verbindung der Formel VIII



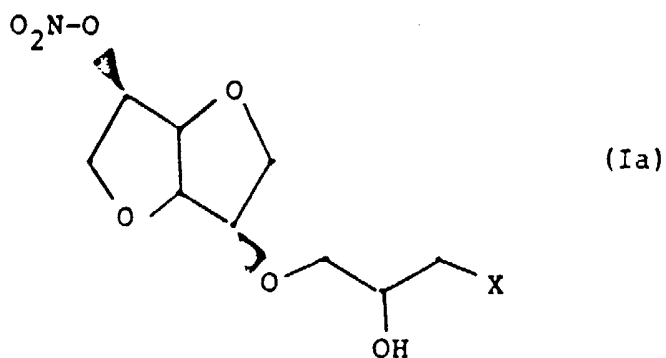
worin X obige Bedeutung hat mit Salpetersäure umgesetzt.

2. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man die Verbindung der Formel VIII herstellt durch Umsetzung einer Verbindung der Formel VII



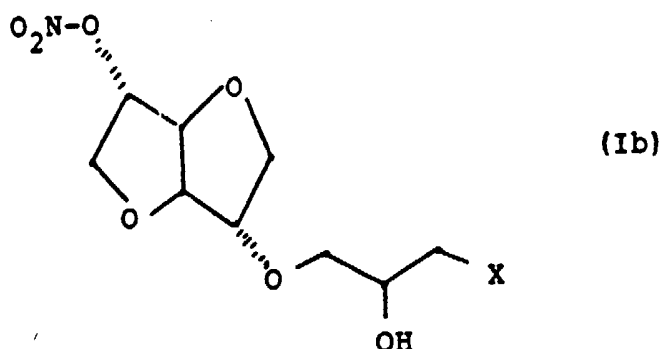
mit HX, worin X obige Bedeutung hat.

3. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die hergestellte Verbindung der Formel I eine Verbindung der Formel Ia ist



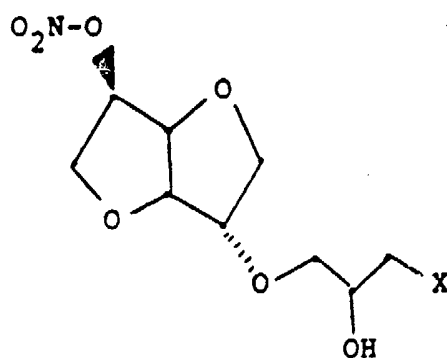
worin die beiden Substituenten in 2- und 5-Stellung in Endo-Stellung sich befinden und X die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzt.

4. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die hergestellte Verbindung der Formel I eine Verbindung der Formel Ib ist

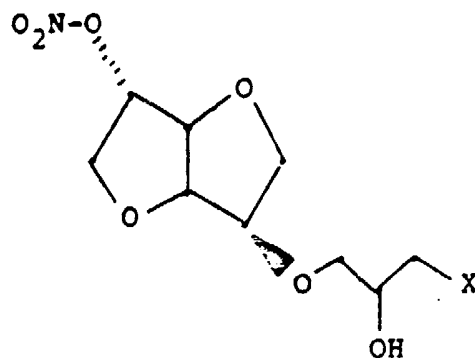


worin die beiden Substituenten in 2- und 5-Stellung in Exo-Stellung sich befinden und X die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzt.

5. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die hergestellte Verbindung der Formel I eine Verbindung der Formel Ic oder Id ist



Ic



Id

worin der Substituent in 2-Stellung jeweils die Exo-Stellung und der Substituent in 5-Stellung jeweils die Endo-Stellung einnimmt und X die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzt.

6. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die hergestellte Verbindung der Formel I ein getrenntes Diastereomer von gleichförmiger Konfiguration oder ein Salz davon ist.