



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 296 683 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 211/90
C 07 D 401/12
A 61 K 31/44

DEUTSCHES PATENTAMT

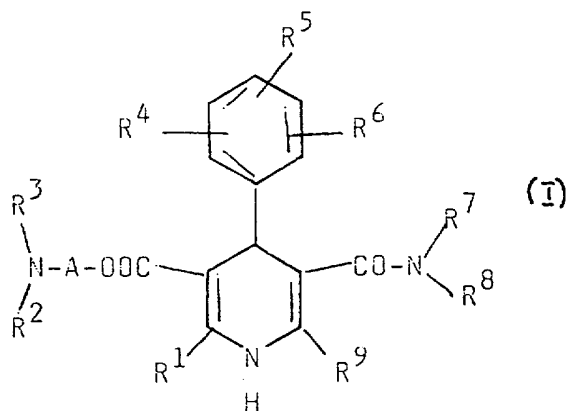
In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	DD C 07 D / 342 972 7	(22)	03. 10. 89	(44)	12. 12. 91
(31)	3833892.0	(32)	05. 10. 88	(33)	DE

- (71) siehe (73)
- (72) Stoltefuß, Jürgen; Schwenner, Eckhard, Dr. Dipl.-Chem.; Groß, Rainer, Prof. Dr.; Hebisch, Siegbert, Dr.; Schramm, Matthias, Dr.; Bechem, Martin, Dr. Dipl.-Biol.; Hirth, Claudia, Dr.; Stasch, Johannes-Peter, Dr. Dipl.-Chem., DE
- (73) BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, W - 5090 Leverkusen, DE
- (74) Bayer AG, Konzernverwaltung RP, Patente Konzern, W - 5090 Leverkusen, DE

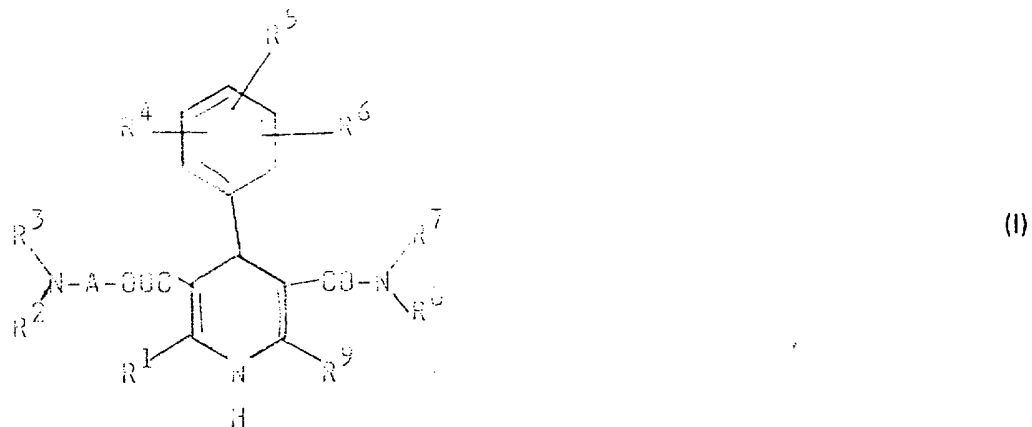
(54) Verfahren zur Herstellung von enantiomerenreinen Dihydrophyridinamiden

(55) Dihydrophyridinamide; Herstellungsverfahren, enantiomerenrein; Arzneimittel, kreislaufwirksam
 (57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von enantiomerenreinen Dihydrophyridinamiden der allgemeinen Formel (I), in welcher die Substituenten die in der Beschreibung angegebene Bedeutung besitzen. Die neuen Verbindungen können als Wirkstoffe in Arzneimitteln mit kreislaufbeeinflussender Aktivität verwendet werden. Formel (I)



Patentanspruch:

Verfahren zur Herstellung von enantiomerenreinen Dihydropyridinamiden der allgemeinen Formel (I)



in welcher

R^1 und R^9 gleich oder verschieden sind und

- für geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen stehen, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Cyano, Phenyl oder Halogen substituiert ist, oder
- für Cyano oder Phenyl stehen,

R^2 und R^3 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkenyl oder Alkynyl mit jeweils bis zu 12 Kohlenstoffatomen stehen, das substituiert sein kann durch Halogen, Hydroxy, Alkoxy mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cyano, Trifluormethyl, Alkylthio mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Alkylcarbonyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen im Alkylrest, Carboxy oder Alkoxy carbonyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, durch Phenyl, welches gegebenenfalls durch Nitro, Phenyl, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Halogen oder Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, für Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder

- für Aryl mit 6 bis 12 Kohlenstoffatomen stehen, das bis zu 3fach gleich oder verschieden durch Nitro, Cyano, Halogen, Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Alkylthio mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Carbamoyl, Dialkylcarbamoyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen je Alkylgruppe, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethylthio, Amino, Alkylamino mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Dialkylamino mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen je Alkylgruppe, Acetylamino oder Benzolamino substituiert sein kann, oder

R^2 und R^3 zusammen einen 5- bis 7gliedrigen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Ring bilden, der als Heteroatom ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder ein zusätzliches Stickstoffatom enthalten kann, welches gegebenenfalls durch eine Gruppe R^{13} substituiert sein kann, die für Wasserstoff, eine geradkettige oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen steht, die gegebenenfalls durch Phenyl, welches durch Halogen, Alkyl mit bis zu 4 C-Atomen, Alkoxy mit bis zu 4 C-Atomen, Nitro und Halogenalkyl mit bis zu 2 C-Atomen substituiert sein kann oder für Phenyl steht, das gegebenenfalls durch Halogen, Cyano, Nitro, Alkyl mit bis zu 2 C-Atomen, Alkoxy mit bis zu 2 C-Atomen oder Halogenalkyl mit bis zu 2 C-Atomen substituiert sein kann,

R^4 und R^5 gleich oder verschieden sind und

- für Wasserstoff, Halogen, Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Alkylthio mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Cyano, Nitro, Dialkylamino mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen je Alkylgruppe, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Difluormethoxy oder Trifluormethylthio stehen,

R^6 - für eine Gruppe der Formel $-O-(CH_2)_n-R^{10}$, $-S-(CH_2)_n-R^{10}$, $-O-SO_2-(CH_2)_n-R^{10}$, $-O-CO-(CH_2)_n-R^{10}$ steht,

worin
 n – 0 bis 4 bedeutet,
 und
 R¹⁰

- Cyclohexyl bedeutet oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, das bis zu 4fach gleich oder verschieden durch Halogen, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethylthio, Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Alkylthio mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Amino, Alkylamino mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Dialkylamino mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen je Alkylgruppe oder Acetylamino substituiert sein kann oder
- einen 5- bis 7gliedrigen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Ring bedeutet, der als Heteroatome ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder zwei Stickstoffatome enthalten kann,

und

R⁷ und R⁸ gleich oder verschieden sind und jeweils

- für Wasserstoff,
- für Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder
- für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 18 Kohlenstoffatomen stehen, die gegebenenfalls substituiert sind durch Halogen, Hydroxy, Alkoxy mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Alkylthio mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Alkylcarbonyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen im Alkylrest, Carboxy oder Alkoxy carbonyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cyano oder durch Phenyl- oder Phenoxygruppen, welche gegebenenfalls durch Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind, oder wobei die Reste Cycloalkyl, Alkyl oder Alkenyl gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel –NR¹¹R¹² substituiert sind,

worin
 R¹¹ und R¹² gleich oder verschieden sind, und jeweils Wasserstoff, Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Aalkyl mit 7 bis 14 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, Acetyl, Benzoyl, Alkylsulfonyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Phenylsulfonyl bedeuten,

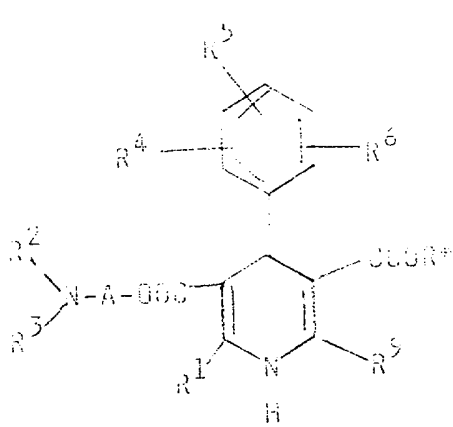
oder R⁷ und R⁸ jeweils

- für Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen stehen, das bis zu 3fach gleich oder verschieden durch Nitro, Cyano, Halogen, Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Alkylthio mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethylthio, Amino, Alkylamino mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Dialkylamino mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen je Alkylgruppe, Acetylamino oder Benzoylamino substituiert ist, oder
- für einen 5- bis 7gliedrigen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Ring stehen, der als zusätzliches Heteroatom ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder eine NH- oder N-Alkyl-Gruppe (1–4 C-Atome) enthalten kann, und

A für einen geradkettigen, verzweigten oder cyclischen, gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen steht, der gegebenenfalls durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Gruppe N–R¹⁴ unterbrochen sein kann, in der R¹⁴ Wasserstoff, Alkyl bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Phenyl bedeuten kann, und/oder

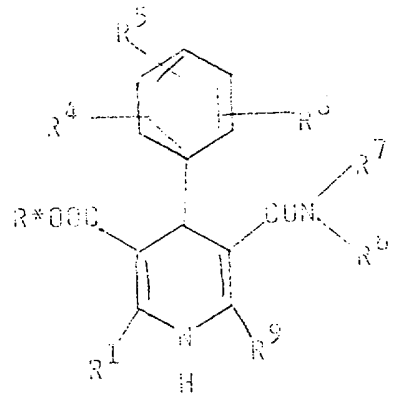
der substituiert sein kann durch Halogen, Hydroxy, Acetoxy, Carboxy, Alkoxy carbonyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Phenyl, das gegebenenfalls substituiert sein kann durch Halogen, Alkyl mit bis zu 2 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit bis zu 2 Kohlenstoffatomen, Halogenmethyl, Halogenmethoxy, Hydroxy oder Cyano,

dadurch gekennzeichnet, daß man Diastereomeregemische der Formel (XIa*) bzw. (XIb*)



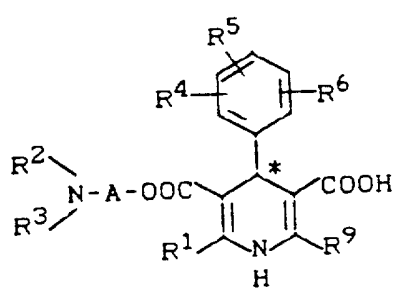
(XIa*)

und



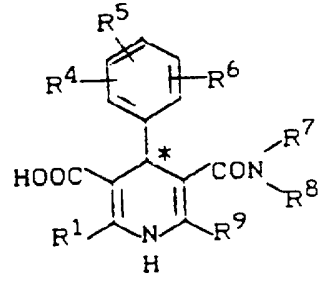
(XIb*)

in welcher $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$ und A die oben angegebene Bedeutung haben und R^* einen optisch aktiven Esterrest darstellt, durch Kristallisation, Chromatographie oder Craig-Verteilung in die einzelnen Diastereomeren trennt, gegebenenfalls den optisch aktiven Esterrest abspaltet und anschließend die enantiomerenreinen Carbonsäuren der Formeln (IXa*) und (IXb*)



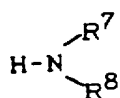
(IXa*)

oder



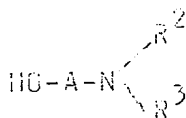
(IXb*)

herstellt, und die Verbindungen der allgemeinen Formel (IXa*) mit Verbindungen der allgemeinen Formel (Xa)



(Xa)

in welcher R^7 und R^8 die oben angegebene Bedeutung haben gegebenenfalls über aktivierte Säurederivate umgesetzt, oder indem man, Verbindungen der allgemeinen Formel (IXb*) mit Verbindungen der allgemeinen Formel (Xb)



in welcher R^2, R^3 und A die oben angegebene Bedeutung haben gegebenenfalls über aktivierte Säurederivate umgesetzt.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von enantiomerenreinen Dihydropyridinamiden, die als Arzneimittel, insbesondere als kreislaufbeeinflussende Arzneimittel, verwendet werden können.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Es ist bekannt, daß man 1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-phenylpyridin-3,5-dicarbonsäurediethylester erhält, wenn man Benzylidenacetessigsäureethylester mit β -Aminocrotonsäureethylester oder Acetessigsäureethylester und Ammoniak umsetzt (E. Knoevenagel, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 31, 743 [1898]).

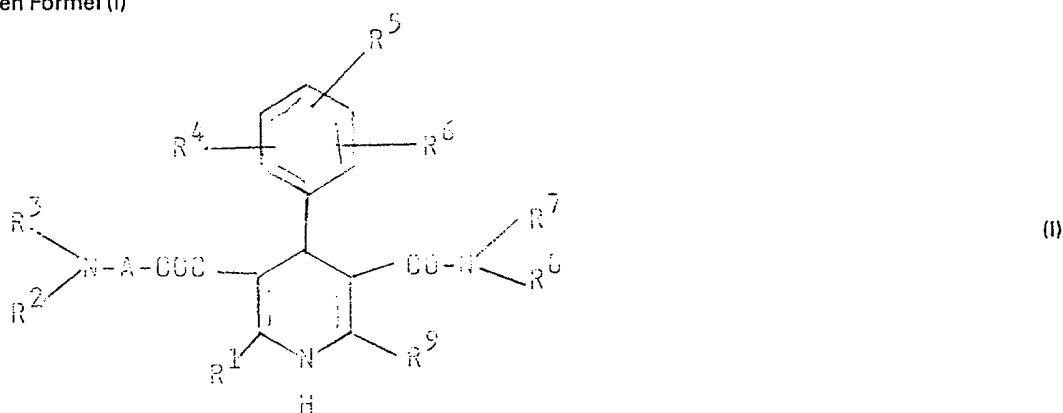
Weiterhin ist bekannt, daß bestimmte 1,4-Dihydropyridine interessante pharmakologische Eigenschaften aufweisen (F. Bossert, W. Vater, Naturwissenschaften 58, 578 [1971]). Aus EP-A 220 653 ist bekannt, daß man 3-Aminocarbonyl-1,4-dihydropyridin-5-carbonsäurederivate erhält, wenn man Alkyl-o(oder m-)nitrobenzylidenacetoacetate mit 3-Aminocrotonamiden in einer Cyclisierungsreaktion umsetzt.

Ziel der Erfindung

- Ziel der Erfindung ist die Herstellung von enantiomerenreinen Dihydropyridinamiden für die Anwendung als kreislaufwirksames Arzneimittel.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von enantiomerenreinen Dihydropyridinamiden der allgemeinen Formel (I)



in welcher

- R^1 und R^9 gleich oder verschieden sind und für geradkettiges, verzweigtes, oder cyclisches Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen stehen, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Cyano, Phenyl oder Halogen substituiert ist, oder für Cyano oder Phenyl stehen,
- R^2 und R^3 gleich oder verschieden sind für Wasserstoff, für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkenyl oder Alkynyl mit jeweils bis zu 12 Kohlenstoffatomen stehen, das substituiert sein kann durch Halogen, Hydroxy, Alkoxy mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cyano, Trifluormethyl, Alkylthio mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Alkylcarbonyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen im Alkylrest, Carboxy oder Alkoxy carbonyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, durch Phenyl, welches gegebenenfalls durch Nitro, Phenyl, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Halogen oder Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, für Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder
 - für Aryl mit 6 bis 12 Kohlenstoffatomen stehen, das bis zu 3fach gleich oder verschieden durch Nitro, Cyano, Halogen, Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Alkylthio mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Carbamoyl, Dialkylcarbamoyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen je Alkylgruppe, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethylthio, Amino, Alkylamino mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Dialkylamino mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen je Alkylgruppe, Acetylamino oder Benzoylamino substituiert sein kann, oder
- R^2 und R^3 zusammen einen 5- bis 7gliedrigen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Ring bilden, der als Heteroatom ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder ein zusätzliches Stickstoffatom enthalten kann, welches gegebenenfalls durch eine Gruppe R^{13} substituiert sein kann, die für Wasserstoff, eine geradkettige oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen steht, die gegebenenfalls durch Phenyl, welches durch Halogen, Alkyl mit bis zu 4 C-Atomen, Alkoxy mit bis zu 4 C-Atomen, Nitro und Halogenalkyl mit bis zu 2 C-Atomen substituiert sein kann oder für Phenyl steht, das gegebenenfalls durch Halogen, Cyano, Nitro, Alkyl mit bis zu 2 C-Atomen, Alkoxy mit bis zu 2 C-Atomen oder Halogenalkyl mit bis zu 2 C-Atomen substituiert sein kann,
- R^4 und R^5 gleich oder verschieden sind und
 - für Wasserstoff, Halogen, Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Alkylthio mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Cyano, Nitro, Dialkylamino mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen je Alkylgruppe, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Difluormethoxy oder Trifluormethylthio stehen,
- R^6 – für eine Gruppe der Formel $-O-(CH_2)_n-R^{10}$, $-S-(CH_2)_n-R^{10}$, $-O-SO_2-(CH_2)_n-R^{10}$, $-O-CO-(CH_2)_n-R^{10}$ steht, worin $n=0$ bis 4 bedeutet,

und
R¹⁰

- Cyclohexyl oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, das bis zu 4fach gleich oder verschieden durch Halogen, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethylthio, Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Alkylthio mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Amino, Alkylamino mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Dialkylamino mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen je Alkylgruppe oder Acetylamino substituiert sein kann oder
- einen 5- bis 7gliedrigen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Ring bedeutet, der als Heteroatome ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder zwei Stickstoffatome enthalten kann,

und

R⁷ und R⁸ gleich oder verschieden sind und jeweils

- für Wasserstoff,
- für Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder
- für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 18 Kohlenstoffatomen stehen, die gegebenenfalls substituiert sind durch Halogen, Hydroxy, Alkoxy mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Alkylthio mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Alkylcarbonyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen im Alkylrest, Carboxy oder Alkoxy carbonyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cyano oder durch Phenyl- oder Phenoxygruppen, welche gegebenenfalls durch Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind, oder wobei die Reste Cycloalkyl, Alkyl oder Alkenyl gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel -NR¹¹R¹² substituiert sind,

worin

R¹¹ und R¹² gleich oder verschieden sind, und jeweils Wasserstoff, Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Alkyl mit 7 bis 14 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, Acetyl, Benzoyl, Alkylsulfonyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Phenylsulfonyl bedeuten,

oder R⁷ und R⁸ jeweils

- für Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen steht, das bis zu 3fach gleich oder verschieden durch Nitro, Cyano, Halogen, Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Alkylthio mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethylthio, Amino, Alkylamino mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Dialkylamino mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen je Alkylgruppe, Acetylamino oder Benzoylamino substituiert ist, oder
 - für einen 5- bis 7gliedrigen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Ring stehen, der als zusätzliches Heteroatom ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder eine NH- oder N-Alkyl-Gruppe (1-4 C-Atome) enthalten kann, und
- A für einen geradkettigen, verzweigten oder cyclischen, gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen steht, der gegebenenfalls durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Gruppe N-R¹⁴ unterbrochen sein kann, in der R¹⁴ Wasserstoff, Alkyl bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Phenylthyl bedeuten kann, und/oder
- der substituiert sein kann durch Halogen, Hydroxy, Acetoxy, Carboxy, Alkoxy carbonyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Phenyl, das gegebenenfalls substituiert sein kann durch Halogen, Alkyl mit bis zu 2 Kohlenstoffatomen, Halogenmethyl, Halogenmethoxy, Hydroxy oder Cyano, und deren physiologisch unbedenklichen Salze.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen existieren in stereoisomeren Formen, die sich wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere) verhalten.

Physiologisch unbedenkliche Salze können Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen mit anorganischen oder organischen Säuren sein. Bevorzugt werden Salze mit anorganischen Säuren wie beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure oder Schwefelsäure, oder Salze mit organischen Carbon- oder Sulfonsäuren wie beispielsweise Essigsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Benzoessäure oder Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Phenylsulfonsäure, Toluolsulfonsäure oder Naphthalindisulfonsäure.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in welcher

R¹ und R⁹ gleich oder verschieden sind und jeweils

- für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen stehen, das gegebenenfalls durch Hydroxy oder Phenyl substituiert ist,

R² und R³ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkenyl oder Alkynyl mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen stehen, das substituiert sein kann, durch Halogen, Hydroxy, Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Cyano, Trifluormethyl, Alkylthio mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Alkylcarbonyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen im Alkylrest, Carboxy oder Alkoxy carbonyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, durch Phenyl, welches gegebenenfalls durch Nitro, Phenyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Alkyl mit bis zu 2 Kohlenstoffatomen, Halogen oder Alkoxy mit bis zu 2 Kohlenstoffatomen substituiert ist, für Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder

- für Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen stehen, das bis zu 2fach gleich oder verschieden durch Nitro, Cyano, Halogen, Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Alkylthio mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethylthio, Amino, Alkylamino mit bis zu 2 Kohlenstoffatomen, Dialkylamino mit jeweils bis zu 2 Kohlenstoffatomen je Alkylgruppe, Acetylamino oder Benzoylamino substituiert sein kann, oder

R² und R³ einen 5- bis 7gliedrigen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Ring bilden, der als Heteroatom ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder ein zusätzliches Stickstoffatom enthalten kann, welches gegebenenfalls durch eine Gruppe R¹³ substituiert sein kann, die für Wasserstoff, eine geradkettige oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen steht, die gegebenenfalls durch Phenyl, welches durch Halogen, Alkyl mit bis

zu 4 C-Atomen, Alkoxy mit bis zu 4 C-Atomen, Nitro und Halogenalkyl mit bis zu 2 C-Atomen substituiert sein kann oder für Phenyl steht, das gegebenenfalls durch Halogen, Cyano, Nitro, Alkyl mit bis zu 2 C-Atomen, Alkoxy mit bis zu 2 C-Atomen oder Halogenalkyl mit bis zu 2 C-Atomen substituiert sein kann,

R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sind und

– für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Methylthio, Cyano, Nitro, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy stehen,

R⁶ – für eine Gruppe der Formel $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^{10}$, $-\text{S}-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^{10}$, $-\text{O}-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^{10}$ oder $-\text{O}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^{10}$ steht, worin

n – 0 bis 3 bedeutet,

und

R¹⁰ – Cyclohexyl oder Phenyl bedeutet, das bis zu 3fach gleich oder verschieden substituiert sein kann durch Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Methylthio, Amino, Alkylamino mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Dialkylamino mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen je Alkylgruppe, Acetylamino, oder

– Pyridyl, Thienyl, Furyl, Pyrimidyl oder Pyrazinyl bedeutet,

und

R⁷ und R⁸ gleich oder verschieden sind und jeweils

– für Wasserstoff, Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen stehen oder

– für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit bis zu 14 Kohlenstoffatomen stehen, die substituiert sein können durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Alkylthio mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Alkylcarbonyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen im Alkylrest, Carboxy, Alkoxy carbonyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, durch gegebenenfalls durch Nitro, Trifluormethyl, Methyl oder Methoxy substituierte Phenyl- oder Phenoxy-Reste oder wobei die Reste Alkyl und Alkenyl gegebenenfalls substituiert sind durch Cyano und/oder durch eine Gruppe der Formel $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, worin

R¹¹ und R¹² gleich oder verschieden sind und jeweils Wasserstoff, Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Benzyl, Phenethyl, Phenyl, Acetyl, Benzoyl, Alkylsulfonyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Phenylsulfonyl bedeuten,

oder

– für Phenyl oder Naphthyl stehen, die bis zu 3fach gleich oder verschieden substituiert sein können durch Nitro, Fluor, Chlor, Brom, Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Alkylthio mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Amino, Alkylamino mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Dialkylamino mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen je Alkylgruppe, Acetylamino oder durch Benzoylamino, oder

– für Pyrrolidino, Pyridino, Morpholino oder für Piperazino, N-C₁-C₄-Alkylpiperazino, N-C₇-C₉-Aralkyl- oder n-Phenylpiperazino stehen,

und

A für einen geradkettigen, verzweigten oder cyclischen, gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen steht, der gegebenenfalls durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Gruppe N-R¹⁴ unterbrochen sein kann, in der

R¹⁴ Wasserstoff, Alkyl bis zu 2 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Phenethyl bedeuten kann,

und/oder

der substituiert sein kann durch Halogen, Hydroxy, Acetoxy, Carboxy, Alkoxy carbonyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch Phenyl, das gegebenenfalls substituiert sein kann durch Halogen, Alkyl mit bis zu 2 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit bis zu 2 Kohlenstoffatomen, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

R¹ und R⁹ gleich oder verschieden sind und für Methyl, Ethyl oder Benzyl stehen,

R² und R³ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen stehen, das substituiert sein kann durch Hydroxy, Carboxy, Alkoxy carbonyl mit bis zu 4 C-Atomen im Alkylrest, durch Phenyl, welches gegebenenfalls durch Nitro, Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Methyl oder Methoxy substituiert ist, für Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder

– für Phenyl stehen, das bis zu 2fach gleich oder verschieden durch Nitro, Halogen, Alkyl mit bis zu 2 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit bis zu 2 Kohlenstoffatomen, Alkylthio mit bis zu 2 Kohlenstoffatomen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethylthio, Amino, Alkylamino mit bis zu 2 Kohlenstoffatomen oder Dialkylamino mit jeweils bis zu 2 Kohlenstoffatomen je Alkylgruppe substituiert sein kann, oder

– für einen 5- bis 7gliedrigen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Ring stehen, der als Heteroatom ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder ein zusätzliches Stickstoffatom enthalten kann, welches gegebenenfalls durch eine Gruppe R¹³ substituiert sein kann, die Wasserstoff, Alkyl mit bis zu 4 C-Atomen, Benzyl, Phenethyl oder gegebenenfalls durch Halogen, Methyl oder Methoxy substituiertes Phenyl bedeutet,

R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sein können und jeweils für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, Nitro oder Trifluormethyl stehen,

R⁶ für eine Gruppe der Formel $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^{10}$, $-\text{S}-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^{10}$, $-\text{O}-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^{10}$ oder $-\text{O}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^{10}$ steht, worin

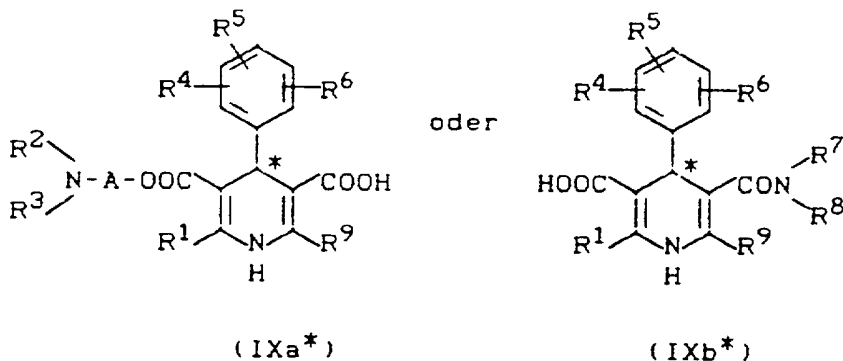
n 0 bis 2 bedeutet und

R¹⁰ – Cyclohexyl oder Phenyl bedeutet, das bis zu 2fach gleich oder verschieden substituiert sein kann durch Fluor, Chlor, Nitro, Trifluormethyl, Methyl, Methoxy, Amino, Methylamino, Dimethylamino, Ethylamino, Diethylamino oder Acetylamino, oder

– eine α-, β- oder eine γ-Pyridylgruppe bedeutet,

R⁷ – für Wasserstoff oder Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht

gegebenenfalls den optisch aktiven Esterrest abspaltet und anschließend die enantiomerenreinen Carbonsäuren der Formeln (IXa*) und (IXb*)

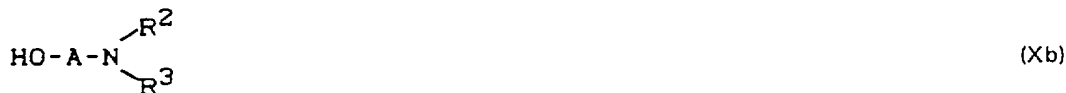


herstellt, und die Verbindungen der allgemeinen Formel (IXa*) mit Verbindungen der allgemeinen Formel (Xa)



in welcher

R⁷ und R⁸ die oben angegebene Bedeutung haben, gegebenenfalls über aktivierte Säurederivate umgesetzt, oder indem man Verbindungen der allgemeinen Formel (IXb*) mit Verbindungen der allgemeinen Formel (Xb)



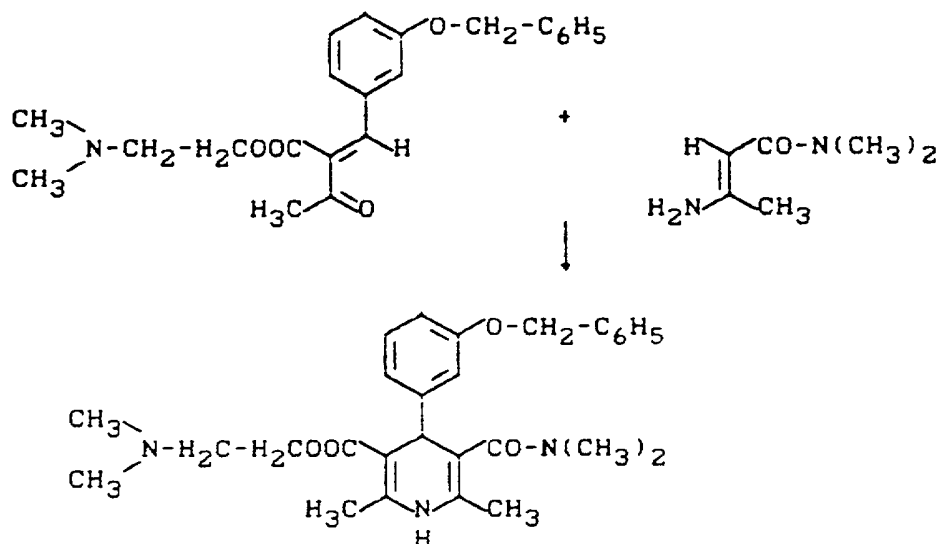
in welcher

R², R³ und A die oben angegebene Bedeutung haben, gegebenenfalls über aktivierte Säurederivate umgesetzt.

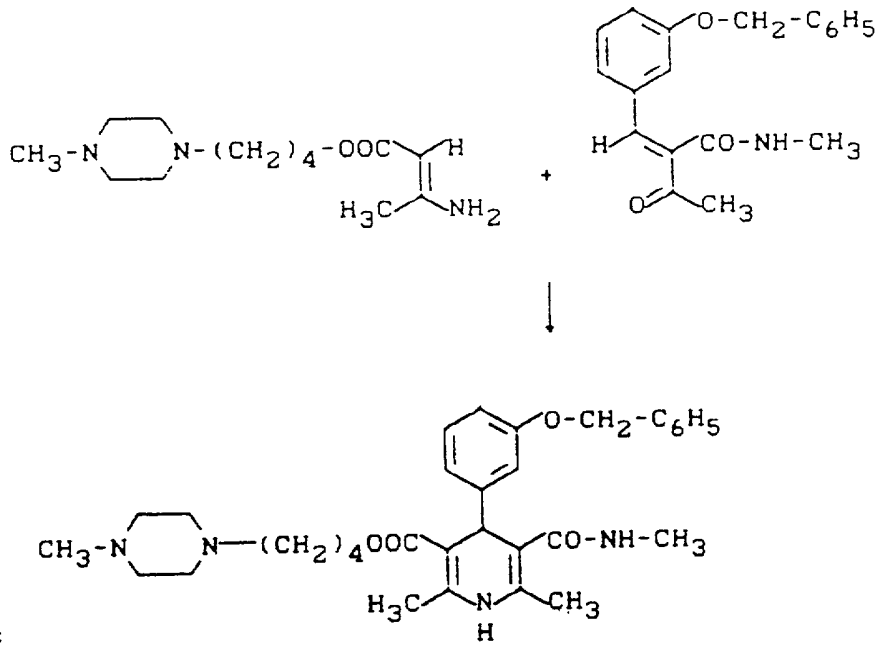
Je nach Art der verwendeten Ausgangsstoffe können die Syntheseverfahren für die erfindungsgemäßen Verbindungen durch folgende Formelschemata wiedergegeben werden.

Als reaktive Säurederivate seien beispielsweise genannt: aktivierte Ester, Hydroxysuccinimidester, Säureimidazole, Säurehalogenide, gemischte Anhydride oder die Umsetzung in Anwesenheit von Cyclohexylcarbodiimid.

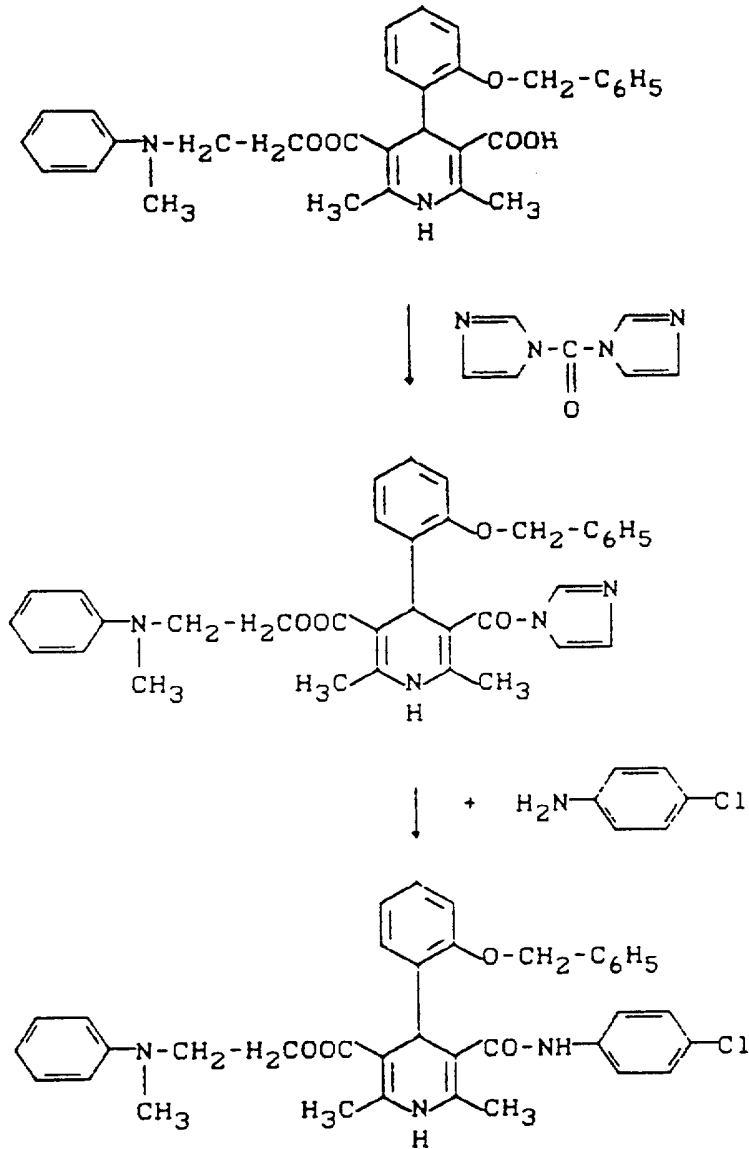
Variante A

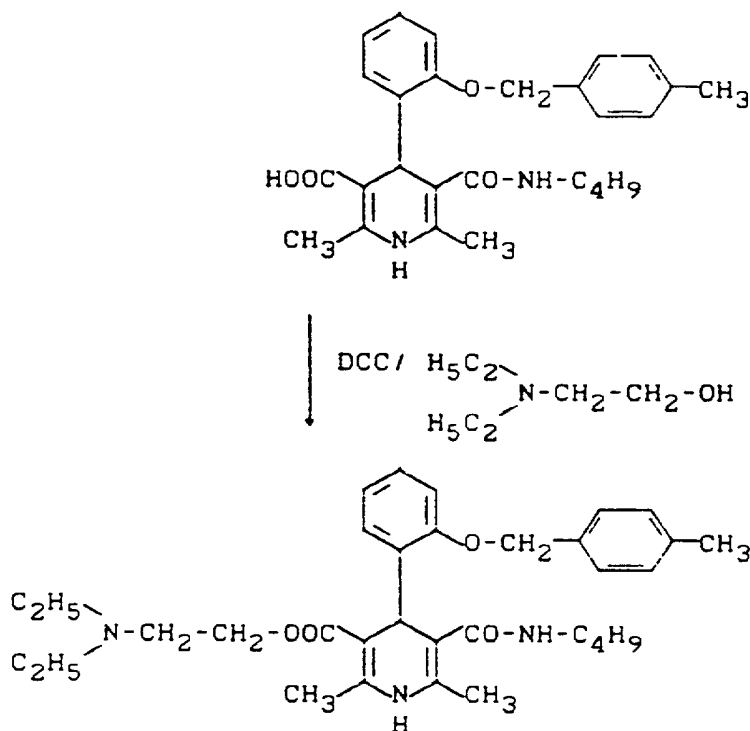


Variante B

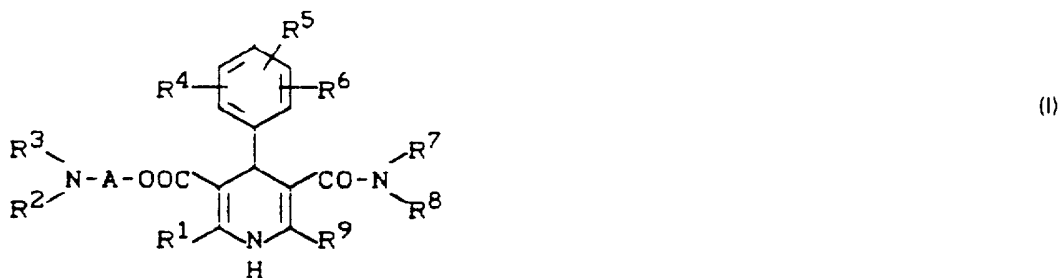


Variante C





Für das Verfahren A und B gilt die Maßgabe, daß, wenn R² und/oder R³ Wasserstoff bedeuten, zunächst mit einer Aminoschutzgruppe, wie beispielsweise tert.-Butyloxycarbonyl oder Phthalimid blockiert wird und anschließend durch Abspaltung der Aminoschutzgruppe nach bekannter Methode die Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



in welcher R¹, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ und A die oben angegebene Bedeutung hat und R² und/oder R³ Wasserstoff bedeuten, dargestellt werden.

Verfahrensvariante A-C

Als Lösungsmittel kommen Wasser oder alle inerten organischen Lösemittel in Frage, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören vorzugsweise Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol, Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykolmonomethylether oder Glykoldimethylether oder Amide wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid oder Hexamethylphosphorsäuretriamid, Eisessig, Dimethylsulfoxid, Acetonitril oder Pyridin. Die Reaktionstemperaturen können in einem größeren Bereich variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man zwischen +10°C und +150°C, vorzugsweise zwischen +20°C und +100°C, insbesondere bei der Siedetemperatur des jeweiligen Lösungsmittels.

Die Umsetzung kann bei Normaldruck, aber auch bei erhöhtem oder erniedrigtem Druck durchgeführt werden. Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Bei der Durchführung der Verfahrensvarianten A–C ist das Verhältnis der an der Reaktion beteiligten Stoffe beliebig. Im allgemeinen arbeitet man jedoch mit molaren Mengen der Reaktanden. Die Isolierung und Reinigung der erfindungsgemäßen Substanzen erfolgt vorzugsweise derart, daß man das Lösemittel im Vakuum abdestilliert und den gegebenenfalls erst nach Eiskühlung kristallin erhaltenen Rückstand aus einem geeigneten Lösemittel umkristallisiert. In einigen Fällen kann es erforderlich sein, die erfindungsgemäßen Verbindungen durch Chromatographie zu reinigen.

Die als Ausgangsstoffe eingesetzten Aldehyde der allgemeinen Formel (II) sind bekannt oder können nach bekannten Methoden hergestellt werden (DOS 21 65 260; 24 01 665; T. D. Harris, G. P. Roth, J. Org. Chem. **44**, 2004 [1979]; W. J. Dale, H. E. Hennis, J. Am. Chem. Soc. **78**, 2543 [1956]; Chem. Abstr. **59**, 13929 [1963]).

Die als Ausgangsstoffe eingesetzten β -Ketocarbonsäureester der allgemeinen Formel (III) sind bekannt oder können nach bekannten Methoden hergestellt werden (D. Borrmann in Houben Weyls „Methoden der organischen Chemie“ Bd. VII/4, 230 [1968]; Y. Oikawa, K. Sugano, O. Yonemitsu, J. Org. Chem. **43**, 2087 [1978]) (DOS 11 42859).

Die als Ausgangsstoffe eingesetzten Enamine der allgemeinen Formeln (VI) und (VIII) sind bekannt oder können nach bekannten Methoden hergestellt werden (DOS 2228377) (F. A. Glickman, A. C. Cope, J. Am. Chem. Soc. **67**, 1017 [1945]).

Die als Ausgangsstoffe eingesetzten Yliden- β -ketocarbonsäurederivate der allgemeinen Formeln (IV) und (VII) sind bekannt oder können nach bekannten Methoden hergestellt werden (G. Jones „The Knoevenagel Condensation“ in Organic Reactions Bd. XV, 204 [1967]).

Die Durchführung der Verfahrensvariante C lehnt sich an die literaturbekannte Methodik zur Überführung von Carbonsäuren in Carbonsäureamide an. Dabei wird die Carbonsäure zunächst in eine aktivierte Form wie z. B. das Säurechlorid oder das Imidazolid überführt, die entweder als solche isoliert und in einem zweiten Reaktionsschritt umgesetzt werden, oder die in situ direkt zu den erfindungsgemäßen Verbindungen amidiert werden. Als aktivierende Reagenzien seien neben den anorganischen Halogeniden wie Thionylchlorid, Phosphortrichlorid oder Phosphortetrachlorid, oder dem Carbonyldiimidazol, Carbodiimide wie Cyclohexylcarbodiimid oder 1-Cyclohexyl-3-(2-(N-methyl-morpholino)-ethyl)carbodiimid-p-toluolsulfonat oder N-Hydroxyphthalimid oder N-Hydroxy-benzotriazol in Gegenwart von Dicyclohexylcarbodiimid beispielhaft erwähnt. Naturgemäß lassen sich die Dihydropyridinmonocarbonsäuren auch in Form ihrer Salze einsetzen. (Die Methodik der Amidierung wird beispielsweise beschrieben: Fieser & Fieser, Reagents of Organic Synthesis, John Wiley & Sons Inc. [1976], Seite 232–236; J. C. Shihaan an G. P. Hess, J. Am. Chem. Soc. **77**, 1067 [1955]; U. Goddman, G. W. Kenner, Adv. in Protein Chem. **12**, 488 [1957]; W. A. Bonner, P. I. McNamee, J. Org. Chem. **26**, 254 [1961]; H. A. Staab, Angew. Chemie Int. Ed. **1**, 351 [1962]; Fieser & Fieser, Reagents for Organic Synthesis, John Wiley & Sons Inc. **1967**, 116, 114; H. C. Beyermann, U. O. van der Brink, Re. Trav. **80**, 1372 [1961]; C. A. Buehler, D. E. Pearson, John Wiley & Sons, Volume I [1970], Seite 895ff., Volume II, [1977]).

Als Lösemittel für Verfahrensvariante C kommen neben Wasser alle inerten organischen Lösemittel in Frage, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören vorzugsweise Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykolmonomethylether oder Glykoldimethylether, oder halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan oder Tetrachlormethan, oder Amide wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid oder Hexamethylphosphorsäuretriamid, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol oder Xylol, oder Acetonitril, Nitromethan, Pyridin, Dimethylsulfoxid oder Essigester. Ebenso können Gemische der genannten Lösemittel verwendet werden. Isoliert man die aktivierten Zwischenstufen der Dihydropyridinmonocarbonsäuren, so können auch die Amine der Formel (Xa) alleine als Verdünnungsmittel verwendet werden.

Die Reaktionstemperaturen können in einem breiten Bereich variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man in einem Bereich von -70°C bis $+140^{\circ}\text{C}$, bevorzugt von -20°C bis $+100^{\circ}\text{C}$.

Die Umsetzung kann bei Normaldruck, aber auch bei erhöhtem oder erniedrigtem Druck durchgeführt werden. Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Bei der Durchführung der erfindungsgemäßen Verfahrensvariante C ist das Verhältnis der an der Reaktion beteiligten Stoffe beliebig. Im allgemeinen arbeitet man jedoch mit molaren Mengen der Reaktanden. Es hat sich jedoch als günstig erwiesen, das Amin in einem 5- bis 10fach molaren Überschuß einzusetzen. Besonders zweckmäßig wird das Amin in einem großen Überschuß direkt als Lösemittel eingesetzt.

Die als Ausgangsstoffe eingesetzten Dihydropyridinmonocarbonsäuren der allgemeinen Formeln (IXa) und (IXb) sind nicht bekannt, können aber nach bekannten Methoden hergestellt werden (DOS 2 847 236; 3 206 671; 2 962 241).

Die als Ausgangsstoffe eingesetzten Amine der allgemeinen Formeln (Xa) und (Xb) sind bekannt oder können nach bekannten Methoden hergestellt werden (Houben Weyls „Methoden der organischen Chemie“ Bd. XI/1; Paulsen, Angewandte Chemie **78**, 501–566 [1966]).

Die Abspaltung der Aminoschutzgruppe erfolgt in an sich bekannter Weise unter sauren Bedingungen, wenn sie für den Phthalimidrest steht, erfolgt die Abspaltung der Schutzgruppe üblicherweise mit Hydrazinhydrat in organischen Lösemitteln wie Ethern, z. B. Tetrahydrofuran oder Dioxan, oder Alkoholen z. B. Methanol, Ethanol oder Isopropanol.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum. Sie beeinflussen die Kontraktionskraft des Herzens, den Tonus der glatten Muskulatur sowie den Elektrolyt- und Flüssigkeitshaushalt.

Sie können deshalb in Arzneimitteln zur Behandlung des pathologisch veränderten Blutdrucks und der Herzinsuffizienz sowie als Koronartherapeutika eingesetzt werden. Darüber hinaus können sie zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen, Niereninsuffizienz, Leberzirrhose, Aszites, Lungenödem, Hirnödem, Schwangerschaftsödem, Glaukom oder Diabetes mellitus eingesetzt werden.

Die Herzwirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen wurde am isolierten, stimulierten Papillarmuskel des Meerschweinchenherzens gefunden. Dazu wurden die Versuchstiere (200g schwere Meerschweinchen beiderlei Geschlechts) getötet, der Thorax geöffnet und das Herz entnommen. Für die Versuche wurden anschließend jeweils möglichst kleine Papillarmuskeln aus der rechten Herzkammer herauspräpariert und horizontal in einem Organbad fixiert. Dabei wurde das eine Ende des Muskels durch zwei Metallelektroden gehalten, die gleichzeitig zur Reizung des Präparates dienten, während das andere Ende des Muskels über einen Faden mit einem Kraftaufnehmer verbunden war. Der Papillarmuskel wurde mit einer

Frequenz von 1 Hz überschwellig gereizt. Das Organbad mit einem Volumen von ca. 2 ml wurde kontinuierlich mit einer Krebs-Henseleit-Lösung (Konzentration in mM: NaCl 118; NaHCO₃ 25; KCl 10; KH₂PO₄ 1,2; MgSO₄ 1,2; CaCl₂ 1,8; Glukose 10, pH 7,4) mit einer Geschwindigkeit von 4 ml/min bei einer Temperatur von 32°C durchströmt. Die Kontraktionen des Papillarmuskels wurden isometrisch über den angeschlossenen Kraftaufnehmer gemessen und auf einem Schreiber registriert.

Die erfindungsgemäßen Stoffe wurden in der Krebs-Henseleit-Lösung in einer Konzentration von 10 µg/ml gegebenenfalls mit einem Lösungsvermittler (DMSO bis zu einer Konzentration von 0,5%) gelöst. Die erfindungsgemäßen Dihydropyridincarbone zeigen dabei bezogen auf die Kontrollwerte eine Hemmung der Kontraktionskraft des Papillarmuskels um mehr als 10%.

Zur Prüfung der renalen Wirkung wurden die Substanzen oral bei wachen männlichen Wistar-Ratten verabreicht. Nach Belastung mit physiologischer Kochsalzlösung wurde die Natriumausscheidung in Stoffwechselkäfigen gemessen.

Die neuen Wirkstoffe können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerte, nicht toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösungsmittel. Hierbei soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,5 bis 90 Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein, d. h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, wobei z. B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Hilfslösungsmittel verwendet werden können.

Als Hilfsstoffe seien beispielsweise aufgeführt: Wasser, nicht-toxische organische Lösungsmittel, wie Paraffine (z. B. Erdölfractionen), pflanzliche Öle (z. B. Erdnuß/Sesamöl), Alkohole (z. B.: Ethylalkohol, Glycerin), Trägerstoffe, wie z. B. natürliche Gesteinsmehle (z. B. Kaoline, Tonerden, Talkum, Kreide), synthetische Gesteinsmehle (z. B. hochdisperse Kieselsäure, Silikate), Zucker (z. B. Rohr-, Milch- und Traubenzucker), Emulgiermittel (z. B. Polyoxyethylen-Fettsäure-Ester, Polyoxyethylen-Fettalkohol-Ether, Alkylsulfonate, Arylsulfonate), Detergentien (z. B. Lignin-Sulfitablaugen, Methylcellulose, Stärke und Polyvinylpyrrolidon) und Gleitmittel (z. B. Magnesiumstearat, Talkum, Stearinsäure und Natriumlaurylsulfat).

Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise oral oder parenteral, insbesondere perlingual oder intravenös. Im Falle der oralen Anwendung können Tabletten selbstverständlich außer den genannten Trägerstoffen auch Zusätze, wie Natriumcitrat, Calciumcarbonat und Dicalciumphosphat zusammen mit verschiedenen Zuschlagstoffen, wie Stärke, vorzugsweise Kartoffelstärke, Gelatine und dergleichen enthalten. Weiterhin können Gleitmittel, wie Magnesiumstearat, Natriumlaurylsulfat und Talkum zum Tablettieren mitverwendet werden. Im Falle wäßriger Suspensionen können die Wirkstoffe außer den obengenannten Hilfsstoffen mit verschiedenen Geschmacksaufbesserern oder Farbstoffen versetzt werden. Für den Fall der parenteralen Anwendung können Lösungen der Wirkstoffe unter Verwendung geeigneter flüssiger Trägermaterialien eingesetzt werden.

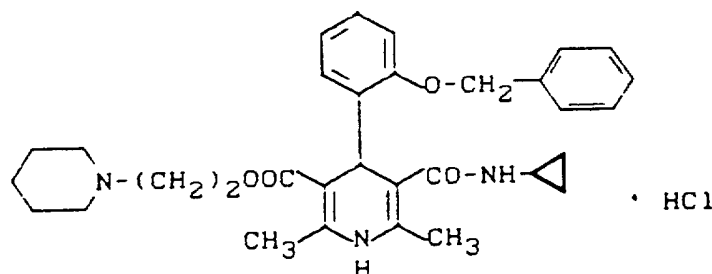
Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei intravenöser Applikation Mengen von etwa 0,001 bis 1 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,01 bis 0,5 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen, und bei oraler Applikation beträgt die Dosierung etwa 0,01 bis 20 mg/kg, vorzugsweise 0,1 bis 10 mg/kg Körpergewicht. Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchen die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muß. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Herstellungsbeispiele

Beispiel 1

Verfahrensvariante B

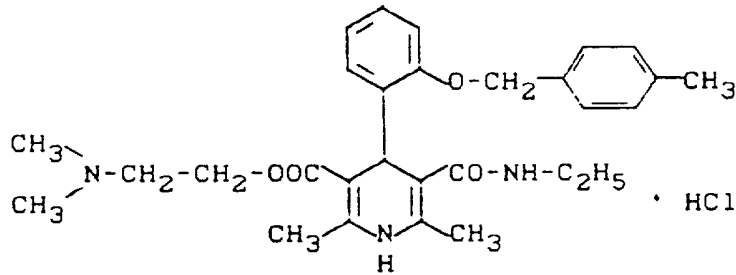
1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(2-benzyloxyphenyl)-pyridin-3-carbonsäure-2-(N-morpholino)ethylester-5-carbonsäurecyclopropylamid-hydrochlorid



3,4g (10 mmol) 2-Benzyloxybenzyliden-acetessigsäurecyclopropylamid werden in 30ml Isopropanol mit 2,1g (10 mmol) β-Aminocrotonsäure-2-(N-morpholino)-ethylester 18 Stunden unter Argon gekocht und eingengt. Der erhaltene ölige Rückstand wird über eine Kieselgelsäule mit Toluol/Aceton als Elutionsmittel gereinigt, die sauberen Fraktionen werden vereinigt und eingengt. Der ölige Eindampfrückstand wird in Ether gelöst, mit HCl/Ether versetzt, eingengt, zweimal mit Ethanol versetzt und eingengt, mit Acetonitril verrührt, abgesaugt und mit Acetonitril gewaschen. Man erhält 1g einer farblosen Substanz vom Schmelzpunkt 130°C unter Zersetzung.

Beispiel 2**Verfahrensvariante C**

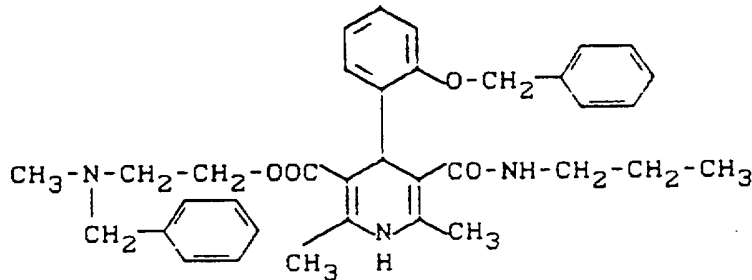
1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(2-(4-methylbenzyloxy)phenyl)-pyridin-3-carbonsäure-(2-dimethylaminoethyl)-ester-5-carbonsäure-ethylamid-hydrochlorid



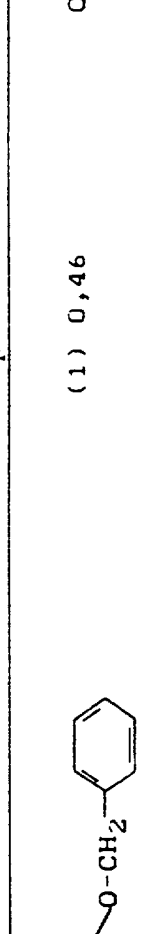
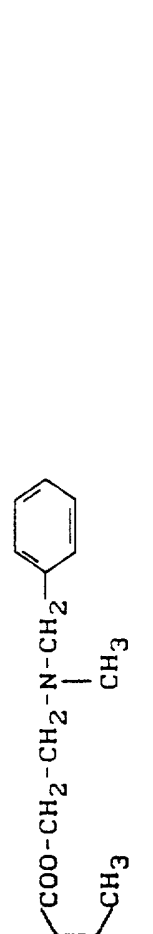

2g (3,9mmol) 1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-[2-(4-methylbenzyloxy)-phenyl]-3-carbonsäure-(2-dimethylaminoethyl)-ester-5-carbonsäureimidazolid werden in 20ml 50%iger Ethylaminlösung 20 Stunden gerührt. Es wird eingeeengt, in Essigester aufgenommen, 2mal mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Die ölige Substanz wird durch Kieselgelchromatographie mit Toluol/Ethanol gereinigt. Die sauberen Fraktionen werden eingeeengt und in das Hydrochlorid überführt. Man erhält 1,1g farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 147°C unter Zersetzung.

Beispiel 3**Verfahrensvariante A**

1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(2-benzyloxyphenyl)-pyridin-3-carbonsäure-(2-N-benzyl-N-methylamino-ethyl)-ester-5-carbonsäure-propylamid



10g (22,5mmol) 2-Benzyloxy-benzyliden-acetessigsäure-(2-N-benzyl-N-methylamino-ethyl)-ester werden in 50ml Isopropanol mit 3,2g (22,5mmol) β -Aminocrotonsäurepropylamid 4 Stunden unter Argon gekocht. Es wird eingeeengt, in Essigester aufgenommen, 2mal mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Der Eindampfrückstand wird über eine Kieselgelsäule mit Toluol/Essigester 1:1 gereinigt. Die reinen Fraktionen werden durch Verrühren mit Ether kristallisiert. Man erhält 5,5g Kristalle vom Schmelzpunkt 100°C.

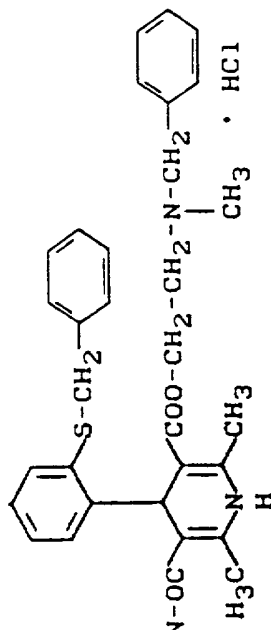
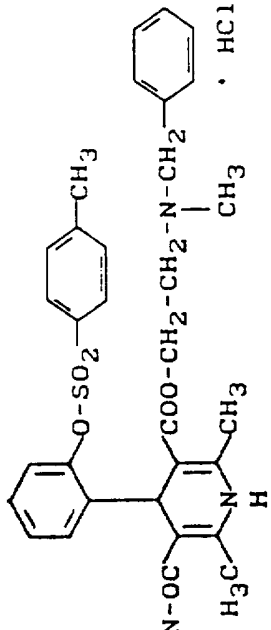
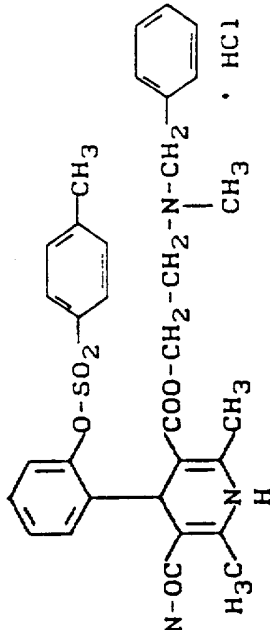
Beispiel Nr.	Formel	Schmelzpunkt (R _F -Wert*)	Verf.
4		(1) 0,46	C
5		(1) 0,51	C
6		(1) 0,5	C

* R_F-Werte Laufmittel: (1) Toluol:Aceton (1:1)
DC Fertigplatten Merck, Kieselgel 60 F 254

Beispiel Nr.	Formel	Schmelzpunkt (R _F -Wert*)	Verf.
7		(1) 0,5	C
8		(1) 0,53	C
9		(1) 0,52	C

Beispiel Nr.	Formel	Schmelzpunkt (R _F -Wert*)	Verf.
10	<p>HO-(CH₂)₅-NH-OC(CH₃)₂-N(CH₃)-CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₂-Ph</p>	(1) 0,26	C
11	<p>CH₃-HN-OC(CH₃)₂-N(CH₃)₂-CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₂-Ph</p>	90-95° C	C
12	<p>Ph-CH₂-N(CH₃)-CH₂-CH₂-COO-OC(CH₃)₂-NH-Cyclopropyl</p> <p>· HCl</p>	159° C	A

Beispiel Nr.	Formel	Schmelzpunkt (R _F -Wert*)	Verf.
13	<p> $\text{H}_5\text{C}_2\text{-HN-OC(CH}_3)_2\text{-}$ $\text{COO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_3\text{)-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$ $\cdot \text{HCl}$ </p>	143° C	A
14	<p> $\text{HN-OC(CH}_3)_2\text{-}$ $\text{COO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_3\text{)-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$ $\cdot \text{HCl}$ </p>	120° C	A
15	<p> $\text{HN-OC(CH}_3)_2\text{-}$ $\text{COO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_3)_2\text{-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$ $\cdot \text{HCl}$ </p>	155° C Z	B

Beispiel Nr.	Formel	Schmelzpunkt (R _F -Wert*)	Verf.
16	 <p style="text-align: center;"> $\text{H}_5\text{C}_2\text{-HN-OC(CH}_3\text{)}_2$ $\text{COO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}^+\text{(CH}_3\text{)}_3 \cdot \text{HCl}$ </p>	145-148° C Z.	A
17	 <p style="text-align: center;"> $\text{H}_5\text{C}_2\text{-HN-OC(CH}_3\text{)}_2$ $\text{COO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}^+\text{(CH}_3\text{)}_3 \cdot \text{HCl}$ </p>	225° C Z.	A
18	 <p style="text-align: center;"> $\text{CH}_3\text{-HN-OC(CH}_3\text{)}_2$ $\text{COO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}^+\text{(CH}_3\text{)}_3 \cdot \text{HCl}$ </p>	177-180° C	A

Beispiel Nr.	Formel	Schmelzpunkt (R _F -Wert*)	Verf.
19		237-239° C Z.	A
20		0,25	A
21		0,31	A

Beispiel Nr.	Formel	Schmelzpunkt (R _p -Wert*)	Verf.
22	<p>CH₃-CH₂-CH₂-HN-OC(CH₃)₂-COO-CH₂-CH₂-CH₂-N(CH₂CH₂)₂</p>	0,35	A
23	<p>CH₃-CH₂-CH₂-HN-OC(CH₃)₂-COO-CH₂-CH₂-CH₂-N(CH₂CH₂)₂</p>	0,29	A
24	<p>CH₃-CH₂-CH₂-HN-OC(CH₃)₂-COO-CH₂-CH₂-CH₂-N(CH₃)(CH₂CH₂Ph)</p>	0,41	A

Beispiel Nr.	Formel	Schmelzpunkt (R _F -Wert*)	Verf.
25	<p>CH₃-(CH₂)₂-HN-OC</p>	0,48	A
26	<p>HN-OC</p>	84-86° C	A
27	<p>CH₃-(CH₂)₂-HN-OC</p>	0,42	A

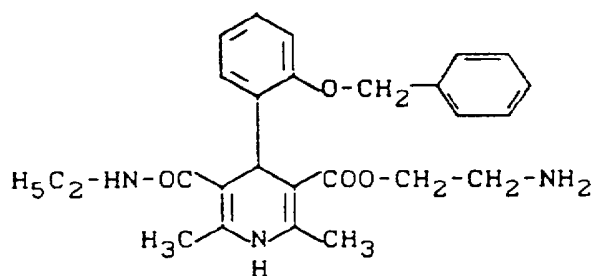
Beispiel Nr.	Formel	Schmelzpunkt (R _F -Wert*)	Verf.
28	<p style="text-align: center;"> $\text{H}_5\text{C}_2\text{-HN-OC}$ H_3C </p>	(2) 0,77	A
29	<p style="text-align: center;"> $\text{H}_5\text{C}_2\text{-HN-OC}$ H_3C </p>	(2) 0,74	A
30	<p style="text-align: center;"> HN-OC H_3C </p>	(2) 0,72	A

Beispiel Nr.	Formel	Schmelzpunkt (R _F -Wert*)	Verf.
31		194 - 197° C (2) 0,63	A

* R_f-Werte (Laufmittel): (2) = Methylenchlorid/Methanol (10:1)
 HPTLC-Fertigplatten, Kieselgel 60 F 254

Beispiel 32

4-(2-Benzyloxyphenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-pyridin-3-carbonsäure-(2-aminomethyl)-ester-5-carbonsäureethylamid

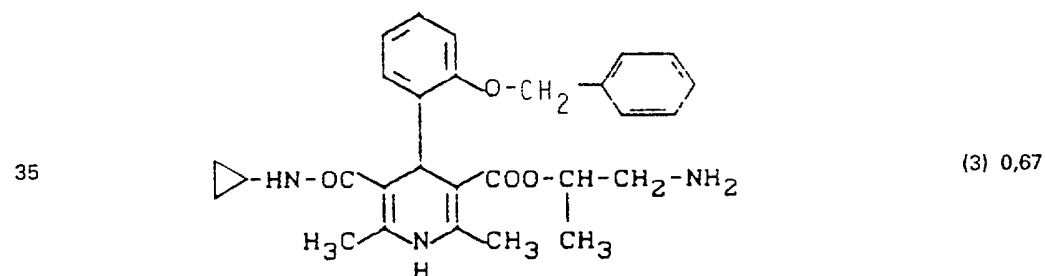
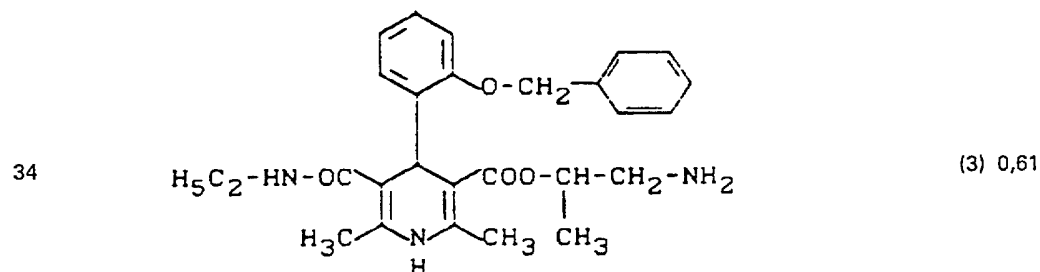
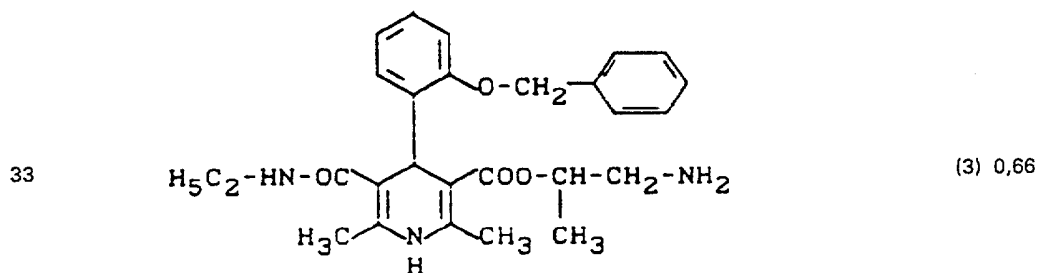


Eine Lösung von 11,0g (18,97 mmol) 4-(2-Benzyloxyphenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-pyridin-3-carbonsäure-(2-phthalimidoethyl)-ester-5-carbonsäureethylamid (Beispiel 28) und 95,0 mmol Hydrazinhydrat werden in 100 ml Ethanol 2 h unter Rückfluß gekocht. Danach wird die Lösung abgekühlt und der Rückstand filtriert. Dieser wird mit Methylchlorid nachgewaschen und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Dann wird der eingeeengte Rückstand 1 mal mit einer 2 N Lösung Kaliumhydroxid und anschließend 3 mal mit Wasser gewaschen. Das Produkt wird auf einer Kieselgelsäule mit Methylchlorid/Methanol-Gemischen gereinigt. Ausbeute: 6,56g (76,9% der Theorie)

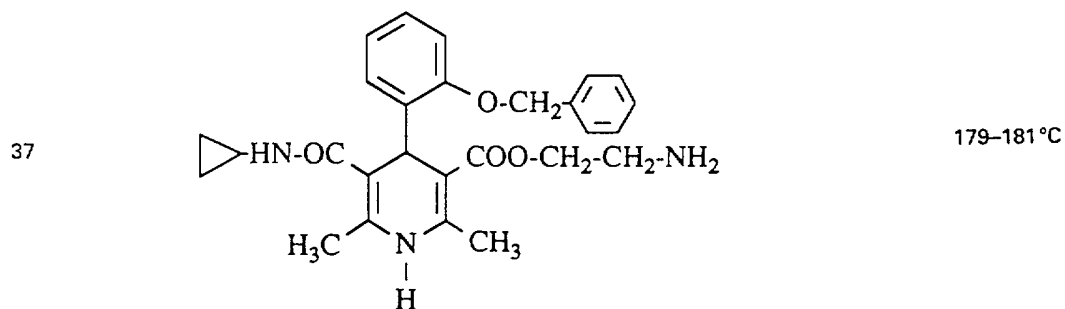
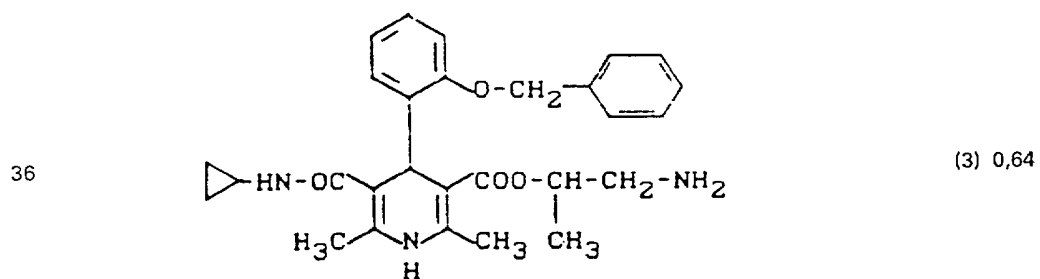
Das Produkt ist amorph.

Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele wurden analog der Vorschrift zu Beispiel 32 hergestellt.

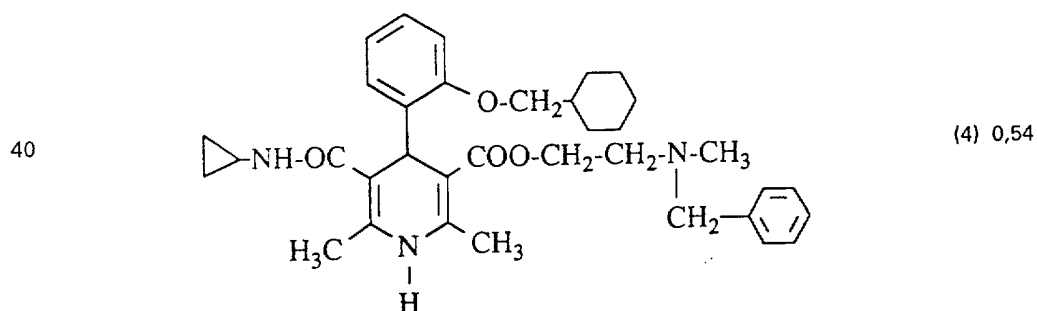
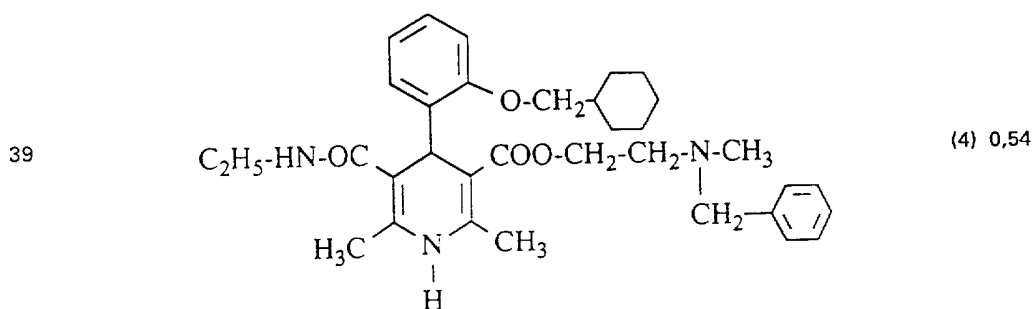
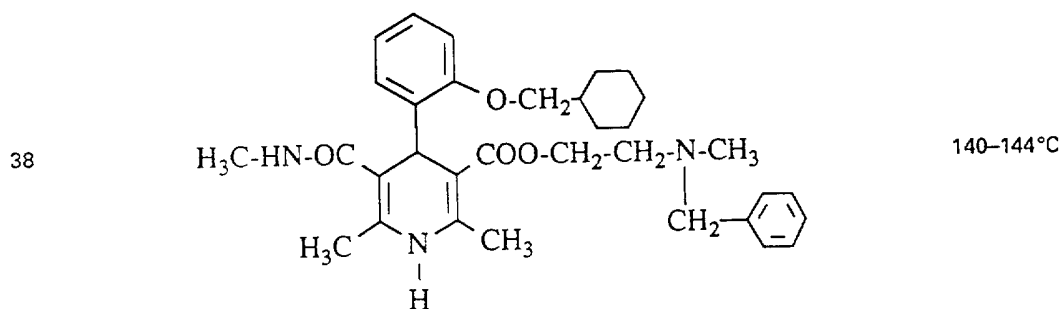
Beispiel Nr.	Formel	Schmelzpunkt (R _F -Wert*)
--------------	--------	--------------------------------------



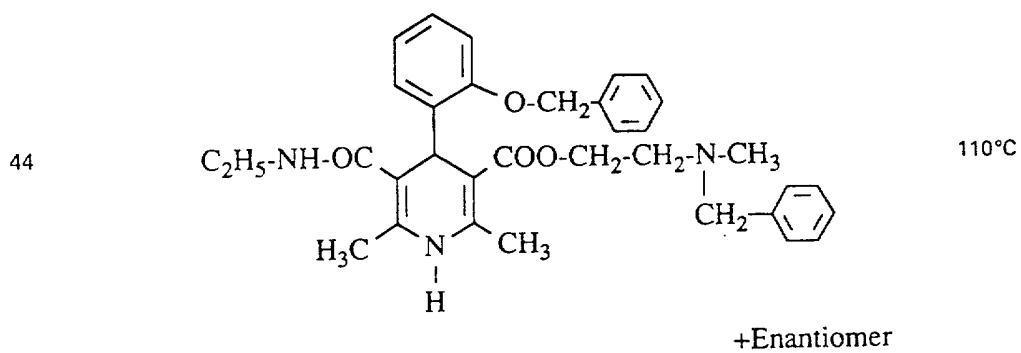
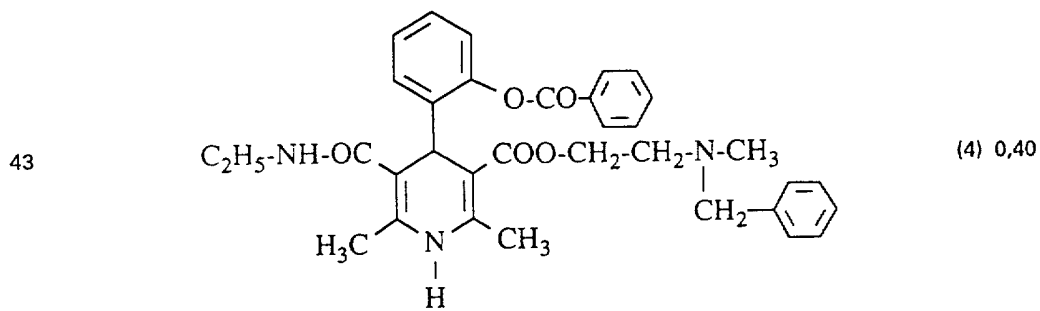
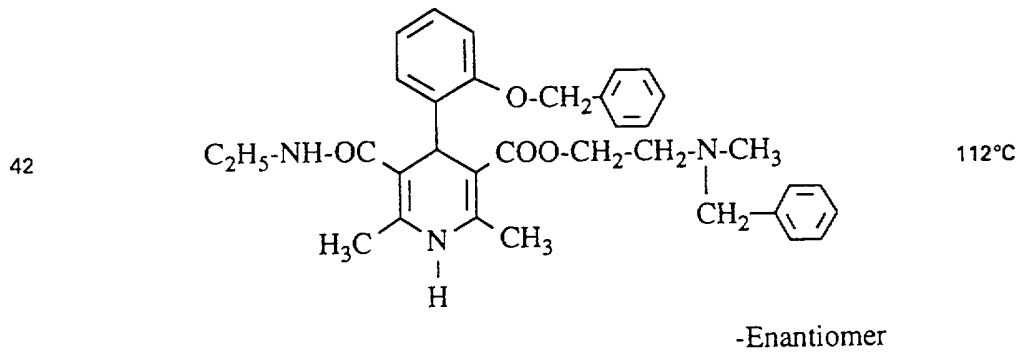
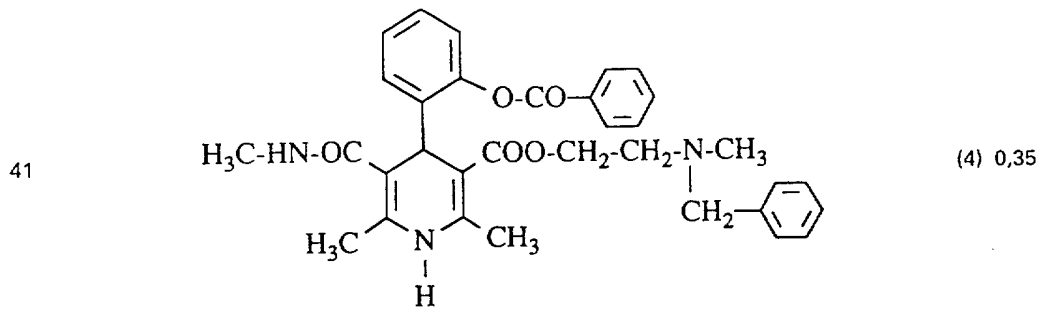
Beispiel Nr.	Formel	Schmelzpunkt (R _F -Wert*)
--------------	--------	--------------------------------------



* R_F-Werte Laufmittel: (3) Methylenchlorid/Methanol (5:1)

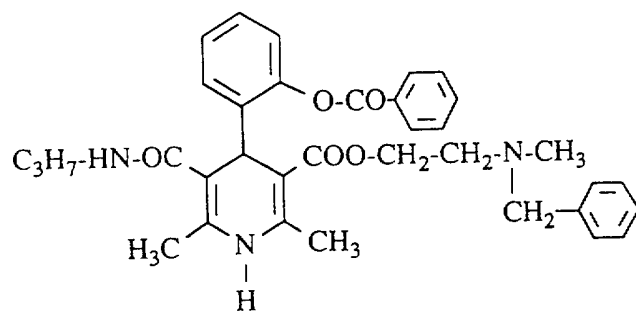


Beispiel Nr.	Formel	Schmelzpunkt (R _F -Wert*)
--------------	--------	--------------------------------------



Beispiel Nr.	Formel	Schmelzpunkt (R _F -Wert*)
-----------------	--------	---

45



(4) 0,42

* R_F-Werte Laufmittel: (4) Toluol/Aceton 1:1