

(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 278 793 A5

 4(51) C 07 D 491/113
 C 07 D 407/12
 C 07 D 211/90

PATENTAMT der DDR

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	AP C 07 D / 325 139 8	(22)	01.04.87	(44)	16.05.90
(31)	8604685	(32)	02.04.86	(33)	FR

(71) siehe (73)
 (72) Robin, Jacques; Pruneau, Didier; Bellamy, Francois, FR
 (73) Fa. Fournier Innovation et Synergie, 75008 Paris, FR
 (74) Internationales Patentbüro Berlin, Wallstraße 23/24, Berlin, 1080, DD

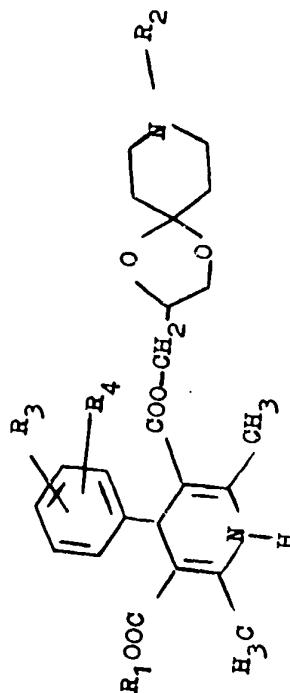
(54) Verfahren zur Herstellung eines unsymmetrischen Ester-Derivates der 1,4-Dihydropyridin-3,5-dicarbonsäure

(55) 1,4-Dihydropyridin-3,5-dicarbonsäure; neue Derivate;
 starke antihypertensive Wirkung; lange Wirkungsdauer;
 Anwendung als Arzneimittel; orale Verabreichung

(57) Die Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung eines
 unsymmetrischen Ester-Derivates der
 1,4-Dihydropyridin-3,5-dicarbonsäure, die aufgrund ihrer
 antihypertensiven Wirkung als Arzneimittel verwendet
 werden können. Erfindungsgemäß werden Ester-Derivate
 der allgemeinen Formel I hergestellt, worin beispielsweise,
 R₁ eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen;
 R₂ eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine
 Benzylgruppe bedeutet u. a.;

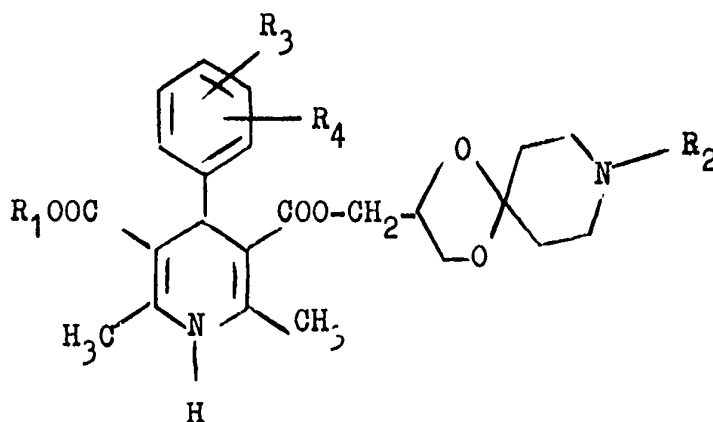
R₃ und R₄ gleich oder verschieden, jeweils ein
 Wasserstoffatom, eine Nitrogruppe oder ein Chloratom,
 ihre optischen Isomeren und Distereoisomeren sowie
 ihre entsprechenden Additionssalze. Formel (I)

(I)



Patentansprüche:

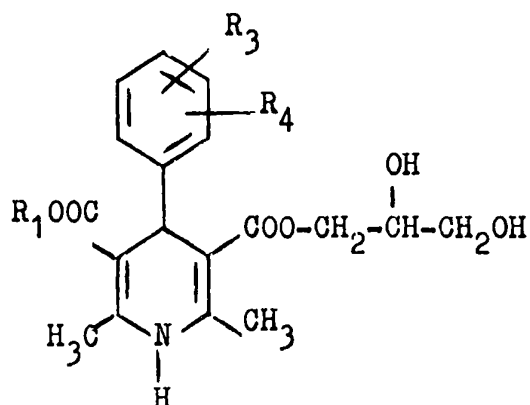
1. Verfahren zur Herstellung eines unsymmetrischen Ester-Derivates der 1,4-Dihydropyridin-3,5-dicarbonsäure der allgemeinen Formel I



in der R_1 eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellt,

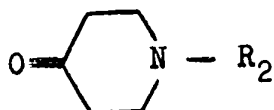
R_2 eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Benzylgruppe, eine Benzoylgruppe oder eine Phenylgruppe bedeutet, gegebenenfalls substituiert durch eine oder mehrere Alkoxygruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Cyano-, Nitro-, Hydroxy- oder Trifluormethylgruppen oder durch ein oder mehrere Halogenatome;

R_3 und R_4 , gleich oder verschieden, jeweils ein Wasserstoffatom, eine Nitrogruppe oder ein Chloratom darstellen, **dadurch gekennzeichnet**, daß man ein Diol der allgemeinen Formel VII



VII

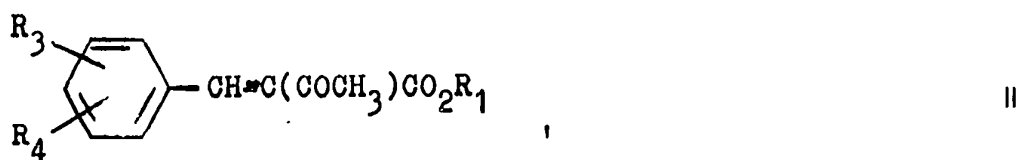
in der R_1 , R_3 und R_4 wie oben angegeben definiert sind, mit einem Piperidinon der allgemeinen Formel VIII



VIII

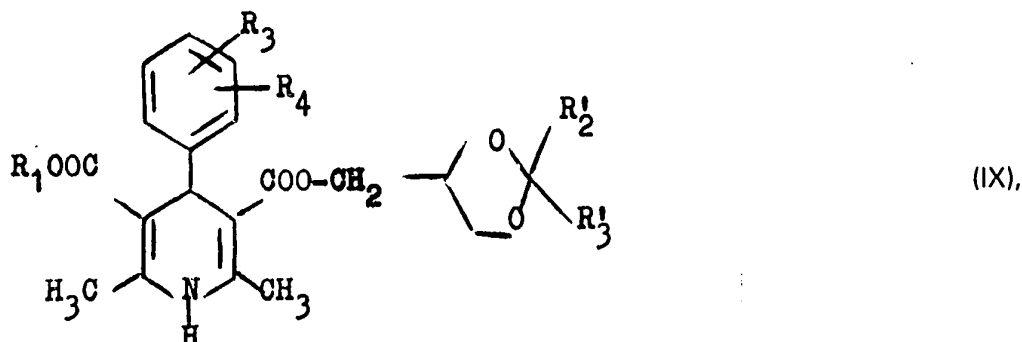
zur Reaktion bringt, in der R_2 wie oben angegeben definiert ist.

2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die zwei OH-Funktionen des Diols der Formel VII geschützt sind.
3. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man etwa 1 Mol Diol der Formel II



in der R_1 , R_3 und R_4 , wie oben angegeben, definiert sind, mit etwa 1 Mol Piperidinon der Formel VIII in einem polaren Lösungsmittel und in Anwesenheit einer Mineralsäure oder organischen Säure, während einer Dauer von 1 bis 12 Stunden und bei einer Temperatur, die zwischen der Umgebungstemperatur und der Rückflußtemperatur der Reaktionsmischung liegt, umgesetzt.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das genannte Diol der Formel VII durch Öffnen des Dioxolanyl-Ringes einer Verbindung der allgemeinen Formel IX



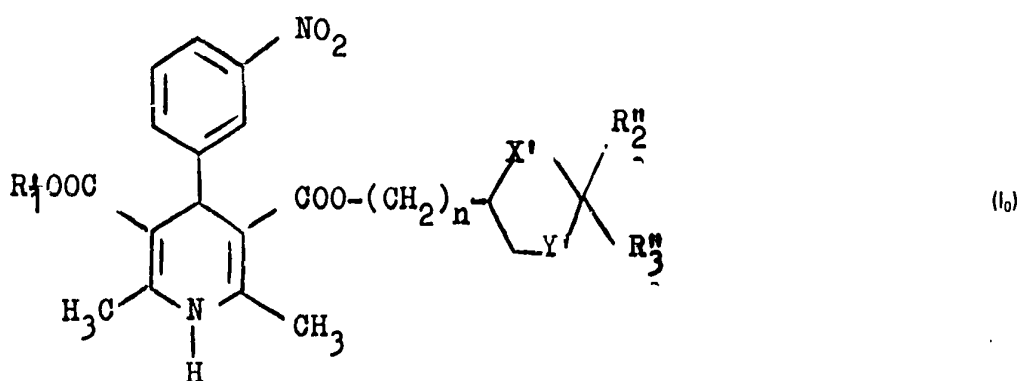
in saurem Medium erhalten wird, in der R_1 , R_3 und R_4 wie angegeben definiert sind und R_2' und R_3' jeweils Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellen.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung der 1,4-Dihydropyridin-3,5-dicarbonsäure mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften, insbesondere mit antihypertensiver Wirkung.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Die FR-Patentanmeldung Nr. 85-02412, hinterlegt im Namen der Anmelderin, beschreibt unsymmetrische, heterocyclische Ester der 1,4-Dihydropyridin-3,5-dicarbonsäuren, die der allgemeinen Formel I₀



entsprechen, in der insbesondere R_1 eine Alkylgruppe 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellt, n eine ganze Zahl von 1 oder 2 ist und X' und Y' jeweils O oder S darstellen, wobei mindestens eines von X' und Y' von S verschieden ist, und R_2'' und R_3'' jeweils ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe, Phenylgruppe, Phenylgruppen oder Halogenphenylgruppen bedeuten, oder auch zusammen eine spirocycloaliphatische Gruppe bilden.

Diese Produkte sind als vasodilatatorische Mittel geeignet und sie zeichnen sich unter den vom Stand der Technik her bekannte Produkten insbesondere durch ihre antihypertensiven Wirkung und durch ihren Einfluß auf die kardialen, femoralen und koronaren Durchflusssmengen aus.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung neuer Derivate der 1,4-Dihydropyridin-3,5-dicarbonsäure mit verbesserten pharmakologischen Eigenschaften gleicher Wirkungsrichtung.

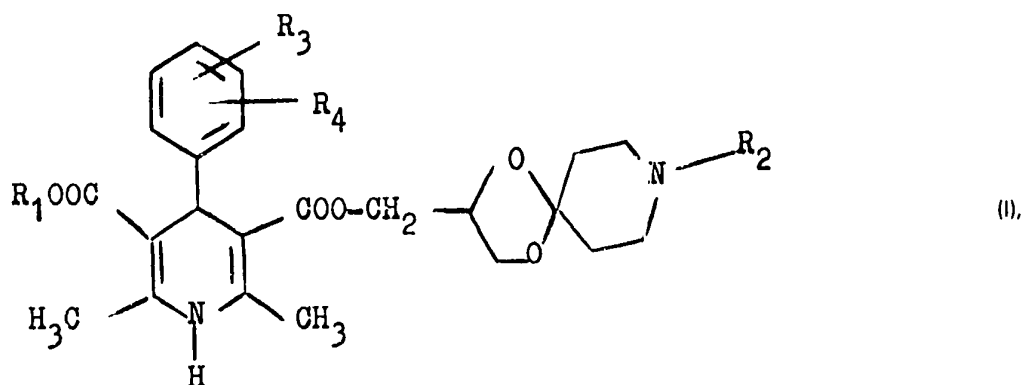
Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Derivate mit den gewünschten Eigenschaften und Verfahren zu ihrer Herstellung aufzufinden.

Erfindungsgemäß werden neue Derivate der 1,4-Dihydropyridin-3,5-dicarbonsäure zur Verfügung gestellt, bei denen die pharmakologischen Eigenschaften optimiert sind und die sich von den bekannten Verbindungen insbesondere durch ihre Struktur und ihre Aktivität auf oralem Wege unterscheiden.

Die neuen Derivate, die mit dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellt werden, sind dadurch gekennzeichnet, daß sie ausgewählt werden aus der Gruppe, die umfaßt

a) die Ester der allgemeinen Formel I



in der R_1 eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellt; R_2 eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Benzylgruppe, eine Benzoylgruppe oder eine Phenylgruppe bedeutet, gegebenenfalls substituiert durch eine oder mehrere Alkoxygruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Cyano-, Nitro-, Hydroxy- oder Trifluormethylgruppen oder durch ein oder mehrere Halogenatome; R_3 und R_4 , gleich oder verschieden, jeweils ein Wasserstoffatom, eine Nitrogruppe oder ein Chloratom darstellen;

b) ihre optischen Isomeren und Diastereoisomeren, und

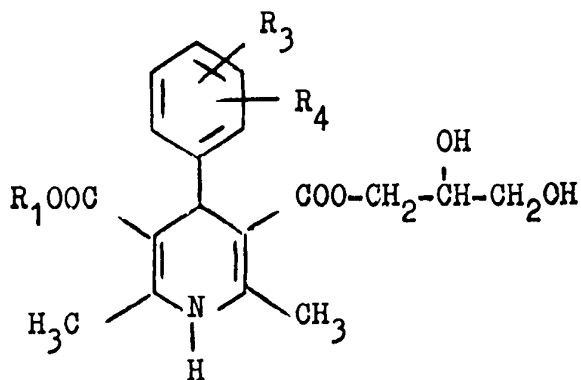
c) ihre entsprechenden Additionssalze.

Unter den Alkyl- und Alkoxygruppen, die bei der Definition der oben erwähnten Gruppen R_1 und R_2 eine Rolle spielen, kann man insbesondere die Gruppen CH_3 , CH_2CH_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, OCH_3 , OCH_2CH_3 , $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ und $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ nennen.

Unter den Halogenatomen, die erfindungsgemäß empfohlen werden, kann man die Atome von Fluor, Chlor und Brom nennen, wobei das bevorzugte Halogenatom das Chloratom ist.

Die bevorzugten Gruppen, die R_3 und R_4 zusammen mit dem Phenylkern, an den sie gebunden sind, bilden, sind die 3-Nitrophenyl- und die 2,3-Dichlorphenylgruppe.

Das Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel I besteht in der Ketalisierung, gemäß der man ein geschütztes oder nicht geschütztes Diol der allgemeinen Formel VII,



in der R_1 , R_3 und R_4 wie oben angegeben definiert sind, mit einem Piperidinon der allgemeinen Formel VII

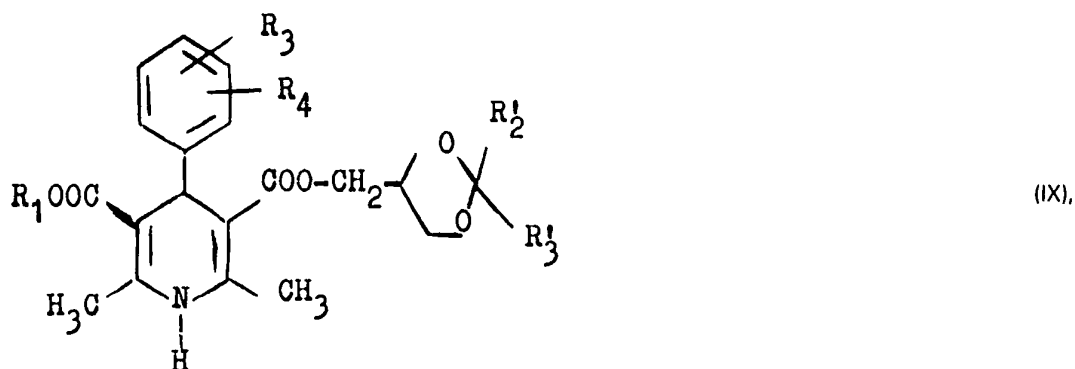


in der R_2 wie oben angegeben definiert ist, zur Reaktion bringt.

Das Diol der Formel VII kann in geschützter Form verwendet werden, beispielsweise in Form der substituierten oder nicht substituierten Methylether oder Ethylether, des Silylethers, des Esters, des Carbonats, des Acetals, wie beispielsweise Acetanilid, des Cyclopentylidens, des Cyclohexylidens oder des Benzylidens und des cyclischen Ortho-Esters.

Vorteilhafterweise bringt man etwa 1 Mol der Verbindung der Formel VII mit etwa 1 Mol der Verbindung der Formel VII in einem polaren organischen Lösungsmittel, wie Benzen, den Xylenen, Toluol oder deren Mischungen, zur Reaktion, in Anwesenheit einer Mineralsäure, wie beispielsweise Schwefelsäure oder Salzsäure, oder einer organischen Säure, wie beispielsweise para-Toluensulfonsäure oder Benzensulfonsäure, während einer Dauer von 1 bis 12 Stunden und bei einer Temperatur, die zwischen der Umgebungstemperatur und der Rückflußtemperatur des Reaktionsmediums liegt.

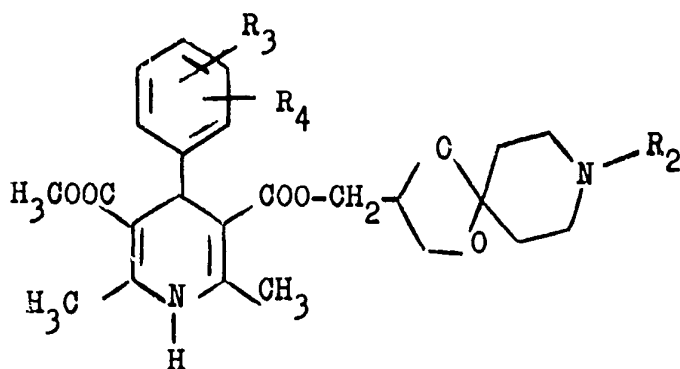
Die Verbindung der allgemeinen Formel VII kann nach einer an sich bekannten Methode hergestellt werden, insbesondere durch Öffnen des Dioxolan-Ringes einer Verbindung der allgemeinen Formel IX



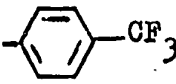
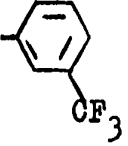
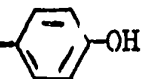
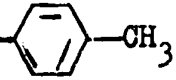
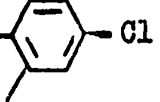
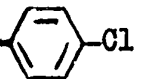
in der R_1 , R_3 und R_4 wie oben angegeben definiert sind und R_2 und R_3 jeweils Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellen, im sauren Medium.

In nicht einschränkender Art und Weise wurde in der nachfolgenden Tabelle III eine gewisse Anzahl von erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I zusammengestellt.

Tabelle III



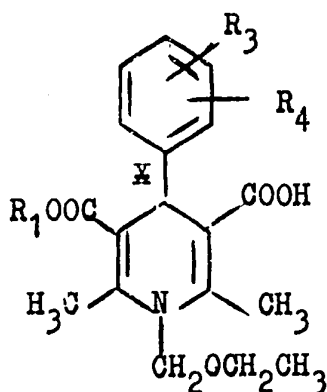
Beispiel	R ₂	R ₃	R ₄	F(°C)
1		3-NO ₂	H	87
2		3-NO ₂	H	89
3	-CH ₃	3-NO ₂	H	62 bis 76(a)
4		3-NO ₂	H	65 bis 85(a)
5		3-NO ₂	H	65 bis 85(a)
6		3-NO ₂	H	70 bis 95(a)
7		3-NO ₂	H	95 bis 115(a)
8		3-NO ₂	H	70 bis 93(a)
9		3-NO ₂	H	85 bis 108(a)
10		3-NO ₂	H	115
11		3-NO ₂	H	75 bis 80(a)

Beispiel	R ₂	R ₃	R ₄	F(°C)
12		3-NO ₂	H	65 bis 95(a)
13		3-NO ₂	H	62 bis 110(a)
14		3-NO ₂	H	75 bis 85(a)
15		3-NO ₂	H	102 bis 114(a)
16		3-NO ₂	H	80 bis 95(a)
17		2-Cl	3-Cl	100

Anmerkungen: (a) Diese Produkte besitzen keinen eindeutigen Schmelzpunkt. Das Schmelzen erstreckt sich über den genannten Bereich
(b) Schaum

Die enantiomeren Isomeren und Diastereoisomeren können aus den entsprechenden Razematen nach einer an sich bekannten Methode getrennt werden, insbesondere durch fraktionierte Kristallisation, durch Spaltung oder andere Verfahren. Die erfindungsgemäßen Enantiomeren können auch nach einem Verfahren hergestellt werden, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man

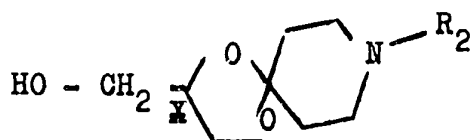
a) ein Dithiopyridin der allgemeinen Formel X



(X),

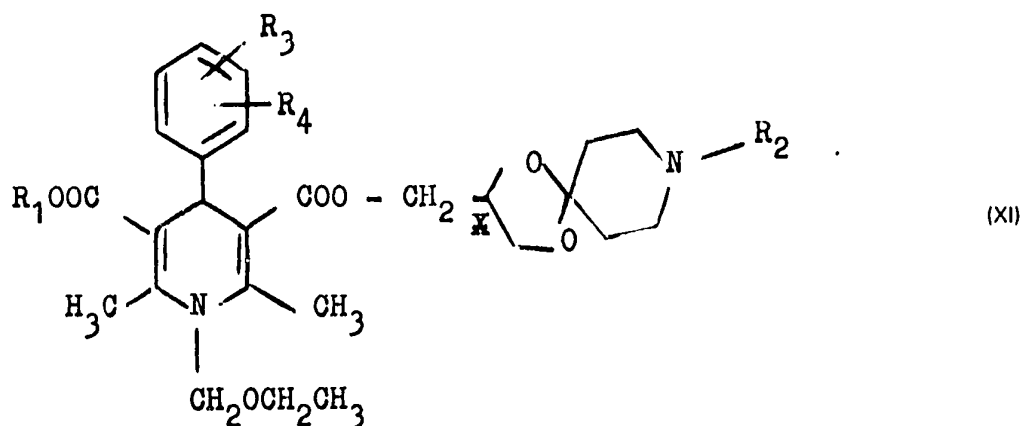
in der R₁, R₃ und R₄ wie oben angegeben definiert sind und das mit * bezeichnete Kohlenstoffatom die R- oder die S-Konfiguration aufweist, mit Carbonyldiimidazol zur Reaktion bringt

b) ohne das gebildete Zwischenprodukt zu isolieren, die auf diese Weise erhaltene Reaktionsmischung der Einwirkung eines Alkohols der allgemeinen Formel IV'



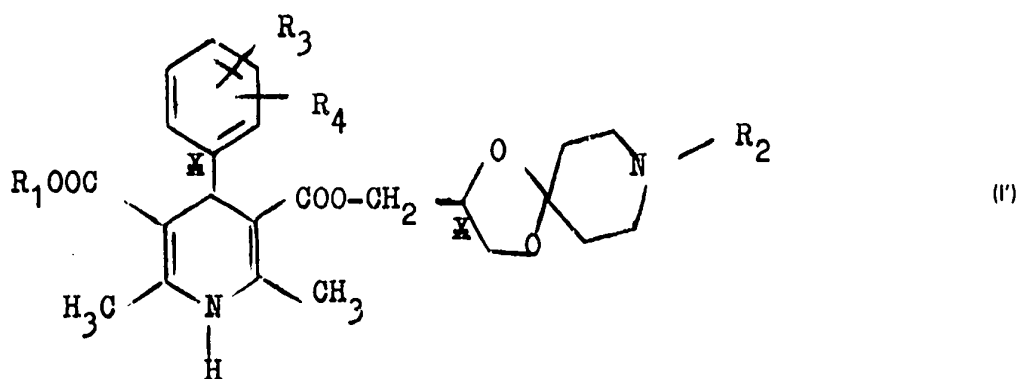
(IV'),

in der R_2 wie oben angegeben definiert ist und das mit * bezeichnete Kohlenstoffatom die R- oder die S-Konfiguration aufweist, unterzieht, um eine Verbindung der allgemeinen Formel XI



zu erhalten, in der R_1 , R_2 , R_3 und R_4 wie oben angegeben definiert sind und die mit * bezeichneten Kohlenstoffatome eine R- oder eine S-Konfiguration aufweisen, und

c) die Verbindung der allgemeinen Formel XI im sauren Medium behandelt, um eine Verbindung der allgemeinen Formel I'



zu erhalten, in der R_1 , R_2 , R_3 und R_4 wie oben angegeben definiert sind und mit * bezeichneten Kohlenstoffatomen eine R- oder eine S-Konfiguration aufweisen.

Vorteilhafterweise bringt man etwa 1 Mol der Verbindung der Formel X mit etwa 1 Mol Carbonyldiimidazol in einem inerten organischen Lösungsmittel (insbesondere Dimethylformamid, Dimethylacetamid oder Dimethylsulfoxid) während einer Dauer von 0,5 bis 4 Stunden und bei einer Temperatur, die zwischen der Umgebungstemperatur (15–20°C) und etwa 80°C liegt, zur Reaktion, gibt anschließend etwa 1 Mol der Verbindung der Formel IV' und etwa 1 Mol einer starken organischen Base, insbesondere 1,8-Diazabicyclo(5.4.0)undec-7-en, 1,5-Diazabicyclo(4.3.0)non-5-en oder 4-Dimethylaminopyridin) hinzu und erhitzt die Reaktionsmischung während einer Dauer von 1 bis 10 Stunden auf eine Temperatur zwischen etwa 40°C und etwa 150°C. Dann isoliert man in gewöhnlicher Art und Weise die Verbindung der allgemeinen Formel XI, die man anschließend im stark sauren Medium (insbesondere N-Salzsäure) in einem organischen Lösungsmittel (insbesondere den Ketonen) behandelt, um eine optisch aktive Verbindung der allgemeinen Formel I' zu erhalten.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können nach dem Fachmann bekannten klassischen Methoden in ihre Salze überführt werden. Man bevorzugt insbesondere die Additionssalze, die mit biologisch akzeptablen Säuren, wie beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Methansulfonsäure, Salpetersäure oder Schwefelsäure, erhalten wurden.

Erfindungsgemäß empfiehlt man eine therapeutische Zusammensetzung, die dadurch gekennzeichnet ist, daß sie mindestens eine Verbindung, ausgewählt aus der Gruppe, die durch die Derivate der oben genannten allgemeinen Formel I, ihre enantiomeren Isomeren, ihre Diastereoisomeren und ihre Additionssalze gebildet wird, in Verbindung mit einem physiologisch akzeptablen Trägerstoff umfaßt.

Selbstverständlich ist der Wirkstoff in einer derartigen Zusammensetzung in einer pharmazeutisch wirksamen Menge vertreten.

Erfindungsgemäß empfiehlt man ebenfalls die Verwendung einer Substanz, die ausgewählt wurde unter a) den Derivaten der Formel I, b) ihren enantiomeren Isomeren und ihren Diastereoisomeren und c) ihren nicht toxischen Additionssalzen, zur Herstellung eines antihypertensiven Medikaments, das in der Human-Therapeutik zur Anwendung bei Hypertension und kardialer Insuffizienz bestimmt ist.

Andere Vorteile und Merkmale der Erfindung werden besser beim Lesen der folgenden Herstellungsbeispiele und anhand der Ergebnisse der pharmakologischen Untersuchungen hervortreten. Die Gesamtheit dieser Bestandteile ist keineswegs einschränkend und wurde nur als Beispiel angegeben. In den genannten Beispielen sind die Konfigurationen R und S in Übereinstimmung mit den Nomenklatur-Regeln der Chemical Abstracts bezeichnet.

Ausführungsbeispiel

Die Erfindung wird nachstehend an einigen Beispielen näher erläutert.

Herstellung I

Herstellung des 3-Oxo-butansäure-(8-aza-1,4-dioxa-8-phenyl-spiro(4,5)-decan-2-yl)-methylesters

Man erhitzt eine Mischung von 19 g ($7,66 \cdot 10^{-2}$ Mol) (8-Aza-1,4-dioxa-8-phenyl-spiro(4,5)-decan-2-yl)-methanol, 14,2 g ($7,66 \cdot 10^{-2}$ Mol) acetylierte Meldrumsäure (Verbindung der Formel V) und 200 ml Toluol 3 Stunden lang unter Rückfluß. Das Lösungsmittel wird dann verdampft und das erhaltene rohe Produkt mittels „Flash-Chromatographie“ gereinigt, indem man mit einer Toluol-Ethylacetat-Mischung (19:1, v/v) und anschließend mit einer Hexan-Aceton-Mischung (19:1, v/v) eluiert. Man erhält 19,8 g (Ausbeute: 78%) des erwarteten Produktes in Form eines gelben Öls.

NMR-Spektrum: 80 MHz TMS (CDCl_3)

1,7–2 (4H, m); 2,26 (3H, s); 3,2–3,45 (4H, m); (2H, s); 3,6–4,5 (5H, m); 6,7–7,3 (5H, m).

Herstellung II

Herstellung des Aminocrotonsäure-(8-aza-1,4-dioxa-8-phenyl-spiro(4,5)decan-2-yl)methylesters

Man löst 19,8 ($5,96 \cdot 10^{-2}$ Mol) des nach Herstellung I erhaltenen Produktes in 200 ml Methanol. Dann leitet man 2 Stunden lang bei einer Temperatur von 0°C und anschließend 4 Stunden lang bei Umgebungstemperatur einen über Kaliumhydroxid getrockneten, gasförmigen Ammoniak-Strom ein. Das Lösungsmittel wird dann verdampft und das erhaltene rohe Produkt mittels „Flash-Chromatographie“ gereinigt, indem man mit einer Hexan-Aceton-Mischung (19:1, v/v) und anschließend mit einer Hexan-Aceton-Mischung (9:1, v/v) eluiert. Man erhält 15 g (Ausbeute: 75%) des erwarteten Produktes in Form eines blaß-gelben Öls.

NMR-Spektrum: 80 MHz TMS (CDCl_3)

1,7–2 (m) und 1,89 (s) (7H); 3,2–3,45 (4H, m) 3,5–4,5 (5H, m); 4,55 (1H, s); 6,7–7 (3H, m); 7,2–7,3 (2H, m).

Herstellung III

Herstellung des 1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-3,5 dicarbonsäure-methyl- und -(8-aza-1,4-dioxa-8-phenyl-spiro(4,5)decan-2-yl)-methylesters

Beispiel 2

Man erhitzt eine Mischung von 14,7 g ($4,44 \cdot 10^{-2}$ Mol) des nach Herstellung II erhaltenen Produktes, 11 g ($4,44 \cdot 10^{-2}$ Mol) 3-Nitrobenzyliden-acetessigsäuremethylester und 300 ml tert.-Butanol 4 Stunden lang unter Rückfluß. Dann wird das Lösungsmittel verdampft und das rohe Produkt mittels „Flash-Chromatographie“ gereinigt. Indem man mit einer Hexan-Aceton-Mischung (19:1, v/v), anschließend mit einer Toluol-Isopropanol-Mischung (100:1, v/v) und dann mit einer Hexan-Aceton-Mischung (8:2, v/v) eluiert. Man erhält 5,7 g (Ausbeute: 25%) eines gelben Öls, das sich zu einem amorphen Schaum vom Schmelzpunkt 89°C verfestigt.

NMR-Spektrum: 80 MHz TMS (CDCl_3)

1,8 (4H, m); 2,36 (6H, s); 3,3 (4H, m); 3,5–4,3 (8H, m); 5,11 (1H, s); 5,8 (1H, s); 6,8–8,1 (9H, m).

Herstellung IV

Herstellung des 1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-methyl- und -(8-aza-1,4-dioxa-8-phenyl-spiro(4,5)decan-2-yl)-methylesters

Beispiel 2

Man löst 2,03 g ($0,5 \cdot 10^{-2}$ Mol) 1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäuremethyl- und 1,2-dihydroxypropan-3-yl-ester in 10 ml Methanol und setzt anschließend 0,96 g ($0,55 \cdot 10^{-2}$ Mol) N-Phenyl-4-piperidion, 20 ml Toluol und 0,3 g para-Toluensulfonsäure hinzu. Die Mischung wird 3 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt, anschließend auf Umgebungstemperatur zurückgeführt und mit 100 ml einer wäßrigen, gesättigten Natriumbicarbonat-Lösung hydrolysiert. Dann wird das Reaktionsmedium dreimal mit den Anteilen von 30 ml Ethylacetat extrahiert. Die erhaltenen organischen Phasen werden vereinigt und dreimal mit den Anteilen von 20 ml Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel verdampft. Das erhaltene Öl wird mittels „Flash-Chromatographie“ gereinigt, indem man mit einer Toluol-Isopropanol-Mischung (95:5, v/v) eluiert. Man erhält 15,5 g (Ausbeute: 55%) des erwarteten Produktes in Form eines gelben Schaumes, dessen Charakteristiken mit denen des nach Herstellung III erhaltenen Produktes identisch sind.

Herstellung V

Herstellung des 1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-methyl- und -(8-aza-8-(4-chlor-phenyl)-1,4-dioxa-spiro(4,5)decan-methylesters

Beispiel 11

Man löst 2,03 g ($0,5 \cdot 10^{-2}$ Mol) 1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-methyl- und -1,2-dihydroxy-3-propyl-ester in 10 ml Methanol und setzt anschließend 1,15 g ($0,55 \cdot 10^{-2}$ Mol) N-(4-Chlorphenyl)-4-piperidinon 20 ml Toluol und 0,2 g para-Toluensulfonsäure hinzu. Die Mischung wird 3 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt, anschließend auf Umgebungstemperatur abgekühlt und mit 100 ml einer wäßrigen, gesättigten Natriumcarbonat-Lösung hydrolysiert. Dann wird das Reaktionsmedium dreimal mit den Anteilen von 30 ml Ethylacetat extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, dreimal mit den Anteilen von 20 ml Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und anschließend wird das Lösungsmittel verdampft. Das erhaltene Öl wird mittels „Flash-Chromatographie“ gereinigt, indem man mit einer Toluol-Isopropanol-Mischung (95:5, v/v) eluiert. Man erhält 1,7 g (Ausbeute: 57%) des erwarteten Produktes in Form eines kristallisierten Pulvers, das bei 145–150°C schmilzt.

NMR-Spektrum: 80 MHz TMS (CDCl_3)

1,8 (4H, m); 2,36–2,38 (6H, 2s); 3,26 (4H, m); 3,5–4,4 (m), davon 3,64 (s) und 3,65 (s) (8H); 5,12 (1H, s); 5,85 (H, s); 6,6–8,1 (8H, m).

Herstellung VI

Herstellung von 3-Oxobutansäure-(8-aza-8-(4-chlor-phenyl)-1,4-dioxa-spiro(4,5)decan-2-yl)-methylester
 Man erhitzt eine Mischung von 3,5 g (0,0122 Mol) (8-Aza-8-(4-chlorphenyl)-1,4-dioxa-spiro(4,5)decan-2-yl)-methanol, 2,95 g (0,0159 Mol) acetylierte Meldrumsäure und 100 ml Toluol eine Stunde lang unter Rückfluß. Anschließend wird das Lösungsmittel verdampft und das erhaltene Öl mittels „Flash-Chromatographie“ gereinigt, indem man mit einer Toluol-Ethylacetat-Mischung (8:2, v/v) eluiert. Man erhält 3,5 g (Ausbeute: 78 %) gelben Feststoff vom Schmelzpunkt 59 °C.

NMR-Spektrum 80 MHz TMS (CDCl₃)

1,65–2 (4H, m); 2,27 (3H, s); 3,1–3,4 (4H, m); 3,5 (2H, s); 3,6–4,5 (5H, m); 6,83 (2H, d); 7,2 (2H, d).

Herstellung VII

Herstellung von Aminocrotonsäure-(8-aza-8-(4-chlorphenyl)-1,4-dioxa-spiro(4,5)decan-2-yl)-methylester
 In eine Mischung von 3,5 g (0,95 · 10⁻² Mol) 3-Oxobutansäure-(8-aza-8-(4-chlorphenyl)-1,4-dioxa-spiro(4,5)decan-2-yl)-methylester, 100 ml trockenem Methylenchlorid und 5 g Molekularsieb 4 Å leitet man bei Umgebungstemperatur 6 Stunden lang einen über Kaliumhydroxid getrockneten, gasförmigen Ammoniak-Strom ein und rührt das Reaktionsmedium anschließend 12 Stunden lang. Dann wird das Molekularsieb abfiltriert und das Lösungsmittel verdampft. Man erhält 3,06 g kristallisiertes, gelbes Produkt vom Schmelzpunkt 60 °C (Ausbeute: 88 %).

NMR-Spektrum 80 MHz TMS (CDCl₃)

1,72–2 (m) und 1,91 (t) (7H); 3,1–3,4 (4H, m); 3,6–4,5 (5H, m); 4,56 (1H, s); 6,75–6,90 (2H, d); 7,1–7,25 (2H, d).

Herstellung VIII

Herstellung des 1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4(3-nitrophenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-methyl- und -(8-aza-8-(4-chlorphenyl)-1,4-dioxa-spiro(4,5)decan-2-yl)-methylesters

Man erhitzt eine Mischung von 3,1 g (0,85 · 10⁻² Mol) Aminocrotonsäure-(8-aza-8-(4-chlorphenyl)-1,4-dioxa-spiro(4,5)decan-2-yl)-methylester, 2,1 g (0,85 · 10⁻² Mol) 3-Nitrobenzylidenacetessigsäure-methylester und 100 ml tert. Butanol 8 Stunden lang unter Rückfluß. Das Lösungsmittel wird verdampft und das erhaltene rohe Produkt mittels „Flash-Chromatographie“ gereinigt, indem man mit einer Toluol-Isopropanol-Mischung (95:5, v/v) und dann mit einer Hexan-Aceton-Mischung (8:2, v/v) eluiert. Man erhält 1,7 g (Ausbeute: 35 % des erwarteten Produktes, dessen physikalische Charakteristiken mit denen des nach Herstellung I erhaltenen Produktes identisch sind.

Herstellung IX

Herstellung des 1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4(3-nitrophenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-methyl- und -(8-aza-1,4-dioxa-8-phenyl-spiro(4,5)decan-2-yl)-methylesters

Beispiel 2

Man erhitzt eine Mischung von 0,22 g (5 · 10⁻⁴ Mol) 1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4(3-nitrophenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-methyl- und -(2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)-methylester, 0,26 g (1,5 · 10⁻² Mol) N-Phenyl-4-piperidinon, 8 ml Toluol und 35 mg para-Toluensulfonsäure 6 Stunden lang unter Rückfluß.

Die Reaktionsmischung wird dann mit einer wäßrigen, gesättigten Natriumbicarbonat-Lösung hydrolysiert. Das erhaltene Medium wird mit Ethylacetat extrahiert. Die erhaltenen organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel verdampft. Das erhaltene rohe Produkt wird dann mittels „Flash-Chromatographie“ gereinigt, indem man mit einer Toluol-Isopropanol-Mischung (98:2, v/v) eluiert. Man erhält 0,07 g (Ausbeute: 25 %) des erwarteten Produktes, dessen physikalische Charakteristiken mit denen des nach Herstellung III erhaltenen Produktes identisch sind.

Herstellung X

Herstellung des 1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4(3-nitrophenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-methyl- und -(8-aza-1,4-dioxa-8-(4-hydroxyphenyl)-spiro(4,5)decan-2-yl)-methylesters

Beispiel 14

Gemäß der in Herstellung IV beschriebenen Verfahrensweise erhält man ausgehend von 6 g (0,015 Mol) 1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4(3-nitrophenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-methyl- und -1,2-dihydroxypropan-3-yl-ester, 1,9 g (0,01 Mol) N-(4-Hydroxyphenyl)-4-piperidinon und 0,5 g para-Toluensulfonsäure in 30 ml Butanol und 60 ml Toluol nach 11 Stunden langem Erhitzen unter Rückfluß und zwei aufeinanderfolgenden „Flash-Chromatographie“ mittels Elution mit einer Hexan-Aceton-Mischung (1:1, v/v) 2,2 g (Ausbeute: 38 %) des erwarteten Produktes in Form eines Schaumes. Fp = 102 °C bis 114 °C.

NMR-Spektrum 80 MHz TMS (CDCl₃)

1,7–2 (4H, m); 2,37 (6H, s); 3,0–3,3 (4H, m); 3,63 und 3,64 (3H, ds); 3,6–4,5 (5H, m); 5,12 (1H, s); 6,08 (1H, s); 6,70 und 6,88 (4H, dd); 7,25–8,15 (4H, m).

Herstellung XI

Herstellung des 1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4(3-nitrophenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-methyl- und -(8-aza-1,4-dioxa-8-(4-Methylphenyl)-spiro(4,5)decan-2-yl)-methylesters

Beispiel 15

Gemäß der in Herstellung IV beschriebenen Verfahrensweise erhält man ausgehend von 2 g (0,005 Mol) 1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4(3-nitrophenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäuremethyl- und -1,2-dihydroxypropan-3-yl-ester, 1,86 g (0,01 Mol) N-(4-Methylphenyl)-4-piperidinon und 0,2 g para-Toluensulfonsäure in 20 ml Toluol und 10 ml Butanol nach 24 Stunden langem Erhitzen unter Rückfluß und zwei aufeinanderfolgenden „Flash-Chromatographien“ mittels Elution mit einer Hexan-Aceton-Mischung (6:4, v/v) und dann mit Ether 2,1 g (Ausbeute: 70 %) des erwarteten Produktes in Form eines Schaumes, der in einem Bereich von 75–85 °C schmilzt.

NMR-Spektrum: 80 MHz TMS (CDCl₃)

1,7–1,95 (4H, m); 2,26 (3H, s); 2,35 (6H, 2); 3,05–3,3 (4H, m); 3,63 (3H, s); 3,6–4,5 (5H, m); 5,12 (1H, s); 6,17 (1H, s); 6,8 und 7,07 (4H, dd); 7,2–8,15 (4H, m).

Herstellung XII

Herstellung des 3-Oxo-butansäure-(8-aza-1,4-dioxa-8-(4-trifluormethylphenyl)-spiro(4,5)decan-2-yl)methylesters

Man erhitzt eine Mischung von 4,75 g (0,015 Mol) (8-Aza-1,4-dioxa-8-(4-trifluormethylphenyl)-spiro(4,5)decan-2-yl)-methanol, 3 g (0,016 Mol) acetylierte Meldrumsäure (Verbindung der Formel V) und 50 ml Toluol 2 Stunden lang unter Rückfluß. Dann wird die Mischung auf Umgebungstemperatur zurückgeführt und Wasser zugegeben. Die organische Phase wird dekantiert, anschließend mit Wasser bis zur Neutralität gewaschen und getrocknet. Man erhält 6 g eines Öls.

NMR-Spektrum: 80 MHz TMS (CDCl₃)

1,5–2(4H, m); 2,27(3H, s); 3,3–4,6(m) + 3,5(s)(6H); 4–4,5(5H, m); 6,8–6,95(2H, d); 7,35–7,5 (2H, d).

Herstellung XIII

Herstellung von Aminocrotonsäure-(8-aza-1,4-dioxa-8-(4-trifluormethylphenyl)-spiro(4,5)decan-2-yl)methylester

Man löst 6 g (0,015 Mol) des in Herstellung XII erhaltenen Produktes in 100 ml Chloroform. Dann leitet man in die erhaltene Lösung 3 Stunden lang einen Strom von gasförmigem Ammoniak ein und anschließend noch weitere 8 Stunden lang, nachdem man dem Reaktionsmedium ein Molekularsieb zusetzt.

Die Mischung wird filtriert und die erhaltene organische Phase eingedampft. Man erhält 6 g Feststoff, der bei 122°C schmilzt.

NMR-Spektrum: 80 MHz TMS (CDCl₃)

1,7–2(m) + 1,9(s)(7H); 3,25–3,6(4H, m); 3,7–4,4(5H, m); 4,56(1H, s); 6,8–6,95(2H, d); 7,35–7,5(2H, d).

Herstellung XIV

Herstellung eines 1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4(3-nitrophenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-methyl- und -(8-aza-1,4-dioxa-8-(4-trifluormethylphenyl)-spiro(4,5)decan-2-yl)-methylesters

Eine Mischung von 6 g (0,015 Mol) des in Herstellung XIII erhaltenen Produktes und 3,7 g (0,015 Mol)

3-Nitrobenzylidenacetessigsäure-methylester in tert. Butanol wird eine Stunde lang unter Rückfluß gehalten. Anschließend wird das Lösungsmittel verdampft und das rohe Produkt mittels zweimaliger „Flash-Chromatographie“ gereinigt, indem man mit einer Toluol-Isopropanol-Mischung (9:1, v/v) und dann mit einer Toluol-Isopropanol-Mischung (19:1, v/v) eluiert. Man erhält 2,3 g (Ausbeute: 25%) eines Öls, das sich zu einem amorphen Schaum verfestigt, der seinerseits in einem Bereich von 65°C bis 95°C schmilzt.

NMR-Spektrum: 80 MHz TMS (CDCl₃)

1,8(4H, m); 2,36–2,38 (6H, ds); 3,4 (4H, m); 3,5–4,5(m) + 3,64(s) + 3,65(s) (8H); 5,12 (1H, s); 5,76 (1H, s); 6,7–8,1 (8H, m).

Herstellung XV

Herstellung des 1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4(3-nitrophenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-methyl- und -(8-aza-8-(4-dichlorphenyl)-1,4-dioxa-spiro(4,5)-decan-2-yl)-methylester

Beispiel 16

Gemäß der in Herstellung IV beschriebenen Verfahrensweise erhält man ausgehend von 4,06 g (10^{-2} Mol) 1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäuremethyl- und -1,2-dihydroxypropan-3-yl-ester und 2,44 g (10^{-2} Mol) N-(2,4-Dichlorphenyl)-4-piperidinon 5,6 g (Ausbeute: 90%) des erwarteten Produktes, das in einem Bereich von 80 bis 95°C schmilzt.

NMR-Spektrum: 80 MHz TMS (CDCl₃)

1,87 (4H, m); 2,39 (6H, s); 3,05 (4H, m); 3,5–4,4(m) + 3,64(s) (8H); 5,12 (1H, s); 5,99(1H, s); 6,95–8,1(7H, m).

Herstellung XVI

Herstellung des 1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4(3-nitrophenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-methyl- und -1,2-dihydroxypropan-3-yl-esters

(Zwischenprodukt bei der obengenannten Herstellung IV)

In einen Kolben von 250 ml trägt man 11,1 g ($2,48 \cdot 10^{-2}$ Mol) 1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-methyl- und -(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-methylesters, 50 ml Methanol und 50 ml 1 N-Salzsäure ein. Man rührt das Reaktionsmedium eine Stunde lang bei einer Temperatur von 15–20°C und neutralisiert anschließend mit NaHCO₃. Dann verdampft man das Methanol und extrahiert mit 100 ml Ethylacetat. Man wäscht die Ethylacetat-Phase mit Wasser bis zur Neutralität, trocknet dann über MgSO₄, filtriert und dampft das Filtrat unter vermindertem Druck ein. Man sammelt den Eindampf-Rückstand (9,2 g; Ausbeute: 91%), der im wesentlichen aus 1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-methyl und -1,2-dihydroxypropan-3-yl-ester besteht und in Form eines gelben Schaumes vom Schmelzpunkt 90°C vorliegt.

NMR-Spektrum: 80 MHz TMS (CDCl₃)

1,73(1H, s); 2,37(7H, s); 3,5 (2H, m); 3,6(3H, s); 3,8(1H, m); 4,19(2H, m); 5,1 (1H, s); 6,01(1H, s); 7,3–8,03(4H, m).

Herstellung XVII

Herstellung des (R)-8-aza-1,4-dioxa-8-(4-chlorphenyl)-2(2-propenyloxymethyl)-spiro(4,5)decans

Man erhitzt eine Mischung von 16 g (0,075 Mol) N-(4-Chlorphenyl)-4-piperidinon, 1,6 g para-Toluensulfonsäure und 70 ml wasserfreiem Methanol unter Rückfluß. Wenn sich das Ketal gebildet hat, setzt man 10 g (0,075 Mol) (S)-3-(2-Propenyloxy)-1,2-propandiol hinzu. Dann destilliert man das Methanol ab und ersetzt es durch Toluol. Nach einer Stunde Reaktionszeit läßt man mit einer wäßrigen, gesättigten Natriumbicarbonat-Lösung. Die erhaltene Mischung wird mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel verdampft.

Das erhaltene rohe Produkt wird mittels „Flash-Chromatographie“ gereinigt, indem man mit einer Hexan-Aceton-Mischung (9:1, v/v) eluiert.

Man erhält 16 g (Ausbeute: 75%) des reinen Produktes mit den folgenden physikalischen Charakteristiken:

NMR-Spektrum: 80 MHz TMS (CDCl₃)

1,7–2(4H, m); 3,1–3,4(4H, m); 3,5–4,5(7H, m); 5,05–5,45(2H, m); 5,75–6,2(1H, m); 6,83(2H, d); 7,2(2H, d).

Drehvermögen: C-0,65 g/100 ml (Methanol)

$[\alpha]_D^{20} = -8,2$

Schmelzpunkt: 40°C

Herstellung XVIII

Herstellung des (S)-8-Aza-1,4-dioxa-8-(4-chlorphenyl)-2(2-propenyloxymethyl)-spiro(4,5)decans

In einer zur vorstehenden Herstellung analogen Art und Weise erhält man durch Reaktion des (R)-3-(2-Propenyloxy)1,2-propandiol mit dem Ketal das erwartete Produkt, dessen NMR-Spektrum und Schmelzpunkt mit denen des nach der vorstehenden Herstellung erhaltenen Produktes identisch sind.

Drehvermögen: $C = 0,65 \text{ g}/100 \text{ ml}$ (Methanol)

$$[\alpha]_D^{20} = +10,3$$

Herstellung XIX

Herstellung des (R)-8-Aza-2-hydroxymethyl-1,4-dioxa-8-(4-chlorphenyl)-spiro(4,5)decans

Man löst 20,2 g (0,062 Mol) des in Herstellung XVII erhaltenen Produkts in einer Mischung von 450 ml Aceton und 45 ml Wasser. Dann setzt man tropfenweise bei Umgebungstemperatur eine Mischung von 15,7 g Quecksilberoxid und 18,5 g Quecksilberchlorid in 110 ml einer Aceton-Wasser-Mischung (10:1, v/v) hinzu. Das Reaktionsmedium wird eine Stunde lang gerührt, dann über Celit(Wz) filtriert und das Lösungsmittel verdampft. Anschließend wird der Rückstand in Ether aufgenommen und mit einer wässrigen Lösung von Kaliumiodid gewaschen. Der Ether wird verdampft und das erhaltene rohe Produkt mittels „Flash-Chromatographie“ gereinigt, indem man mit einer Toluol-Ethylacetat-Mischung (8:2, v/v) eluiert. Man erhält 16,3 g (Ausbeute: 93%) des erwarteten Produktes in Form weißer Kristalle.

Drehvermögen: $C = 0,46 \text{ g}/100 \text{ ml}$ (Methanol)

$$[\alpha]_D^{20} = -4,0$$

Schmelzpunkt: 125°C

Herstellung XX

Herstellung des (S)-8-Aza-2-hydroxymethyl-1,4-dioxa-8-(4-chlorphenyl)-spiro(4,5)decans

In einer zur vorstehenden Herstellung analogen Art und Weise erhält man ausgehend von dem in Herstellung XVIII erhaltenen Produkt das erwartete Produkt mit den folgenden physikalischen Charakteristiken:

Drehvermögen: $C = 0,46 \text{ g}/100 \text{ ml}$ (Methanol)

$$[\alpha]_D^{20} = +4,9$$

Schmelzpunkt: 130°C

Herstellung XXI

Herstellung des N-(Ethoxymethyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-methyl- und -(8-aza-8-(4-chlorphenyl)-1,4-dioxy-spiro(4,5)decan-2-yl)-methylesters (R-(R*, S*))

Man löst 2,925 g (0,0075 Mol) (R)-N-(Ethoxymethyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-3-methoxy-carbonyl-5-carbonsäure und 1,34 g (0,0082 Mol) Carbonyldiimidazol in 50 ml Dimethylformamid. Dann wird die Mischung eine Stunde lang auf eine Temperatur von 40°C erhitzt. Anschließend gibt man 2,13 g (0,0075 Mol) des in Herstellung XX erhaltenen Produktes und 1,12 ml (0,0075 Mol) 1,8-Diaza-bicyclo(5.4.0)-undec-7-en zu dem Reaktionsmedium. Die Mischung wird auf einer Temperatur von 100°C gehalten. Nach zwei Stunden läßt man erkalten und gießt die Mischung in 100 ml Wasser. Das Medium wird dreimal mit 30 ml Ethylacetat extrahiert. Die erhaltenen organischen Phasen werden zweimal mit 10 ml Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel verdampft.

Das erhaltene rohe Produkt wird mittels „Flash-Chromatographie“ gereinigt, indem man mit einer Toluol-Isopropanol-Mischung (97:3, v/v) eluiert.

Man erhält 4,8 g (Ausbeute: 98%) eines Öls.

NMR-Spektrum: 80 MHz TMS (CDCl_3)

1,23 (3H, t); 1,65–2 (4H, m); 2,56 (6H, s); 3,05–3,35 (4H, m); 3,47 (2H, q); 3,69 (3H, s, s); 3,50–4,40 (5H, m); 4,86 (2H, s); 5,19 (1H, s); 6,83 (2H, d); 7,19 (2H, d); 7,25–7,75 (2H, m); 7,8–8,1 (2H, m).

Herstellung XXII

Herstellung des 1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-methyl- und -(8-aza-8-(4-chlorphenyl)-1,4-dioxa-spiro(4,5)decan-2-yl)-methylesters (R-(R*, S*))

Beispiel 17

Man löst 4,9 g (0,0075 Mol) des in Herstellung XXI erhaltenen Produktes in 120 ml Aceton, 25 ml N-Salzsäure und 10 ml Wasser. Dann rührt man die Mischung 8 Stunden lang bei Umgebungstemperatur und gießt das Reaktionsmedium in 200 ml einer wässrigen Natriumbicarbonat-Lösung. Man extrahiert dreimal mit 50 ml Ethylacetat. Die organischen Phasen werden zweimal mit 20 ml Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel verdampft. Anschließend wird das erhaltene rohe Produkt über eine Chromatographie-Kolonne gereinigt, indem man mit Ether eluiert. Man erhält 3 g (Ausbeute: 67%) des erwarteten Produktes vom Schmelzpunkt 171°C .

NMR-Spektrum: 500 MHz TMS (CDCl_3)

1,82 (4H, m); 2,38 (6H, d); 3,26 (4H, m); 3,66 (3H, s); 3,73 (1H, m); 4,05 (1H, m); 4,10 (2H, m); 4,32 (1H, m); 5,11 (1H, s); 5,87 (1H, s); 6,85 (2H, m); 7,19 (2H, m); 7,37 (1H, m); 7,66 (1H, m); 8,00 (1H, m); 8,10 (1H, m).

Drehvermögen: $C = 0,5 \text{ g}/100 \text{ ml}$ (Methanol)

$$[\alpha]_D^{20} = +29,2$$

Herstellung XXIII

Herstellung des 1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäuremethyl- und -(8-aza-8-(4-chlorphenyl)-1,4-dioxa-spiro(4,5)decan-2-yl)-methylesters (S-(R*, R*))

Beispiel 18

In einer zu den Herstellungen XXI und XXII analogen Art und Weise erhält man ausgehend von der (R)-N-(Ethoxymethyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-3-methoxy-carbonyl-5-carbonsäure und dem in Herstellung XIX erhaltenen Produkt das erwartete Produkt vom Schmelzpunkt 175°C .

NMR-Spektrum: 500 MHz TMS (CDCl₃)

1,80 (4H, m); 2,37 (6H, d); 3,25 (4H, m); 3,58 (1H, m); 3,64 (3H, s); 3,97 (1H, m); 4,10 (2H, m); 4,33 (1H, m); 5,10 (1H, s); 5,83 (1H, s); 6,85 (2H, d); 7,20 (2H, d); 7,38 (1H, m); 7,65 (1H, m); 8,00 (1H, m); 8,10 (1H, m).

Drehvermögen: C = 0,46 g/100 ml (Methanol)

$[\alpha]_D^{20} = +14,6$

Herstellung XXIV

Herstellung des 1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-methyl- und -(8-aza-8-(4-chlorphenyl)-1,4-dioxa-spiro(4,5)decan-2-yl)-methylesters(S-(R*, S*))

Beispiel 19

In einer zu den Herstellungen XXI und XXII analogen Art und Weise erhält man ausgehend von der (S)-N-(Ethoxymethyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-3-methoxy-carbonyl-5-carbonsäure und dem in Herstellung XIX erhaltenen Produkt das erwartete Produkt vom Schmelzpunkt 151–154 °C.

NMR-Spektrum: 500 MHz TMS (CDCl₃)

1,81 (4H, m); 2,38 (6H, d); 3,26 (4H, m); 3,66 (3H, s); 3,73 (1H, m); 4,05 (1H, m); 4,10 (1H, m); 4,32 (1H, m); 5,11 (1H, s); 5,86 (1H, s); 6,84 (2H, m); 7,19 (2H, m); 7,37 (1H, m); 7,66 (1H, m); 8,10 (1H, m); 7,99 (1H, m).

Drehvermögen: C = 0,5 g/100 ml (Methanol)

$[\alpha]_D^{20} = -23,0$

Herstellung XXV

Herstellung des 1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-methyl- und -(8-aza-8-(4-chlorphenyl)-1,4-dioxa-spiro(4,5)decan-2-yl)-methylesters(R-(R*, R*))

Beispiel 20

In einer zu den Herstellungen XXI und XXII analogen Art und Weise erhält man ausgehend von der (S)-N-(Ethoxymethyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-3-methoxy-carbonyl-5-carbonsäure und dem in Herstellung XX erhaltenen Produkt das erwartete Produkt vom Schmelzpunkt 176–179 °C.

NMR-Spektrum: 500 MHz TMS (CDCl₃)

1,80 (4H, m); 2,37 (6H, d); 3,25 (4H, m); 3,59 (1H, s); 3,65 (3H, s); 3,97 (1H, m); 4,12 (2H, m); 4,33 (1H, m); 5,10 (1H, s); 5,87 (1H, s); 6,84 (2H, m); 7,17 (2H, m); 7,38 (1H, m); 8,00 (1H, m); 8,10 (1H, m).

Drehvermögen: C = 0,4 g/100 ml (Methanol)

$[\alpha]_D^{20} = -10,9$

Herstellung XXVI

Herstellung des 1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(2,3-dichlorphenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäuremethyl- und -(8-aza-8-(4-chlorphenyl)-1,4-dioxa-spiro(4,5)decan-2-yl)-methylesters

Beispiel 21

Gemäß der in Herstellung VIII beschriebenen Verfahrensweise erhält man ausgehend von 2,73 g (0,01 Mol)

2,3-Dichlorbenzylidenacetessigsäuremethylester, 3,66 g (0,01 Mol) Aminocrotonsäure-(8-aza-8-(4-chlorphenyl)-1,4-dioxa-spiro(4,5)-decan-2-yl)-methylester und 30 ml tert. Butanol, nach einstündigem Erhitzen unter Rückfluß, einer ersten „Flash-Chromatographie“ mittels einer Ether-Hexan-Wirkung (1:1, v/v) und dann einer zweiten „Flash-Chromatographie“ mittels Ether als Eluent, und nach Rekristallisation in Ethanol, 2,6 g (Ausbeute: 42%) des erwarteten Produktes vom Schmelzpunkt 100 °C.

NMR-Spektrum: 80 MHz TMS (CDCl₃)

1,77 (4H, m); 2,31 (6H, d); 3,25 (4H, m); 3,40–4,40 (5H, m); 3,60 (3H, s); 5,44 (1H, s); 5,74 (1H, s); 6,80 (2H, d); 7,13 (2H, d); 7,00–7,40 (3H, m).

In der nachfolgenden Tabelle IV wurde eine gewisse Anzahl der nach der Verfahrensweise von Herstellung III erhaltenen Produkte aufgeführt. Das verwendete Lösungsmittel ist tert. Butanol und die Reaktionstemperatur ist die Rückflußtemperatur der Reaktionsmischung. Es wurden die Masse der an der Reaktion beteiligten Produkte, die Reaktionsdauer, die verwendete Reinigungsmethode, die Masse des erfindungsgemäß enthaltenen Produktes der Formel I, die Ausbeute der Reaktion sowie das NMR-Spektrum des erwarteten Produktes angegeben.

Tabelle IV

Bei- spiel	Amino- crotonat III (g)	Nitrobenzyliden- acetoacetat II (g)	Dauer (Std.)	Reinigungsmethode	erhaltene Masse (g)	Aus- beute	NMR-Spektrum
1	2,5	1,8	2,5	4 „Flash-Chromato- graphie“ Toluen/Ethylacetat (8:7) v/v Toluen/Isopropanol (19:1) v/v Toluen/Isopropanol (9:1) v/v Toluen/Ethylacetat Triethylamin (80:5:5) v/v/v	2,1	50	1,7 (4H, m); 2,5 (m) + 2,36 (s) (10H); 3–4,3 (m) + 3,6 (s) + 3,5 (s) (10H); 5,1 (1H, s); 6,0 (1H, s) 7,2–8,08 (9H, m)

Bei- spiel	Amino- crotonat III (g)	Nitrobenzyliden- acetoacetat II (g)	Dauer (Std.)	Reinigungsmethode	erhaltene Masse (g)	Aus- beute	NMR-Spektrum
3	5,2	4,6	4	2,,Flash-Chromatogra- phie" Chloroform/Methanol (50:1) v/v Toluen/Isopropanol Triethylamin (190:10:1) v/v/v	3,9	40	1,76 (4H, m); 2,49 (m) 2,34 (s) + 2,3 (s) (13H); 3,65 (3H, s); 3,5-4,4 (5H, m); 5,11 (1H, s) 6,06 (1H, s) 7,2-8,08 (4H, m)
4	6,4	4,4	1	„Flash-Chromatogra- phie“ Hexan/Aceton (7:3) v/v	6	56	1,83 (4H, m); 2,36 (6H, s); 3,16 (4H, m); 3,63 (3H, s); 3,64 (3H, s); 3,7 (3H, s); 3,5-4,4 (5H, m); 5,12 (1H, s); 5,89 (1H, s); 6,7-8,1 (8H, m)
5	7	4,4	1	„Flash-Chromatogra- phie“ Hexan/Aceton (7:3) v/v	2,5	22	1,85 (4H, m); 2,36 + 2,38 (6H, ds); 3,17 (4H, m); 3,5-4,4 (m) + 3,64 (s) + 3,83 (s) + 3,87 (s) (14H); 5,12 (1H, s); 5,85 (1H, s); 6,4-8,1 (7H, m)
6	9	6,5	1	2,,Flash-Chromatogra- phie“ Hexan/Aceton (7:3) v/v Ether	2,5	18	1,8 (4H, m); 2,36 + 2,38 (6H, ds); 3,2 (4H, m); 3,5-4,5 (m) + 3,60 et 3,65 (ds) (8H); 5,11 (1H, s); 5,9 (1H, s); 6,8-8,1 (8H, m)
7	15,4	10,5	12	3,,Flash-Chromatogra- phie“ Hexan/Aceton (7:3) v/v Toluen/Isopropanol (20:1) v/v Hexan/Aceton (6:4) v/v	3,3	13	1,66 (4H, m); 2,33 et 2,35 (6H, ds); 3,5-4,2 (m) + 3,6 (s) (12H); 5,1 (1H, s); 6,2 (1H, s) 7,3-8,1 (9H, m)
8	10,46	7,2	10	4,,Flash-Chromatogra- phie“ Toluen/Isopropanol (98:2) v/v Toluen/Isopropanol (97:3) v/v Toluen/Isopropanol (97:3) v/v Ether/Aceton (1:1) v/v	3,7	22	1,9 (4H, m); 2,37 et 2,39 (6H, ds); 3,28 (4H, m); 3,5-4,5 (m) + 3,64 (ds) (8H); 5,19 (1H, s); 5,95 (1H, s); 7-8,1 (8H, m)
9	6	3,96	4	3,,Flash-Chromatogra- phie“ Toluen/Isopropanol (98:2) v/v Ether/Aceton (1:1) v/v	4,1	42	1,78 (4H, m); 2,36 et 2,39 (6H, ds); 3,2-4,2 (12H, m); 5,12 (1H, s); 6,07 (1H, s); 6,6-8,14 (8H, m)
10	3,1	2,5	3	2,,Flash-Chromatogra- phie“ Toluen/Isopropanol (98:2) v/v Ether	3,1	60	1,77 (4H, m); 2,36 et 2,38 (6H, ds); 3,2-4,4 (m); 3,64 et 3,65 (ds) (12H); 5,11 (1H, s); 6,05 (1H, s); 6,6-8,1 (8H, m)
12	6	3,7	1	2,,Flash-Chromatogra- phie“ Toluen/Isopropanol (9:1) Toluen/Isopropanol (9:1) v/v	2,3	25	1,8 (4H, m); 2,36 et 2,38 (6H, s); 3,4 (4H, m); 3,5-4,5 (m) + 3,64 und 3,65 (ds) (8H); 5,12 (1H, s); 5,76 (1H, s); 6,7-8,1 (8H, m)
13	4,4	2,5	1	2-Flash-Chromatogra- phie“ Toluen/Ethylacetat (10:1) v/v Hexan/Aceton (3:1) v/v	1,5	24	1,5-1,95 (4H, m); 2,37 (6H, s); 3,1-3,45 (m, 4H); 3,5-4,4 (m) + 3,64 (s) (8H); 5,13 (1H, s); 6,04 (1H, s); 7-8,15 (8H, m)

Die antihypertensive Wirkung der erfindungsgemäßen Produkte wurde durch orale Verabreichung an 12 bis 16 Wochen alten Ratten mit spontanem Bluthochdruck ermittelt. Der systolische arterielle Druck wird durch Plethysmographie gemessen und die Herzfrequenz ausgehend vom Druckverlauf erhalten. Die untersuchten Verbindungen werden auf oralem Weg verabfolgt. Die erhaltenen maximalen antihypertensiven Wirkungen sind in der nachfolgenden Tabelle V verzeichnet. Außer bei gegenteiliger Angabe wurden Gruppen von 6 Tieren verwendet. Die statistische Signifikanz der Wirkung in der 24. Stunde ist zwischen Klammern angegeben, wo *: $p < 0,05$, **: $p < 0,01$ und ***: $p < 0,001$ bedeuten, gemäß einer Varianz-Analyse in Zusammenhang mit einem Test t von Student.

Die erfindungsgemäßen Produkte, sowie das Nicardipin als verwendete Referenz, wurden auch durch orale Verabreichung am perinephritischen, hypertensiven Hund untersucht. Bastard-Hunde von 20 bis 25 kg oder Beagles von 10 bis 15 kg wurden durch Umhüllen der zwei Nieren mit einer Cellophan-Folie gemäß der von I. H. Page (J. A. M. A., Vol. 113, Nr. 23, S. 2046–2048, 1939) beschriebenen Technik hypertensiv gestellt. Zehn bis zwölf Wochen nach dem Eingriff und nach der Vorbereitung der Tiere für die Messung wurden der systolische arterielle Druck und die Herzfrequenz mit Hilfe eines piezo-elektrischen Meßfühlers und einer aufgeblasenen Manschette (Apparatur: Apelex-BP recorder) gemessen. Die Produkte werden auf oralem Weg in Dosen von 3 mg/kg verabreicht und die Parameter 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 und 24 Stunden nach der Gabe gemessen.

Beispielsweise beobachtete man ein Absinken des systolischen arteriellen Druckes von 44,3 ($\pm 4,8$) % für die Verbindung von Beispiel 11, wobei die Wirkungsdauer länger als 24 Stunden anhielt.

Das Nicardipin bewirkt einen systolischen arteriellen Druckabfall von 25,8 ($\pm 17,6$) %, wobei die Wirkungsdauer nicht länger als 6 Stunden anhielt.

Tabelle V

Antihypertensive Wirkung bei der spontan hypertensiven Ratte (orale Verabreichung)

Produkt	Dose (mg/kg)	% Veränderung des systolischen Druckes $\pm$ Standardabweichung	Wirkungs-dauer
Bsp. 1	30	-54,1 $\pm$ 5,2	8 bis 24
Bsp. 2	10	-44,3 $\pm$ 14,8	> 24(*)
Bsp. 2	30	-51,7 $\pm$ 5,8	> 24(***)
Bsp. 3	30	-36,4 $\pm$ 13,3	8 bis 24
Bsp. 4	30	-37 $\pm$ 5	> 24(***)
Bsp. 5	30	-43,6 $\pm$ 6,1	> 24(*)
Bsp. 6	1(a)	-19,1 $\pm$ 10,4	8 bis 24
Bsp. 6	3	-29,5 $\pm$ 8,0	8 bis 24
Bsp. 6	10(b)	-50,1 $\pm$ 3,4	> 24(***)
Bsp. 6	30	-52,6 $\pm$ 6,4	> 24(***)
Bsp. 7	30	-43,7 $\pm$ 6,6	> 24(*)
Bsp. 8	30	-19,7 $\pm$ 10,8	> 24(*)
Bsp. 9	30	-30,8 $\pm$ 7,7	> 24(**)
Bsp. 10	30	-36,3 $\pm$ 4,5	8 bis 24
Bsp. 11	3	-36,3 $\pm$ 11	> 24(***)
Bsp. 11	10	-48,0 $\pm$ 11,1	> 24(***)
Bsp. 11	30	-57,4 $\pm$ 6,0	> 24(***)
Bsp. 12	10	-47,8 $\pm$ 4,6	> 24(***)
Bsp. 13	3	-29,3 $\pm$ 9,1	> 24(*)
Bsp. 13	10	-43,5 $\pm$ 7,0	> 24(***)
Bsp. 14	10	-23,3 $\pm$ 12,2	> 24(*)
Bsp. 15	10	-36,0 $\pm$ 11,3	> 24(*)
Bsp. 16	3	-45,5 $\pm$ 7,0	> 24(*)
Bsp. 17	3	-41,7 $\pm$ 2,7	8 bis 24
Bsp. 17	10	-46,8 $\pm$ 4,3	> 24(***)
Bsp. 18	3	-29,7 $\pm$ 13,0	8 bis 24
Bsp. 18	10	-44,7 $\pm$ 3,1	> 24(***)
Bsp. 19	3	-13,4 $\pm$ 7,7	4
Bsp. 19	10	-32,3 $\pm$ 9,0	8 bis 24
Bsp. 20	3	-9,0 $\pm$ 9,6	6
Bsp. 20	10	-21,3 $\pm$ 9,4	8 bis 24
Bsp. 21	3	-27,7 $\pm$ 10,6	> 24(***)
Bsp. 21	10	-41,0 $\pm$ 9,3	> 24(***)
Nicardipin	30	-46,2 $\pm$ 6,8	8 bis 24
Nicardipin	10	-43,7 $\pm$ 4,7	4 bis 6

Anmerkungen: (i): Mittel von 5 Tieren

(L): Mittel von 4 Tieren