



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 269 381 A5

4(51) C 07 D 211/90

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

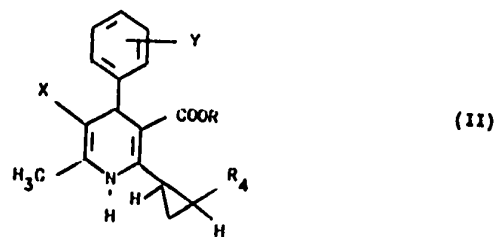
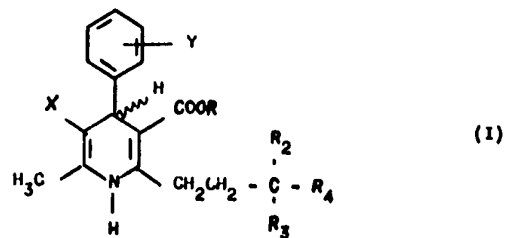
(21)	AP C 07 D / 311 126 6	(22)	23.12.87	(44)	28.06.89
(31)	22880A/86 21798A/87	(32)	24.12.86 04.09.87	(33)	IT

- (71) siehe (73)
 (72) Frigerio, Marco; Zaliani, Andrea; Gandolfi, Carmelo A.; Gernini, Mauro; Tofanetti, Odoardo; Tognella, Sergio, IT
 (73) BOEHRINGER BIOCHEMIA ROBIN S. p. A., Milano, IT
 (74) Internationales Patentbüro Berlin, Wallstraße 23/24, Berlin, 1020, DD

(54) Verfahren zur Herstellung von Aralkyl-1,4-dihydropyridine n

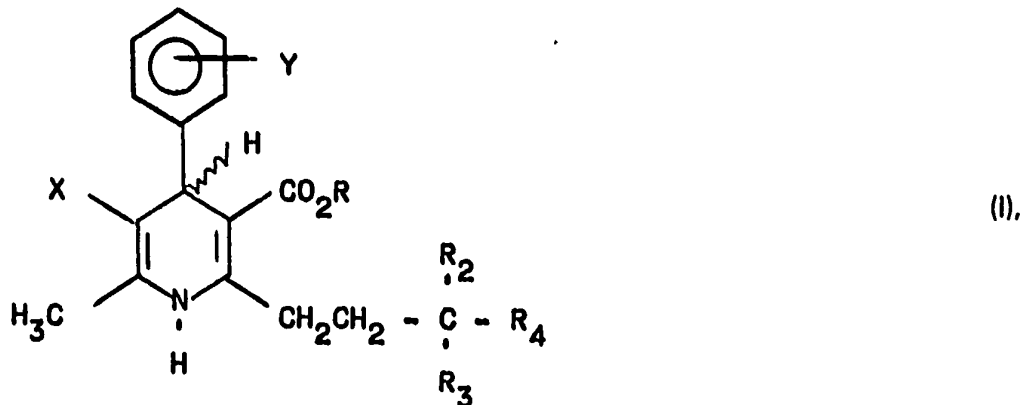
(55) Herstellung, Aralkyl-1,4-dihydropyridine, Verwendung, Mittel gegen Geschwüre; zur Senkung des Bluthochdrucks, zum Schutz der lebenden Zellen

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Aralkyl-1,4-dihydropyridinen der Formel (I), in der X, R, R₂, R₃, R₄ und Y die in der Beschreibung angegebene Bedeutung haben. Die Herstellung erfolgt in der Weise, daß der Cyclopropanring einer Verbindung der allgemeinen Formel (II), in der R, R₄, X und Y die in der Beschreibung angegebene Bedeutung haben, durch einen molaren Überschuß an monobasischer Mineralsäure oder organischen Säure in einem inerten Lösungsmittel gespalten wird. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind geeignete Mittel zur Senkung des Bluthochdrucks, gegen Geschwüre sowie zum Schutz der lebenden Zellen. Formel (I) und (II)

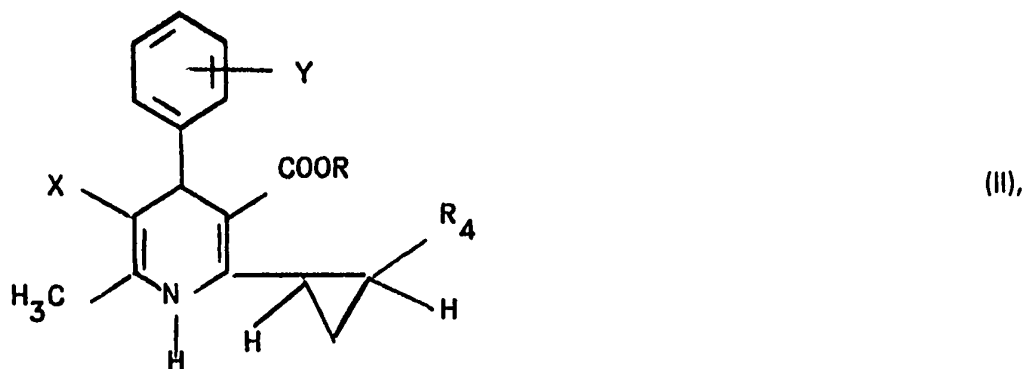


Patentansprüche:

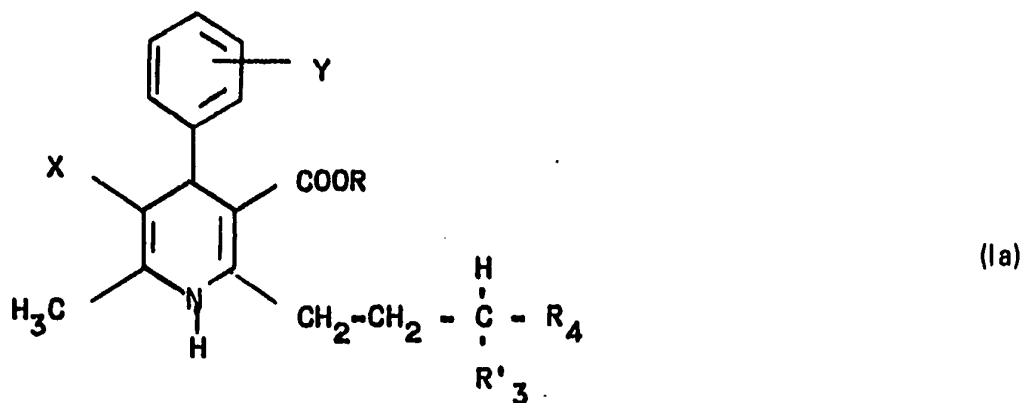
1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



worin X eine $-\text{CO}_2\text{R}_1$ -, Cyan-, Nitro- oder $-\text{COCH}_3$ -Gruppe darstellt, worin R und R_1 , die gleich oder verschieden voneinander sein können, eine primäre, sekundäre oder tertiäre, gesättigte oder ungesättigte, lineare oder verzweigte C_1 - C_6 -Alkylgruppe bedeuten, die unsubstituiert oder durch eine oder mehrere Hydroxyl-, Monoalkyla-, amino-, Dialkylamino-, C_1 - C_6 -Alkoxy-, Phenoxy- oder gegebenenfalls substituierte Arylgruppen substituiert sein können; worin R_2 Wasserstoff ist, R_3 Wasserstoff oder eine Hydroxyl-, $-\text{OCOR}_5$ -, OSOR_6 -, Azid-, Amino- $\text{NHPO}(\text{OR}_7)_2$ -, $-\text{NHCOR}_5$ -Gruppe, eine C_1 - C_4 -Alkoxygruppe, ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, eine SH-Gruppe, eine SCOR_6 - oder eine C_1 - C_6 -Alkylthio-, Phenylthio- oder Benzylthiogruppe bedeutet, worin R_4 eine gegebenenfalls substituierte aromatische oder eine gegebenenfalls substituierte, 5- oder sechsgliedrige heteroaromatische Gruppe darstellt, worin Y einen oder mehrere Substituenten, die gleich oder verschieden voneinander sein können, bedeutet, und zwar C_1 - C_4 -Alkoxygruppen, Halogene, Nitro-, Cyan-, C_1 - C_6 -Alkoxy-carbonyl-, C_1 - C_6 -Alkylthio-, Halogen- C_1 - C_6 -Alkyl-, Halogen- C_1 - C_6 -Alkoxygruppen, worin R_5 Wasserstoff oder ein C_1 - C_4 -Alkyl-, Trihalogenmethyl-, C_1 - C_4 -Alkoxy- oder eine unsubstituierte oder substituierte Phenylgruppe darstellt, worin R_6 Wasserstoff oder eine C_1 - C_4 -Alkyl-, Trihalogenmethyl-, Phenyl- oder p-Methylphenylgruppe bedeutet, worin R_7 eine C_1 - C_4 -Alkylgruppe oder eine Phenylgruppe darstellt, ihre Enantiomere und/oder Diastereoisomere, die isoliert oder in Gemischen vorliegen können, und ihre Salze mit pharmazeutisch geeigneten Säuren oder Basen, dadurch gekennzeichnet, daß der Cyclopropanring einer Verbindung der allgemeinen Formel II



worin R, R_4 , X und Y wie weiter oben definiert sind, durch einen molaren Überschuß an monobasischer Mineralsäure oder organischer Säure in einem inerten Lösungsmittel gespalten wird, wodurch eine Verbindung der Formel Ia



hergestellt wird, in der X, Y, R und R_4 wie weiter oben definiert sind, während R'_3 eine Azidgruppe, ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, eine $-OCOR_5$ -Gruppe oder eine $-OSO_2R_6$ -Gruppe darstellt, und daß die so hergestellte Verbindung der Formel Ia einer oder mehrerer der folgenden Umsetzungen unterworfen wird:

- selektive Hydrolyse von durch R'_3 dargestellten Estergruppen, wodurch Verbindungen der Formel I erhalten werden, in denen $R'_3 = OH$ ist, wobei diese Gruppe wiederum gegebenenfalls verethert oder verestert werden kann;
 - Substitution eines Halogens oder eine $-OSO_2R_6$ -Gruppe durch eine Azidgruppe;
 - Reduktion einer Azidgruppe zu einer primären und gegebenenfalls acylierten oder alkylierbaren Aminogruppe;
 - reduktive Substitution eines Halogens oder eine $-OSO_2R_6$ -Gruppe durch Wasserstoff;
 - optische Auflösung
 - Auflösung der Diastereoisomeren;
 - Salzbildung.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Verbindungen der Formel I hergestellt werden, in denen
- X eine Carbmethoxy-, Carbethoxy-, Carbisopropoxy-, Cyan- oder Nitrogruppe ist,
 - R eine Ethylgruppe ist,
 - R_3 Wasserstoff, OH, $-OCOR_5$, OSO_2R_6 , eine Azido-, Amino-, $-NHCOR_5$ -, Ethoxygruppe, Fluor, Brom oder Chlor, eine SH-gruppe, eine $SCOR_6$ - oder eine C_1-C_6 -Alkylthio-, Phenylthio- oder Benzylthiogruppe ist,
 - R_4 eine Phenylgruppe bedeutet,
 - Y Chlor, eine Nitro-, Trifluormethyl- oder Methylthiogruppe ist,
 - R_5 Wasserstoff, eine Trifluormethyl- oder Ethoxygruppe darstellt,
 - R_6 eine Methylgruppe bedeutet.
3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß eine der folgenden Verbindungen hergestellt wird:
- 2-(3-Formyloxy-3-phenylpropyl)-3-carbethoxy-5-carbmethoxy-4-(m-nitrophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin,
 - 2-(3-Formyloxy-3-phenylpropyl)-3-carbethoxy-5-carbmethoxy-4-(m-Chlorphenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin,
 - 2-(3-Formyloxy-3-phenylpropyl)-3-carbethoxy-5-carbmethoxy-4-(m-trifluormethyl-phenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin,
 - 2-(3-Trifluoroacetoxy-3-phenylpropyl)-3-carbethoxy-5-carbmethoxy-4-(m-nitrophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin,
 - 2-(3-Azido-3-phenylpropyl)-3-carbethoxy-5-carbmethoxy-4-(m-nitrophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin,
 - 2-(3-Phenyl-3-hydroxypropyl)-3-carbethoxy-5-carbmethoxy-4-(m-nitrophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin,
 - 2-(3-Phenyl-3-hydroxypropyl)-3,5-dicarbethoxy-4-(m-methylthio-phenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin,
 - 2-(3-Phenyl-3-hydroxypropyl)-3-carbethoxy-5-carbmethoxy-4-(m-trifluormethyl-phenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin,

2-(3-Phenyl-3-hydroxypropyl)-3,5-dicarbethoxy-4-(m-chlorophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin,
 2-(3-Phenyl-3-brompropyl)-3-carbethoxy-5-cyan-4-(m-nitrophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin,
 2-(3-Phenyl-3-bromphenyl)-3-carbethoxy-5-nitro-4-(m-nitrophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin,
 2-(3-Fluor-3-phenylpropyl)-3-carbethoxy-5-cyan-4-(m-nitrophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin,
 2-(3-Azido-phenylpropyl)-3-carbethoxy-5-nitro-4-(m-nitrophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin,
 2-(3-Azido-3-phenylpropyl)-3-carbethoxy-5-carbisopropoxy-4-(m-nitrophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin
 2-(3-Azido-3-phenylpropyl)-3-carbethoxy-5-carbethoxy-4-(m-chlorophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin,
 2-(3-Azido-3-phenylpropyl)-3-carbethoxy-5-carbethoxy-4-(m-methylthiophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin,
 2-(3-Phenyl-3-aminopropyl)-3-carbethoxy-5-carbmethoxy-4-(m-nitrophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin,
 2-(3-Phenyl-3-aminopropyl)-3-carbethoxy-5-carbmethoxy-4-(m-chlorophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin,
 2-(3-Phenyl-3-aminopropyl)-3-carbethoxy-5-carbmethoxy-4-(m-methylthiophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin,
 2-(3-Phenyl-3-aminopropyl)-3-carbethoxy-5-carbmethoxy-4-(m-trifluormethyl-phenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin,
 2-[3-Phenyl-3-(N-ethoxycarbonyl)aminopropyl]-3-carbethoxy-5-carbmethoxy-4-(m-nitrophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin,
 2-(3-Phenyl-3-formylaminopropyl)-3-carbethoxy-5-carbmethoxy-4-(m-nitrophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin,
 2-(3-Phenyl-3-formylaminopropyl)-3-carbethoxy-5-carbmethoxy-4-(m-chlorophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin,
 2-(3-Phenyl-3-formylaminopropyl)-3-carbethoxy-5-carbmethoxy-4-(m-methylthiophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin,
 2-(3-Ethoxy-3-phenylpropyl)-3-carbethoxy-5-carbmethoxy-4-(m-nitrophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin,
 2-(3-Phenylpropyl)-3-carbethoxy-5-carbmethoxy-4-(m-nitrophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin,
 2-(3-Phenylpropyl)-3-carbethoxy-5-carbmethoxy-4-(m-chlorophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin,
 2-(3-Phenylpropyl)-3-carbethoxy-5-carbmethoxy-4-(m-methylthiophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin,
 2-(3-Methylsulonyloxy-3-phenylpropyl)-3-carbethoxy-5-carbmethoxy-4-(m-nitrophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin,
 2-(3-Azido-3-phenylpropyl)-3-carbethoxy-5-cyan-(m-nitrophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin,
 2-(3-Chlor-3-phenylpropyl)-3,5-dicarbethoxy-4-(m-nitrophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin,
 2-(3-Chlor-3-phenylpropyl)-3-carbethoxy-5-carbmethoxy-4-(m-chlorophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin,
 2-(3-Chlor-3-phenylpropyl)-3-carbethoxy-5-carbmethoxy-4-(m-trifluorethyl-phenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin,
 2-(3-Chlor-3-phenylpropyl)-3-carbethoxy-5-carbmethoxy-4-(m-nitrophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin,
 2-(3-Chlor-3-phenylpropyl)-3-carbethoxy-5-carbisopropoxy-6-methyl-4-(m-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin,
 2-(3-Brom-3-phenylpropyl)-3-carbethoxy-5-carbmethoxy-4-(m-nitrophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin,
 2-(3-Brom-3-phenylpropyl)-3-carbethoxy-5-carbmethoxy-4-(m-chlorophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin,
 2-(3-Fluor-3-phenylpropyl)-3-carbethoxy-5-carbmethoxy-4-(m-nitrophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin,
 2-(3-Fluor-3-phenylpropyl)-3-carbethoxy-5-carbmethoxy-4-(m-methylthiophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin,
 2-[3-Formyloxy-3-(pyrid-3-yl)propyl]-3,5-dicarbethoxy-4-(m-methylthiophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin,
 2-[3-Formyloxy-3-(4-methoxyphenyl)propyl]-3,5-dicarbethoxy-4-(m-methylthiophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin,

- 2-[3-Hydroxy-3-(4-nitrophenyl)propyl]-3,5-dicarbethoxy-4-m-methylthiophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin,
2-[3-Hydroxy-3-(3-thienyl)propyl]-3-carbethoxy-5-carb. methoxy-4-(m-nitrophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin,
2-[3-Chlor-3-(3-thienyl)propyl]-3,5-dicarbethoxy-4-(m-nitrophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin,
2-[3-Chlor-3-(4-methoxy-phenyl)propyl]-3,5-dicarbethoxy-4-(m-methylthiophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin,
2-[3-(4-Methoxyphenyl)-3-aminopropyl]-3,5-dicarbethoxy-6-methyl-4-(m-methylthiophenyl)-1,4-dihydropyridin,
2-[3-(Pyrid-3-yl)-3-aminopropyl]-3,5-dicarbethoxy-6-methyl-4-(m-methylthiophenyl)-1,4-dihydropyridin,
2-[3-Acetamido-3-(2-thienyl)propyl]-3-carbethoxy-5-carb. methoxy-4-(m-nitrophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin,
2-[3-Acetamido-3-(4-methoxyphenyl)propyl]-3,5-dicarbethoxy-4-(m-methylthiophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin,
2-(3-Phenyl-3-phenylthiopropyl)-3,5-dicarbethoxy-4-(m-nitrophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin,
2-(3-Phenyl-3-methylthiopropyl)-3-carb. methoxy-5-carb. methoxy-4-(m-chlorphenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin,
2-(3-Phenyl-3-acetylthiopropyl)-3,5-dicarb. methoxy-4-(m-trifluormethyl-phenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin
sowie ihre Enantiomere und/oder Diastereoisomeren, für sich isoliert und/oder in Gemischen sowie ihre Salze in pharmazeutisch geeigneten Säuren und Basen.
4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Spaltung des Cyclopropanringes durch Hydrazocäure, Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Fluorwasserstoffsäure, Trifluoressigsäure, Methansulfonsäure oder Trifluormethansulfonsäure ausgeführt wird.
 5. Verfahren nach Anspruch 1 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß die gegebenenfalls erfolgende Hydrolyse von durch R₃ dargestellten Estergruppen in Gegenwart von Alkalimetallhydroxiden, -carbonaten oder -bicarbonaten bei Zimmertemperatur durchgeführt wird.
 6. Verfahren nach Anspruch 1 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß die gegebenenfalls durchgeführte Reduktion der Azidgruppe zu einer Aminogruppe mit Natrium- oder Lithiumborhydrid durchgeführt wird.
 7. Verfahren nach Anspruch 1 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß die gegebenenfalls durchgeführte reduktive Substitution der Halogene oder der -OSO₂R₆-Gruppe mit Tributylzinnhydrid oder mit LiAlH₄ ausgeführt wird.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Aralkyl-1,4-dihydropyridinen, die in der pharmazeutischen Industrie Verwendung finden.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Derivate von 1,4-Dihydropyridin-3,5-dicarbonsäuren, die in der 2-Stellung eine (2-Phenyl-2-hydroxy)ethylkette aufweisen, werden in der Japanischen Patentanmeldung Nr. 856492 beansprucht. Derivate von 1,4-Dihydropyridin-3,5-dicarbonsäuren, die in der 2-Stellung durch eine 3-Oxo-1-propenylkette substituiert sind, werden in der Deutschen Patentanmeldung Nr. 2935772 beansprucht. In beiden Fällen existieren augenfällige strukturelle Unterschiede zwischen den genannten Verbindungen und den erfindungsgemäßen Verbindungen.

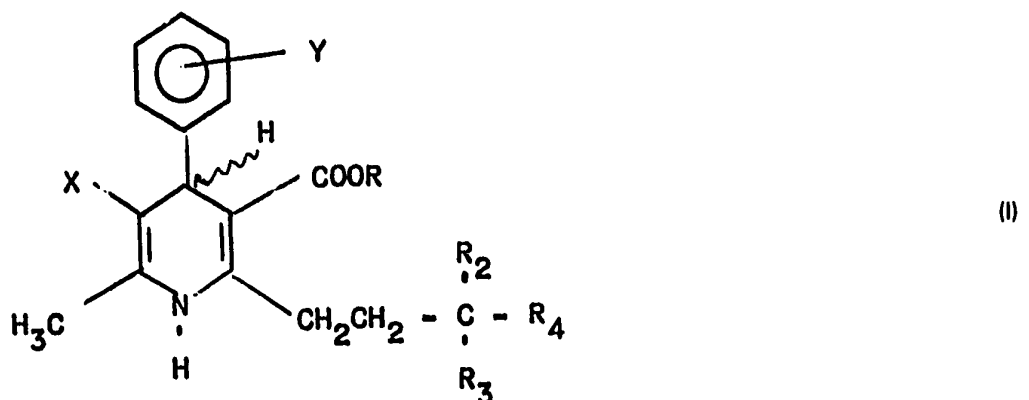
Ziel der Erfindung

Die mit dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellten Verbindungen sind geeignete Mittel zur Senkung des Bluthochdruckes, gegen Geschwüre sowie zum Schutz der lebenden Zellen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Herstellung von Aralkyl-1,4-dihydropyridinen zur Verfügung zu stellen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen haben die folgende allgemeine Formel I



worin X eine $-\text{CO}_2\text{R}_1$ -, Cyan-, Nitro- oder $-\text{COCH}_3$ -Gruppe darstellt, R und R_1 , die gleich oder verschieden sein können, primäre, sekundäre oder tertiäre, gesättigte oder ungesättigte, lineare oder verzweigte C_1 - C_6 -Alkylgruppen, die durch eine oder mehrere Hydroxylgruppen, Monoalkylamino-, Dialkylamino-, C_1 - C_6 -Alkoxy-, Phenoxy- oder gegebenenfalls substituierte Arylgruppen substituiert sein können, darstellen, R_2 Wasserstoff bedeutet, R_3 Wasserstoff oder eine Hydroxy-, $-\text{OCOR}_5$ -, $-\text{OSO}_2\text{R}_6$ -, Azid-, Amino-, $-\text{NHPO}(\text{OR}_7)_2$ -, $-\text{NHCOR}_8$ -Gruppe, eine C_1 - C_4 -Alkoxygruppe oder ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, eine SH-Gruppe, eine SCOR_9 - oder eine C_1 - C_6 -Alkylthio-, Phenylthio- oder Benzylthiogruppe bedeutet, R_4 eine gegebenenfalls substituierte aromatische oder gegebenenfalls substituierte 5- oder 6gliedrige heteroaromatische Gruppe darstellt, Y einen oder mehrere Substituenten bedeutet, die gleich oder verschieden voneinander sein können und zu einer Gruppe C_1 - C_4 -Alkoxygruppen, Halogene, Nitro-, Cyan-, C_1 - C_6 -Alkoxy-carbonyl-, C_1 - C_6 -Alkylthio-, Halogen- C_1 - C_6 -Alkyl- und Halogen- C_1 - C_6 -alkoxygruppen gehören, R_5 Wasserstoff oder eine C_1 - C_4 -Alkyl-, Trihalogenmethyl-, C_1 - C_4 -Alkoxy- oder eine unsubstituierte oder substituierte Phenylgruppe darstellt, R_6 Wasserstoff oder eine C_1 - C_4 -Alkyl-, Trihalogenmethyl-, Phenyl- oder p-Methylphenylgruppe bedeutet und R_7 eine C_1 - C_4 -Alkylgruppe oder eine Phenylgruppe darstellt.

Eingeschlossen in den Umfang dieser Erfindung sind pharmazeutisch geeignete Salze, optische Antipoden, d. h. die einzelnen Enantiomere, ihre Gemische, die einzelnen Diastereoisomeren der Formel I und ihre Gemische.

Pharmazeutisch geeignete Salze der Verbindungen der Formel I sind diejenigen von pharmazeutisch geeigneten Säuren und Basen.

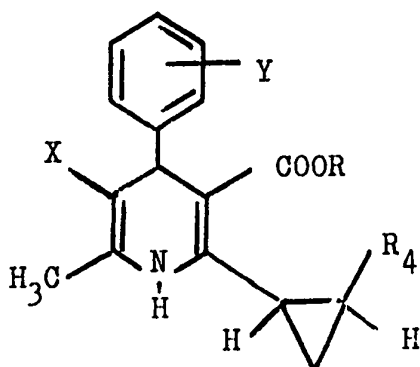
Die erfindungsgemäßen Alkyl-, Alkoxy-, Alkylthio-, Acyloxy- und Acylaminogruppen können sowohl eine lineare als auch eine verzweigte Struktur aufweisen; eine ungesättigte C_1 - C_6 -Kette kann sowohl ein cis- oder trans-Alkenylrest oder ein Alkinylrest sein.

Erfindungsgemäß ist eine Halogen- C_1 - C_6 -alkylgruppe vorzugsweise eine Trichlormethyl- oder Trifluormethylgruppe; eine Halogen- C_1 - C_4 -alkoxygruppe ist vorzugsweise eine Difluormethoxygruppe; eine C_1 - C_6 -Alkylgruppe ist vorzugsweise eine Methyl-, Ethyl-, Isopropyl- oder tert.-Butylgruppe; eine Monoalkylaminogruppe ist vorzugsweise eine Methyl-, Ethyl-, Isopropyl- oder Benzylaminogruppe; eine Dialkylaminogruppe ist vorzugsweise eine Dimethyl-, Diethyl- oder N-Methyl-N-benzylaminogruppe.

Beispiele für bevorzugte erfindungsgemäße Verbindungen sind die folgenden:

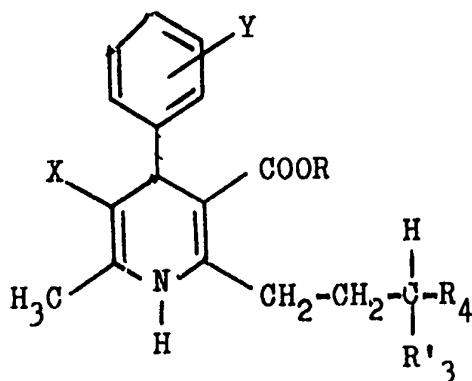
- 2-(3-Formyloxy-3-phenylpropyl)-3-carbethoxy-5-carbomethoxy-4-(m-nitrophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin;
- 2-(3-Formyloxy-3-phenylpropyl)-3-carbethoxy-5-carbomethoxy-4-(m-chlorphenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin;
- 2-(3-Formyloxy-3-phenylpropyl)-3-carbethoxy-5-carbomethoxy-4-(m-trifluormethylphenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin;
- 2-(3-Trifluoroacetoxy-3-phenylpropyl)-3-carbethoxy-5-carbomethoxy-4-(m-nitrophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin;
- 2-(3-Azido-3-phenylpropyl)-3-carbethoxy-5-carbomethoxy-4-(m-nitrophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin;
- 2-(3-Phenyl-3-hydroxypropyl)-3-carbethoxy-5-carbomethoxy-4-(m-nitrophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin;
- 2-(3-Phenyl-3-hydroxypropyl)-3,5-dicarbethoxy-4-(m-methylthiophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin;
- 2-(3-Phenyl-3-hydroxypropyl)-3-carbethoxy-5-carbomethoxy-4-(m-trifluormethylphenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin;
- 2-(3-Phenyl-3-hydroxypropyl)-3,5-dicarbethoxy-4-(m-chlorphenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin;
- 2-(3-Phenyl-3-brompropyl)-3-carbethoxy-5-cyan-4-(m-nitrophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin;
- 2-(3-Phenyl-3-brompropyl)-3-carbethoxy-5-nitro-4-(m-nitrophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin;
- 2-(3-Fluor-3-phenylpropyl)-3-carbethoxy-5-cyan-4-(m-nitrophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin;
- 2-(3-Azido-phenylpropyl)-3-carbethoxy-5-nitro-4-(m-nitrophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin;
- 2-(3-Azido-3-phenylpropyl)-3-carbethoxy-5-carbisopropoxy-4-(m-nitrophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin;
- 2-(3-Azido-3-phenylpropyl)-3-carbethoxy-5-carbomethoxy-4-(m-chlorphenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin;
- 2-(3-Azido-3-phenylpropyl)-3-carbethoxy-5-carbomethoxy-4-(m-methylthiophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin;
- 2-(3-Phenyl-3-aminopropyl)-3-carbethoxy-5-carbomethoxy-4-(m-nitrophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin;
- 2-(3-Phenyl-3-aminopropyl)-3-carbethoxy-5-carbomethoxy-4-(m-chlorphenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin;
- 2-(3-Phenyl-3-aminopropyl)-3-carbethoxy-5-carbomethoxy-4-(m-methylthiophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin;
- 2-(3-Phenyl-3-aminopropyl)-3-carbethoxy-5-carbomethoxy-4-(m-trifluormethylphenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin;
- 2-(3-Phenyl-3-(N-ethoxycarbonyl)aminopropyl)-3-carbethoxy-5-carbomethoxy-4-(m-nitrophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin;
- 2-(3-Phenyl-3-formylaminopropyl)-3-carbethoxy-5-carbomethoxy-4-(m-nitrophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin;

2-(3-Phenyl-3-formylaminopropyl)-3-carbethoxy-5-carbomethoxy-4-(m-chlorphenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin;
 2-(3-Phenyl-3-formylaminopropyl)-3-carbethoxy-5-carbomethoxy-4-(m-methylthiophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin;
 2-(3-Ethoxy-3-phenylpropyl)-3-carbethoxy-5-carbomethoxy-4-(m-nitrophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin;
 2-(3-Phenylpropyl)-3-carbethoxy-5-carbomethoxy-4-(m-nitrophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin;
 2-(3-Phenylpropyl)-3-carbethoxy-5-carbomethoxy-4-(m-chlorphenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin;
 2-(3-Phenylpropyl)-3-carbethoxy-5-carbomethoxy-4-(m-methylthiophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin;
 2-(3-Methylsulfonyloxy-3-phenylpropyl)-3-carbethoxy-5-carbomethoxy-4-(m-nitrophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin;
 2-(3-Azido-3-phenylpropyl)-3-carbethoxy-5-cyan-4-(m-nitrophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin;
 2-(3-Chlor-3-phenylpropyl)-3,5-dicarbethoxy-4-(m-nitrophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin;
 2-(3-Chlor-3-phenylpropyl)-3-carbethoxy-5-carbomethoxy-4-(m-chlorphenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin;
 2-(3-Chlor-3-phenylpropyl)-3-carbethoxy-5-carbomethoxy-4-(m-trifluorethylphenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin;
 2-(3-Chlor-3-phenylpropyl)-3-carbethoxy-5-carbomethoxy-4-(m-nitrophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin;
 2-(3-Chlor-3-phenylpropyl)-3-carbethoxy-5-carbisopropoxy-6-methyl-4-(m-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin;
 2-(3-Brom-3-phenylpropyl)-3-carbethoxy-5-carbomethoxy-4-(m-nitrophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin;
 2-(3-Brom-3-phenylpropyl)-3-carbethoxy-5-carbomethoxy-4-(m-chlorphenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin;
 2-(3-Fluor-3-phenylpropyl)-3-carbethoxy-5-carbomethoxy-4-(m-nitrophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin;
 2-(3-Fluor-3-phenylpropyl)-3-carbethoxy-5-carbomethoxy-4-(m-methylthiophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin;
 2-(3-Formyloxy-3-(pyrid-3-yl)propyl)-3,5-dicarbethoxy-4-(m-methylthiophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin;
 2-(3-Formyloxy-3-(4-methoxyphenyl)propyl)-3,5-dicarbethoxy-4-(m-methylthiophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin;
 2-(3-Hydroxy-3-(4-nitrophenyl)propyl)-3,5-dicarbethoxy-4-(m-methylthiophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin;
 2-(3-Hydroxy-3-(3-thienyl)propyl)-3-carbethoxy-5-carbomethoxy-4-(m-nitrophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin;
 2-(3-Chlor-3-(3-thienyl)propyl)-3,5-dicarbethoxy-4-(m-nitrophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin;
 2-(3-Chlor-3-(4-methoxyphenyl)propyl)-3,5-dicarbethoxy-4-(m-methylthiophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin;
 2-(3-(4-Methoxyphenyl)-3-aminopropyl)-3,5-dicarbethoxy-6-methyl-4-(m-methylthiophenyl)-1,4-dihydropyridin;
 2-(3-(Pyrid-3-yl)-3-aminopropyl)-3,5-dicarbethoxy-6-methyl-4-(m-methylthiophenyl)-1,4-dihydropyridin;
 2-(3-Acetamido-3-(3-thienyl)propyl)-3-carbethoxy-5-carbomethoxy-4-(m-nitrophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin;
 2-(3-Acetamido-3-(4-methoxyphenyl)propyl)-3,5-dicarbethoxy-4-(m-methylthiophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin;
 2-(3-Phenyl-3-phenylthiopropyl)-3,5-dicarbethoxy-4-(m-nitrophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin;
 2-(3-Phenyl-3-methylthiopropyl)-3-carbomethoxy-5-carbomethoxy-4-(m-chlorphenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin;
 2-(3-Phenyl-3-acetylthiopropyl)-3,5-dicarbomethoxy-(m-trifluormethylphenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin;
 Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden durch ein Verfahren hergestellt, das die Spaltung eines Cyclopropanringes einer Verbindung der Formel II



(II)

worin R, R₄, X und Y die Bedeutung wie oben haben, mit einer Mineralsäure oder einer monobasischen organischen Säure einschließt, z. B. mit Stickstoffwasserstoffsäure (HN₃), Fluorwasserstoff (HF), Chlorwasserstoff (HCl), Bromwasserstoff (HBr), Iodwasserstoff (HI), einbasischen Carbonsäuren, z. B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Trifluoressigsäure, Benzoesäure, oder Sulfonsäuren, z. B. Methansulfonsäure, Trifluormethansulfonsäure, Benzensulfonsäure oder *n*-Toluensulfonsäure, wodurch eine Verbindung der Formel Ia erhalten wird:



(Ia)

worin X, Y, R und R₄ wie weiter oben definiert sind, während R'₃ eine Azidgruppe, Halogen, eine -OCOR₆- oder eine -OSO₂R₆-Gruppe ist, wobei R₆ und R₇ wie weiter oben definiert sind, die dann in eine andere Verbindung der Formel I durch Hydrolyse einer Estergruppe umgesetzt wird, wodurch ein Alkohol erhalten wird, der nun wiederum verethert oder verestert wird; oder durch Substitution eines Halogens oder einer -OSO₂R₆-Gruppe in der Verbindung der Formel Ia durch eine Azidgruppe; oder durch Reduktion einer Azidgruppe in eine primäre Aminogruppe, die dann, wenn es gewünscht wird, alkyliert oder acyliert werden kann; oder durch reduktive Substitution eines Sulfonat- oder Halogenderivates in ein Alkan und, wenn es gewünscht wird, kann eine Verbindung der Formel I weiter in die optischen oder Diastereoisomeren aufgelöst oder getrennt werden. Die Umsetzung zur Spaltung des Cyclopropanringes in einer Verbindung der Formel Ia erhalten wird, wird mit einem molaren Überschuß an monobasischer Mineralsäure oder organischer Säure vorzugsweise in Gegenwart eines weiteren Lösungsmittels wie Alkoholen (z. B. Methanol, Ethanol, Isopropanol), Ethern (z. B. Tetrahydrofuran, Dioxan, 1,2-Dimethoxyethan), halogenisierten Lösungsmitteln (z. B. Dichlormethan, Chloroform, 1,2-Dichlorethan), Wasser oder Gemischen davon durchgeführt. Die Reaktionstemperatur liegt im Bereich von -30°C bis zur Rückflusstemperatur des Lösungsmittels. Die Reaktionszeiten betragen einige Minuten bis 48 Stunden, jedoch wird die Umsetzung vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0°C und Zimmertemperatur innerhalb einer Zeit von 10 Minuten bis zu einigen Stunden durchgeführt.

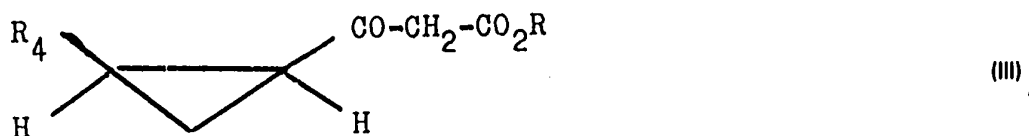
Die Verbindungen der Formel Ia können, wenn es gewünscht wird, weiter in andere Verbindungen der Formel I umgesetzt werden, indem nach dem Stand der Technik bekannte Methoden verwendet werden:

- Selektive Hydrolyse der Estergruppen R'₃ in wäßrigen Alkoholen in Gegenwart von Alkalicarbonaten oder -bicarbonaten (z. B. Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid, Natrium- oder Kaliumbicarbonat) bei Zimmertemperatur in einigen Stunden. Die so erhaltenen Alkohole der allgemeinen Formel I (R₃ = OH) können dann unter Verwendung üblicher Methoden verethert oder verestert werden.
- Reduktion einer Azidgruppe zu einer Aminogruppe, z. B. durch Umsetzung mit einem Trialkylphosphit in Benzen oder Toluol und anschließende Hydrolyse mit wäßriger Mineralsäure, um das als Zwischenprodukt entstehende Stickstoff-Ylid zu hydrolysieren, oder alternativ dazu Reduktion mit Natrium- oder Lithiumborhydriden in Gegenwart eines Alkohols wie Methanol oder Ethanol, wonach, wenn es gewünscht wird, das so erhaltene primäre Amin der allgemeinen Formel I nach bekannten Methoden alkyliert oder acyliert wird.
- Reduktive Substitution eines Halogens oder einer sulfonierten R'₃-Gruppe zu einem Alkan durch Umsetzung mit Tributylzinnhydriden in inerten Lösungsmitteln, z. B. Benzen oder Toluol, am besten in Gegenwart eines Radikalbildners, z. B. Azobisisobutyronitril, oder alternativ dazu, Umsetzung mit LiAlH₄ in Ethern.

Die Verbindungen der Formel II werden in der E. P. Anmeldung Nr. 86110517.9 beschrieben.

Die bevorzugten Verbindungen der Formel II sind die einzelnen cis- oder trans-Cyclopropyl-diastereoisomeren.

Die cis- oder trans-Konfiguration des Cyclopropanringes in Verbindungen der Formel II wird durch die cis- oder trans-Konfiguration der β-Ketoester der allgemeinen Formel III vorherbestimmt:



worin R₄ und R wie weiter oben definiert sind, die bei der Herstellung der Verbindungen der Formel II in Übereinstimmung mit der bevorzugten Herstellungsmethode in der oben zitierten Patentanmeldung verwendet werden.

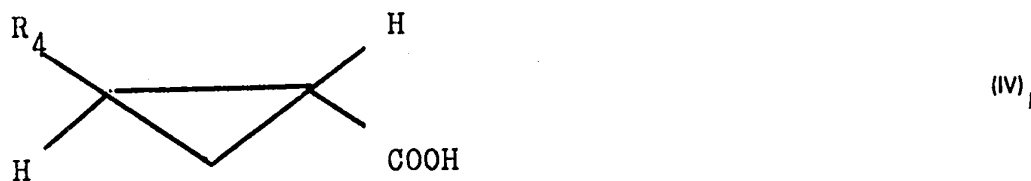
Die Verbindungen der Formel II, die in dieser Erfindung verwendet werden, können sowohl die cis- als auch die trans-Cyclopropyl-Diastereoisomeren sein.

Es wurde nun festgestellt, daß die Spaltung des Cyclopropanringes (sowohl des cis- als auch des trans-Isomeren) in Verbindungen der Formel II durch monobasische mineralische oder organische Säuren auf richtungs- und stereospezifischem Weg erfolgt, so daß, wenn man von einem einzigen Diastereoisomeren der Formel II ausgeht, ein einziges Diastereoisomeres der Formel Ia erhalten wird und die anschließende, gegebenenfalls erfolgende Umwandlung stereospezifisch erfolgt.

Darüber hinaus werden, wenn man optisch reine Diastereoisomere der Formel II einsetzt, reine Enantiomere der Formel Ia erhalten. So werden Verbindungen der Formel I hergestellt, wenn man von reinen cis- oder reinen trans-Cyclopropyl-Diastereoisomeren der Formel II ausgeht und die reinen Diastereoisomeren der allgemeinen Formel Ia erhält.

Die Verwendung von Gemischen von Diastereoisomeren der cis- und trans-Cyclopropane der Formel II führt zu den gleichen Gemischen von Diastereoisomeren von Verbindungen der allgemeinen Formel Ia, die, wenn es gewünscht wird, in die einzelnen Diastereoisomeren aufgetrennt werden können.

Cis- und trans-Cyclopropane der Formel III können nach bekannten Methoden hergestellt werden, wobei man von den entsprechenden cis- oder trans-Cyclopropan-carbonsäuren der Formel IV ausgeht:



worin R₄ wie oben definiert ist.

Die am besten geeigneten Methoden zur Darstellung von Verbindungen der Formel III aus den Verbindungen der Formel IV sind nach dem Stand der Technik bekannt und bestehen in der Umsetzung des Acylchlorids von Verbindungen der Formel IV entweder mit Malonsäure-monoethylester in Gegenwart von Magnesiumethylat oder mit Meldrum's Säure in Gegenwart von Pyridin.

Verbindungen der Formel IV sind sowohl als Racemate als auch als einzelne optische Antipoden bekannt. So wurde z. B. in einer kürzlich erschienenen Veröffentlichung (J. Aral et al., J. Amer. Chem. Soc. 107, 8254-8256, 1985) eine Verbesserung der Synthese von chiralen Cyclopropan-säuren, bei der man von Ketalen α,β -ungesättigter Aldehyde ausgeht, beschrieben.

Wenn man in der Ringschlußreaktion nach Hantzsch optisch reine γ,δ -Cyclopropan- β -ketoester der Formel II zur Synthese von Dihydropyridinen der Formel II verwendet, wird ein Gemisch optisch aktiver Diastereoisomere der Formel II erhalten, das in die einzelnen chiralen Diastereoisomere durch fraktionierte Kristallisation oder durch Chromatographie aufgetrennt werden kann.

Wenn ein racemisches Gemisch von γ,δ -Cyclopropan- β -ketoestern der Formel III verwendet wird, wird ein Gemisch racemischer Diastereoisomere der Formel II erhalten, das in die einzelnen racemischen Diastereoisomere durch fraktionierte Kristallisation oder durch Chromatographie aufgetrennt werden kann.

Wenn die erfindungsgemäßen Verbindungen bei Bewußtsein befindlichen, spontan hypertensiven Ratten (SHR) oder hypertensiven Ratten, bei denen die Hypertension durch Verabreichung von Desoxicorticosteron-acetat (DOCA-Ratten) induziert wurde, oral verabreicht werden, bewirken sie eine bedeutende, langandauernde, Dosis-abhängige Senkung des mittleren Blutdruckes.

Die Senkung des Blutdruckes tritt nach und nach ein, wobei die größte Wirkung nach 6 bis 8 Stunden nach der Verabreichung erreicht wird und diese Wirkung weitere 8 bis 10 Stunden andauert. Bei einigen erfindungsgemäßen Verbindungen ist diese antihypertensive Wirkung bereits bei kleiner Dosierung evident, z. B. bei 0,2 bis 0,4 mg/kg per os; z. B. 4-(R,S)-3'-(R,S)-2-(3'-Chlorphenyl)-4-(m-nitrophenyl)-6-methyl-5-carbomethoxy-3-carbomethoxy-1,4-dihydropyridin eine Erniedrigung des mittleren Blutdruckes um 40 mm Hg (18%), wenn es mit einer Dosis von 0,2 mg/kg per os SHR-Ratten verabreicht wird, und diese Wirkung hält dann 12 Stunden an.

Überraschend ist, daß die Verbindungen der Formel I sich mittel bis aktiv verhalten, wenn sie im klassischen Godfraind-Test untersucht werden (Arch. Int. Pharmacol. 172, 235, 1968) und mit Nifedipine verglichen werden (von 10 bis 1000mal weniger aktiv).

Wenn diese Verbindungen in vitro getestet werden, sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Inhibierung der spontanen Lipidperoxidation in homogenisiertem Rattenhirn wirksam.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind daher als antihypertensive Mittel zur Behandlung von Erkrankungen des Blutkreislaufes unterschiedlichen Schweregrades und unterschiedlicher Ethologie und zur Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen, in der Ischaemie des Herzes, der Niere und des Hirns geeignet.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können weiterhin als Cytoschutz- und Antiulcer-Mittel verwendet werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind durch hohe LD_{50} -Werte gekennzeichnet, die im Bereich von 400 mg/kg bis mehr als 1000 mg/kg (bei Mäusen, sowohl oral als auch intraperitoneal) liegen.

Nach den oben beschriebenen pharmaco-toxikologischen Ergebnissen werden die erfindungsgemäßen Verbindungen als besonders geeignet zur Behandlung verschiedener hypertensiver Zustände angesehen, wobei eine fortschreitende Verminderung des Bluthochdruckes durch Verabreichung von Verbindungen der Formel I mit niedriger Dosierung (vorzugsweise eine Verabreichung innerhalb jeder 12 bis 24 Stunden) erreicht wird.

Die Verbindungen können auf verschiedene Art und Weise verabreicht werden, um den gewünschten Effekt zu erreichen. Die Verbindungen können für sich oder in der Form pharmazeutischer Zusammensetzungen dem Patienten verabreicht werden, wobei eine orale oder parenterale Verabreichung, z. B. eine intravenöse oder intramuskuläre, möglich ist. Die Rezeptierung geeigneter pharmazeutischer Zusammensetzungen kann durch den Fachmann nach dem allgemein bekannten Stand der Technik und durch Hinweis auf entsprechende Nachschlagwerke, z. B. „Remington's Pharmaceutical Sciences“, Handbook, Mack Publishing Company, USA, durchgeführt werden.

Die Menge an verabreichter Verbindung ist abhängig von der Stärke des Bluthochdruckes und von der Art der Verabreichung. Bei oraler Verabreichung beträgt die für eine antihypertensive Wirkung effektive Menge an der Verbindung ungefähr 0,01 mg/kg (Milligramm je Kilogramm Körpergewicht) pro Tag bis ungefähr 10 mg/kg pro Tag und vorzugsweise ungefähr 0,05 mg/kg pro Tag bis 5 mg/kg und Tag. Bei parenteraler Verabreichung beträgt die für eine antihypertensive Wirkung wirksame Menge der Verbindung ungefähr 0,001 mg/kg pro Tag bis zu 5 mg/kg pro Tag und vorzugsweise 0,01 mg/kg pro Tag bis zu ungefähr 2 mg/kg und Tag.

Bei oraler Verabreichung kann eine Einheitsdosierung z. B. zwischen 0,50 und 70 mg des aktiven Bestandteils enthalten. Da die erfindungsgemäßen Verbindungen im allgemeinen eine langandauernde Wirksamkeit aufweisen, können sie am besten einmal oder zweimal am Tage verabreicht werden, jedoch kann in einigen Fällen die am Tage mehrmals wiederholte Verabreichung wünschenswert sein, was schließlich vom Zustand des Patienten und der Art der Verabreichung abhängt. Der Begriff „Patient“, wie er hierin verwendet wird, soll die Bedeutung eines warmblütigen Tieres, einschließlich des Menschen, haben.

Zur oralen Verabreichung können die erfindungsgemäßen Verbindungen in feste oder flüssige Zusammensetzungen rezeptiert werden, z. B. Kapseln, Pillen, Tabletten, Trochiscen, Pulvern, Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen. Die Form der festen Einheitsdosierung kann z. B. eine Kapsel sein, die vom Typ der gewöhnlichen Gelatine ist, entweder hart oder weich, die z. B. Gleitmittel und inerte Füllstoffe wie Lactose, Saccharose und Maisstärke enthält. In einer anderen Ausführungsform können die erfindungsgemäßen Verbindungen mit üblichen Tablettierungsmitteln wie Lactose, Saccharose und Maisstärke, zusammen mit Bindemitteln wie Acacia, Maisstärke oder Gelatine, Zerkleinerungs-Hilfsstoffen wie Kartoffelstärke oder Alginsäure und einem Gleitmittel wie Stearinsäure oder Magnesiumstearat, tablettiert werden.

Bei der parenteralen Verabreichung können die Verbindungen als injizierbare Dosierungen einer Lösung oder Suspension der Verbindung in einem physiologisch geeigneten Verdünnungsmittel zusammen mit einem pharmazeutischen Trägermittel, das eine sterile Flüssigkeit wie Wasser oder Öle sein kann, mit oder ohne Zusatz eines oberflächenaktiven Mittels und anderer pharmazeutisch geeigneter Hilfsmittel verabreicht werden. Beispiele für Öle, die hierbei verwendet werden können, sind die, die sich von Erdöl, tierischen oder pflanzlichen oder synthetischen Quellen ableiten, z. B. Erdnußöl, Sojaöl und Mineralöl. Allgemein können Wasser, physiologische Kochsalzlösung, Dextroselösungen und andere Zuckerlösungen, Ethanol und Glykole wie Propylenglykol oder Polyethylenglykol, als flüssige Trägermittel für injizierbare Lösungen verwendet werden.

Bei der rektalen Verabreichung werden die Verbindungen in Form von Suppositorien unter Beimischung von üblichen Hilfsstoffen wie z. B. Kakaobutter, Wachs, Spermaceti, Polyvinylpyrrolidon, Polyethylenglykolen oder ihren Derivaten verabreicht.

Die bevorzugte Form der Verabreichung der erfindungsgemäßen Verbindungen ist die orale.
Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung, begrenzen sie jedoch nicht.

Ausführungsbeispiele

Zusammensetzung 1

Eine Lösung aus 5 g trans-3-(2-Phenyl-1-cyclopropyl)-2-(m-nitrophenyl-methylen)-3-oxo-propansäure-ethylester und 1,5 g 3-Amino-crotonsäure-methylester in Ethanol wird 4 Stunden am Rückfluß gekocht, danach unter Vakuum eingedampft und der Rückstand in 60 ml Essigsäureethylester gelöst. Diese Lösung wird 3x mit je 10 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und über 300 g Kieselgel mit Isopropylether als Elutionsmittel gereinigt. Dadurch werden 4 g eines Gemisches der Diastereoisomeren des trans-2-(2-Phenyl-1-cyclopropyl)-3-carbomethoxy-5-carbomethoxy-4-(m-nitrophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridins, $F = 123-125^{\circ}\text{C}$. erhalten.

Das diastereoisomere Gemisch, das in der Dünnschichtchromatographie (Merck Kieselgel 60 F-254; Elutionsmittel Isopropylether) zwei Flecke bei den R_f -Werten 0,37 und 0,42 gleicher Intensität zeigt, wird durch Chromatographie an Kieselgel (240 g, Elutionsmittel: Dichlorethan/Isopropylether/Hexan = 15/15/70) gereinigt und ergab so die beiden reinen Diastereoisomeren trans-2-(2-Phenyl-1-cyclopropyl)-3-carbomethoxy-5-carbomethoxy-4-(m-nitrophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin; das weniger polare Diastereoisomere (Dünnschichtchromatographie an Merck Kieselgel 60, Elutionsmittel Isopropylether, $R_f = 0,42$), umkristallisiert aus Methanol (1 g/12 ml) hatte einen $F = 135-137^{\circ}\text{C}$ das polare Diastereoisomere (Dünnschichtchromatographie an Merck Kieselgel 60, Elutionsmittel Isopropylether, $R_f = 0,37$), umkristallisiert aus Methanol (1 g/20 ml) hatte einen $F = 144-145^{\circ}\text{C}$.

Zusammensetzung 2

Unter Verwendung der gleichen Vorschrift und Bedingungen wie in der Präparation 1 wurden die folgenden Verbindungen hergestellt (als Gemische der Diastereoisomeren):

trans-2-(2-Phenyl-1-cyclopropyl)-3-carbomethoxy-5-cyan-4-(m-nitrophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin,
trans-2-(2-Phenyl-1-cyclopropyl)-3-carbomethoxy-5-nitro-4-(m-nitrophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin,
trans-2-(2-Phenyl-1-cyclopropyl)-3-carbomethoxy-5-methylcarbonyl-4-(m-nitrophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin,
cis-2-(2-Phenyl-1-cyclopropyl)-3,5-dicarbomethoxy-4-(m-nitrophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin,
cis-2-(2-Phenyl-1-cyclopropyl)-3,5-dicarbomethoxy-4-(m-chlorphenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin,
trans-2-[2-(pyrid-3-yl)-1-cyclopropyl]-3,5-dicarbomethoxy-4-(m-methylthiophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin,
trans-2-[2-(4-methoxyphenyl)-1-cyclopropyl]-3,5-dicarbomethoxy-4-(m-methylthiophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin,
trans-2-[2-(4-Nitrophenyl)-1-cyclopropyl]-3,5-dicarbomethoxy-4-(m-methylthiophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin.

Beispiel 1

Eine Lösung des weniger polaren Diastereoisomeren des trans-2-(2-Phenyl-1-cyclopropyl)-3-carbomethoxy-5-carbomethoxy-4-(m-nitrophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridins (2,5 g) in 50 ml 97%iger Ameisensäure wird 30 Minuten bei 25°C unter Stickstoff-Atmosphäre gerührt, danach in 200 ml Wasser gegossen und mit 100 ml Essigsäureethylester extrahiert.

Die organische Phase wird 3mal mit je 50 ml 5%iger NaHCO_3 -Lösung und 2mal mit je 50 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingedampft. 2,68 g des am polarsten Diastereoisomeren des 2-(3-Phenyl-formyloxypropyl)-3-carbomethoxy-5-carbomethoxy-4-(m-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridins werden als gelber, glasartiger Schaum erhalten.

NMR (δ CDCl_3): 8,2 (s, 1 H); 7,2–7,9 (m, 9 H); 6,5 (sb, 1 H); 5,4 (t, 1 H); 5,1 (s, 1 H); 4,1 (q, 2 H); 3,6 (s, 3 H); 1,9–2,9 (m, 4 H); 2,3 (s, 3 H); 1,2 (t, 3 H).

Unter Anwendung der oben beschriebenen Bedingungen wurde das polarste Diastereoisomere des trans-2-(2-Phenyl-1-cyclopropyl)-3-carbomethoxy-5-carbomethoxy-6-methyl-4-(m-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridins, das weniger polare Diastereoisomere des 2-(3-Phenyl-3-formyloxypropyl)-3-carbomethoxy-5-carbomethoxy-6-methyl-4-(m-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridins erhalten.

NMR (δ CDCl_3): 8,2 (s, 1 H); 7,2–7,8 (m, 9 H); 6,6 (sb, 1 H); 5,5 (t, 1 H); 5,2 (s, 1 H); 4,2 (q, 2 H); 3,6 (s, 3 H); 1,9–2,9 (m, 4 H); 2,2 (s, 3 H); 1,1 (t, 3 H).

Wenn man unter den gleichen Bedingungen arbeitet, jedoch ein Gemisch der Diastereoisomeren trans-2-(2-Phenyl-1-cyclopropyl)-3-carbomethoxy-5-carbomethoxy-4-(m-chlorphenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin, trans-2-(2-Phenyl-1-cyclopropyl)-3-carbomethoxy-5-carbomethoxy-4-(m-trifluormethylphenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin und trans-2-(2-Phenyl-1-cyclopropyl)-3-carbomethoxy-5-carbomethoxy-4-(m-nitrophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin verwendet, werden die folgenden Gemische an Diastereoisomeren erhalten:

2-(3-Phenyl-3-formyloxypropyl)-3-carbomethoxy-5-carbomethoxy-4-(m-chlorphenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin;
2-(3-Phenyl-3-formyloxypropyl)-3-carbomethoxy-5-carbomethoxy-4-(m-trifluormethylphenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin;
2-(3-Phenyl-3-formyloxypropyl)-3-carbomethoxy-5-carbomethoxy-4-(m-nitrophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin.

Beispiel 2

Eine Lösung von 10g trans-2-Thienyl-1-cyclopropyl-carbonsäure (hergestellt nach J. W. McFarlan, J. Org. Chem. 30 [1965], 3298) in 10ml Thionylchlorid wird 24 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt; nach der üblichen Aufarbeitung wird das so erhaltene Acylchlorid (7,5g) bei 0°C in eine Lösung von 5,8g Meldrum's Säure und 8,0g Pyridin in 40ml Dichlormethan getropft. Nach 4 Stunden bei Zimmertemperatur werden dazu 20ml Wasser gegeben, die beiden Phasen getrennt und die organische Phase 3mal mit je 10ml NaHCO₃-Lösung und 3mal mit je 20ml Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird in 100ml Ethanol gelöst und diese Lösung 2 Stunden am Rückfluß gekocht; danach wird das Reaktionsgemisch eingedampft und der so erhaltene, rohe 2-[2-Thienyl-1-cyclopropyl]-3-oxo-propansäure-ethylester (6g) in dieser Form in den folgenden Umsetzungen verwendet. Er wird mit 3,8g m-Nitrobenzaldehyd in 70ml Benzen in Gegenwart von 2,0g Piperidinacetat als Katalysator umgesetzt. Dieses Reaktionsgemisch wird 8 Stunden am Rückfluß gekocht, auf Zimmertemperatur abgekühlt, 3mal mit je 15ml Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das so erhaltene Gemisch von 7,0g der cis- und trans-Isomeren von 3-[2-(2-Thienyl)-1-cyclopropyl]-3-oxo-2-(m-nitrophenyl-methylen)propansäure-ethylester wird in 70ml Ethanol in Gegenwart von 2,2g Methyl-3-amino-crotonat gelöst. Diese Lösung wird 6 Stunden am Rückfluß gekocht, danach im Vakuum eingedampft und der Rückstand durch Chromatographie an 200g Silicagel mit Diisopropylether als Elutionsmittel gereinigt, wodurch 4,8g trans-2-[2-(2-Thienyl)cyclopropyl]-3-carbomethoxy-5-carbomethoxy-4-(m-nitrophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin (Gemisch der Diastereoisomeren) erhalten werden. Eine Lösung von 2,0g dieses Dihydropyridins in 40ml 99%iger Ameisensäure wird 15 Minuten bei 25°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird schließlich in 300ml Wasser gegossen und mit 100ml Diethylether extrahiert. Nach der üblichen Aufarbeitung werden 1,5g 2-[3-(2-Thienyl)-3-formyloxypropyl]-3-carbomethoxy-5-carbomethoxy-4-(m-nitrophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin erhalten.

NMR (δ CDCl₃): 8,1 (s, 1H); 7,9–6,5 (m, 8H); 5,3 (t, 1H); 5,1 (s, 1H); 4,1 (q, 2H); 3,6 (s, 3H); 2,9–1,9 (m, 4H); 2,3 (s, 3H); 1,2 (t, 3H).

Beispiel 3

Indem die experimentellen Bedingungen der Beispiele 1 und 2 angewendet werden, werden die folgenden 6-Methyl-1,4-dihydropyridine als Gemische der Diastereoisomeren erhalten:

- 2-[3-Formyloxy-3-phenylpropyl]-3-carbomethoxy-5-cyan-4-(m-nitrophenyl);
- 2-[3-Formyloxy-3-phenylpropyl]-3-carbomethoxy-5-nitro-4-(m-nitrophenyl);
- 2-[3-Formyloxy-3-phenylpropyl]-3-carbomethoxy-5-methyl-carbonyl-4-(m-nitrophenyl);
- 2-[3-Formyloxy-3-phenylpropyl]-3,5-dicarbomethoxy-4-(m-nitrophenyl);
- 2-[3-Formyloxy-3-phenylpropyl]-3,5-dicarbomethoxy-4-(m-chlorphenyl);
- 2-[3-(Pyrid-3-yl)-3-formyloxypropyl]-3,5-dicarbomethoxy-4-(m-methylthiophenyl);
- 2-[3-Formyloxy-3-(4-methoxyphenyl)propyl]-3,5-dicarbomethoxy-4-(m-methylthiophenyl);
- 2-[3-Formyloxy-3-(4-nitrophenyl)propyl]-3,5-dicarbomethoxy-4-(m-methylthiophenyl).

Beispiel 3a

1 ml Trifluoressigsäure wird unter Inertgasatmosphäre (N₂) bei Zimmertemperatur in eine Lösung von 0,1g des Gemisches der Diastereoisomeren von trans-2-(2-Phenyl-1-cyclopropyl)-3-carbomethoxy-5-carbomethoxy-4-(m-nitrophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin getropft. Nach 3 Stunden wird das Reaktionsgemisch aufgearbeitet, wie es in Beispiel 1 beschrieben worden ist, und der rohe Rückstand wird durch Chromatographie an 5g Kieselgel mit Isopropylether:Hexan wie 60:40 als Elutionsmittel gereinigt. 20mg des Gemisches der Stereoisomeren von 2-[3-Phenyl-2-trifluoressigsäureoxypropyl]-3-carbomethoxy-5-carbomethoxy-4-(m-nitrophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin werden so als glasartiger, gelber Schaum erhalten.

NMR (δ CDCl₃): 8,0–7,2 (m, 9H); 6,5 (sb, 1H); 5,7 (t, 1H); 5,2 (s, 1H); 4,2 (q, 2H); 3,5 (s, 3H); 1,9–2,7 (m, 4H); 2,2 (s, 3H); 1,1 (t, 3H).

Wenn unter den oben beschriebenen Bedingungen das Gemisch der Diastereoisomeren von trans-2-(2-Phenyl-1-cyclopropyl)-3-carbomethoxy-5-carbomethoxy-4-(m-chlorphenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin und trans-2-(2-Phenyl-1-cyclopropyl)-3-carbomethoxy-5-carbomethoxy-4-(m-methylthiophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin verwendet wird, werden die folgenden Gemische an Diastereoisomeren erhalten:

- 2-[3-Phenyl-3-trifluoressigsäureoxypropyl]-3-carbomethoxy-5-carbomethoxy-4-(m-chlorphenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin;
- 2-[3-Phenyl-3-trifluoressigsäureoxypropyl]-3-carbomethoxy-5-carbomethoxy-4-(m-methylthiophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin.

Beispiel 4

0,45ml Methansulfonsäure werden bei 25°C unter Inertgasatmosphäre zu einer Lösung von 50mg des Gemisches der Stereoisomeren von trans-2-(2-Phenyl-1-cyclopropyl)-3-carbomethoxy-5-carbomethoxy-4-(m-nitrophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin in 5ml Chloroform gegeben; nach 1,5 Stunden wird das Reaktionsgemisch in Eiswasser gegossen und mit 20ml Diethylether extrahiert.

Die organische Phase wird 3mal mit je 20ml einer 5%igen wäßrigen NaHCO₃-Lösung und 2mal mit je 30ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft.

Die rohe Verbindung wird durch Chromatographie an 5g Kieselgel mit Isopropylether:Hexan 60:40 als Elutionsmittel gereinigt. Es werden 25g 2-[3-Phenyl-3-methylsulfonyloxypropyl]-3-carbomethoxy-5-carbomethoxy-6-methyl-4-(m-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin als Gemisch der Diastereoisomeren in Form eines amorphen gelben Feststoffes erhalten.

NMR (δ CDCl₃): 8,0–7,2 (m, 9H); 6,5 (sb, 1H); 5,7 (t, 1H); 5,2 (s, 1H); 4,2 (q, 2H); 3,5 (s, 3H); 3,0 (s, 3H); 1,9–2,7 (m, 4H); 2,2 (s, 3H); 1,0 (t, 3H).

Unter Anwendung der gleichen Bedingungen und der Gemische an Diastereoisomeren von trans-2-(2-Phenyl-1-cyclopropyl)-3-carbomethoxy-5-carbomethoxy-4-(m-chlorphenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin und von trans-2-(2-Phenyl-1-cyclopropyl)-3-carbomethoxy-5-carbomethoxy-6-methyl-4-(o-trifluormethylphenyl)-1,4-dihydropyridin werden die folgenden Gemische an Diastereoisomeren erhalten:

- 2-[3-Phenyl-3-methylsulfonyloxypropyl]-3-carbomethoxy-5-carbomethoxy-6-methyl-4-(m-chlorphenyl)-1,4-dihydropyridin;
- 2-[3-Phenyl-3-methylsulfonyloxypropyl]-3-carbomethoxy-5-carbomethoxy-6-methyl-4-(o-trifluormethylphenyl)-1,4-dihydropyridin.

Beispiel 5

Eine Lösung von 500 mg des Gemisches der Diastereoisomeren von trans-2-(2-Phenyl-1-cyclopropyl)-3-carbomethoxy-5-carbomethoxy-4-(m-nitrophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin in 5 ml Chloroform und 5 ml einer 5%igen Lösung von Hydrazosäure in Chloroform werden unter N₂ im verschlossenen Rohr zwei Stunden auf 80°C erwärmt. Das Gemisch wird dann auf 0°C abgekühlt, das Rohr geöffnet und in 25 ml Wasser/Eis und 20 ml Diethylether gegossen. Die Phasen werden getrennt, und die organische Phase wird mit 25 ml einer 5%igen, wässrigen NaHCO₃-Lösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Es werden 0,5 g eines roten, glasartigen Öls erhalten, das durch Säulenchromatographie an 20 g Kieselgel mit Isopropylether als Lösungsmittel gereinigt wird, wodurch 25 mg 2-(3-Phenyl-3-azidopropyl)-3-carbomethoxy-5-carbomethoxy-6-methyl-4-(m-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin als gelbes, glasartiges Öl in Form des Gemisches der Diastereoisomeren erhalten werden.

NMR (δ CDCl₃): 7,9–7,2 (m, 9H); 6,6 (sb, 1H); 5,3 (t, 1H); 5,2 (s, 1H); 4,1 (q, 2H); 3,6 (s, 3H); 2,9–1,9 (m, 4H); 2,3 (s, 3H); 1,2 (t, 3H).

Unter Anwendung der oben beschriebenen Reaktionsbedingungen wird nur ein Diastereoisomeres von trans-2-(2-Phenyl-1-cyclopropyl)-3-carbomethoxy-5-carbomethoxy-6-methyl-4-(m-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin und nur ein Diastereoisomeres von 2-(3-Phenyl-3-azidopropyl)-3-carbomethoxy-5-carbomethoxy-6-methyl-4-(m-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin erhalten. So wird z. B., wenn man von dem weniger polaren Diastereoisomeren (F = 135–137°C) ausgeht, das weniger polare Azid-Derivat (F = 128–131°C) erhalten.

Beispiel 6

0,3 ml einer 5%igen, wässrigen NaHCO₃-Lösung werden zu 2,5 g des polarsten Diastereoisomeren von 2-(3-Formyloxy-3-phenyl-1-propyl)-3-carbomethoxy-5-carbomethoxy-4-(m-nitrophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin, gelöst in 20 ml Methanol, hinzugefügt. Das Gemisch wird 30 Minuten am Rückfluß gekocht, danach auf 25°C abgekühlt und auf ein kleines Volumen (etwa 2 ml) unter vermindertem Druck eingedampft. Die klebrige Masse wird mit 70 ml Ethylether und 30 ml Wasser verdünnt und die Phasen getrennt. Die organische Phase wird 2mal mit je 30 ml Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert, wodurch 2,3 g des polarsten Diastereoisomeren von 2-(3-Phenyl-3-hydroxypropyl)-3-carbomethoxy-5-carbomethoxy-6-methyl-4-(m-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin als gelber Schaum erhalten werden.

NMR (δ CDCl₃): 7,9–7,2 (m, 9H); 6,5 (sb, 1H); 5,2 (s, 1H); 5,1 (t, 1H); 4,1 (q, 2H); 3,6 (s, 3H); 2,9–1,9 (m, 5H); 2,3 (s, 3H); 1,2 (t, 3H).

Auf die gleiche Art und Weise wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

- 2-(3-Phenyl-3-hydroxypropyl)-3-carbomethoxy-5-carbomethoxy-4-(o-methylthiophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin;
- 2-(3-Phenyl-3-hydroxypropyl)-3,5-dicarbomethoxy-4-(m-methylthiophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin;
- 2-(3-Phenyl-3-hydroxypropyl)-3,5-dicarbomethoxy-4-(o-methylthiophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin;
- 2-(3-Phenyl-3-hydroxypropyl)-3-carbomethoxy-5-carb-isopropoxy-4-(p-fluorphenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin;
- 2-(3-Phenyl-3-hydroxypropyl)-3-carbomethoxy-5-cyan-4-(m-nitrophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin;
- 2-(3-Phenyl-3-hydroxypropyl)-3-carbomethoxy-5-nitro-4-(m-nitrophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin;
- 2-(3-Phenyl-3-hydroxypropyl)-3,5-dicarbomethoxy-4-(o-nitrophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin;
- 2-(3-Phenyl-3-hydroxypropyl)-3,5-dicarbomethoxy-4-(m-chlorphenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin;
- 2-(3-Phenyl-3-hydroxypropyl)-3,5-dicarbomethoxy-4-(2-nitro-5-methylthiophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin;
- 2-(3-Hydroxy-3-(pyrid-3-yl)propyl)-3,5-dicarbomethoxy-4-(m-methylthiophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin;
- 2-(3-Hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)propyl)-3,5-dicarbomethoxy-4-(m-methylthiophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin;
- 2-(3-Hydroxy-3-(4-nitrophenyl)propyl)-3,5-dicarbomethoxy-4-(m-methylthiophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin;
- 2-(3-Hydroxy-3-(2-thienyl)propyl)-3-carbomethoxy-5-carbomethoxy-4-(m-nitrophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin;
- 2-(3-Hydroxy-3-(3-thienyl)propyl)-3-carbomethoxy-5-carbomethoxy-4-(m-nitrophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin;
- 2-(3-Phenyl-3-hydroxypropyl)-3-carbomethoxy-5-carbomethoxy-6-methyl-4-(m-chlorphenyl)-1,4-dihydropyridin;
- 2-(3-Phenyl-3-hydroxypropyl)-3-carbomethoxy-5-carbomethoxy-6-methyl-4-(m-trifluormethylphenyl)-1,4-dihydropyridin;
- 2-(3-Phenyl-3-hydroxypropyl)-3-carbomethoxy-5-carbomethoxy-6-methyl-4-(m-methylthiophenyl)-1,4-dihydropyridin.

Beispiel 7

Eine 8N Lösung von Chlorwasserstoffgas in absolutem Ethanol (10 ml) wird bei 0°C in eine Suspension von 4 g des weniger polaren Diastereoisomeren von trans-2-(2-Phenyl-1-cyclopropyl)-3-carbomethoxy-5-carbomethoxy-4-(m-nitrophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin (F = 135–137°C) in 20 ml Ethanol getropft.

Nachdem 20 Minuten bei Zimmertemperatur gerührt worden ist, wird die klare Lösung im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird in 200 ml Ethylether gelöst, 3mal mit je 20 ml Wasser gewaschen, 2mal mit je 10 ml einer 5%igen Lösung von Natriumbicarbonat, 2mal mit je 20 ml Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Die organische Phase wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand wird mit 30 ml Ethylether aufgeschlämmt und 12 Stunden bei 0°C gerührt. Die sich dabei bildenden Kristalle werden abfiltriert und mit durch Eis abgekühltem Ether gewaschen. Es werden 2,97 g des polarsten Diastereoisomeren von 2-(3-Phenyl-3-chlorpropyl)-3-carbomethoxy-5-carbomethoxy-4-(m-nitrophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin, F = 119–120°C, erhalten.

Unter Anwendung der oben beschriebenen Reaktionsbedingungen wurde aus dem polarsten Diastereoisomeren von trans-2-(2-Phenyl-1-cyclopropyl)-3-carbomethoxy-5-carbomethoxy-4-(m-nitrophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin das weniger polare Diastereoisomere von 2-(3-Phenyl-3-chlorpropyl)-3-carbomethoxy-5-carbomethoxy-4-(m-nitrophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin, F = 137–139°C, erhalten.

Verwendet man unter Anwendung der oben beschriebenen Reaktionsbedingungen das Gemisch der Diastereoisomeren von trans-2-(2-Phenyl-1-cyclopropyl)-3-carbomethoxy-5-carbomethoxy-4-(m-nitrophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin, so wird das Gemisch der Diastereoisomeren von 2-(3-Phenyl-3-chlorpropyl)-3-carbomethoxy-5-carbomethoxy-4-(m-nitrophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin, F = 110–114°C, erhalten.

Verwendet man unter Anwendung der oben beschriebenen Reaktionsbedingungen die Gemische der Diastereoisomeren von trans-2-(2-Phenyl-1-cyclopropyl)-3,5-dicarbomethoxy-4-(m-nitrophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin, trans-2-(2-Phenyl-1-cyclopropyl)-3-carbomethoxy-5-carbomethoxy-4-(m-chlorphenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin, trans-2-(2-Phenyl-1-cyclopropyl)-3-

carbethoxy-5-carbomethoxy-4-(m-trifluormethyl-phenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin und trans-2-(2-Phenyl-cyclopropyl)-3-carbethoxy-5-carb-isopropoxy-4-(m-nitrophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin, so werden die folgenden Gemische an Diastereoisomeren von 2-(3-Chlor-3-phenyl)-propyl-6-methyl-1,4-dihydropyridin erhalten:

3,5-Dicarbethoxy-4-(m-nitrophenyl),
3-Carbethoxy-5-carbomethoxy-4-(m-chlorphenyl),
3-Carbethoxy-5-carbomethoxy-4-(m-trifluoräthyl-phenyl),
3-Carbethoxy-5-carb-isopropoxy-4-(m-nitrophenyl).

Unter Verwendung der oben beschriebenen Reaktionsbedingungen wurden die folgenden Verbindungen ebenfalls als Gemische der Stereoisomeren erhalten:

2-(3-Chlor-3-phenylpropyl)-3-carbethoxy-5-nitro-4-(m-nitrophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin;
2-(3-Chlor-3-(pyrid-3-yl)propyl)-3,5-dicarbethoxy-4-(m-methyl-thiophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin;
2-(3-Chlor-3-(4-methoxy-phenyl)propyl)-3,5-dicarbethoxy-4-(m-methyl-thiophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin;
2-(3-Chlor-3-(4-nitro-phenyl)propyl)-3,5-dicarbethoxy-4-(m-methyl-thiophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin;
2-(3-Chlor-3-(3-thienyl)propyl)-3,5-dicarbethoxy-4-(m-nitro-phenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin.

Beispiel 8

1,5 ml einer 45%igen (w/v) Lösung von Bromwasserstoffsäure in Essigsäure wurden bei Zimmertemperatur zu einer Suspension des Gemisches der Diastereoisomeren von 200 mg trans-2-(2-Phenyl-cyclopropyl)-3-carbethoxy-5-carbomethoxy-4-(m-nitrophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin in 2 ml Ethanol zugetropft. Nach 5 Minuten wird die Lösung in 20 ml Wasser/Eis gegossen und 3mal mit je 20 ml Ethylether extrahiert. Die organische Phase wird 3mal mit je 10 ml einer 5%igen NaHCO₃-Lösung gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingeengt. Es wurden so 190 mg 2-(3-Brom-3-phenyl-propyl)-3-carbethoxy-5-carbomethoxy-4-(m-nitro-phenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin als amorpher Feststoff erhalten.

NMR (CDCl₃) δ (TMS): 1,00–1,20 (3H, t); 2,20 (3H, s); 2,20–3,10 (4H, m); 3,70 (3H, s); 3,80–4,10 (2H, q); 4,80–5,00 (3H, s + m); 6,10 (1H, s, breit); 7,00–8,10 (9H, m).

Beispiel 9

5 ml einer Lösung von Bromwasserstoffsäure in 30%iger Essigsäure werden bei 25°C unter Inertgasatmosphäre zu einer Lösung von 0,5 g des weniger polaren Diastereoisomeren von trans-2-(2-Phenyl-1-cyclopropyl)-3-carbethoxy-5-cyan-6-methyl-4-(m-nitro-phenyl)-1,4-dihydropyridin in 5 ml Chloroform zugegeben. Nach 1½ Stunden wird das Gemisch in 50 ml Wasser gegossen und mit 25 ml Diethylether extrahiert. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase 3mal mit je 50 ml einer wässrigen 5%igen NaHCO₃-Lösung und 2mal mit je 50 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgedampft. Es werden 500 mg des polaren Diastereoisomeren von 2-(3-Phenyl-3-brompropyl)-3-carbethoxy-5-cyan-6-methyl-4-(m-nitro-phenyl)-1,4-dihydropyridin als amorpher Feststoff erhalten.

NMR (δ CDCl₃): 7,9–7,2 (m, 9H); 6,5 (ab, 1H); 5,2 (s, 1H); 5,1 (t, 1H); 4,1 (q, 2H); 3,6 (s, 3H); 2,9–1,9 (m, 4H); 2,3 (s, 3H); 1,2 (t, 3H).
Unter Anwendung der in den Beispielen 8 und 9 beschriebenen Reaktionsbedingungen wurden die folgenden Verbindungen als Gemische der Diastereoisomeren erhalten:

2-(3-Phenyl-3-brompropyl)-3-carbethoxy-5-nitro-6-methyl-4-(m-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin;
2-(3-Phenyl-3-brompropyl)-3-carbethoxy-5-cyan-6-methyl-4-(m-chlor-phenyl)-1,4-dihydropyridin;
2-(3-Phenyl-3-brompropyl)-3-carbethoxy-5-carbonylmethyl-6-methyl-4-(m-nitro-phenyl)-1,4-dihydropyridin.

Verwendet man darüber hinaus unter den gleichen Reaktionsbedingungen die reinen Diastereoisomeren von trans-2-(2-Phenyl-1-cyclopropyl)-3-carbethoxy-6-methyl-5-carbomethoxy-4-(m-chlor-phenyl)-1,4-dihydropyridin und trans-2-(2-Phenyl-1-cyclopropyl)-3-carbethoxy-5-carbomethoxy-6-methyl-4-(m-methyl-thiophenyl)-1,4-dihydropyridin, so erhält man die reinen Diastereoisomeren von:

2-(3-Phenyl-3-brompropyl)-3-carbethoxy-5-carbomethoxy-6-methyl-4-(m-chlor-phenyl)-1,4-dihydropyridin und
2-(3-Phenyl-3-brompropyl)-3-carbethoxy-5-carbomethoxy-6-methyl-4-(m-methyl-thiophenyl)-1,4-dihydropyridin.

Beispiel 10

0,12 g Natriumazid, 8 mg Tetrabutylammoniumbromid und 2 ml Wasser werden zu einer Lösung von 0,2 g des weniger polaren Diastereoisomeren von 2-(3-Phenyl-3-brompropyl)-3-carbethoxy-5-carbomethoxy-6-methyl-4-(m-nitro-phenyl)-1,4-dihydropyridin in 2 ml Benzen hinzugefügt; anschließend wird das zweiphasige Gemisch 5 Stunden unter heftigem Rühren am Rückfluß gekocht. Das Gemisch wird danach auf 25°C abgekühlt, in Wasser gegossen, mit 20 ml Diethylether extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel bis zur Trockne unter vermindertem Druck abdestilliert. Es werden 180 mg des weniger polaren Diastereoisomeren von 2-(3-Phenyl-3-azidopropyl)-3-carbethoxy-5-carbomethoxy-6-methyl-5-(m-nitro-phenyl)-1,4-dihydropyridin erhalten.

NMR (δ CDCl₃): 7,9–7,2 (m, 9H); 6,5 (s, 1H); 5,2 (t + s, 2H); 2,8–1,9 (m, 4H); 2,3 (s, 3H); 1,2 (t, 3H).

Unter den oben beschriebenen Bedingungen, jedoch unter Verwendung der Brompropyl-derivate von Beispiel 9, werden die folgenden Verbindungen sowohl als reine Diastereoisomere als auch als deren Gemische erhalten:

2-(3-Phenyl-3-azidopropyl)-3-carbethoxy-5-cyan-6-methyl-4-(m-nitro-phenyl)-1,4-dihydropyridin;
2-(3-Phenyl-3-azidopropyl)-3-carbethoxy-5-nitro-6-methyl-4-(m-nitro-phenyl)-1,4-dihydropyridin;
2-(3-Phenyl-3-azido-propyl)-3-carbethoxy-5-carbomethoxy-6-methyl-4-(m-chlor-phenyl)-1,4-dihydropyridin;
2-(3-Phenyl-3-azidopropyl)-3-carbethoxy-5-carbomethoxy-6-methyl-4-(m-methyl-thiophenyl)-1,4-dihydropyridin.

Werden unter den oben beschriebenen Bedingungen an Stelle des Natriumazids Natriumthiomethoxid, Natriumthiophenoxid und Kaliumthioacetat eingesetzt, so werden die folgenden Verbindungen erhalten:

2-(3-Phenyl-3-phenylthiopropyl)-3,5-dicarbomethoxy-4-(m-nitro-phenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin,
2-(3-Phenyl-3-methylthiopropyl)-3-carbomethoxy-5-carbomethoxy-4-(m-chlor-phenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin,
2-(3-Phenyl-3-acetylthiopropyl)-3,5-dicarbomethoxy-(m-trifluor-methyl-phenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin.

Beispiel 11

0,2 ml Triethylphosphit werden zu einer Lösung von 0,5 g des Gemisches der Diastereoisomeren von 2-(3-Phenyl-3-azidopropyl)-3-carbomethoxy-5-carbomethoxy-6-methyl-4-(m-nitro-phenyl)-1,4-dihydropyridin in 5 ml wasserfreiem Benzen gegeben und das Gemisch bei 25°C 24 Stunden unter Inertgasatmosphäre gerührt. Danach wird 1 ml mit HCl gesättigter Ethanol hinzugefügt und bei Zimmertemperatur weitere 24 Stunden gerührt. Anschließend wird das Gemisch in Wasser-Eis-Mischung gegossen, die wässrige Phase wird mit 5%iger, wässriger NaHCO₃-Lösung alkalisch gemacht und mit 3mal 50 ml Diethylether extrahiert. Die Phasen werden getrennt, die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und abfiltriert. Es werden so 300 mg 2-(3-Phenyl-3-aminopropyl)-3-carbomethoxy-6-methyl-4-(m-nitro-phenyl)-1,4-dihydropyridin als Diastereoisomeregemisch in Form eines amorphen Feststoffes erhalten.

NMR (δ CDCl₃): 7,9 = 7,2 (m, 10H); 6,4 (m, 2H); 5,1 (s, 1H); 4,8 (m, 1H); 4,1 (q, 2H); 3,6 (s, 3H); 2,9–1,9 (m, 4H); 2,3 (s, 3H); 1,2 (t, 3H).

Beispiel 12

120 ml Wasser werden zu einer Suspension von 30 g Natriumborhydrid in 120 ml Toluol, 2,27 g Hexadecyltributylphosphoniumbromid und 15 g des weniger polaren Diastereoisomeren von 2-(2-Phenyl-3-azidopropyl)-3-carbomethoxy-5-carbomethoxy-6-methyl-4-(m-nitro-phenyl)-1,4-dihydropyridin gegeben. Das Gemisch wird 24 Stunden bei 70°C gerührt, dann auf Zimmertemperatur abgekühlt, in 200 ml Wasser gegossen, mit 200 ml Essigsäureethylester extrahiert, mit Wasser gewaschen, bis ein pH-Wert von 7 erreicht ist, getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Das rohe Öl (15 g) wird durch Chromatographie gereinigt (450 g Kieselgel, Elutionsmittel, Essigsäureethylester), wodurch 7,69 g des weniger polaren Diastereoisomeren von 2-(3-Phenyl-3-aminopropyl)-3-carbomethoxy-5-carbomethoxy-6-methyl-4-(m-nitro-phenyl)-1,4-dihydropyridin als glasartiger Schaum erhalten werden. Dieser wird in 35 ml Essigsäureethylester gelöst, und dazu werden 1,87 g Maleinsäure hinzugegeben, wodurch 8,2 g des Maleates erhalten werden: C₂₆H₂₈O₆N₃ · C₄H₄O₄ (leuchtend gelbe Kristalle), F = 149–152°C.

Unter Verwendung der gleichen Bedingungen wie in den Beispielen 11 und 12 werden die folgenden Verbindungen als Gemische der Diastereoisomeren erhalten:

- 2-(3-Phenyl-3-aminopropyl)-3-carbomethoxy-5-carbomethoxy-6-methyl-4-(m-methyl-thiophenyl)-1,4-dihydropyridin;
- 2-(3-Phenyl-3-aminopropyl)-3-carbomethoxy-5-carbomethoxy-6-methyl-4-(m-chlorphenyl)-1,4-dihydropyridin;
- 2-(3-Phenyl-3-aminopropyl)-3-carbomethoxy-5-carbomethoxy-6-methyl-4-(m-trifluormethyl-phenyl)-1,4-dihydropyridin;
- 2-(3-Pyrid-3-yl)-3-aminopropyl)-3,5-dicarbomethoxy-6-methyl-4-(m-methyl-thiophenyl)-1,4-dihydropyridin;
- 2-[3-(4-Methoxyphenyl)-3-aminopropyl]-3,5-dicarbomethoxy-6-methyl-4-(m-methyl-thiophenyl)-1,4-dihydropyridin;
- 2-[3-(4-nitrophenyl)-3-aminopropyl]-3,5-dicarbomethoxy-6-methyl-4-(m-methyl-thiophenyl)-1,4-dihydropyridin;
- 2-[3-(3-Thienyl)-3-aminopropyl]-3,5-dicarbomethoxy-6-methyl-4-(m-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin.

Beispiel 13

0,48 ml Triethylphosphit werden unter Inertgasatmosphäre zu 14 ml einer Benzol-Lösung von 1,4 g des weniger polaren Diastereoisomeren von 3-Carbomethoxy-5-carbomethoxy-6-methyl-4-(m-nitrophenyl)-2-(3-azidopropyl)-1,4-dihydropyridin gegeben und anschließend 3 Stunden am Rückfluß gekocht. Danach wird das Gemisch auf Zimmertemperatur abgekühlt und im Vakuum eingedampft. Das rohe Öl kristallisiert aus 15 ml Diisopropylether und ergibt 0,95 g des weniger polaren Diastereoisomeren von 3-Carbomethoxy-5-carbomethoxy-6-methyl-4-(m-nitrophenyl)-2-(3-phenyl-3-dithoxyphosphorylamidopropyl)-1,4-dihydropyridin, F = 136–139°C als weißes Pulver. Verwendet man unter den gleichen Bedingungen

- 2-(3-Phenyl-3-azidopropyl)-3-carbomethoxy-5-carbomethoxy-4-(m-chlorphenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin,
 - 2-(3-Phenyl-3-azidopropyl)-3-carbomethoxy-5-carbomethoxy-4-(m-methylthiophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin,
 - 2-(3-Phenyl-3-azidopropyl)-3-carbomethoxy-5-carbomethoxy-6-methyl-4-(o-trifluormethyl-phenyl)-1,4-dihydropyridin,
- so werden die folgenden Verbindungen in Form der Gemische ihrer Diastereoisomeren erhalten:
- 2-(3-Phenyl-3-phosphorylamidopropyl)-3-carbomethoxy-5-carbomethoxy-6-methyl-4-(m-chlorphenyl)-1,4-dihydropyridin;
 - 2-(3-Phenyl-3-phosphorylamidopropyl)-3-carbomethoxy-5-carbomethoxy-6-methyl-4-(m-methylthiophenyl)-1,4-dihydropyridin;
 - 2-(3-Phenyl-3-phosphorylamidopropyl)-3-carbomethoxy-5-carbomethoxy-6-methyl-4-(o-trifluormethyl-phenyl)-1,4-dihydropyridin.

Beispiel 14

0,65 ml Chlorkohlensäureethylester werden zu einer Lösung von 200 mg des weniger polaren Diastereoisomeren von 2-(3-Phenyl-3-aminopropyl)-3-carbomethoxy-5-carbomethoxy-6-methyl-4-(m-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin in 2 ml wasserfreiem Toluol gegeben. Nach zwei Stunden bei Zimmertemperatur wird das Gemisch in Wasser/Eis gegossen und mit 5%iger, wässriger NaHCO₃-Lösung alkalisch gemacht. Dieses Gemisch wird mit 50 ml Diethylether extrahiert; die organische Phase wird 2mal mit je 20 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert.

Es werden 200 mg des weniger polaren Diastereoisomeren von 2-[3-Phenyl-3-(N-ethoxycarbonylamino)propyl]-3-carbomethoxy-5-carbomethoxy-6-methyl-4-(m-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin als durchsichtiges Öl erhalten.

NMR (δ CDCl₃): 8,0–7,2 (m, 11H); 5,1 (s, 1H); 4,9 (m, 1H); 4,2 (q, 2H); 4,0 (q, 2H); 3,6 (s, 3H); 2,9–1,0 (m, 4H); 2,3 (s, 3H); 1,2 (t, 3H); 1,1 (t, 3H).

Unter Anwendung der oben beschriebenen Bedingungen wurden aus den folgenden Gemischen von Diastereoisomeren oder reinen Diastereoisomeren:

- 2-(3-Phenyl-3-aminopropyl)-3-carbomethoxy-5-carbomethoxy-6-methyl-4-(m-chlorphenyl)-1,4-dihydropyridin und
 - 2-(3-Phenyl-3-aminopropyl)-3-carbomethoxy-5-carbomethoxy-6-methyl-4-(o-trifluormethyl-phenyl)-1,4-dihydropyridin
- die folgenden Verbindungen erhalten:
- 2-[3-Phenyl-3-(N-ethoxycarbonylamino)propyl]-3-carbomethoxy-5-carbomethoxy-6-methyl-4-(m-chlorphenyl)-1,4-dihydropyridin und
 - 2-[3-Phenyl-3-(N-ethoxycarbonylamino)propyl]-3-carbomethoxy-5-carbomethoxy-6-methyl-4-(o-trifluormethyl-phenyl)-1,4-dihydropyridin
- und zwar sowohl als reine Diastereoisomere als auch als Gemische von Diastereoisomeren.

Beispiel 15

2,4 ml einer 35%igen Lösung von NaOH und 10 mg Tetrabutylammoniumbromid werden zu einer Lösung eines Gemisches der Diastereoisomeren von 2-(3-Phenyl-hydroxypropyl)-3-carbomethoxy-5-carbomethoxy-6-methyl-4-(m-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin (200 mg) in 2 ml Ethylchlorid gegeben. Das Gemisch wird 3 Stunden bei 40°C gerührt, danach in 20 ml Wasser und 20 ml Ethylether gegossen und die Phasen getrennt. Die organische Phase wird 2 mal mit je 50 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingedampft. Es werden 220 mg des Gemisches der Diastereoisomeren von 2-(3-Phenyl-3-ethoxypropyl)-3-carbomethoxy-5-carbomethoxy-6-methyl-4-(m-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin als durchsichtiges Öl erhalten.

NMR (δ CDCl₃): 8,0–7,0 (m, 10H); 5,1 (sb, 1H); 4,3 (t, 1H); 4,1 (q, 2H); 3,6 (s, 3H); 3,3 (q, 2H); 2,9–1,9 (m, 4H); 2,3 (s, 3H); 1,2 (t, 3H); 1,1 (t, 3H).

Unter den gleichen Bedingungen, jedoch bei Verwendung des Gemisches der Diastereoisomeren von 2-(3-Phenyl-3-hydroxypropyl)-3-carbomethoxy-5-carbomethoxy-6-methyl-4-(m-methylthiophenyl)-1,4-dihydropyridin und 2-(3-Phenyl-3-hydroxypropyl)-3-carbomethoxy-5-carbomethoxy-6-methyl-4-(m-trifluormethyl-phenyl)-1,4-dihydropyridin, werden die folgenden Gemische von Diastereoisomeren erhalten:

2-(3-Phenyl-3-ethoxypropyl)-3-carbomethoxy-5-carbomethoxy-6-methyl-4-(m-methylthiophenyl)-1,4-dihydropyridin und 2-(3-Phenyl-3-ethoxypropyl)-3-carbomethoxy-5-carbomethoxy-6-methyl-4-(m-trifluormethyl-phenyl)-1,4-dihydropyridin.

Beispiel 16

1 ml Essigsäureanhydrid wird zu einer Lösung des polaren Diastereoisomeren von 2-(3-Phenyl-3-hydroxypropyl)-3-carbomethoxy-5-carbomethoxy-6-methyl-4-(m-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin (1 g) in 2 ml wasserfreiem Pyridin gegeben. Das Gemisch wird 1 Stunde bei Zimmertemperatur gerührt, danach in 20 ml Wasser/Eis gegossen und mit 50 ml Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird mit einer 5%igen wässrigen Schwefelsäure und 5 mal mit je 40 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft, wodurch 1 g des polarsten Diastereoisomeren von 2-(3-Phenyl-3-acetoxypropyl)-3-carbomethoxy-5-carbomethoxy-6-methyl-4-(m-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin als gelber, glasartiger Schaum erhalten wird.

NMR (δ CDCl₃): 8,0–7,2 (m, 9H); 6,5 (sb, 1H); 5,5 (t, 1H); 5,2 (sb, 1H); 4,2 (q, 2H); 3,5 (s, 3H); 1,9–2,7 (m, 4H); 2,2 (s, 3H); 2,0 (s, 3H); 1,2 (t, 3H).

Unter den oben beschriebenen Bedingungen, jedoch unter Verwendung von 2-(3-Hydroxypropyl)- und 2-(3-Aminopropyl)-1,4-dihydropyridinen, werden die folgenden 6-methyl-1,4-dihydropyridine hergestellt:

2-(3-Acetoxy-3-phenylpropyl)-3,5-dicarbomethoxy-4-(m-methylthiophenyl);
 2-(2-Acetoxy-3-phenylpropyl)-3,5-dicarbomethoxy-4-(2-fluor-5-methylthiophenyl);
 2-(3-Acetoxy-3-phenylpropyl)-3-carbomethoxy-5-carbomethoxy-4-(p-fluorphenyl);
 2-(3-Acetoxy-3-phenylpropyl)-3-carbomethoxy-5-cyan-4-(m-nitrophenyl);
 2-(3-Acetoxy-3-phenylpropyl)-3,5-dicarbomethoxy-4-(m-methylsulfanylphenyl);
 2-(3-Acetoxy-3-phenylpropyl)-3,5-dicarbomethoxy-4-(2-nitro-5-methylthiophenyl);
 2-(3-Acetoxy-3-(pyrid-3-yl)propyl)-3,5-dicarbomethoxy-4-(m-methylthiophenyl);
 2-(3-Acetoxy-3-(4-nitrophenyl)propyl)-3,5-dicarbomethoxy-4-(m-methylthiophenyl);
 2-(3-Acetoxy-3-(2-thienyl)propyl)-3-carbomethoxy-5-carbomethoxy-4-(m-nitrophenyl);
 2-(3-Acetoxy-3-(4-bromphenyl)propyl)-3-carbomethoxy-4-(m-nitrophenyl);
 2-(3-Acetamido-3-phenylpropyl)-3-carbomethoxy-5-carbomethoxy-4-(m-nitrophenyl);
 2-(3-Acetamido-3-phenylpropyl)-3-carbomethoxy-5-carbomethoxy-4-(o-methylthiophenyl);
 2-(3-Acetamido-3-phenylpropyl)-3,5-dicarbomethoxy-4-(m-methylthiophenyl);
 2-(3-Acetamido-3-(2-thienyl)propyl)-3-carbomethoxy-5-carbomethoxy-4-(m-nitrophenyl);
 2-(3-Acetamido-3-(4-methoxy-phenyl)propyl)-3,5-dicarbomethoxy-4-(m-methylthiophenyl).

Beispiel 17

Eine Lösung von 2,0 g 2-(3-Hydroxy-3-phenyl)propyl-3-carbomethoxy-5-carbomethoxy-4-(m-nitrophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin, 0,85 g p-Nitrobenzoylchlorid und 0,64 g Triethylamin in 20 ml Methylenchlorid wird 24 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. Danach werden 0,3 g p-Nitrobenzoylchlorid und 0,20 ml Triethylamin hinzugefügt und weitere 72 Stunden gerührt. Schließlich wird das Gemisch im Vakuum eingeeengt und mit 50 ml Ethylether verdünnt. Das organische Gemisch wird 3 mal je 10 ml Wasser, 2 mal mit je 5 ml 1 N NaOH 5 mal 10 ml Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum konzentriert, wodurch 2,15 g 2-3-[(p-Nitrobenzoyloxy)-3-phenyl]-3-carbomethoxy-5-carbomethoxy-4-(m-nitrophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin als glasartiger Feststoff, F = 75–90°C, erhalten werden.

Auf die gleiche Art und Weise, jedoch unter Verwendung von Benzoylchlorid und Pivaloylchlorid an Stelle des p-Nitrobenzoylchlorids wurden die folgenden Derivate hergestellt:

2-(3-t-Butylcarbonyloxy-3-phenyl)propyl-3-carbomethoxy-5-carbomethoxy-4-(m-nitrophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin und 2-(3-Benzoyloxy-3-phenylpropyl)-3-carbomethoxy-5-carbomethoxy-4-(m-nitrophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin.

Beispiel 18

Eine Lösung von 100 mg der Diastereoisomeren von 2-(3-Hydroxyphenyl)propyl-3-carbomethoxy-5-carbomethoxy-4-(m-nitrophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin in 2 ml Ameisensäure wird 24 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt, danach mit 10 ml Wasser verdünnt und mit 15 ml Ethylether extrahiert. Die organische Phase wird 3 mal mit je 5 ml einer 5%igen, wässrigen NaHCO₃-Lösung und 3 mal mit je 5 ml Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum aufkonzentriert, wodurch das Gemisch der Diastereoisomeren von 2-(3-Formyloxy-3-phenylpropyl)-3-carbomethoxy-5-carbomethoxy-4-(m-nitrophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin erhalten wird, das identisch mit der Verbindung ist, die in Beispiel 1 hergestellt wurde.

Beispiel 19

Eine Lösung von 1 g des Gemisches der Diastereoisomeren von 2-(3-Phenyl-3-brompropyl)-3-carbomethoxy-5-carbomethoxy-6-methyl-4-(m-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin in 10 ml wasserfreiem THF wird bei Zimmertemperatur unter Stickstoff zu einer

Suspension von 120 mg LiAlH_4 -Pulver in 2 ml wasserfreiem THF gegeben. Das Gemisch wird 6 Stunden am Rückfluß gekocht, danach auf 0°C abgekühlt und unter heftigem Rühren in 100 ml Wasser/Eis gegossen, mit 1 N HCl auf einen pH-Wert von 3–4 angesäuert und 2mal mit je 50 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden bis zur Neutralität mit wäßriger, 5%iger NaHCO_3 -Lösung und 3mal mit 50 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgedampft. Es werden 0,85 g eines gelben Öles erhalten, das durch Säulenchromatographie an 50 g Kieselgel mit Isopropylether:Hexan 3:7 als Elutionsmittel gereinigt wird, wodurch 0,22 g 2-(3-Phenylpropyl)-3-carbethoxy-5-carbomethoxy-6-methyl-4-(m-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin als gelbes Öl erhalten wird, das aus Isopropylether spontan kristallisiert, aus Ethanol umkristallisiert wird und einen F von 125–127°C hat.

Unter den gleichen Bedingungen, jedoch unter Verwendung der Bromderivate wie z. B.

2-(3-Phenyl-3-brompropyl)-3-carbethoxy-5-carbomethoxy-6-methyl-4-(m-chlorphenyl)-1,4-dihydropyridin,
2-(3-Phenyl-3-brompropyl)-3-carbethoxy-5-carbomethoxy-6-methyl-4-(o-trifluormethyl-phenyl)-1,4-dihydropyridin,
2-(3-Phenyl-3-brompropyl)-3-carbethoxy-5-carb-isopropoxy-6-methyl-4-(m-methylthiophenyl)-1,4-dihydropyridin
werden die folgenden Verbindungen erhalten:

2-(3-Phenylpropyl)-3-carbethoxy-5-carbomethoxy-6-methyl-4-(m-chlorphenyl)-1,4-dihydropyridin,
2-(3-Phenylpropyl)-3-carbethoxy-5-carbomethoxy-6-methyl-4-(o-trifluormethyl-phenyl)-1,4-dihydropyridin,
2-(3-Phenylpropyl)-3-carbethoxy-5-carb-isopropoxy-6-methyl-4-(m-methylthiophenyl)-1,4-dihydropyridin.

Beispiel 20

Eine Lösung von 15 ml Formylessigsäureanhydrid, die durch einstündiges Erhitzen eines Gemisches aus 5 ml Ameisensäure und 10 ml Essigsäureanhydrid auf 60°C hergestellt wurde, wird in eine Lösung von 3,5 g 2-(3-Amino-3-phenylpropyl)-3-carbethoxy-5-carbomethoxy-4-(m-nitrophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin in 35 ml wasserfreiem 1,2-Dimethoxyethan unter Stickstoff bei 0°C getropft. Das Gemisch wird 4 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt, danach in 250 ml Wasser/Eis gegossen und 3mal mit je 50 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird 3mal mit je 30 ml einer gesättigten, wäßrigen NaHCO_3 -Lösung und 3mal mit je 30 ml Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird durch Chromatographie an 90 g Kieselgel mit Hexan:Essigsäureethylester 50:50 als Elutionsmittel gereinigt und ergibt 2,8 g 2-(3-Phenyl-3-formylaminopropyl)-3-carbethoxy-5-carbomethoxy-4-(m-nitrophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin in Form des Gemisches der Diastereoisomeren als gelber Schaum.

NMR (δ CDCl_3): 8,20–6,70 (m, 12H); 5,10 (m, 2H); 4,1 (q, 2H); 3,6 (s, 3H); 2,8–1,9 (m, 4H); 2,3 (s, 3H); 1,2 (t, 3H).

Auf die gleiche Art und Weise wurden die folgenden Verbindungen hergestellt.

2-(3-Phenyl-3-formylaminopropyl)-3-carbethoxy-5-carbomethoxy-4-(m-chlorphenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin,
2-(3-Phenyl-3-formylaminopropyl)-3-carbethoxy-5-carbomethoxy-4-(m-methylthiophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin.

Beispiel 21

In einem Polyethylenkolben wird ein Gemisch aus 1 g trans-2(2-Phenylcyclopropyl)-3-carbethoxy-5-carbomethoxy-4-(m-nitrophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin und 0,4 g KF, die in 10 ml des HF/Pyridin-Komplexes suspendiert sind, 2 Stunden unter Stickstoff bei 0°C und anschließend 24 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. Schließlich wird dieses Gemisch in 80 ml einer gesättigten, wäßrigen KF-Lösung gegossen und mit Ethylether extrahiert. Die organische Phase wird mit einer gesättigten NaHCO_3 -Lösung 3mal gewaschen (je 50 ml), danach 3mal mit je 30 ml Wasser, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird durch Chromatographie an 70 g Kieselgel, wobei mit Isopropylether:Hexan 90:10 eluiert wird, gereinigt. Auf diese Art und Weise werden 0,2 g 2-(3-Fluor-phenylpropyl)-3-carbethoxy-5-carbomethoxy-4-(m-nitrophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin als Gemisch der Diastereoisomeren als amorpher Feststoff erhalten.

NMR (δ CDCl_3): 8,10–7,00 (m, 9H); 6,10 (sb, 1H); 5,00 (s, 1H); 4,90 (m, 1H); 4,10–3,80 (q, 2H); 3,70 (s, 3H); 3,0–2,2 (m, 4H); 2,20 (s, 3H); 1,2–1,10 (t, 3H).

Unter den gleichen Bedingungen, wie sie in Beispiel 21 beschrieben worden sind, jedoch unter Verwendung des polareren Diastereoisomeren von trans-2-(Phenylcyclopropyl)-3-carbethoxy-5-carbomethoxy-4-(m-nitrophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin, wurde das weniger polare Diastereoisomere von 2-(3-Fluor-3-phenylpropyl)-3-carbethoxy-5-carbomethoxy-4-(m-nitrophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin erhalten; und wenn das weniger polare Diastereoisomere von trans-2-(2-Phenylcyclopropyl)-3-carbethoxy-5-carbomethoxy-4-(m-nitrophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin verwendet wird, wird das polarere Diastereoisomere von 2-(3-Fluor-3-phenylpropyl)-3-carbethoxy-5-carbomethoxy-4-(m-nitrophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin erhalten.

Unter den gleichen Bedingungen wie in Beispiel 21 wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

2-(3-Fluor-3-phenylpropyl)-3-carbethoxy-5-carbomethoxy-4-(m-methylthiophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin,
2-(3-Fluor-3-phenylpropyl)-3-carbethoxy-5-carbomethoxy-4-(m-chlorphenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin,
2-(3-Fluor-3-phenylpropyl)-3,5-dicarbethoxy-4-(m-nitrophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin.

Beispiel 22

Eine Lösung von 1 g des Gemisches der Diastereoisomeren von 2-(3-Brom-3-phenylpropyl)-3-carbethoxy-5-carbomethoxy-6-methyl-4-(m-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin in 10 ml wasserfreiem THF wird zu 0,5 g wasserfreiem Tetrabutylammoniumfluorid in wasserfreiem THF gegeben und 5 Stunden gerührt. Danach wird das Gemisch in 50 ml Wasser gegossen und 2mal mit je 20 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird anschließend mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und zur Trockne eingedampft, wodurch 0,9 g eines Rohproduktes als gelbes Öl erhalten werden, das durch Chromatographie an 30 g Kieselgel mit Diisopropylether:Hexan 90:10 als Elutionsmittel gereinigt wird, wodurch 0,08 g des Gemisches der Diastereoisomeren von 2-(3-Phenyl-3-fluorpropyl)-3-carbethoxy-5-carbomethoxy-6-methyl-4-(m-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin als gelber Schaum erhalten werden. Diese Verbindung ist identisch mit der Probe, die in Beispiel 21 erhalten wurde.