



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 242 804 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 / 286 946 0
(31) 700,439
808,401

(22) 10.02.86
(32) 11.02.85
12.12.85

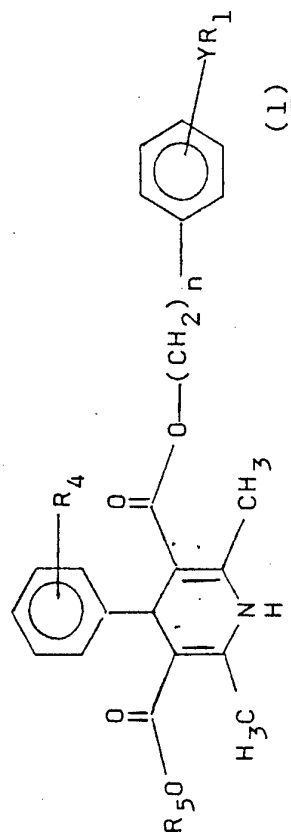
(44) 11.02.87
(33) US

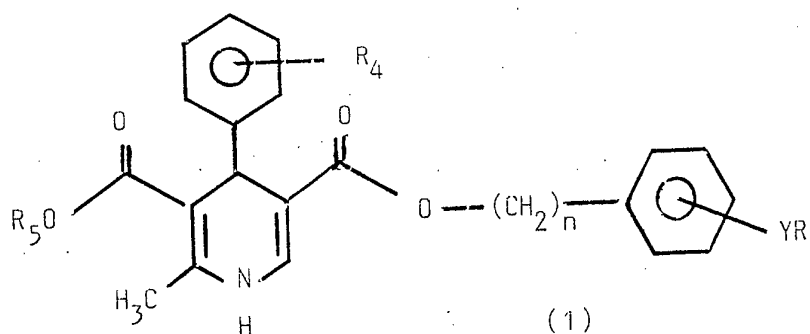
(71) siehe (73)
(72) Clark, Robin D.; Povzhnikov, Moysey M., US
(73) Syntex (USA) INC., Palo Alto, US

(54) Verfahren zur Herstellung von Dihydropyridinderivaten

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Dihydropyridinderivaten, die sich zur Behandlung von Stauungsinsuffizienz des Herzens, Hochdruck oder Angina eignen. Dabei handelt es sich um Verbindungen der Formel oder um pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze davon, worin n eine ganze Zahl von 0 bis 8 ist; Y -O-, -NH-, -NR₂-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- oder eine Bindung bedeutet; R₁ und R₂ jeweils unabhängig voneinander A₁, A₂, A₃ oder A₄ bedeuten, wobei A₁ -(CH₂)_m(CHOH)_pCH₂OH bedeutet; A₂ -(CH₂)_qCH₃[(CH₂)_sOH]_r bedeutet; A₃ -(CH₂)_qCH₃[(CH₂)_pCOOR₃]_r bedeutet; und A₄ -(CH₂)_mCOOR₃ bedeutet; wobei m eine ganze Zahl von 1 bis 8 ist; p eine ganze Zahl von 0 bis 4 ist; q eine ganze Zahl von 0 bis 8 ist; r 2 oder 3 ist; s eine ganze Zahl von 1 bis 4 ist; und R₃ H oder Alkyl mit 1 bis 18 Kohlenstoffatomen bedeutet; R₄ -NO₂, -CF₃ oder Halogen bedeutet; und R₅ nieder-Alkyl oder -CH₂CH₂OCH₃ bedeutet.

Formel



Erfindungsanspruch:**1. Verfahren zur Herstellung von Dihydropyridinderivaten der Formel**

oder von pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalzen davon, worin n — eine ganze Zahl von 0 bis 8 ist, Y—O—, —Nn—, —NR₂—, —S—, —S(O)—, —S(O)₂— oder eine Bindung bedeutet,

R₁ und R₂ jeweils unabhängig voneinander A₁, A₂, A₃ oder A₄ bedeuten, wobei

A₁ — (CH₂)_m (CHOH)_p CH₂OH bedeutet;

A₂ — (CH₂)_q CH(3-r) [(CH₂)_s OH], bedeutet;

A₃ — (CH₂)_q CH(3-r) [(CH₂)_p COOR_{3,r}] bedeutet; und

A₄ — (CH₂)_m COOR₃ bedeutet; wobei

m eine ganze Zahl von 1 bis 8 ist;

p eine ganze Zahl von 0 bis 4 ist;

q eine ganze Zahl von 0 bis 8 ist;

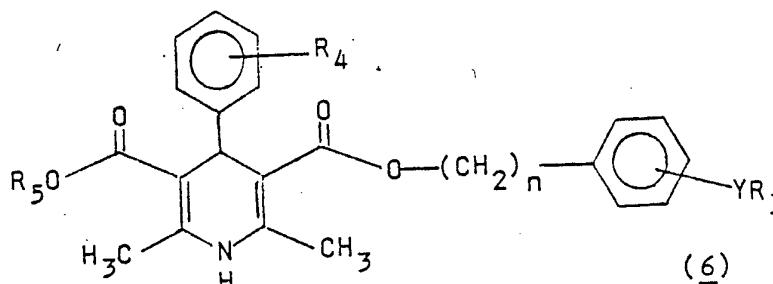
r 2 oder 3 ist;

s eine ganze Zahl von 1 bis 4 ist; und R₃H oder Alkyl mit 1 bis 18 Kohlenstoffatomen bedeutet;

R₄ —NO₂, —CF₃ oder Halogen bedeutet; und

R₅ nieder-Alkyl oder —CH₂CH₂OCH₃ bedeutet, gekennzeichnet dadurch, daß man

(a) von einer Verbindung der Formel



oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz davon, worin n eine ganze Zahl mit einem Wert von 0 bis 8 ist, Y —O—, —NH—, —NR₂—, —S—, —S(O)—, —S(O)₂— oder eine Bindung bedeutet;

R₁ und R₂ jeweils unabhängig voneinander A₁, A₂, A₃ oder A₄ bedeuten, wobei

A₁ — (CH₂)_m (CHOG₁)_p CH₂OG₂ bedeutet;

A₂ — (CH₂)_q CH(3-r) [(CH₂)_s OG₁]_r bedeutet;

A₃ — (CH₂)_q CH(3-r) [(CH₂)_p COOR_{3,r}]_r bedeutet; und

A₄ — (CH₂)_m COOR₃ bedeutet; wobei

m eine ganze Zahl von 1 bis 8 ist;

p eine ganze Zahl von 0 bis 4 ist;

q eine ganze Zahl von 0 bis 8 ist;

r 2 oder 3 ist;

s eine ganze Zahl von 1 bis 4 ist;

R₃ H oder Alkyl mit 1 bis 18 Kohlenstoffatomen bedeutet; und

G₁ und G₂ jeweils —H oder —CH₂C₆H₅ bedeuten oder G₁ und ein benachbartes G₁ zusammen einen Rest der Formel —C(R_a)(R_b)— oder G₁ und G₂ zusammen einen Rest der Formel —C(R_a)(R_b)— bilden, wobei R_a und R_b unabhängig voneinander nieder-Alkyl bedeuten, wobei mindestens einer der Reste G₁ und G₂ nicht-H bedeutet;

R₄ —NO₂, —CF₃ oder Halogen bedeutet; und

R₅ nieder-Alkyl oder —CH₂CH₂OCH₃ bedeutet;

die Schutzgruppen entfernt;

(b) anschließend ggf. eine Verbindung der Formel 1, in der Y die Bedeutung —NH— hat unter Bildung einer Verbindung der Formel 1, in der Y die Bedeutung —NR₂— hat, alkyliert;

- (c) anschließend ggf. eine Verbindung der Formel 1, in der Y die Bedeutung –S– oder –S(O)– hat, unter Bildung einer Verbindung der Formel 1, in der Y die Bedeutung –S(O)– oder –S(O)₂– hat, oxidiert;
- (d) anschließend ggf. eine Verbindung der Formel 1, in der R₁ die Bedeutung A₁ oder A₂ hat, unter Bildung einer Verbindung der Formel 1, in der R₁ die Bedeutung A₃ oder A₄ hat, oxidiert und anschließend ggf. die erhaltene Verbindung verestert;
- (e) anschließend ggf. eine Verbindung der Formel 1 in ein pharmazeutisch verträgliches Salz überführt;
- (f) anschließend ggf. ein pharmazeutisch verträgliches Salz einer Verbindung der Formel 1 in eine freie Verbindung der Formel 1 überführt;
- (g) anschließend ggf. eine Verbindung der Formel 1 in einen Ester einer Verbindung der Formel 1 überführt; und
- (h) anschließend ggf. einen Ester einer Verbindung der Formel 1 in eine freie Verbindung der Formel 1 überführt.
2. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß R₄ die Bedeutung meta-Nitro, R₅ die Bedeutung Methyl, Y die Bedeutung para-O-, R₁ die Bedeutung A₁ hat und m den Wert 1, p den Wert 1 und n den Wert 2 hat, d. h. zur Herstellung von 2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-(2-[4-(2,3-dihydroxypropoxy)-phenyl]-äthoxycarbonyl)-1,4-dihydropyridin.
 3. Verfahren nach Punkt 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß man racemisches 2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-(2-[4-(2,3-dihydroxypropoxy)-phenyl]-äthoxycarbonyl)-1,4-dihydropyridin herstellt.
 4. Verfahren nach Punkt 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß man (b+)-2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-(2-[4-(2,3-dihydroxypropoxy)-phenyl]-äthoxycarbonyl)-1,4-dihydropyridin herstellt.
 5. Verfahren nach Punkt 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß man (b-)-2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-(2-[4-(2,3-dihydroxypropoxy)-phenyl]-äthoxycarbonyl)-1,4-dihydropyridin herstellt.
 6. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß n den Wert 1 hat, d. h. zur Herstellung der Verbindung 2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-[4-(2,3-dihydroxypropoxy)-phenyl]-methoxycarbonyl-1,4-dihydropyridin.
 7. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß n den Wert 3 hat, d. h. zur Herstellung der Verbindung 2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-(3-[4-(2,3-dihydroxypropoxy)-phenyl]-propoxycarbonyl)-1,4-dihydropyridin.
 8. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß n den Wert 2 hat, Y die Bedeutung para-O- und R₁ die Bedeutung A₂ hat.
 9. Verfahren nach Punkt 8, **gekennzeichnet dadurch**, daß q den Wert 1, r den Wert 2 und s den Wert 1 hat, d. h. zur Herstellung der Verbindung 2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-(2-[4-(1,3-dihydroxyprop-2-oxo)-phenyl]-äthoxycarbonyl)-1,4-dihydropyridin.
 10. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß n den Wert 2 hat, Y die Bedeutung para-NH und R₁ die Bedeutung A₁ hat.
 11. Verfahren nach Punkt 8, **gekennzeichnet dadurch**, daß m den Wert 2 und p den Wert 0 hat, d. h. zur Herstellung der Verbindung 2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-(2-[4-(2-hydroxyäthylamino)-phenyl]-äthoxycarbonyl)-1,4-dihydropyridin-hydrochlorid.
 12. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß n den Wert 2 hat, Y die Bedeutung para-NR₂ und R₁ und R₂ die Bedeutung A₁ hat.
 13. Verfahren nach Punkt 12, **gekennzeichnet dadurch**, daß n den Wert 2 und p den Wert 0 hat, d. h. zur Herstellung der Verbindung 2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-(2-[4-N,N-(2-hydroxyäthyl)-aminophenyl]-äthoxycarbonyl)-1,4-dihydropyridin-hydrochlorid.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Anwendung der vorliegenden Erfindung erfolgt im Bereich der Arzneimittel, insbesondere auf dem Gebiet der blutdrucksenkenden Arzneimittel.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Es sind bestimmte 4-Phenyl-1,4-dihydropyridinderivate bekannt; vgl. beispielsweise US-A-3485847 und 4044 141.

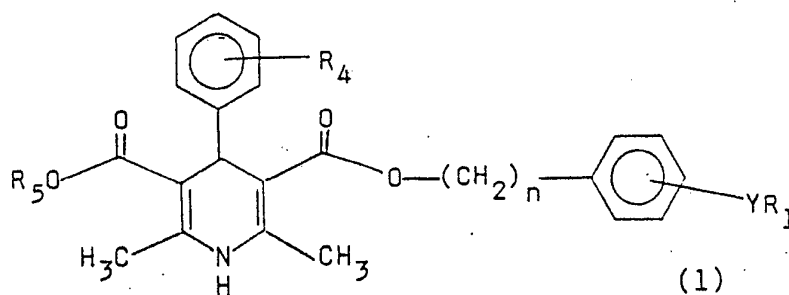
Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist es, ein Verfahren zur Herstellung von neuen Dihydropyridinderivaten mit wertvollen blutdrucksenkenden Eigenschaften bereitzustellen.

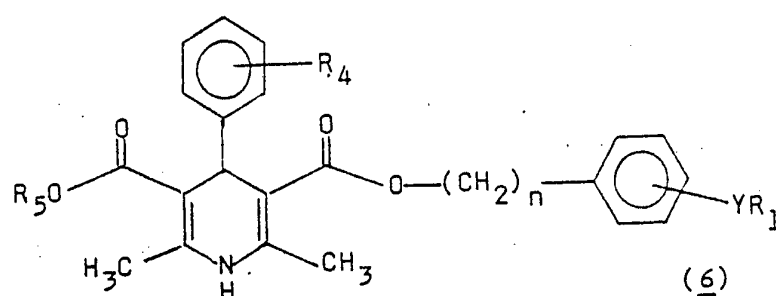
Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Herstellung von Dihydropyridinderivaten bereitzustellen, die wertvolle blutdrucksenkende Eigenschaften besitzen und sich zur Behandlung von Hochdruck, Stauungsinsuffizienz des Herzens, Angina oder anderen kardiovaskulären Erkrankungen, die einer Behandlung mit Calciumblockern zugänglich sind, wie Migräne oder vasospastische Störungen, eignen.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel

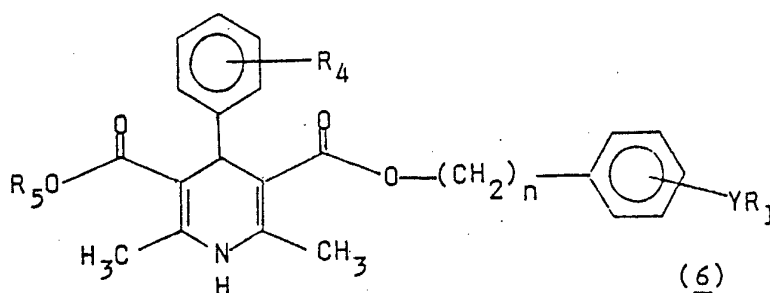


oder von pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalzen davon, worin
 n eine ganze Zahl mit einem Wert von 0 bis 8 ist;
 Y -O-, -NH-, -NR₂-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- oder eine Bindung bedeutet;
 R₁ und R₂ jeweils unabhängig voneinander A₁, A₂, A₃ oder A₄ bedeuten, wobei
 A₁ -(CH₂)_m(CHOH)_pCH₂OH bedeutet,
 A₂ -(CH₂)_qCH_(3-r)[(CH₂)_sOH]_r bedeutet;
 A₃ -(CH₂)_qCH_(3-r)[(CH₂)_pCOOR₃]_r bedeutet; und
 A₄ -(CH₂)_mCOOR₃ bedeutet; wobei
 m eine ganze Zahl von 1 bis 8 ist;
 p eine ganze Zahl von 0 bis 4 ist;
 q eine ganze Zahl von 0 bis 8 ist;
 r 2 oder 3 ist;
 s eine ganze Zahl von 1 bis 4 ist
 R₃ H oder Alkyl mit 1 bis 18 Kohlenstoffatomen bedeutet;
 R₄ -NO₂, -CF₃ oder Halogen bedeutet; und
 R₅ nieder-Alkyl oder -CH₂CH₂OCH₃ bedeutet, **gekennzeichnet dadurch**, daß man
 (a) von einer Verbindung der Formel



oder einem pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalz davon, worin
 n eine ganze Zahl von 0 bis 8 ist;
 Y -O-, -NH-, -NR₂-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- oder eine Bindung bedeutet;
 R₁ und R₂ jeweils unabhängig voneinander A₁, A₂, A₃ oder A₄ bedeuten, wobei
 A₁ -(CH₂)_m(CHOH)_pCH₂OG₂ bedeutet;
 A₂ -(CH₂)_qCH_(3-r)[(CH₂)_sOG₁]_r bedeutet;
 A₃ -(CH₂)_qCH_(3-r)[(CH₂)_pCOOR₃]_r bedeutet; und
 A₄ -(CH₂)_mCOOR₃ bedeutet; wobei
 m eine ganze Zahl von 1 bis 8 ist;
 p eine ganze Zahl von 0 bis 4 ist;
 q eine ganze Zahl von 0 bis 8 ist;
 r 2 oder 3 ist;
 s eine ganze Zahl von 1 bis 4 ist;
 R₃ H oder Alkyl mit 1 bis 18 Kohlenstoffatomen ist; und G₁ und G₂ jeweils -H oder -CH₂C₆H₅ bedeuten oder G₁ und ein benachbartes G₂ zusammen -C(R_a)(R_b)- bilden oder G₁ und G₂ zusammen -C(R_a)(R_b)- bilden, wobei R_a und R_b unabhängig voneinander nieder-Alkyl bedeuten und wobei mindestens einer der Reste G₁ oder G₂ nicht -H bedeutet;
 R₄ -NO₂, -CF₃ oder Halogen bedeutet;
 R₅ nieder-Alkyl oder -CH₂CH₂OCH₃ bedeutet;
 die Schutzgruppen entfernt;
 (b) anschließend ggf. eine Verbindung der Formel 1, in der Y die Bedeutung -NH- hat unter Bildung einer Verbindung der Formel 1, in der Y die Bedeutung -NR₂- hat, alkyliert;
 (c) anschließend ggf. eine Verbindung der Formel 1, in der Y die Bedeutung -S- oder -S(O)- hat, unter Bildung einer Verbindung der Formel 1, in der Y die Bedeutung -S(O)- oder -S(O)₂- hat, oxidiert;
 (d) anschließend ggf. eine Verbindung der Formel 1, in der R₁ die Bedeutung A oder A₂ hat, unter Bildung einer Verbindung der Formel 1, in der R₁ die Bedeutung A₃ oder A₄ hat, oxidiert und anschließend ggf. die erhaltene Verbindung verestert;
 (e) anschließend ggf. eine Verbindung der Formel 1 in ein pharmazeutisch verträgliches Salz überführt;
 (f) anschließend ggf. ein pharmazeutisch verträgliches Salz einer Verbindung der Formel 1 überführt;
 (g) anschließend ggf. eine Verbindung der Formel 1 in einen Ester einer Verbindung der Formel 1 überführt;
 und

(h) anschließend ggf. einen Ester einer Verbindung der Formel 1 in eine freie Verbindung der Formel 1 überführt.
Ferner betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel



oder von pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalzen davon,
worin

n eine ganze Zahl mit einem Wert von 0 bis 8 ist;

Y -O-, -NH-, -NR₂-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- oder eine Bindung bedeutet;

R₁ und R₂ jeweils unabhängig voneinander A₁, A₂, A₃ oder A₄ bedeuten, wobei

A₁ -(CH₂)_m(CHO)_pCH₂OG₂ bedeutet;

A₂ -(CH₂)_qCH_(3-p)[(CH₂)_sOG₁]_r bedeutet; und

A₃ -(CH₂)_qCH_(3-p)[(CH₂)_pCOOR₃]_r bedeutet und

A₄ -(CH₂)_mCOOR₃ bedeutet; wobei

m eine ganze Zahl von 1 bis 8 ist;

p eine ganze Zahl von 0 bis 4 ist;

q eine ganze Zahl von 0 bis 8 ist;

r 2 oder 3 ist;

s eine ganze Zahl mit einem Wert von 1 bis 4 ist;

R₃ H oder Alkyl mit 1 bis 18 Kohlenstoffatomen bedeutet;

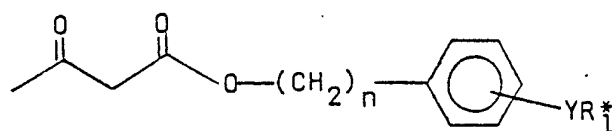
und

G₁ und G₂ jeweils -H oder -CH₂C₆H₅ bedeuten oder G₁ und ein benachbartes G₂ zusammen einen Rest der Formel -C(R_a)(R_b)- oder G₁ und G₂ zusammen einen Rest der Formel -C(R_a)(R_b)- bilden, wobei R_a und R_b unabhängig voneinander nieder-Alkyl bedeuten, wobei mindestens einer der Reste G₁ oder G₂ nicht -H ist;

R₄ -NO₂, -CF₃ oder Halogen bedeutet;

R₅ nieder-Alkyl oder -CH₂CH₂OCH₃ bedeutet, gekennzeichnet dadurch, daß man

(a) eine Verbindung der Formel



in der Y -O-, -NH-, -NR₂-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- oder eine Bindung bedeutet;

R₁ A₁, A₂, A₃ oder A₄ bedeutet, wobei

A₁ -(CH₂)_m(CHOH)_pCH₂OH bedeutet;

A₂ -(CH₂)_qCH_(3-p)[(CH₂)_sOH]_r bedeutet;

A₃ -(CH₂)_qCH_(3-p)[(CH₂)_pCOOR₃]_r bedeutet; und

A₄ -(CH₂)_mCOOR₃ bedeutet; wobei

m eine ganze Zahl von 1 bis 8 ist;

p eine ganze Zahl von 0 bis 4 ist;

q eine ganze Zahl von 0 bis 8 ist;

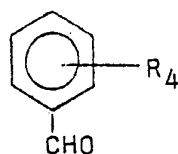
r 2 oder 3 ist;

s eine ganze Zahl von 1 bis 4 ist; und

R₃ H oder Alkyl mit 1 bis 18 Kohlenstoffatomen ist; und

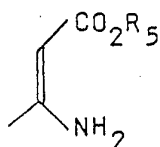
* eine Schutzgruppe darstellt;

mit einer Verbindung der Formel



in der R₄ -NO₂, -CF₃ oder Halogen bedeutet;

und einer Verbindung der Formel



in der R_5 nieder-Alkyl oder $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ bedeutet, umgesetzt.

Definitionen

In der Beschreibung und im Erfindungsanspruch haben, sofern nichts anderes angegeben ist, die einzelnen Ausdrücke die folgenden Bedeutungen:

Der Ausdruck „nieder-Alkyl“ bedeutet geradkettige oder verzweigte, einwertige Substituenten, die nur aus Kohlenstoff und Wasserstoff bestehen, keine Mehrfachbindungen aufweisen und 1 bis 4 Kohlenstoffatome besitzen. Beispiele für niedere Alkylreste sind Methyl, Äthyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl und tert.-Butyl.

Der Ausdruck „Halogen“ bedeutet Chlor, Brom und Jod.

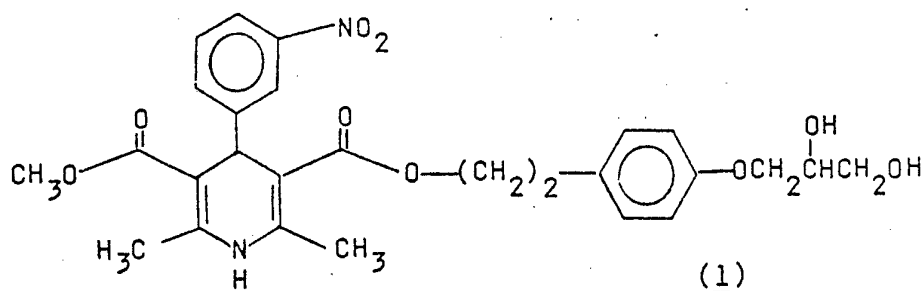
Der Ausdruck „Schutzgruppe“ bedeutet eine Gruppe, die eine vorzeitige Umsetzung von Hydroxyl- oder Carbonylgruppen während der Herstellung der Verbindungen der Erfindung verhindern soll. Beispiele für Schutzgruppen sind Benzyläther, Ketale (einschließlich acyclische Ketale und cyclische Ketale), wie Acetonide) und Ester. Schutzgruppen lassen sich idealerweise leicht anbringen und unter Bedingungen, die von den bei den Präparationen angewandten Reaktionsbedingungen abweichen, entfernen lassen. Beispielsweise sind Benzyläther unter sauren und basischen Bedingungen, die bei der Herstellung der Verbindungen der Formel 1 angewandt werden, stabil, lassen sich jedoch leicht unter Verwendung von H_2 über Pd-C entfernen. Verbindungen mit Mehrfachhydroxygruppen in 1,2- oder 1,3-Stellung lassen sich durch Kondensation mit einem Keton, z. B. Aceton, unter Bildung von cyclischen Ketalpolyäthern schützen. Beispielsweise können die 1,2-Hydroxygruppen von 1-(2,3-Dihydroxyprop-1-yloxy)-4-(2-hydroxyäthyl)-benzol durch Kondensation mit Aceton unter Bildung von 1-[(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-methoxy]-4-(2-hydroxyäthyl)-benzol schützen, wodurch man eine Umsetzung an der Hydroxyäthylgruppe ohne Beteiligung der Dihydroxypropoxygruppe ermöglicht.

Der Ausdruck „pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze“ bezieht sich auf Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen, die die gewünschte pharmakologische Aktivität besitzen und die weder in biologischer Hinsicht noch in anderer Hinsicht unerwünscht sind. Diese Salze werden mit anorganischen Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure oder Phosphorsäure, oder mit organischen Säuren, wie Essigsäure, Propionsäure, Glykolsäure, Brenztraubensäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Äpfelsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Weinsäure, Citronensäure, Benzoesäure, Zimtsäure, Mandelsäure, Methansulfonsäure, Äthansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure und dgl., gebildet.

Der Ausdruck „Behandlung“ umfaßt beliebige Behandlungen einer Krankheit bei Säugetieren, insbesondere beim Menschen, und schließt folgendes ein:

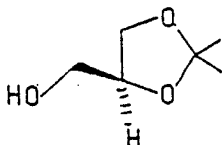
- (I) Verhinderung von Erkrankungen bei Subjekten, bei denen eine Disposition für die Erkrankung besteht, die aber bisher noch nicht diagnostiziert worden ist;
- (II) Hemmen der Erkrankung, d. h. ihre Entwicklung wird zum Stillstand gebracht; oder
- (III) Linderung der Erkrankung, d. h. es wird eine Rückbildung der Erkrankung verursacht.

Bei der hier verwendeten Nomenklatur handelt es sich im wesentlichen um eine modifizierte Form der IUPAC-Nomenklatur. Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen werden als Derivate von 1,4-Dihydropyridin bezeichnet. In sämtlichen Strukturformeln werden die Positionen der Verbindungen unter Beginn beim Pyridinstickstoff in Uhrzeigerichtung numeriert. Beispielsweise wird die folgende Verbindung als 2,5-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-(2-[4-(2,3-dihydroxypropoxy)-phenyl]-äthoxycarbonyl)-1,4-dihydropyridin bezeichnet:



Die Verbindungen der Formel 1 besitzen ein chirales Zentrum am C4 des Dihydropyridinringes und können somit in Form von optischen Isomeren vorliegen. Bestimmte Verbindungen, bei denen R_1 oder R_2 asymmetrisch ist, liegen somit als Diastereomere vor. Erfindungsgemäß kommen beliebige Isomere oder Gemische von Isomeren in Frage. Die Isomeren lassen sich nach verschiedenen Methoden, beispielsweise durch selektive Kristallisation oder Säulenchromatographie, auftrennen; vgl. T. Shibamura et al., Chem. Pharm. Bull., Bd. 28 (1980), S. 2809 bis 2812. Eine andere Möglichkeit besteht darin, die Verbindungen der Erfindung unter Verwendung von optisch aktiven Reaktanten oder durch eine Kombination von Auftrennung und chiraler Synthese herzustellen. Die Erfindung umfaßt die Herstellung sämtlicher optischer Isomere und beliebiger asymmetrischer Verbindungen der Formel 1 sowie Gemische davon. Optische Isomere der Verbindungen werden mit (+) oder (–) bezeichnet, was die Richtung angibt, in der das chirale Zentrum eine Ebene von polarisiertem Licht dreht. Verbindungen der Erfindung mit mehrfachen chiralen Zentren werden durch Kondensation von optisch aktiven Zwischenprodukten hergestellt und durch Angabe des Drehsymbols der optisch aktiven Zwischenprodukte und durch Angabe der Dihydropyridin-Isomeren, aus der die Verbindung hergestellt wird, gekennzeichnet. Verbindungen, die durch Kondensation mit 15-(+) (d. h. [–]-2,5-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-carboxy-1,4-dihydropyridin) hergestellt werden, werden mit „a“ und Verbindungen, die durch Kondensation mit 15-(–) hergestellt werden, mit „b“ bezeichnet.

Somit wird beispielsweise die aus (-)-2,5-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-carboxy-1,4-dihydropyridin (15b) und (+)-4-(2-Hydroxyäthyl)-1-[(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-methoxy]-benzol (4-[+]) hergestellte Verbindung als (a+)-2,5-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-(2-[4-(2,3-dihydroxypropoxy)-phenyl]-äthoxycarbonyl)-1,4-dihydropyridin (1b+) bezeichnet. Es ist festzuhalten, daß die optische Drehung des Endprodukts nicht die gleiche Richtung oder Größenordnung wie die optische Drehung von einem der Zwischenprodukte aufweisen muß. Beispielsweise kann (+)-2,5-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-carboxy-1,4-dihydropyridin mit (+)-4-(2-Hydroxyäthyl)-1-[(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-methoxy]-benzol unter Bildung von (a+)-2,5-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-(2-[4-(2,3-dihydroxypropoxy)-phenyl]-äthoxycarbonyl)-1,4-dihydropyridin (1a+), das eine optische Drehung (α_D) von $-33,5^\circ\text{C}$ aufweist, kondensiert werden. Optisch aktive Zwischenprodukte und Verbindungen der Formel 1 werden gelegentlich auch unter Anwendung der IUPAC R-S-Konvention, die gelegentlich „Sequenzregel“ genannt wird, bezeichnet. Eine Beschreibung der R-S-Konvention findet sich beispielsweise in „Introduction to Organic Chemistry“, A. Streitwieser, Jr. und C. Heathcock, Macmillan Pub. Co., New York, 1976, S. 110 bis 114. Beispielsweise weist das nachstehend wiedergegebene (+)-2,2-Dimethyl-4-hydroxymethyl-1,3-dioxolan (das Acetonid von Glycerin, auch unter dem Trivialnamen „Solketal“ bekannt, das sich zur Herstellung von optisch aktiven Verbindungen der Erfindung mit $m = 1$ und $p = 1$ eignet) eine absolute S-Konfiguration auf:



Wie bereits erwähnt, stellen die Verbindungen der Erfindung wertvolle pharmazeutische Wirkstoffe dar und lassen sich daher zu Arzneimitteln verarbeiten, die sich zur Behandlung von Stauungsinsuffizienz des Herzens, Angina, Hochdruck oder anderen kardiovaskulären Erkrankungen, die einer Behandlung mit Blockern des Calciumeintritts zugänglich sind, wie Migräne oder vasospastische Störungen, bei Säugetieren verwenden. Diese Arzneimittel enthalten eine wirksame Menge einer Verbindung der Formel 1 oder ein pharmazeutisch verträgliches Säureadditionssalz davon und einen pharmazeutisch geeigneten Trägerstoff.

Zur Therapie oder Prophylaxe der vorstehend genannten Erkrankungen wird eine wirksame Menge einer Verbindung der Formel 1 verabreicht.

Somit lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der Formel 1 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung der vorstehend genannten Krankheiten verwenden.

In einer bevorzugten Untergruppe von Verbindungen der Formel 1 bedeutet R_4 meta- NO_2 , insbesondere R_5 Methyl und ganz besonders Y para-O-. Eine besonders bevorzugte Verbindung ist die, in der R_1 die Bedeutung A_1 hat, m und p beide 1 sind und n den Wert 2 hat. Ganz besonders bevorzugte Verbindungen sind (b+)-2,5-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-(2-[4-(2,3-dihydroxypropoxy)-phenyl]-äthoxycarbonyl)-1,4-dihydropyridin ($\alpha_D = +29,2^\circ\text{C}$ in CHCl_3) und (b)-2,5-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-(2-[4-(2,3-dihydroxypropoxy)-phenyl]-äthoxycarbonyl)-1,4-dihydropyridin ($\alpha_D = +34,0^\circ\text{C}$ in CHCl_3). Bevorzugt werden ferner das Gemisch aus diesen beiden Diastereoisomeren und ein racemisches Gemisch aus den vier möglichen Diastereoisomeren (a+, a-, b+ und b-). Bei einer weiteren bevorzugten Verbindung weist n den Wert 1 auf.

In einer weiteren bevorzugten Untergruppe von Verbindungen der Formel 1 bedeutet R_4 meta- NO_2 , R_5 Methyl, Y para-O-, R_1 A_2 und n 2. Eine bevorzugte Verbindung ist die, in der q den Wert 1, r den Wert 2 und s den Wert 1 hat.

In einer weiteren bevorzugten Untergruppe der Verbindungen der Formel 1 bedeutet R_4 meta- NO_2 , R_5 Methyl, Y para-NH-, R_1 A_1 und n 2. Eine bevorzugte Verbindung ist die, in der m den Wert 2 und p den Wert 0 hat.

In einer weiteren bevorzugten Untergruppe von Verbindungen der Formel 1 bedeutet R_4 meta- NO_2 , R_5 Methyl, Y para-O-, R_1 A_4 und n 2. Eine bevorzugte Verbindung ist die, in der m den Wert 2 hat.

Verabreichung und Formulierung

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen lassen sich, wie bereits erwähnt, zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen der vorstehend genannten Art, insbesondere zur Behandlung von Stauungsinsuffizienz des Herzens bei Säugetieren verwenden. Diese Arzneimittel enthalten eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel 1 oder ein pharmazeutisch verträgliches Säureadditionssalz davon im Gemisch mit einem pharmazeutisch verträglichen, nicht-toxischen Trägerstoff. Unter einer therapeutisch wirksamen Menge ist eine solche Menge zu verstehen, die bei Verabreichung an ein Säugetier, das einer derartigen Behandlung bedarf, für die Durchführung der vorstehend definierten Behandlung ausreicht. Somit kann der Anteil des Arzneistoffs im Präparat von etwa 95 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht des Präparats variieren. Demnach variiert der Anteil des Trägerstoffs von etwa 95 bis 5 Gew.-%. Vorzugsweise ist der Arzneistoff in einem Anteil von etwa 10 bis etwa 70 Gew.-% vorhanden. Zur Herstellung von Arzneimitteln können feste oder flüssige Trägerstoffe verwendet werden. Somit können die Arzneimittel in Form von Tabletten, Pillen, Kapseln, Pulvern, Präparaten mit verzögerter Wirkstoffabgabe, Lösungen, Suspensionen, Elixieren, Aerosolen und dgl. vorliegen. Die Trägerstoffe können unter verschiedenen Ölen,

einschließlich Erdöl, tierische, pflanzliche oder synthetische Öle, z. B. Erdnußöl, Sojabohnenöl, Mineralöl, Sesamöl und dgl., gewählt werden. Wasser, Kochsalzlösungen, wäßrige Dextroselösungen und Glykole werden als flüssige Trägerstoffe, insbesondere für injizierbare Lösungen, bevorzugt. Beispiele für geeignete pharmazeutische Trägerstoffe sind Stärke, Cellulose, Talcum, Glucose, Lactose, Saccharose, Gelatine, Malz, Reis, Mehl, Kreide, Kieselgel, Magnesiumstearat, Natriumstearat, Glycerinmonostearat, Natriumchlorid, Magermilchpulver, Glycerin, Propylenglykol, Wasser, Äthanol und dgl. Weitere geeignete pharmazeutische Trägerstoffe und ihre Formulierungen sind in „Remingtons Pharmaceutical Sciences“, E.W. Martin, beschrieben.

In der Praxis werden eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel 1 oder eines Arzneimittels mit einem Gehalt an dieser Verbindung gemäß üblichen und in der Fachwelt anerkannten Verfahren entweder einzeln oder in Kombination mit einer oder mehreren weiteren Verbindungen der Erfindung oder anderen pharmazeutischen Wirkstoffen verabreicht. Diese Verbindungen oder Arzneimittel können somit oral, systemisch (z. B. transdermal, intranasal oder in Form von Suppositorien) oder parenteral (z. B. intramuskulär, subkutan und intravenös) verabreicht werden. Die Verabreichung kann in Form von festen oder flüssigen Darreichungsformen unter Einschluß von Tabletten, Lösungen, Suspensionen, Aerosolen und dgl., wie vorstehend näher erläutert, erfolgen. Die Verbindungen der Formel 1 besitzen bei oraler Verabreichung eine lange Wirkungsdauer. Somit werden die Verbindungen der Formel 1 vorzugsweise oral verabreicht.

Das Präparat kann in Einzeldosierungseinheiten für eine kontinuierliche Behandlung oder in Einzeldosierungseinheiten nach Belieben, wenn eine Linderung von Symptomen speziell erforderlich ist, verabreicht werden.

Der Test an spontan hypertensiven Ratten (SHR) stellt einen anerkannten Test zur Bestimmung der blutdrucksenkenden (antihypertensiven) Wirkung dar; vgl. beispielsweise J. Roba et al., Arch. Int. Pharmacodyn., Bd. 200 (1972), S. 182. Die Verbindungen der Erfindung weisen beim SHR-Test eine blutdrucksenkende Aktivität auf.

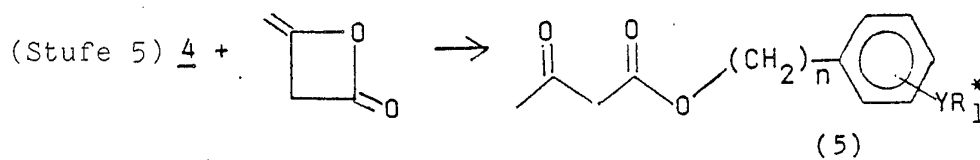
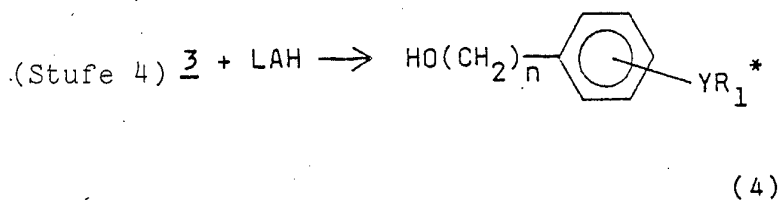
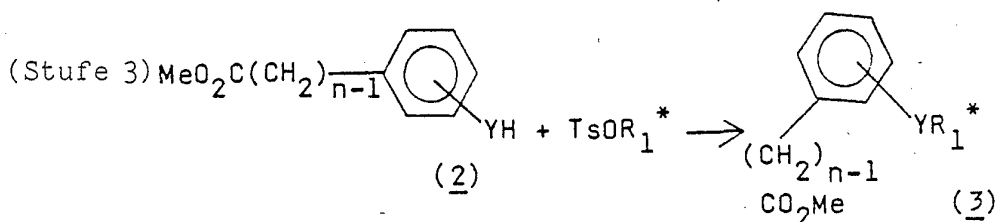
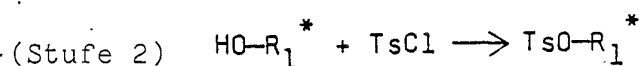
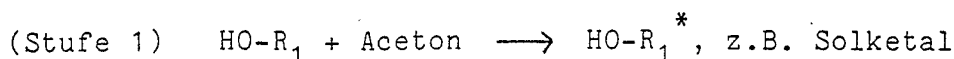
Weitere anerkannte Tests zur Ermittlung der kardiovaskulären Aktivität sind die zweidimensionale Ultraschall-Echokardiographie und Tests an betäubten Hunden; vgl. beispielsweise P. Gueret, M. D., et al., Circulation, Bd. 62 [6], 1980), S. 1308 und M. Tripp, American J. of Physiology, Bd. 232 (2), (1977), H 173. Die Verbindungen der Erfindung zeigen bei diesen beiden Tests eine positive Aktivität.

Unter Berücksichtigung der vorstehenden Ausführungen sowie der Ernsthaftigkeit des zu behandelnden Zustands, des Alters des zu behandelnden Subjekts und dgl. (alle diese Faktoren können vom Fachmann durch Routineversuche ermittelt werden) können die wirksamen Dosen innerhalb eines breiten Bereichs variieren. Im allgemeinen liegt eine therapeutisch wirksame Menge im Bereich von etwa 1,0 bis etwa 1000 µg/kg Körpergewicht pro Tag und vorzugsweise, z. B. zur Blutdrucksenkung, im Bereich von etwa 30 bis etwa 500 µg/kg Körpergewicht pro Tag. Bei einer durchschnittlichen erwachsenen Person von 70 kg Körpergewicht beträgt somit eine therapeutisch wirksame Menge etwa 70 µg bis etwa 7000 µg pro Tag pro Person und vorzugsweise etwa 2100 µg bis 3500 µg pro Tag pro Person.

Herstellung der Verbindungen der Erfindung

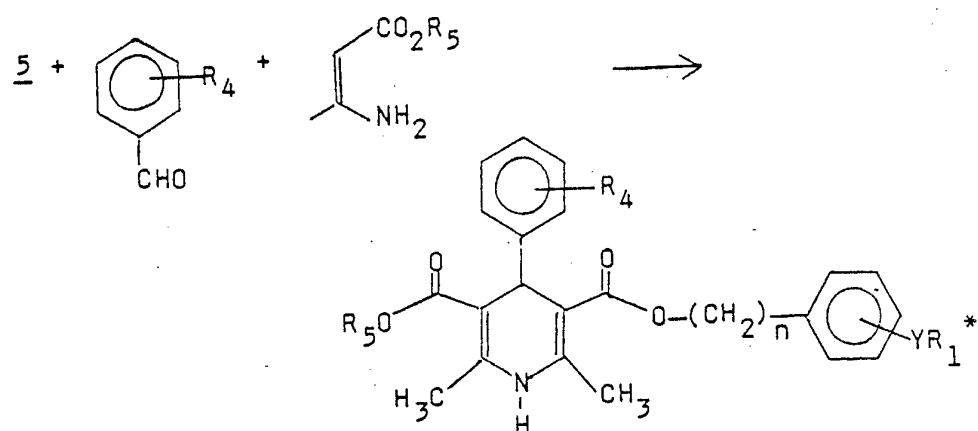
Die Verbindungen der Formel 1 lassen sich gemäß der nachstehenden Reaktionsfolge herstellen.

Schema 1



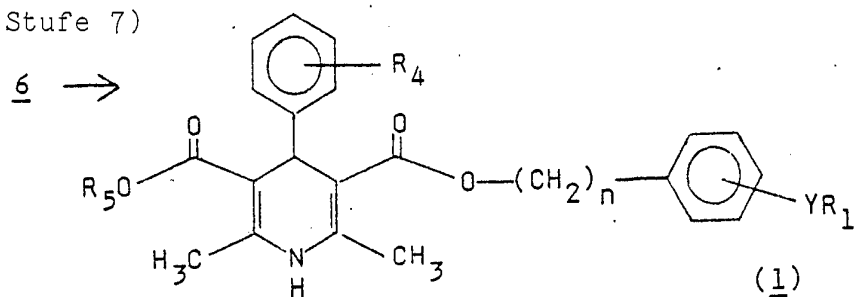
Schema 1 (Forts.)

(Stufe 6)



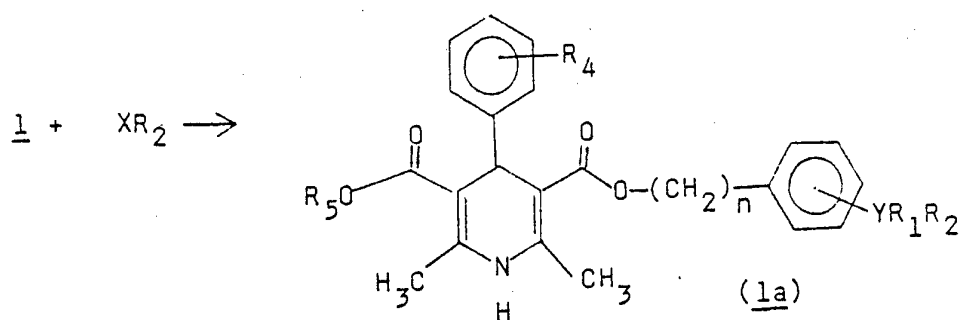
(6)

(Stufe 7)



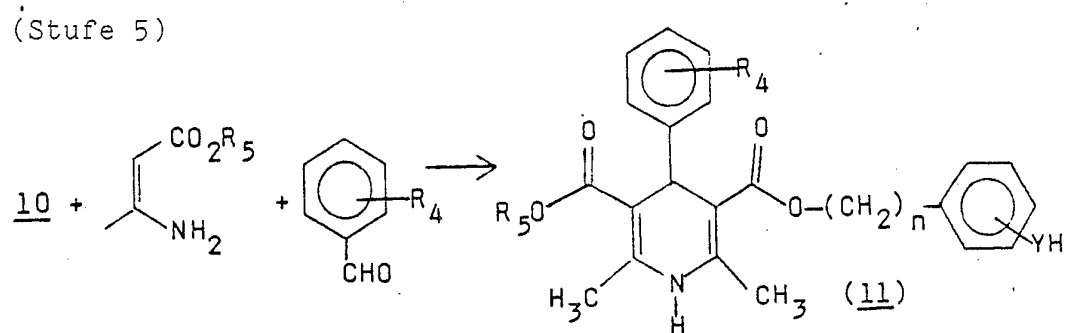
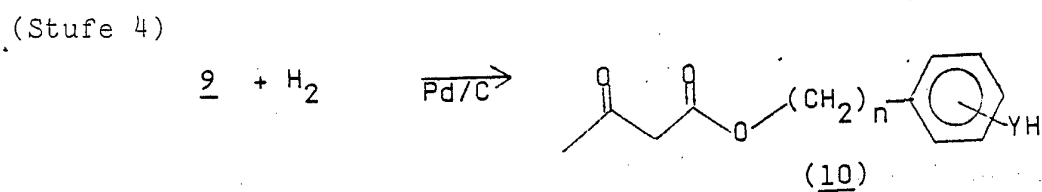
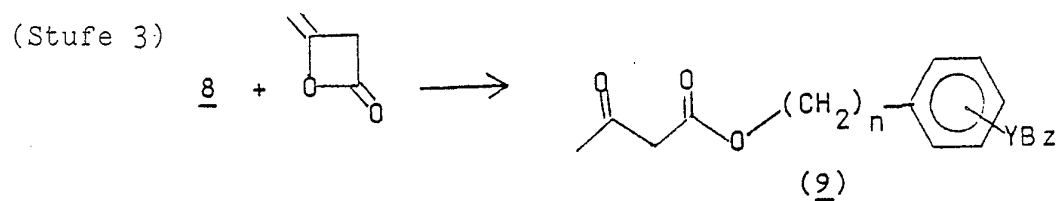
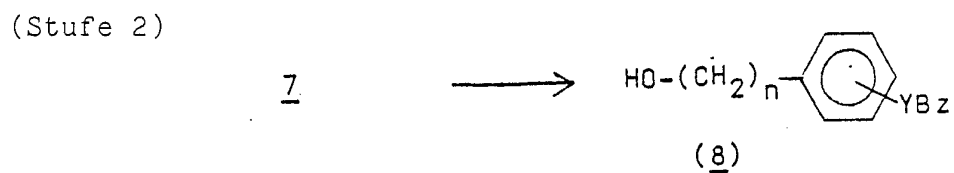
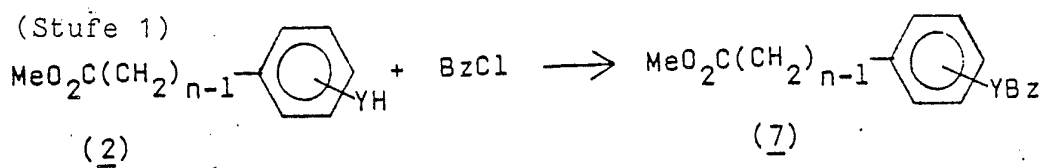
(1)

Schema 2

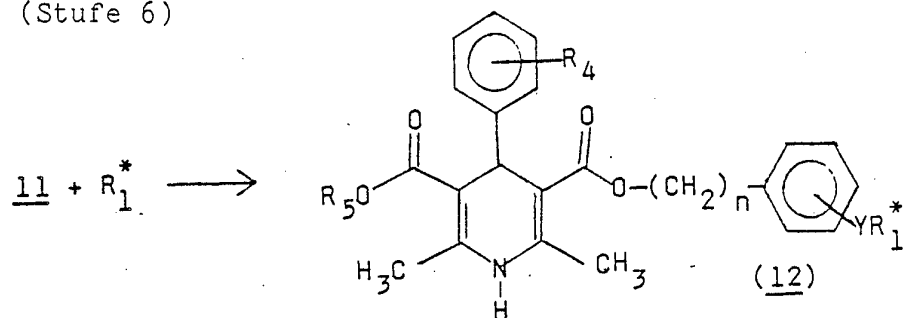


(1a)

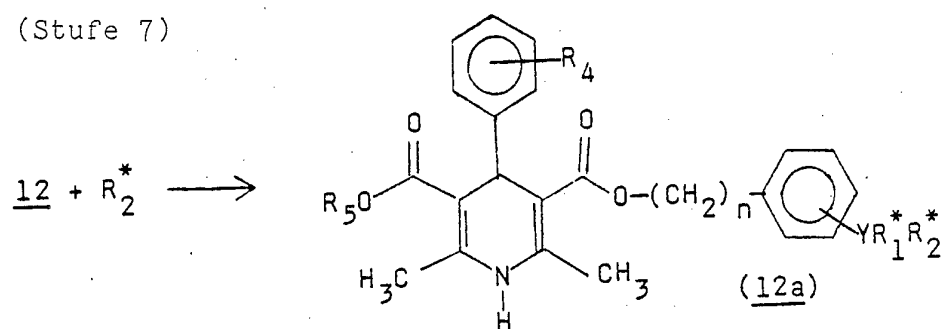
Schema 3



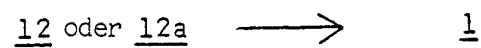
(Stufe 6)



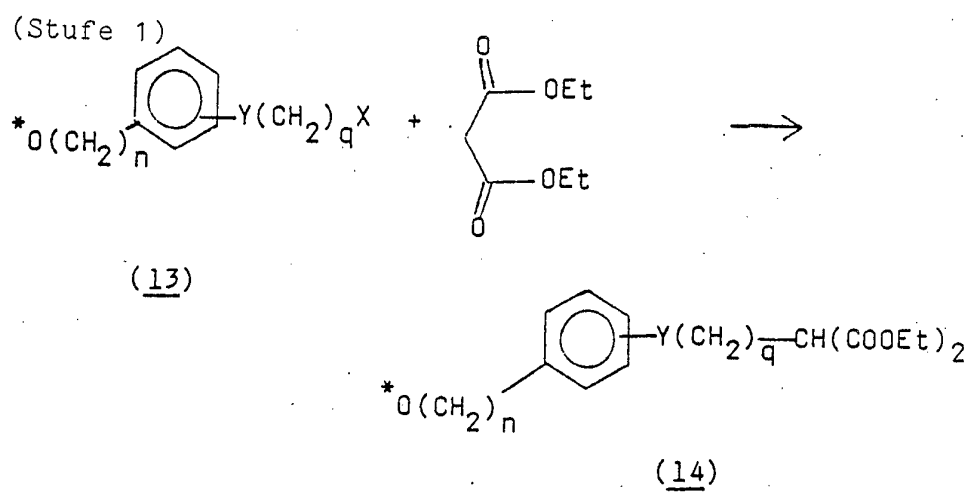
(Stufe 7)



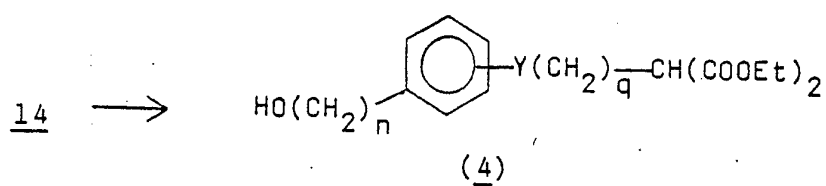
(Stufe 8)



Schema 4

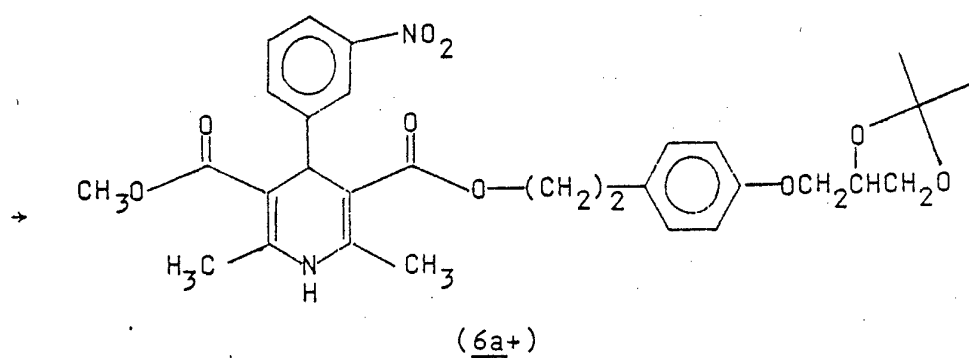
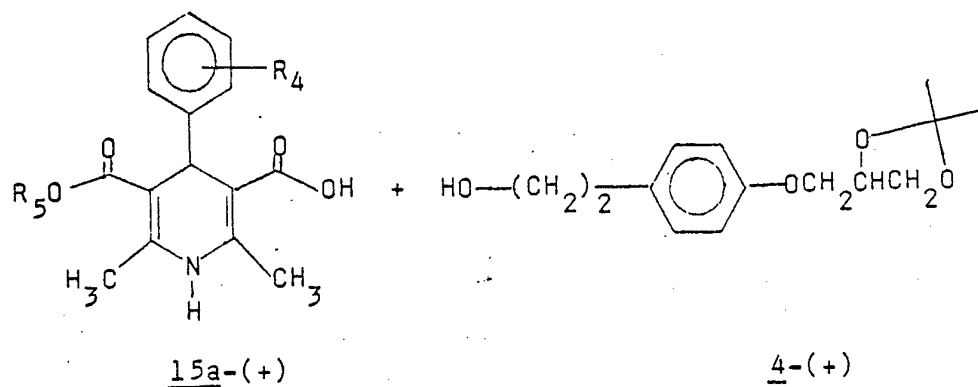


(Stufe 2)



Schema 5

(Stufe 1)



(Stufe 2)

(wie Stufe 7 von Schema 1):

<u>6a+</u>	→	<u>1a+</u>
<u>6b-</u>	→	<u>1b-</u>
<u>6a-</u>	→	<u>1a-</u>
<u>6b+</u>	→	<u>1b+</u>

In den vorstehenden Schemata haben R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 und Y die vorstehend definierten breitest möglichen Bedeutungen. Zusätzlich bedeuten R nieder-Alkyl, Ts Tosyl (*p*-Toluolsulfonyl), X Chlor oder Brom, Bz Benzyl und $*$ eine Schutzgruppe. Verbindungen, in denen Y die Bedeutungen $-O-$, $-NH-$, $-NR_2-$, $-S-$ oder $-S(O)_{1,2}-$ hat und R_1 die Bedeutung A_1 oder A_2 hat, werden gemäß Schema 1 hergestellt.

Ein zur Bildung des gewünschten R_1 geeignetes Alkanol wird ausgewählt. Das Alkanol kann zwei oder mehr $-OH$ -Gruppen aufweisen. Für Verbindungen, in denen R_1 die Bedeutung A_1 hat, stellen Zucker zweckmäßige Quellen für optisch reine Alkanole dar. Die entsprechenden $-OH$ -Gruppen werden mit üblichen Mitteln geschützt, insbesondere durch Bildung von Acetoniden und Benzyläthern. In den Schemata werden geschützte R_1 - und Y -Reste mit Sternen gekennzeichnet, z. B. R_1^* , Y^* . Ist ein spezielles optisches Isomer erwünscht, so kann der entsprechende geschützte chirale Alkohol verwendet werden. Beispielsweise sind $(+)$ -Solketale und $(-)$ -Solketale im Handel erhältlich und eignen sich zur Herstellung von erfindungsgemäßen Verbindungen, in denen $-YR_1$ die Bedeutungen $(+)-OCH_2CH(OH)CH_2OH$ oder $(-)-OCH_2CH(OH)CH_2OH$ hat (Stufe 1).

Das geschützte Alkanol wird sodann mit Tosylchlorid oder einem ähnlichen elektrophilen Reagens unter basischen Bedingungen unter Bildung eines Tosylats oder eines ähnlichen Moleküls mit einer geeigneten austretenden Gruppe umgesetzt (Stufe 2).

Das Tosylat wird mit einem geeigneten Methyl- ω -phenylalkylcarboxylat-derivat (2) unter basischer Katalyse, z. B. unter Verwendung von Natriumhydrid in Dimethylformamid (DMF), unter Bildung eines alkylierten ω -Phenylalkylcarboxylat-derivats (3) umgesetzt. Verbindungen der Formel 2, in der Y die Bedeutung $-O-$, $-NH-$ oder $-S-$ hat, sind bekannt und im Handel erhältlich, z. B. von der Aldrich Chemical Co. Beispielsweise wird Methyl-(4-hydroxyphenyl)-acetat verwendet, wenn Verbindungen der Formel 1 mit $n = 2$ und $y = \text{para-OR}_1$ erwünscht sind (Stufe 3).

Die Carboxylatverbindung 3 wird sodann beispielsweise mit Lithiumaluminiumhydrid (LAH) zu einem Hydroxyalkylbenzolderivat (4), z. B. zu 1-(2-Hydroxyäthyl)-4-(2-benzyloxyäthoxy)-benzol, reduziert (Stufe 4).

Diketen (3-Buteno- β -lacton, das beispielsweise von der Aldrich Chemical Co. erhältlich ist) wird sodann unter basischen Bedingungen, z. B. unter Verwendung von Triäthylamin in Dimethoxyäthan (DME) unter Bildung eines ω -Phenylalkylacetoacetat-derivats (5) zum Hydroxyalkylbenzol-derivat 4 gegeben. Beispielsweise wird 1-(2-Hydroxyäthyl)-4-(2-benzyloxyäthoxy)-benzol mit Diketon unter Bildung von 2-[4-(2-benzyloxyäthoxy)-phenyl]-äthylacetoacetat (5) umgesetzt (Stufe 5).

Das ω -Phenylalkylacetoacetat-derivat (5) wird sodann mit einem Alkyl- β -aminocrotonat (oder Methoxyäthyl- β -aminocrotonat in Abhängigkeit vom gewünschten R_5) und einem Benzaldehyd-derivat (in Abhängigkeit vom gewünschten R_4 ; beispielsweise wird für Verbindungen, in denen R_4 meta- NO_2 bedeutet, 3-Nitrobenzaldehyd verwendet) unter den Bedingungen der Hantzsch-Dihydropyridinsynthese (vgl. beispielsweise Fox et al., J. Org. Chem., Bd. 16 [1951], S. 1259) unter Bildung eines 4-Phenyl-2,5-Dimethyl-1,4-dihydropyridincarboxylat-diester (6) umgesetzt. Beispielsweise wird 2-[4-(2-benzyloxyäthoxy)-phenyl]-äthylacetoacetat (5) mit Methyl- β -aminocrotonat und 3-Nitrobenzaldehyd unter Bildung von 2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-(2-[4-(2-benzyloxyäthoxy)-phenyl]-äthoxycarbonyl)-1,4-dihydropyridin umgesetzt (Stufe 6).

Das Dihydropyridinderivat (6) kann sodann in eine Verbindung der Formel 1 übergeführt werden, indem man die Schutzgruppen entfernt. Verbindungen der Erfindung, die durch Ketalbildung geschützt sind, sind auch ohne Entfernung der Schutzgruppen aktiv. Wenn die Hydroxyreste durch Ketalbildung geschützt sind, kann eine Entfernung der Schutzgruppen unter Verwendung einer verdünnten starken Säure erreicht werden. Beispielsweise können Acetonide durch Behandlung mit 5%iger HCl in einem protischen Lösungsmittel, vorzugsweise Wasser, im Temperaturbereich von 0 bis 120°C, vorzugsweise etwa 100°C, entfernt werden. Bei Verwendung von Benzyläthern kann die Entfernung der Schutzgruppen durch katalytische Reduktion, z. B. unter Verwendung von H_2 und Pd/C bei Drücken von 0,7 bis 14 bar (10 bis 200 psi) erreicht werden. Beispielsweise kann 2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-(2-[4-(2-benzyloxyäthoxy)-phenyl]-äthoxycarbonyl)-1,4-dihydropyridin mit H_2 über 10%igem Pd/C bei 3,5 bar (50 psi) unter Bildung von 2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-(2-[4-(2-hydroxyäthoxy)-phenyl]-äthoxycarbonyl)-1,4-dihydropyridin (1) reduziert werden (Stufe 7).

Sind Verbindungen, in denen $Y = -NR_2-$ bedeutet, erwünscht, kann eine Verbindung der Formel 1 ($Y = -NH-$), die beispielsweise gemäß Schema 1 erhalten worden ist, direkt z. B. mit 2-Bromäthanol unter Bildung einer Dialkylaminoverbindung der Formel 1 alkyliert werden. Beispielsweise kann 2-Bromäthanol mit 2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-(2-[4-(2-hydroxyäthylamino)-phenyl]-äthoxycarbonyl)-1,4-dihydropyridin (1), ($Y = -NH-$) unter Bildung von 2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-(2-[4-N,N-(2-hydroxyäthyl)-amino]-phenyläthoxycarbonyl)-1,4-dihydropyridin (1) umgesetzt werden (Schema 4).

Verbindungen der Formel 1, in der Y die Bedeutung $-S(O)-$ oder $-S(O)_2$ hat, können aus Verbindungen der Formel 1, in der Y die Bedeutung $-S-$ hat, durch Oxidation hergestellt werden. Beispielsweise kann 2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-(2-[4-(2-hydroxyäthylthio)-phenyl]-äthoxycarbonyl)-1,4-dihydropyridin (1, $Y = -S-$) mit Wasserstoffperoxid in Aceton unter Bildung von 2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-(2-[4-(2-hydroxyäthylsulfinyl)-phenyl]-äthoxycarbonyl)-1,4-dihydropyridin (1, $Y = -S(O)-$) umgesetzt werden. In ähnlicher Weise kann 2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-(2-[4-(2-hydroxyäthylsulfonyl)-phenyl]-äthoxycarbonyl)-1,4-dihydropyridin (1, $Y = -S(O)_2-$) mit Peroxyessigsäure in Aceton unter Bildung von 2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-(2-[4-(2-hydroxyäthylsulfonyl)-phenyl]-äthoxycarbonyl)-1,4-dihydropyridin (1, $Y = -S(O)_2-$) behandelt werden.

Verbindungen der Formel 1, in der R_1 die Bedeutung A_1 oder A_2 hat, können durch Oxidation der Hydroxylgruppen in Carbonsäuregruppen in Verbindungen umgewandelt werden, in denen R_1 die Bedeutung A_3 oder A_4 hat, wonach sich ggf. eine Veresterung anschließen kann (Schema 2).

Verbindungen der Formel 1 lassen sich auch gemäß dem Verfahren von Schema 3 herstellen, das vom Schema 1 insofern abweicht, als zuerst der Dihydropyridinkern gebildet wird und sich die Entfernung der Schutzgruppen und Alkylierung von Y mit R_1^* und die folgende Entfernung von R_1^* anschließt.

Verbindungen der Formel 1 können auch durch die im Schema 4 dargelegte Variation hergestellt werden, insbesondere wenn Y eine Bindung bedeutet. Ein Halogenalkylphenylalkanoläther der Formel 13 kann beispielsweise mit Diäthylmalonat unter Verwendung von Natriumäthoxid in Äthanol alkyliert werden. Der erhaltene Alkylphenylalkanoläther (14) kann dann in eine Verbindung der Formel 4 übergeführt werden, indem man den Alkylätherrest R entfernt. Die Synthese einer Verbindung der Formel 1 wird sodann gemäß Schema 1 vervollständigt.

Verbindungen der Formel 1 können auch gemäß der in Schema 5 dargelegten Variation hergestellt werden, insbesondere wenn optisch aktive Verbindungen erwünscht sind. Ein geeignetes Dihydropyridinderivat der Formel 15 wird hergestellt, und die optischen Isomeren werden gemäß dem Verfahren von T. Shibamura et al., Chem. Pharm. Bull., Bd. 28 [1980], S. 2809 bis 2812

aufgetrennt. Beispielsweise wird 2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-carboxy-1,4-dihydropyridin hergestellt und anschließend mit einem optisch aktiven Amin, z. B. Cinchonin, unter Bildung von (+)-2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-carboxy-1,4-dihydropyridin (15a) und (-)-2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-carboxy-1,4-dihydropyridin (15b) aufgetrennt. Das aufgetrennte Dihydropyridinderivat der Formel 15 wird sodann mit PCl_5 in einem geeigneten Lösungsmittel, z. B. Dichlormethan, unter Bildung eines Dihydropyridinsäurechlorids behandelt, das anschließend mit einem Zwischenprodukt der Formel 4 kondensiert wird. Beispielsweise wird (+)-2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-hydroxycarbonyl-1,4-dihydropyridin (15a) mit PCl_5 unter Bildung von 2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-chlorcarbonyl-1,4-dihydropyridin umgesetzt, das anschließend mit (+)-4-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-methoxyphenyläthan-2-ol (4-[+]) in CH_2Cl_2 mit Triäthylamin unter Bildung von (a+)-2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-(2-[4-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-methoxyphenyl]-äthoxycarbonyl)-1,4-dihydropyridin (6a+) umgesetzt wird. In ähnlicher Weise lassen sich unter Verwendung der (-)-Isomeren anstelle der (+)-Isomeren die anderen drei Diastereomeren herstellen. Die optisch aktiven Zwischenprodukte der Formel 6 können gemäß den vorstehend dargelegten Schemata in die erfindungsgemäßen Verbindungen übergeführt werden.

Pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze der Verbindungen der Formel I werden durch Umsetzung einer freien Base der Formel 1 mit einer geeigneten Säure hergestellt. Freie Basen der Formel 1 werden hergestellt, indem man ein Säureadditionssalz einer Verbindung der Formel 1 mit einer geeigneten Base umsetzt.

Zusammenfassend lassen sich die Verbindungen der Formel 1 gemäß folgendem Verfahren herstellen:

Verbindungen der Formel 1, in der R_1 oder R_2 die Bedeutung A_1 oder A_2 hat, werden durch Entfernung der Schutzgruppen einer Verbindung der Formel 6 hergestellt. Bei durch Ketalbildung geschützten Verbindungen erfolgt die Entfernung der Schutzgruppen durch Umsetzung einer Verbindung der Formel 6 mit einer verdünnten Säure in einem protischen Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch unter Bildung einer ungeschützten Verbindung der Formel 1. Diese Umsetzungen werden bei atmosphärischem Druck bei Temperaturen zwischen den Gefrier- und Siedepunkten der verwendeten Lösungsmittel, vorzugsweise zwischen 0 und 120°C und insbesondere bei etwa 100°C, durchgeführt. Bei durch Benzyläther geschützten Verbindungen werden die Schutzgruppen durch katalytische Reduktion unter Verwendung von Wasserstoff entfernt. Diese Umsetzungen werden bei Drücken von 0,7 bis 14 bar (10 bis 200 psi), vorzugsweise bei etwa 3,5 bar (50 psi) unter Verwendung von Edelmetallkatalysatoren, vorzugsweise 10%-Palladium-auf-Kohlenstoff, durchgeführt.

Verbindungen der Formel 1, in der R^1 die Bedeutung A_3 oder A_4 hat, lassen sich auch durch Entfernung der Schutzgruppen einer Verbindung der Formel 6 herstellen. Bei Verbindungen der Formel 1, in der R_3 die Bedeutung -H hat, kann eine Entfernung der Schutzgruppen durch Behandlung einer Verbindung der Formel 6 mit einer katalytischen Menge an einer starken Säure in einem stöchiometrischen Wasserüberschuß durchgeführt werden. Bei Verbindungen der Formel 1, in der R_3 die Bedeutung Alkyl hat, wird eine Verbindung der Formel 6 mit einer katalytischen Menge einer starken Säure in einem stöchiometrischen Überschuß eines Alkohols der Formel R_3OH behandelt. Der Alkohol der Formel R_3OH kann auch als Lösungsmittel dienen. Diese Reaktionen werden typischerweise bei Umgebungsdruck und bei Temperaturen zwischen den Siede- und Gefrierpunkten des Lösungsmittels, vorzugsweise zwischen 25 und 100°C, durchgeführt.

Ausführungsbeispiele

Präparation 1 (Herstellung von Ausgangsmaterialien; HO-R_1^*)

(A) Bei Verbindungen, in denen R_1 die Bedeutung A_1 mit $m = 1$ und $p = 1$ aufweist, ist die Verwendung von Solketal (2,2-Dimethyl-4-hydroxymethyl-1,3-dioxolan), einem Handelsprodukt (z. B. Aldrich Chemical Co.), zweckmäßig.

Solketal läßt sich auch gemäß folgendem Verfahren herstellen:

18 g (0,2 Mol) 1,2,3-Glycerin werden zu 20 ml Aceton, 40 ml Benzol und 1 ml H_2SO_4 gegeben und 2 Stunden unter Verwendung einer Dean-Stark-Falle unter Rückfluß erwärmt. Das erhaltene Solketal wird zu verdünnter wäßriger NaOH gegeben, mit Äther extrahiert und durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt.

(B) In entsprechender Weise erhält man gemäß Abschnitt A unter Verwendung von 1,2,4-Butatriol ($m = 2$, $p = 1$), 1,2,5-Pentatriol ($m = 3$, $p = 1$) oder 1,2,3,4-Butatetrol ($m = 1$, $p = 2$) anstelle von 1,2,3-Propyltriol die nachstehend aufgeführten Verbindungen:

2,2-Dimethyl-4-(2-hydroxyäthyl)-1,3-dioxolan;
2,2-Dimethyl-4-(3-hydroxypropyl)-1,3-dioxolan;
2,2-Dimethyl-4,5-di-(2-hydroxymethyl)-1,3-dioxolan.

(C) Eine andere Möglichkeit zum Schutz der OH-Gruppen besteht in der Verwendung von Benzyläthern. Beispielsweise werden 8 g (0,2 Mol) 2,2-Dimethyl-4,5-di-(2-hydroxymethyl)-1,3-dioxolan unter Rückfluß mit 25 g (0,2 Mol) Benzylchlorid und 25 g (0,2 Mol) K_2CO_3 in 100 ml Äthanol unter Rückfluß erwärmt. Das Produkt wird zu wäßriger NaOH gegeben, mit Äther extrahiert und durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Man erhält 2,2-Dimethyl-4-hydroxymethyl-5-benzylloxymethyl-1,3-dioxolan.

(D) In entsprechender Weise erhält man gemäß Abschnitt C unter Verwendung von Äthylenglykol oder 1,3-Propyldiol anstelle von 2,2-Dimethyl-4,5-di-(hydroxymethyl)-1,3-dioxolan die folgenden Verbindungen:

2-Benzylloxyäthanol;
3-Benzylloxypropan-1-ol.

(E) Chirale Zwischenprodukte der Formel HO-R_1^* sind im Handel erhältlich oder lassen sich aus handelsüblichen chiralen Aldosen herstellen. Beispielsweise werden 18 g (0,2 Mol) (R)-Glycerinaldehyd ($\alpha_D = +8,7^\circ$) zu 20 ml Aceton, 40 ml Benzol und 1 ml H_2SO_4 gegeben und 2 Stunden unter Verwendung einer Dean-Stark-Falle unter Rückfluß erwärmt. Der erhaltene (R)-2,3-Isopropylidenylglycerinaldehyd wird zu verdünnter wäßriger NaOH gegeben, mit Äther extrahiert und getrocknet. Der Glycerinaldehyd wird sodann unter Verwendung von NaBH_4 in Äthanol unter Bildung von (S)-2,2-Dimethyl-4-(2-hydroxymethyl)-1,3-dioxolan ($\alpha_D = +11,5^\circ$) reduziert.

- (F) In entsprechender Weise erhält man gemäß Abschnitt (E) unter Verwendung von (S)-Glycerinaldehyd oder (S)-3,4-Dihydroxybutanal anstelle von (R)-Glycerinaldehyd die folgenden Verbindungen:
 (R)-2,2-Dimethyl-4-(2-hydroxymethyl)-1,3-dioxolan
 $(\alpha_D = -13,7^\circ)$; und
 (S)-2,2-Dimethyl-4-(2-hydroxymethyl)-1,3-dioxolan.

Präparation 2

(Herstellung von R₁*-Tosylaten)

- (A) 26 g (0,2 Mol) 2,2-Dimethyl-4-hydroxymethyl-1,3-dioxolan werden zu 38 g (0,2 Mol) p-Toluolsulfonylchlorid in 200 ml Pyridin gegeben und 24 Stunden bei 0°C stehengelassen. Sodann wird Wasser zugesetzt und das Gemisch mit Essigsäureäthylester extrahiert. Der Essigsäureäthylesterextrakt wird mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Man erhält 2,2-Dimethyl-4-tosyloxymethyl-1,3-dioxolan.
 (B) In entsprechender Weise erhält man gemäß Abschnitt A unter Verwendung der in Präparation 1 (B–D) erhaltenen Verbindungen 1,3-Dibenzoyloxypropan-2-ol oder 5-Hydroxymethyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxan anstelle von 2,2-Dimethyl-4-hydroxymethyl-1,3-dioxolan die folgenden Verbindungen:
 2,2-Dimethyl-4-(2-tosyloxyäthyl)-1,3-dioxolan;
 2,2-Dimethyl-4-(3-tosyloxypropyl)-1,3-dioxolan;
 2,2-Dimethyl-4-(tosyloxymethyl-5-benzoyloxymethyl-1,3-dioxolan);
 1-Benzoyloxy-2-tosyloxyäthan;
 1-Benzoyloxy-3-tosyloxypropan;
 1,3-Dibenzoyloxy-2-tosyloxypropan; und
 5-Tosyloxymethyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxan.
 (C) In entsprechender Weise erhält man gemäß Abschnitt A unter Verwendung der gemäß Präparation 1 (E–F) hergestellten Verbindungen anstelle von 2,2-Dimethyl-4-hydroxymethyl-1,3-dioxolan folgende Verbindungen:
 (R)-2,2-Dimethyl-4-(2-tosyloxymethyl)-1,3-dioxolan;
 (S)-2,2-Dimethyl-4-(2-tosyloxymethyl)-1,3-dioxolan; und
 (S)-2,2-Dimethyl-4-(2-tosyloxymethyl)-1,3-dioxolan.

Präparation 3

(Verbindungen der Formel 3)

- (A) 4,8 g Natriumhydrid (50%ige Dispersion in Mineralöl, 0,1 Mol) werden zu einer Lösung von 16,6 g (0,1 Mol) Methyl-4-hydroxyphenylacetat (2) (Handelsprodukt, z. B. der Aldrich Chemical Co.) in 150 ml Dimethylformamid gegeben. Das Gemisch wird 15 Minuten gerührt. 28,6 g (0,1 Mol) Solketal-tosylat (Handelsprodukt der Aldrich Chemical Co.) werden zugesetzt. Die Lösung wird 12 Stunden bei 70°C gerührt. Sodann wird das Gemisch zu 500 ml Wasser gegeben und mit Äther extrahiert. Man erhält 27 g rohes 4-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-methoxyphenylacetat (3) ($Y = -O-$, $n = 2$) als Öl, das ohne Reinigung in den nachfolgenden Stufen eingesetzt wird.
 (B) Gemäß Abschnitt (A) erhält man unter Verwendung der gemäß Präparation 2 erhaltenen Verbindungen anstelle von Solketal-tosylat die folgenden Verbindungen ($Y = -O-$):
 ethyl-4-[2-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-äthoxy]-phenylacetat ($m = 2$, $p = 1$);
 Methyl-4-[3-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-propyloxy]phenylacetat ($m = 3$, $p = 1$);
 Methyl-4-(2,2-dimethyl-5-benzoyloxymethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-methoxyphenylacetat ($m = 1$, $p = 2$);
 Methyl-4-(2-benzoyloxyäthoxy)-phenylacetat ($m = 1$, $p = 0$);
 Methyl-4-(3-benzoyloxypropoxy)-phenylacetat ($m = 2$, $p = 0$);
 Methyl-4-(1,3-dibenzoyloxypropyl-2-oxy)-phenylacetat;
 Methyl-4-(2,2-dimethyl-1,3-dioxan-5-yl)-oxymethyl-phenylacetat;
 Methyl-(R)-4-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-methoxy-phenylacetat ($\alpha_D = +8,29^\circ$ in CHCl₃);
 Methyl-(S)-4-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-methoxy-phenylacetat ($\alpha_D = -4,74^\circ$ in CHCl₃); und
 Methyl-(S)-4-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-äthoxy-phenylacetat.
 (C) In entsprechender Weise erhält man gemäß dem Verfahren der Abschnitte (A) und (B) unter Verwendung der gemäß Präparation 2 hergestellten Verbindungen anstelle von Solketal-tosylat und unter Verwendung von Methyl-4-aminophenylacetat anstelle von Methyl-4-hydroxyphenylacetat die folgenden Verbindungen ($Y = -NH-$):
 Methyl-4-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-methylamino-phenylacetat ($n = 2$);
 Methyl-4-[2-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-äthylamino]-phenylacetat ($m = 2$, $p = 1$);
 Methyl-4-[3-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-propylamino]-phenylacetat ($m = 3$, $p = 1$);
 Methyl-4-(2,2-dimethyl-5-benzoyloxymethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-methylaminophenylacetat ($m = 1$, $p = 2$);
 Methyl-4-(2-benzoyloxyäthylamino)-phenylacetat ($m = 1$, $p = 0$);
 Methyl-4-(3-benzoyloxypropylamino)-phenylacetat ($m = 2$, $p = 0$);
 Methyl-4-(1,3-dibenzoyloxypropyl-2-amino)-phenylacetat;
 Methyl-4-(2,2-dimethyl-1,3-dioxan-5-yl)-methylamino-phenylacetat;
 Methyl-(S)-4-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-methyl-aminophenylacetat;
 Methyl-(R)-4-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-methylaminophenylacetat; und
 Methyl-(S)-4-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-äthylaminophenylacetat.
 (D) In entsprechender Weise erhält man gemäß dem Verfahren der Abschnitte (A) und (B) unter Verwendung der gemäß Präparation 2 hergestellten Verbindungen anstelle von Solketal-tosylat und unter Verwendung von Methyl-4-mercaptophenylacetat anstelle von Methyl-4-hydroxyphenylacetat die folgenden Verbindungen ($Y = -S-$):
 Methyl-4-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-methyl-thio-phenylacetat ($n = 2$);
 Methyl-4-[2-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-äthylthio]-phenylacetat ($m = 2$, $p = 1$);
 Methyl-4-[3-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-propylthio]-phenylacetat ($m = 3$, $p = 1$);
 Methyl-4-(2,2-dimethyl-5-benzoyloxymethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-methylthiophenylacetat ($m = 1$, $p = 2$);

Methyl-4-(2-benzyloxyäthylthio)-phenylacetat ($m = 1, p = 0$);
 Methyl-4-(3-benzyloxypropylthio)-phenylacetat ($m = 2, p = 0$);
 Methyl-4-(1,3-dibenzyloxypropyl-2-thio)-phenylacetat;
 Methyl-4-(2,2-dimethyl-1,3-dioxan-5-yl)-methylthiophenylacetat;
 Methyl-(R)-4-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-methylthiophenylacetat;
 Methyl-(S)-4-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-methylthiophenylacetat; und
 Methyl-(S)-4-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-äthylthiophenylacetat.
 (E) In entsprechender Weise erhält man gemäß Abschnitt (A) unter Verwendung von Methyl-3-(4-hydroxyphenyl)-propionat und Methyl-4-(4-hydroxyphenyl)-butanoat anstelle von Methyl-4-hydroxyphenylacetat die folgenden Verbindungen:
 Methyl-3-[4-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-methoxyphenyl]-propionat;
 Methyl-4-[4-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-methoxyphenyl]-butanoat.

Präparation 4

(Verbindungen der Formel 3, in der Y die Bedeutung $-S(O)_{1,2}-$ hat)

(A) Verbindungen der Formel 3, in der Y die Bedeutung $-S(O)-$ hat, lassen sich aus Verbindungen der Formel 3, in der Y die Bedeutung $-S-$ hat, herstellen.

Eine Lösung von 1,0 g Methyl-4-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-methylthiophenylacetat (3, $Y = -S-$) und eine äquimolare Masse an 30%igem Wasserstoffperoxid in 12 ml Aceton wird 12 Stunden bei 25°C stehengelassen. Das als Produkt gebildete Methyl-4-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-methylsulfinylphenylacetat (3, $Y = -S(O)-$) wird durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt.

(B) In entsprechender Weise erhält man gemäß Abschnitt A unter Verwendung der gemäß Präparation 3 (D) hergestellten Verbindungen anstelle von Methyl-4-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-methylthiophenylacetat die folgenden Verbindungen:

Methyl-4-[2-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-äthylsulfinyl]-phenylacetat ($m = 2, p = 1$);
 Methyl-4-[3-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-propylsulfinyl]-phenylacetat ($m = 3, p = 1$);
 Methyl-4-(2,2-dimethyl-5-benzyloxymethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-methylsulfinylphenylacetat ($m = 1, p = 2$);
 Methyl-4-(2-benzyloxyäthylsulfinyl)-phenylacetat ($m = 1, p = 0$);
 Methyl-4-(3-benzyloxypropylsulfinyl)-phenylacetat ($m = 2, p = 0$);
 Methyl-4-(1,3-dibenzyloxypropyl-2-sulfinyl)-phenylacetat;
 Methyl-4-(2,2-dimethyl-1,3-dioxan-5-yl)-methylsulfinylphenylacetat;
 Methyl-(R)-4-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-methylsulfinylphenylacetat;
 Methyl-(S)-4-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-methylsulfinylphenylacetat; und
 Methyl-(S)-4-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-äthylsulfinylphenylacetat.

(C) Verbindungen der Formel 3, in der Y die Bedeutung $-S(O)_2-$ hat, lassen sich aus Verbindungen der Formel 3, in der Y die Bedeutung $-S(O)-$ hat, herstellen.

Eine Lösung von 1,0 g (Methyl-4-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-methylsulfinylphenylacetat (3, $Y = -S-$) und einer äquimolaren Menge an 30%igem Wasserstoffperoxid in 12 ml 50%iger Essigsäure wird 12 Stunden bei 25°C stehengelassen. Das als Produkt erhaltene Methyl-4(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-methylsulfonylphenylacetat (3, $Y = -S(O)_2-$) wird durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt.

(D) In entsprechender Weise werden gemäß Abschnitt (C) unter Verwendung der in Abschnitt (B) hergestellten Verbindungen anstelle von Methyl-4-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-methylsulfinylphenylacetat die folgenden Verbindungen hergestellt:

Methyl-4-[2-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-äthylsulfonyl]-phenylacetat ($m = 2, p = 1$);
 Methyl-4-[3-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-propylsulfonyl]-phenylacetat ($m = 3, p = 1$);
 Methyl-4-(2,2-dimethyl-5-benzyloxymethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-methylsulfonylphenylacetat ($m = 1, p = 2$);
 Methyl-4-(2-benzyloxyäthylsulfonyl)-phenylacetat ($m = 1, p = 0$);
 Methyl-4-(3-benzyloxypropylsulfonyl)-phenylacetat ($m = 2, p = 0$);
 Methyl-4-(1,3-dibenzyloxypropyl-2-sulfonyl)-phenylacetat;
 Methyl-4-(2,2-dimethyl-1,3-dioxan-5-yl)-methylsulfonylphenylacetat;
 Methyl-(R)-4-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-methylsulfonylphenylacetat;
 Methyl-(S)-4-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-methylsulfonylphenylacetat; und
 Methyl-(S)-4-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-äthylsulfonylphenylacetat.

Präparation 5

(Herstellung von Alkoholen 4)

(A) Eine Lösung von 27 g (0,096 Mol) Methyl-4-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-methoxyphenylacetat (3) in 200 ml Tetrahydrofuran (THF) wird langsam zu einer gerührten Suspension von 4,0 g Lithiumaluminiumhydrid in 300 ml Tetrahydrofuran gegeben. Das Gemisch wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und sodann nacheinander mit 4 ml Wasser, 4 ml 15%iger NaOH-Lösung und 12 ml Wasser behandelt. Anschließend wird das Gemisch filtriert. Das Filtrat wird zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird mit Hexan verrieben. Man erhält 24 g 4-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-methoxyphenyläthan-2-ol (4) in Form eines gelbbraunen Feststoffs.

(B) In entsprechender Weise werden gemäß Abschnitt (A) unter Verwendung der gemäß den Präparationen 3 und 4 hergestellten Verbindungen anstelle von Methyl-4-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-methoxyphenylacetat folgende Verbindungen hergestellt:

4-[2-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-äthoxy]-phenyläthan-2-ol;
 4-[3-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-propyloxy]-phenyläthan-2-ol;
 4-(2,2-Dimethyl-5-benzyloxymethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-methoxyphenyläthan-2-ol;
 4-(2-Benzyloxyäthoxy)-phenyläthan-2-ol;
 4-(3-Benzyloxypropoxy)-phenyläthan-2-ol;
 4-(1,3-Dibenzyloxypropyl-2-oxy)-phenyläthan-2-ol;
 4-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-5-ylmethoxy)-phenyläthan-2-ol;

4-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-methylaminophenyläthan-2-ol;
 4-[2-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-äthylamino]-phenyläthan-2-ol;
 4-[3-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-propylamino]-phenyläthan-2-ol;
 4-(2,2-Dimethyl-5-benzylloxymethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-methylaminophenyläthan-2-ol;
 4-(2-Benzylloxyäthylamino)-phenyläthan-2-ol;
 4-(3-Benzylloxyäthylamino)-phenyläthan-2-ol;
 4-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-methylthiophenyläthan-2-ol;
 4-[2-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-äthylthio]-phenyläthan-2-ol;
 4-(2-Benzylloxyäthylthio)-phenyläthan-2-ol;
 3-[4-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-methoxyphenyl]-propan-1-ol;
 4-[4-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-methoxyphenyl]-butan-1-ol;
 4-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-methylsulfinylphenyläthan-2-ol;
 4-[2-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-äthylsulfinyl]-phenyläthan-2-ol ($m = 2, p = 1$);
 4-(2-Benzylloxyäthylsulfinyl)-phenyläthan-2-ol ($m = 1, p = 0$);
 4-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-methylsulfonylphenyläthan-2-ol;
 4-(2-Benzylloxyäthylsulfonyl)-phenyläthan-2-ol ($m = 1, p = 0$);
 (R)-4-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-methoxyphenyläthan-2-ol ($\alpha_D = +9,11^\circ$ in CHCl_3);
 (S)-4-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-methoxyphenyläthan-2-ol ($\alpha_D = -8,59^\circ$ in CHCl_3);
 (S)-4-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-äthoxyphenyläthan-2-ol;
 (S)-4-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-methylaminophenyläthan-2-ol;
 (R)-4-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-methylaminophenyläthan-2-ol;
 (S)-4-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-äthylaminophenyläthan-2-ol;
 (R)-4-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-methylthiophenyläthan-2-ol;
 (S)-4-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-methylthiophenyläthan-2-ol;
 (S)-4-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-äthylthiophenyläthan-2-ol;
 (R)-4-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-methylsulfinylphenyläthan-2-ol;
 (S)-4-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-methylsulfinylphenyläthan-2-ol;
 (S)-4-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-äthylsulfinylphenyläthan-2-ol;
 (R)-4-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-methylsulfonylphenyläthan-2-ol;
 (S)-4-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-methylsulfonylphenyläthan-2-ol; und
 (S)-4-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-äthylsulfonylphenyläthan-2-ol.

Präparation 6

(Verbindungen der Formel 4, in der Y eine Bindung bedeutet: Schema 4)

(A) Eine Lösung von 1,0 g 4-(2-Bromäthyl)-benzoesäure (Handelsprodukt, z. B. von Trans World Chemicals, Inc., oder nach bekannten Verfahren hergestellt) und 0,055 g Natriumborhydrid in 15 ml Äthanol wird 4 Stunden gerührt. Die Lösung wird zu 20 ml Wasser gegeben, filtriert und destilliert. Man erhält 1-(2-Bromäthyl)-4-hydroxymethylbenzol.
 0,5 g 1-(2-Bromäthyl)-4-hydroxymethylbenzol werden sodann zu einer Lösung von 0,44 g Methylbenzolsulfonat und 0,32 g K_2CO_3 in 10 ml Methanol gegeben und 4 Stunden umgesetzt. Die Lösung wird sodann mit methanolischer HCl neutralisiert und mit Äther extrahiert. Der Ätherextrakt wird über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Filtration und Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck erhält man 1-(Methoxymethyl)-4-(2-bromäthyl)-benzol (13).
 0,32 g Diäthylmalonat werden zu einer Lösung von 0,05 g Natrium in 10 ml Methanol gegeben. Anschließend werden 0,5 g 1-(Methoxymethyl)-4-(2-bromäthyl)-benzol (13) zugesetzt und 8 Stunden umgesetzt. Die Lösung wird mit methanolischer HCl neutralisiert und mit Äther extrahiert. Der Ätherextrakt wird über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Man erhält 1-[3,3-Di-(äthoxycarbonyl)-propyl]-4-methoxymethylbenzol (14). Die Methylgruppe wird durch Behandlung mit wässriger HBr in Essigsäure entfernt. Anschließend wird mit wässriger NaOH neutralisiert und mit Äther extrahiert. Der Ätherextrakt wird über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Man erhält 1-[3,3-Di-(äthoxycarbonyl)-propyl]-4-hydroxymethylbenzol (4).
 (B) In entsprechender Weise werden gemäß Abschnitt A unter Verwendung von 4-(2-Brommethyl)-benzoesäure, 4-(2-Brommethyl)-phenyllessigsäure oder 4-(2-Bromäthyl)-phenyllessigsäure anstelle von 4-(2-Bromäthyl)-benzoesäure folgende Verbindungen hergestellt:

1-[3,3-Di-(äthoxycarbonyl)-äthyl]-4-hydroxymethylbenzol;
 1-[3,3-Di-(äthoxycarbonyl)-äthyl]-4-(2-hydroxyäthyl)-benzol;
 1-[3,3-Di-(äthoxycarbonyl)-propyl]-4-(2-hydroxyäthyl)-benzol.

(C) In entsprechender Weise wird gemäß Abschnitt A unter Verwendung von Diäthyl-(3-äthoxycarbonyl)-malonat anstelle von Diäthylmalonat die folgende Verbindung ($R_1 = \text{A}_3, r = 3$) hergestellt:

1-[3,3,3-Tri-(äthoxycarbonyl)-propyl]-4-hydroxymethylbenzol.

Diäthyl-(3-äthoxycarbonyl)-malonat läßt sich folgendermaßen herstellen:

23,9 g Diäthylbrommalonat (Handelsprodukt, z. B. von der Aldrich Chemical Co.) werden mit 2,4 g trockenen Magnesiumspänen in 300 ml trockenem Äther unter Stickstoff bei -10°C umgesetzt. Sodann wird trockenes CO_2 durch die Lösung geleitet, bis keine Absorption mehr erfolgt. Die Lösung wird sodann mit 25%iger wässriger H_2SO_4 neutralisiert, mit Äther extrahiert und über Na_2SO_4 getrocknet. Der Äther wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mit 1 ml H_2SO_4 und 100 ml Äthanol verestert. Die Lösung wird neutralisiert, mit Äther extrahiert. Nach Trocknen über Na_2SO_4 und Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck erhält man Diäthyl-(3-äthoxycarbonyl)-malonat.

Präparation 7**(Kettenverlängerung)**

(A) Es kann zweckmäßig sein, Verbindungen der Formel 14 in der R_1 die Bedeutung A_3 hat und $p > 0$ ist, aus Verbindungen der Formel 14, in der R_1 die Bedeutung A_3 hat und $p = 0$ ist, gemäß folgendem Verfahren herzustellen:

Eine Lösung von 29,6 g (0,096 Mol) 1-[3,3-Di-(äthoxycarbonyl)-propyl]-methoxymethylbenzol (14, $p = 0$) in 200 ml Tetrahydrofuran wird langsam zu einer gerührten Suspension von 4,0 g Lithiumaluminiumhydrid in 300 ml Tetrahydrofuran gegeben. Das Gemisch wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und sodann nacheinander mit 4 ml Wasser, 4 ml 15%iger NaOH-Lösung und 12 ml Wasser behandelt. Das Gemisch wird filtriert. Das Filtrat wird zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird mit Hexan verrieben. Man erhält 1-[3,3-(Hydroxymethyl)-propyl]-1-methoxymethylbenzol.

Das Produkt wird sodann mit 17,5 g PBr_3 in 100 ml Äther bei 0°C 4 Stunden umgesetzt. Die Lösung wird filtriert und mit Wasser gewaschen. Die Ätherphase wird über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Äthers unter vermindertem Druck erhält man 1-[3,3-Di-(brommethyl)-propyl]-1-methoxymethylbenzol.

Der Rückstand wird sodann mit 2,4 g trockenen Magnesiumspänen in 300 ml trockenem Äther unter Stickstoff bei -10°C umgesetzt. Sodann wird trockenes CO_2 durch die Lösung gepulst, bis keine Absorption mehr erfolgt. Anschließend wird die Lösung mit 25%iger wässriger H_2SO_4 neutralisiert und mit Äther extrahiert. Der nach Trocknen über Na_2SO_4 und Entfernen des Äthers unter vermindertem Druck erhaltene Rückstand wird mit 1 ml H_2SO_4 und 100 ml Äthanol verestert. Die Lösung wird neutralisiert und mit Äther extrahiert. Nach Trocknen über Na_2SO_4 und Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck erhält man 1-[3,3-Di-(carboxymethyl)-propyl]-1-methoxymethylbenzol ($p = 1$).

Präparation 8**(Herstellung von Acetoacetat-derivaten 5)**

(A) Eine Lösung von 24 g (0,95 Mol) 4-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-methoxyphenyläthan-2-ol (4) in 50 ml Dimethoxyäthan und 1 ml Triäthylamin wird unter Rückfluß erwärmt und tropfenweise mit 8,0 ml Diketen versetzt.

Nach beendeter Zugabe wird die Lösung 2 Stunden unter Rückfluß erwärmt. Die Lösungsmittel werden unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird mit Wasser und Diäthyläther ausgeschüttelt. Die Ätherphase wird über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird durch Mitteldruck-Chromatographie an Kieselgel (50% Äther-Hexan) gereinigt. Man erhält 25 g 4-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-methoxyphenyläthylacetoacetat (5) in Form eines farblosen Öls.

(B) In entsprechender Weise erhält man gemäß Abschnitt (A) unter Verwendung der gemäß den Präparationen 5 und 6 hergestellten Verbindungen anstelle von 4-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-methoxyphenyläthan-2-ol folgende Verbindungen:

- 4-[2-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-äthoxy]-phenyläthylacetoacetat;
- 4-[3-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-propyloxy]-phenyläthylacetoacetat;
- 4-(2,2-Dimethyl-5-benzyloxymethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-methoxyphenyläthylacetoacetat;
- 4-(2-Benzyloxyäthoxy)-phenyläthylacetoacetat;
- 4-(3-Benzyloxypropoxy)-phenyläthylacetoacetat;
- 4-(1,3-Dibenzyloxypropyl-2-oxy)-phenyläthylacetoacetat;
- 4-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-5-ylmethoxy)-phenyläthylacetoacetat;
- 4-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-methylaminophenyl-äthylacetoacetat;
- 4-[2-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-äthylamino]-phenyläthylacetoacetat;
- 4-[3-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-propylamino]-phenyläthylacetoacetat;
- 4-(2,2-Dimethyl-5-benzyloxymethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-methylaminophenyläthylacetoacetat;
- 4-(2-Benzyloxyäthylamino)-phenyläthylacetoacetat;
- 4-(3-Benzyloxypropylamino)-phenyläthylacetoacetat;
- 4-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-methylthiophenyläthylacetoacetat;
- 4-(2-Benzyloxyäthylthio)-phenyläthylacetoacetat;
- 3-[4-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-methoxyphenyl]-propylacetoacetat;
- 4-[4-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-methoxyphenyl]-butylacetoacetat;
- 4-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-methylsulfinylphenyläthylacetoacetat;
- 4-(2-Benzyloxyäthylsulfinyl)-phenyläthylacetoacetat;
- 4-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-methylsulfonylphenyläthylacetoacetat;
- 4-(2-Benzyloxyäthylsulfonyl)-phenyläthylacetoacetat;
- 4-[3,3-Di-(äthoxycarbonyl)-propyl]-benzylacetoacetat;
- 4-[3,3-Di-(äthoxycarbonyl)-äthyl]-benzylacetoacetat;
- 4-[3,3-Di-(äthoxycarbonyl)-äthyl]phenyläthylacetoacetat;
- 4-[3,3-Di-(äthoxycarbonyl)-propyl]-phenyläthylacetoacetat;
- 4-[3,3,3-Tri-(äthoxycarbonyl)-propyl]-phenyläthylacetoacetat.

Präparation 9**(Herstellung von Verbindungen der Formel 6)**

(A) Eine Lösung von 13,2 g (0,039 Mol) 4-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-methoxyphenyläthylacetoacetat (5), 4,7 g (0,41 Mol) Methyl- β -aminocrotonat und 6,2 g (0,41 Mol) 3-Nitrobenzaldehyd in 80 ml Äthanol wird 12 Stunden unter Rückfluß erwärmt. Der nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck erhaltene Rückstand wird durch Mitteldruck-Chromatographie an Kieselgel (80% Äther-Hexan) gereinigt. Man erhält 21 g 2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-(2-[4-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-methoxyphenyl]-äthoxycarbonyl)-1,4-dihydropyridin (6) in Form eines organefarbenen Öls.

(B) In entsprechender Weise erhält man gemäß Abschnitt (A) unter Verwendung der gemäß Präparation 8 hergestellten Verbindungen anstelle von 4-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-methoxyphenyläthylacetoacetat folgende Verbindungen: 2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-(2-[4-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-äthoxyphenyl]-äthoxycarbonyl)-1,4-dihydropyridin;

2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-[2-(4-[3-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-propoxy]-phenyl)-äthoxycarbonyl]-1,4-dihydropyridin;
 2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-(2-[4-(2,2-dimethyl-5-benzyloxymethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-methoxyphenyl]-äthoxycarbonyl)-1,4-dihydropyridin;
 2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-(2-[4-(2-benzyloxyäthoxy)-phenyl]-äthoxycarbonyl)-1,4-dihydropyridin;
 2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-(2-[4-(3-benzyloxypropoxy)-phenyl]-äthoxycarbonyl)-1,4-dihydropyridin;
 2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-(2-[4-(1,3-dibenzyloxypropyl-2-oxy)-phenyl]-äthoxycarbonyl)-1,4-dihydropyridin;
 2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-(2-[4-(2,2-dimethyl-1,3-dioxan-5-ylmethyl)-phenyl]-äthoxycarbonyl)-1,4-dihydropyridin;
 2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-(2-[4-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-methylaminophenyl]-äthoxycarbonyl)-1,4-dihydropyridin;
 2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-(2-[4-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-äthylamino]-phenyl)-äthoxycarbonyl)-1,4-dihydropyridin;
 2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-(2-[4-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-propylamino]-phenyl)-äthoxycarbonyl)-1,4-dihydropyridin;
 2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-(2-[4-(2,2-dimethyl-5-benzyloxymethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-methylaminophenyl]-äthoxycarbonyl)-1,4-dihydropyridin;
 2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-[4-(2-benzyloxyäthylamino)-phenyl]-äthoxycarbonyl-1,4-dihydropyridin;
 2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-[4-(3-benzyloxypropylamino)-phenyl]-äthoxycarbonyl-1,4-dihydropyridin;
 2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-[4-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-methylthiophenyl]-äthoxycarbonyl-1,4-dihydropyridin;
 2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-[4-(2-benzyloxyäthylthio)-phenyl]-äthoxycarbonyl-1,4-dihydropyridin;
 2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-(3-[4-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-methoxyphenyl]-propoxycarbonyl)-1,4-dihydropyridin;
 2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-(4-[4-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-methoxyphenyl]-butoxycarbonyl)-1,4-dihydropyridin;
 2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-(2-[4-(2,2-dimethyl-1,3-dioxan-5-yl)-oxymethylphenyl]-äthoxycarbonyl)-1,4-dihydropyridin;
 2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-(2-[4-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-methylsulfinylphenyl]-äthoxycarbonyl)-1,4-dihydropyridin;
 2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-(2-[4-(2-benzyloxyäthylsulfinyl)-phenyl]-äthoxycarbonyl)-1,4-dihydropyridin;
 2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-(2-[4-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-methylsulfonylphenyl]-äthoxycarbonyl)-1,4-dihydropyridin;
 2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-(2-[4-(2-benzyloxyäthylsulfonyl)-phenyl]-äthoxycarbonyl)-1,4-dihydropyridin;
 2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-(4-[3,3-di-(äthoxycarbonyl)-propyl]-phenyl)-methoxycarbonyl-1,4-dihydropyridin;
 2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-(4-[3,3-di-(äthoxycarbonyl)-äthyl]-phenyl)-methoxycarbonyl-1,4-dihydropyridin;
 2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-[2-(4-[3,3-di-(äthoxycarbonyl)-äthyl]-phenyläthyl)-äthoxycarbonyl]-1,4-dihydropyridin;
 2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-[2-(4-[3,3-di-(äthoxycarbonyl)-propyl]-phenyläthyl)-äthoxy-carbonyl]-1,4-dihydropyridin; und
 2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-[2-(4-[3,3,3-tri-(äthoxycarbonyl)-propyl]-phenyläthyl)-äthoxycarbonyl]-1,4-dihydropyridin.

Präparation 10

(Herstellung der Verbindungen der Formel 7; Schema 3)

(A) Zum Schutz von -YH-Gruppen können zweckmäßigerweise Benzyläther verwendet werden. Beispielsweise werden 0,2 Mol Methyl-4-hydroxyphenylacetat unter Rückfluß mit 25 g (0,2 Mol) Benzylchlorid und 25 g (0,2 Mol) K₂CO₃ in 100 ml Äthanol unter Rückfluß erwärmt. Das Produkt wird zu verdünnter wäßriger HCl gegeben, mit Äther extrahiert und durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Man erhält Methyl-4-benzyloxyphenylacetat (7).

(B) In entsprechender Weise erhält man gemäß Abschnitt A unter Verwendung von Methyl-4-hydroxybenzoat, Methyl-4-mercaptophenylacetat und Methyl-3-(4-Hydroxyphenyl)-propionat anstelle von Methyl-4-hydroxyphenylacetat folgende Verbindungen:

Methyl-4-benzyloxybenzoat;
 Methyl-3-(4-benzyloxy)-propionat; und
 Methyl-4-benzylthiophenylacetat.

Präparation 11

(Herstellung der Verbindungen der Formel 8)

(A) Eine Lösung von 14,0g Methyl-4-benzyloxyphenylacetat (7) in Tetrahydrofuran wird langsam unter Rühren zu einer Lösung von 2,0g Lithiumaluminiumhydrid in 500 ml Tetrahydrofuran gegeben. Das Gemisch wird 1 Stunde unter Rückfluß erwärmt, mit Eis gekühlt und sodann nacheinander mit 2 ml Wasser, 2 ml 15%iger NaOH und 4 ml Wasser behandelt. Das Gemisch wird filtriert und das Filtrat eingedampft. Man erhält 10g kristallines 1-Benzyloxy-4-(2-hydroxyäthyl)-benzol (8) vom F. 84 bis 85°C.

(B) In entsprechender Weise erhält man gemäß Abschnitt A unter Verwendung der gemäß Präparation 10 (B) hergestellten Verbindungen anstelle von Methyl-4-benzyloxy-phenylacetat folgende Verbindungen:

- 1-Benzyloxy-4-hydroxymethylbenzol;
- 1-Benzyloxy-4-(3-hydroxypropyl)-benzol; und
- 1-Benzylthio-4-(2-hydroxyäthyl)-benzol.

(C) Eine andere Möglichkeit besteht darin, zur Herstellung von Verbindungen, in den Y die Bedeutungen -NH- oder -NR₂- hat, von Hydroxyalkylanilin auszugehen und die Aminogruppe durch Umsetzung mit Di-tert.-butyldicarbonat zu schützen. Beispielsweise werden 25g 4-(2-Hydroxy-äthyl)-anilin und 39,6g Di-tert.-butyldicarbonat in 250ml Tetrahydrofuran 30 Minuten unter Rückfluß erwärmt. Das Lösungsmittel wird abgedampft und der Rückstand in Äther gelöst. Die Lösung wird mit 5%iger HCl, Wasser und Kochsalzlösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Eindampfen und Umkristallisieren aus Essigsäureäthylester-Hexan erhält man 25g N-(tert.-Butoxycarbonyl)-4-(2-hydroxyäthyl)-anilin (8) vom F. 104 bis 105°C.

Präparation 12

(Herstellung von Verbindungen der Formel 9)

(A) Eine Lösung von 4,9g 1-Benzyloxy-4-(2-hydroxyäthyl)-benzol (8) in 100ml Dimethoxyäthan (DME) und 5 Tropfen Triäthylamin wird unter Rückfluß erwärmt und langsam mit 1,8ml Diketen versetzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck erhält man 6,4g 2-(Benzhyloxyphenyl)-äthylacetoacetat (9) vom F. 54 bis 56°C.

(B) In entsprechender Weise erhält man gemäß Abschnitt A unter Verwendung der in Präparation 11 (B-C) hergestellten Verbindungen anstelle von 1-Benzyloxy-4-(2-hydroxyäthyl)-benzol folgende Verbindungen:

- (4-Benzyloxy)-benzyl-acetoacetat;
- 3-(4-Benzyloxyphenyl)-propylacetoacetat;
- 2-(4-Benzylthiophenyl)-äthylacetoacetat;
- 2-[4-(tert.-Butoxycarbonylamino)-phenyl]-äthylacetoacetat.

Präparation 13

(Herstellung von Verbindungen der Formel 10; Entfernung von Schutzgruppen)

(A) Eine Lösung von 6,2g 2-(4-Benzyloxyphenyl)-äthyl-acetoacetat in 100ml Äthanol wird in Gegenwart von 0,5g 10% Palladium-auf-Kohlenstoff bei 3,5 bar (50 psi) 18 Stunden hydriert. Sodann wird das Gemisch filtriert und das Filtrat eingedampft. Man erhält 4,3g 2-(4-Hydroxyphenyl)-äthylacetoacetat.

(B) In entsprechender Weise erhält man gemäß Abschnitt (A) unter Verwendung der gemäß Präparation 12 (B) hergestellten Benzyloxy- und Benzylthioverbindungen anstelle von 2-(4-Benzyloxyphenyl)-äthylacetoacetat folgende Verbindungen:

- 4-Hydroxybenzylacetoacetat;
- 3-(4-Hydroxyphenyl)-propylacetoacetat; und
- 2-(4-Mercaptophenyl)-äthylacetoacetat.

Präparation 14

(Herstellung von Verbindungen der Formel 11)

(A) Ein Gemisch aus 4,3g 2-(4-Hydroxyphenyl)-äthylacetoacetat (10), 2,3g Methyl-β-aminocrotonat, 2,9g 3-Nitro-benzaldehyd und 70 ml Methanol wird 12 Stunden unter Rückfluß erwärmt. Der nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck erhaltene Rückstand wird an Kieselgel chromatographisch unter Verwendung von 50:50 Äthylacetat-Hexan gereinigt. Man erhält 5,9g 2,6-Dimethyl-3-methoxy-carbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-[2-(4-hydroxyphenyl)-äthoxy-carbonyl]-1,4-dihydropyridin (11) in Form eines amorphen Feststoffs. Berechnet für C₂₄H₂₄N₂O₇ · 1,5H₂O: C-60,12, H-5,68, N-5,84. Gefunden: C-60,55, H-5,33, N-6,03.

(B) In entsprechender Weise erhält man gemäß Abschnitt (A) unter Verwendung der gemäß Präparation 13 (B) hergestellten Verbindungen anstelle von 2-(4-Hydroxyphenyl)-äthyl-acetoacetat folgende Verbindungen:

- 1,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-(4-hydroxy)-benzyloxycarbonyl-1,4-dihydropyridin;
- 2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-[3-(4-hydroxyphenyl)-propyloxycarbonyl]-1,4-dihydropyridin; und
- 2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-[2-(4-mercaptophenyl)-äthoxycarbonyl]-1,4-dihydropyridin.

(C) In entsprechender Weise werden 30g 2-[4-(tert.-Butoxycarbonylamino)-phenyl]-äthylacetat (9), 11,5g Methyl-β-aminocrotonat und 15,1g 3-Nitrobenzaldehyd in 200 ml Äthanol 12 Stunden unter Rückfluß erwärmt. Der nach dem Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck erhaltene Rückstand von rohem 1,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-[2-(4-tert.-butoxycarbonylamino-phenyl)-äthoxycarbonyl]-1,4-dihydropyridin wird in 100 ml Dichlormethan und 100 ml Ameisensäure gelöst. Das Gemisch wird 20 Minuten auf einem Dampfbad erwärmt, und anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird zwischen 5prozentiger wässriger HCl und Essigsäureäthylester ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wird mit NaOH alkalisch gemacht und mit Äther extrahiert. Der Äther wird getrocknet und eingedampft. Der Rückstand ergibt nach Kristallisation aus Essigsäureäthylester-Hexan 20,4g 2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-[2-(4-aminophenyl)-äthoxycarbonyl]-1,4-dihydropyridin (11) vom F. 107 bis 109°C. Berechnet für C₂₄H₂₅N₃O₆: C-63,84, H-5,89, N-9,31. Gefunden: C-63,99, H-5,69, N-9,13.

(D) In entsprechender Weise erhält man gemäß Abschnitt (A) unter Verwendung von 3-Trifluormethylbenzaldehyd folgende Verbindungen:

- 2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-trifluormethylphenyl)-5-[2-(4-hydroxyphenyl)-äthoxycarbonyl]-1,4-dihydropyridin; und
- 2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(2-chlorphenyl)-5-[2-(4-hydroxyphenyl)-äthoxycarbonyl]-1,4-dihydropyridin.

(E) In entsprechender Weise erhält man gemäß Abschnitt (A) unter Verwendung von Propyl- β -aminocrotonat oder Methoxyäthyl- β -aminocrotonat anstelle von Methyl- β -aminocrotonat folgende Verbindungen: 2,6-Dimethyl-3-propyloxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-[2-(4-hydroxyphenyl)-äthoxycarbonyl]-1,4-dihydropyridin; und 2,6-Dimethyl-3-methoxyäthoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-[2-(4-hydroxyphenyl)-äthoxycarbonyl]-1,4-dihydropyridin.

Präparation 15

(Zwischenprodukte der Formel 6 gemäß Schema 5)

(A) Optisch aktive Zwischenprodukte der Formel 15 werden gemäß T. Shibamura et al., Chem. Pharm. Bull., Bd. 28 (1980), S. 2809 bis 2812 hergestellt. Die Lösung von 8,0 g (+)-2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-carboxy-1,4-dihydropyridin (15a, $\alpha_D = +27,5^\circ\text{C}$) in CH_2Cl_2 wird bei 0°C mit 5,3 g PCl_5 behandelt. Dieses Gemisch wird mit einer Lösung von 6,4 g (R)-4-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-methoxyphenyläthan-2-ol ($\alpha_D = +9,11^\circ\text{C}$ in CHCl_3) und 3,8 ml Triäthylamin in CH_2Cl_2 versetzt. Man erhält (a+)-2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-[2-[4-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-methoxyphenyl]-äthoxycarbonyl]-1,4-dihydropyridin (6a+).

(B) In entsprechender Weise erhält man gemäß Abschnitt (A) unter Verwendung von (S)-4-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-methoxyphenyläthan-2-ol oder (S)-4-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-äthoxyphenyläthan-2-ol anstelle von (R)-4-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-methoxyphenyläthan-2-ol folgende Verbindungen:

(a-)-2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-[2-[4-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-methoxyphenyl]-äthoxycarbonyl]-1,4-dihydropyridin (6a-); und (a-)-2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-[2-[4-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-äthoxyphenyl]-äthoxycarbonyl]-1,4-dihydropyridin (6a-).

(C) In entsprechender Weise erhält man gemäß den Abschnitten (A-B) unter Verwendung von (-)-2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-carboxy-1,4-dihydropyridin (15b, $\alpha_D = -18,1^\circ$) anstelle von (+)-2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-carboxy-1,4-dihydropyridin (15a) folgende Verbindungen:

(b+)-2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-[2-[4-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-methoxyphenyl]-äthoxycarbonyl]-1,4-dihydropyridin (6b+);

(b-)-2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-[2-[4-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-methoxyphenyl]-äthoxycarbonyl]-1,4-dihydropyridin (6b-); und (b-)-2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-[2-[4-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-äthoxyphenyl]-äthoxycarbonyl]-1,4-dihydropyridin (6b-).

Beispiel 1

(Herstellung von Verbindungen der Formel 1 nach Schema 1)

(A) Eine Lösung von 21 g 2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-[2-[4-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-methoxyphenyl]-äthoxycarbonyl]-1,4-dihydropyridin (6) in 150 ml Aceton und 50 ml Wasser wird mit 10 ml Salzsäure behandelt. Das Gemisch wird 6 Stunden unter Rückfluß erwärmt. Nach Zugabe von 500 ml Wasser wird das Gemisch mit Äther extrahiert. Die Ätherphase wird über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Das erhaltene Öl wird durch Mitteldruck-Chromatographie an Kieselgel (90% Essigsäureäthylester-Hexan) gereinigt. Man erhält 12 g 2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-[2-[4-(2,3-dihydroxypropoxy)-phenyl]-äthoxycarbonyl]-1,4-dihydropyridin (1) in Form eines dicken Öls, das nach Verreiben mit Essigsäureäthylester kristallisiert; F. 117 bis 118°C .

Berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_9$: C-61,59, H-5,74, N-5,32.

Gefunden: C-61,42, H-5,76, N-5,31.

(B) In entsprechender Weise erhält man gemäß Abschnitt (A) unter Verwendung der gemäß Präparation 9 und Präparation 15 hergestellten Verbindungen anstelle von 2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-[2-[4-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-methoxyphenyl]-äthoxycarbonyl]-1,4-dihydropyridin (6) folgende Verbindungen:

2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-[2-[4-(3,4-dihydroxybutoxy)-phenyl]-äthoxycarbonyl]-1,4-dihydropyridin;

2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-[4-(3,4-dihydroxypropoxy)-phenyl]-methoxycarbonyl]-1,4-dihydropyridin, IR 3600-3100, 1680, 1240 cm^{-1} ;

2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-[2-[4-(4,5-dihydroxypentylloxy)-phenyl]-äthoxycarbonyl]-1,4-dihydropyridin;

2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-[2-[4-(2,3-dihydroxypropylamino)-phenyl]-äthoxycarbonyl]-1,4-dihydropyridin;

2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-[2-[4-(3,4-dihydroxybutylamino)-phenyl]-äthoxycarbonyl]-1,4-dihydropyridin;

2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-[2-[4-(4,5-dihydroxypentylamino)-phenyl]-äthoxycarbonyl]-1,4-dihydropyridin;

2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-[2-[4-(4-benzyloxy-2,3-dihydroxybutylamino)-phenyl]-äthoxycarbonyl]-1,4-dihydropyridin;

2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-[2-[4-(2,3-dihydroxypropylthio)-phenyl]-äthoxycarbonyl]-1,4-dihydropyridin;

2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-[3-[4-(2,3-dihydroxypropoxy)-phenyl]-propoxycarbonyl]-1,4-dihydropyridin, F. 121 bis 124°C ;

2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-[4-[4-(2,3-dihydroxypropoxy)-phenyl]-butoxycarbonyl]-1,4-dihydropyridin;

2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-[4-[1,3-dihydroxypropoxy)-phenyl]-methoxycarbonyl]-1,4-dihydropyridin, F. 58 bis 60°C ;

2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-[2-[4-(1,3-dihydroxypropoxy)-phenyl]-äthoxycarbonyl]-1,4-dihydropyridin, F. 56 bis 58°C ;

2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-[2-[4-(2-hydroxymethyl-3-hydroxypropoxy)-phenyl]-äthoxycarbonyl]-1,4-dihydropyridin, NMR (CDCl_3)

2,30 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,85 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 3,92 (d, 4H), 4,40 (d, 2H), 4,25 (t, 2H), 5,04 (s, 1H), 6,80 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 7,35 (t, 1H), 7,50 (dt, 1H), 7,95–8,05 (m, 2H);

2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-(2-[4-(2,3-dihydroxypropylsulfinyl)-phenyl]-äthoxycarbonyl)-1,4-dihydropyridin;

2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-(2-[4-(2,3-dihydroxypropylsulfonyl)-phenyl]-äthoxycarbonyl)-1,4-dihydropyridin;

2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-(2-[4-(2,3-dihydroxyprop-2-ylsulfonyl)-phenyl]-äthoxycarbonyl)-1,4-dihydropyridin;

(a+)-2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-(2-[4-(2,3-dihydroxypropoxy)-phenyl]-äthoxycarbonyl)-1,4-dihydropyridin ($1a^+$, $\alpha_D = -33,5^\circ$);

(a-)-2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-(2-[4-(2,3-dihydroxypropoxy)-phenyl]-äthoxycarbonyl)-1,4-dihydropyridin ($1a^-$, $\alpha_D = -28,0^\circ$);

(b+)-2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-(2-[4-(2,3-dihydroxypropoxy)-phenyl]-äthoxycarbonyl)-1,4-dihydropyridin ($1b^+$, $\alpha_D = +29,2^\circ$); und

(b-)-2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-(2-[4-(2,3-dihydroxypropoxy)-phenyl]-äthoxycarbonyl)-1,4-dihydropyridin ($1b^-$, $\alpha_D = +34,0^\circ$).

(C) Verbindungen der Formel 6, die mit Benzyläther-Schutzgruppen versehen sind, können auf folgende Weise von ihren Schutzgruppen befreit werden:

Eine Lösung von 6,2 g 2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-(2-[4-(2-benzyloxyäthoxy)-phenyl]-äthoxycarbonyl)-1,4-dihydropyridin in 100 ml Äthanol wird in Gegenwart von 0,5 g 10% Palladium-auf-Kohlenstoff 18 Stunden bei 3,5 bar (50 psi) hydriert. Das nach dem Filtrieren des Gemisches erhaltene Filtrat wird eingedampft. Man erhält 2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-(2-[4-(2-hydroxyäthoxy)-phenyl]-äthoxycarbonyl)-1,4-dihydropyridin vom F. 133 bis 135°C.

(D) In entsprechender Weise erhält man gemäß Abschnitt (c) unter Verwendung der gemäß Präparation 9 und vorstehendem Abschnitt (B) hergestellten Verbindungen anstelle von 2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-(2-[4-(2-benzyloxyäthoxy)-phenyl]-äthoxycarbonyl)-1,4-dihydropyridin folgende Verbindungen:

2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-(2-[4-(2,3,4-trihydroxybutoxy)-phenyl]-äthoxycarbonyl)-1,4-dihydropyridin;

2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-(2-[4-(3-hydroxypropoxy)-phenyl]-äthoxycarbonyl)-1,4-dihydropyridin;

2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-(2-[4-(2-hydroxyäthylamino)-phenyl]-äthoxycarbonyl)-1,4-dihydropyridin, F. 102 bis 104°C;

2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-(2-[4-di-(2-hydroxyäthyl)-aminophenyl]-äthoxycarbonyl)-1,4-dihydropyridin, F. 90 bis 92°C;

2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-(2-[4-(3-hydroxypropylamino)-phenyl]-äthoxycarbonyl)-1,4-dihydropyridin;

2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-(2-[4-(2-hydroxyäthylthio)-phenyl]-äthoxycarbonyl)-1,4-dihydropyridin;

2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-(2-[4-(2,3,4-trihydroxybutylamino)-phenyl]-äthoxycarbonyl)-1,4-dihydropyridin;

2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-(2-[4-(2-hydroxyäthylsulfinyl)-phenyl]-äthoxycarbonyl)-1,4-dihydropyridin;

2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-(2-[4-(2-hydroxyäthylsulfonyl)-phenyl]-äthoxycarbonyl)-1,4-dihydropyridin.

Beispiel 2

(Herstellung von Äthern der Formel 1 nach Schema 3)

(A) Ein Gemisch aus 1,0 g 2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-(2-[4-(2-hydroxyphenyl)-äthoxycarbonyl]-1,4-dihydropyridin (11), 0,5 g K_2CO_3 und 0,5 g Äthylencarbonat in 20 ml Toluol wird 18 Stunden unter Rückfluß erwärmt. Sodann wird das Gemisch filtriert. Das Filtrat wird eingedampft. Man erhält 1,0 g 2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-(2-[4-(2-hydroxyäthoxy)-phenyl]-äthoxycarbonyl)-1,4-dihydropyridin (1), $R_1 = A_1$, $m = 2$, $p = O$) in Form eines amorphen Feststoffs.

Berechnet für $C_{26}H_{28}N_2O_8$: C-62,89, H-5,68, N-5,64.

Gefunden: C-62,73, H-5,73, N-5,59.

(B) In entsprechender Weise erhält man gemäß Abschnitt (A) unter Verwendung der gemäß Präparation 14 (B-E) hergestellten Verbindungen folgende Verbindungen:

2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-[4-(2-hydroxyäthoxy)-benzyl]-oxycarbonyl-1,4-dihydropyridin;

2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-(2-[4-(2-hydroxyäthylamino)-phenyl]-äthoxycarbonyl)-1,4-dihydropyridin;

2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-trifluormethylphenyl)-5-(2-[4-(2-hydroxyäthoxy)-phenyl]-äthoxycarbonyl)-1,4-dihydropyridin;

2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(2-trifluormethylphenyl)-5-(2-[4-(2-hydroxyäthylamino)-phenyl]-äthoxycarbonyl)-1,4-dihydropyridin, NMR ($CDCl_3$) 2,30 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,85 (t, 2H), 3,46 (t, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,96 (t, 2H), 4,20 (t, 2H), 5,50 (s, 1H), 7,10 (d, 2H), 7,40–7,60 (m, 6H);

2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(2-nitrophenyl)-5-(2-[4-(2,3-dihydroxypropoxy)-phenyl]-äthoxycarbonyl)-1,4-dihydropyridin, NMR ($CDCl_3$) 3,20 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,80 (m, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,75 (m, 2H), 3,96 (m, 2H), 4,05 (m, 1H), 4,20 (m, 2H), 5,72 (s, 1H), 6,65 (d, 2H), 6,90 (d, 2H), 7,10–7,60 (m, 4H); 2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(2-chlorphenyl)-5-(2-[4-(2-hydroxyäthoxy)-phenyl]-äthoxycarbonyl)-1,4-dihydropyridin;

2,6-Dimethyl-3-propyloxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-(2-[4-(2-hydroxyäthoxy)-phenyl]-äthoxycarbonyl)-1,4-dihydropyridin; und

2,6-Dimethyl-3-methoxyäthoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-(2-[4-(2-hydroxyäthoxy)-phenyl]-äthoxycarbonyl)-1,4-dihydropyridin.

(C) In entsprechender Weise wird eine Lösung von 4,5 g 2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-[2-(4-aminophenyl)-äthoxycarbonyl]-1,4-dihydropyridin (11), 1,8 ml 2-Bromäthanol, 2 ml Triäthylamin und 20 ml Dimethylformamid 3 Stunden bei 80°C gerührt. Das Gemisch wird in Wasser gegeben und mit Essigsäureäthylester extrahiert. Der Essigsäureäthylester wird mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Der erhaltene Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von 75% Essigsäureäthylester-Hexan gereinigt. Man erhält 2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-[2-(4-(2-hydroxyäthylamino)-phenyl)-äthoxycarbonyl]-1,4-dihydropyridin (1) in Form der freien Base. Diese wird in methanolischer HCl gelöst und unter vermindertem Druck eingedampft. Man erhält 2,6 g 2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-[2-(4-(2-hydroxyäthylamino)-phenyl)-äthoxycarbonyl]-1,4-dihydropyridin-hydrochlorid in Form eines amorphen Feststoffs vom F. 102 bis 104°C. Berechnet für $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{ClN}_3\text{O}_7$: C-58,70, H-5,68, N-7,90.

Gefunden: C-58,50, H-5,72, N-7,80.

(D) In entsprechender Weise erhält man gemäß Abschnitt (C) unter Verwendung von 3 g 2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-[2-(4-aminophenyl)-äthoxycarbonyl]-1,4-dihydropyridin (11) anstelle von 4,5 g und unter Verwendung von 2 ml 2-Bromäthanol anstelle von 1,8 ml nach 48stündigem Rühren bei 90°C anstelle von 3stündigem Rühren bei 80°C 2 g des Salzes 2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-[2-(4-di-(2-hydroxyäthyl)-aminophenyl)-äthoxycarbonyl]-1,4-dihydropyridin-hydrochlorid (1) vom F. 90 bis 92°C. Berechnet für $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{ClN}_3\text{O}_8$: C-58,38, H-5,95, N-7,29. Gefunden: C-58,36, H-5,91, N-7,03.

Beispiel 3

(Herstellung von Estern der Formel 1 nach Schema 3)

(A) Ein Gemisch aus 2 g 2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-[2-(4-hydroxyphenyl)-äthoxycarbonyl]-1,4-dihydropyridin (11), 1,3 g K_2CO_3 und 1 ml Methylbromacetat in 100 ml Aceton wird 18 Stunden unter Rückfluß erwärmt. Das Gemisch wird filtriert und das Filtrat eingedampft. Das erhaltene Öl wird mit Hexan verrieben. Man erhält 2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-[2-(4-methoxycarbonylmethoxyphenyl)-äthoxycarbonyl]-1,4-dihydropyridin (1) in Form eines amorphen Farbstoffs. Berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_9$: C-60,93, H-5,51, N-5,47.

Gefunden: C-61,06, H-5,52, N-5,42.

IR 3400, 1760, 1690, 1350, 1220 cm^{-1} .

(B) In entsprechender Weise erhält man gemäß Abschnitt (A) unter Verwendung der gemäß Präparation 14 (B, D, E) hergestellten Verbindungen anstelle von 2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-[2-(4-hydroxyphenyl)-äthoxycarbonyl]-1,4-dihydropyridin folgende Verbindungen:

2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-[2-(4-methoxycarbonylmethoxy)-benzyloxycarbonyl]-1,4-dihydropyridin;

2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-[3-(4-methoxycarbonylmethoxyphenyl)-propoxycarbonyl]-1,4-dihydropyridin;

2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-[2-(4-methoxycarbonylmethylthiophenyl)-äthoxycarbonyl]-1,4-dihydropyridin;

2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-[2-(4-methoxycarbonylmethylaminophenyl)-äthoxycarbonyl]-1,4-dihydropyridin;

2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-trifluormethylphenyl)-äthoxycarbonyl]-1,4-dihydropyridin;

2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(2-chlorphenyl)-5-[2-(4-methoxycarbonylmethoxyphenyl)-äthoxycarbonyl]-1,4-dihydropyridin;

2,6-Dimethyl-3-propyloxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-[2-(4-methoxycarbonylmethoxyphenyl)-äthoxycarbonyl]-1,4-dihydropyridin; und

2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-[2-(4-methoxycarbonylmethoxyphenyl)-äthoxycarbonyl]-1,4-dihydropyridin.

Beispiel 4

(Umwandlung von Estern in Säuren)

(A) Eine Lösung von 0,5 g 2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-[2-(4-methoxycarbonylmethoxyphenyl)-äthoxycarbonyl]-1,4-dihydropyridin, 0,5 ml 10prozentiger wässriger NaOH und 20 ml Methanol wird 20 Minuten auf einem Dampfbad erwärmt. Das Gemisch wird mit Wasser verdünnt mit HCl angesäuert und mit Essigsäureäthylester extrahiert. Der Essigsäureäthylester wird getrocknet und eingedampft. Man erhält 0,40 g 2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-[2-(4-carboxymethoxyphenyl)-äthoxycarbonyl]-1,4-dihydropyridin (1).

Berechnet für $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_9$, $0,5\text{H}_2\text{O}$: C-59,17, H-5,36, N-5,52.

Gefunden: C-59,41, H-5,42, N-5,31.

(B) In entsprechender Weise erhält man gemäß Abschnitt (A) unter Verwendung der gemäß Beispiel 3 (B) hergestellten Verbindungen folgende Verbindungen:

2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-[4-(carboxymethoxy)-benzyloxycarbonyl]-1,4-dihydropyridin; 2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-[3-(4-carboxymethoxyphenyl)-propoxycarbonyl]-1,4-dihydropyridin;

2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-[2-(4-carboxymethylthiophenyl)-äthoxycarbonyl]-1,4-dihydropyridin;

2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-[2-(4-carboxymethylaminophenyl)-äthoxycarbonyl]-1,4-dihydropyridin;

2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-trifluormethylphenyl)-äthoxycarbonyl]-1,4-dihydropyridin;

2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(2-chlorphenyl)-5-[2-(4-carboxymethoxyphenyl)-äthoxycarbonyl]-1,4-dihydropyridin;

2,6-Dimethyl-3-propyloxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-[2-(4-carboxymethoxyphenyl)-äthoxycarbonyl]-1,4-dihydropyridin; und

2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-[2-(4-carboxymethoxyphenyl)-äthoxycarbonyl]-1,4-dihydropyridin.

Beispiel 5

(Herstellung von Salzen aus freien Basen)

8,0g 2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-[2-(4-methoxycarbonylmethylaminophenyl)-äthoxycarbonyl]-1,4-dihydropyridin werden in Methanol gelöst und mit methanolischer HCl angesäuert. Der Niederschlag wird mit Diäthyläther gewaschen. Man erhält 7,0g des Hydrochloridsalzes von 2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-[2-(4-methoxycarbonylmethylaminophenyl)-äthoxycarbonyl]-1,4-dihydropyridin.

In entsprechender Weise lassen sich sämtliche Verbindungen der Formel 1 in Basenform, die gemäß den vorstehend beschriebenen Verfahren erhalten worden sind, in pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze überführen, indem man sie mit entsprechenden Säuren behandelt, beispielsweise mit Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Propionsäure, Glykolsäure, Brenztraubensäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Äpfelsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Weinsäure, Citronensäure, Benzoesäure, Zimtsäure, Mandelsäure, Methansulfonsäure, Äthansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure und dergl....

Beispiel 6

(Herstellung von freien Basen aus Salzen)

Eine Lösung von 3,5g 2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-[2-(4-methoxycarbonylmethylaminophenyl)-äthoxycarbonyl]-1,4-dihydropyridin-hydrochloridsalz in 50 ml Wasser wird mit NH_4OH -Lösung auf den pH-Wert 12 eingestellt und mit Methylenchlorid extrahiert. Das Methylenchlorid wird sodann eingedampft. Man erhält 3g 2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-[2-(4-methoxycarbonylmethylaminophenyl)-äthoxycarbonyl]-1,4-dihydropyridin in Form der freien Base.

In entsprechender Weise lassen sich sämtliche Säureadditionssalze von Verbindungen der Formel 1, die gemäß den vorstehend beschriebenen Verfahren erhalten worden sind, in die Form der freien Basen überführen.

Beispiel 7

(Formulierungen)

Das folgende Beispiel erläutert die Herstellung von repräsentativen Arzneimitteln mit einem Gehalt einer aktiven Verbindung der Formel 1, z. B. 2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-[2-(4-(2,3-dihydroxypropoxy)-phenyl)-äthoxycarbonyl]-1,4-dihydropyridin (1).

Intravenöse Formulierung

Wirkstoff	0,01 g
Propylenglykol	20 g
Polyäthylenglykol 400	20 g
Tween 80	1 g
0,9% Kochsalzlösung	ad 100 ml

Der Wirkstoff wird in Propylenglykol, Polyäthylenglykol 400 und Tween 80 gelöst. Eine ausreichende Menge an 0,9prozentiger Kochsalzlösung wird sodann unter Rühren zugesetzt, so daß man 100 ml der intravenös zu verabreichenden Lösung erhält, die durch ein 0,2 µm Membranfilter filtriert und unter sterilen Bedingungen abgepackt wird.

Tablettenformulierung	Gewichtsteile
Wirkstoff	5,0
Magnesiumstearat	0,75
Stärke	0,75
Lactose	29,0
PVP (Polyvinylpyrrolidon)	0,75

Die vorstehenden Bestandteile werden vereinigt und unter Verwendung von Methanol als Lösungsmittel granuliert.

Die Formulierung wird sodann getrocknet und mit einer geeigneten Tablettiermaschine zu Tabletten (mit einem Gehalt an 2 mg Wirkstoff) verformt.

Beispiel 8

(Test mit spontan hypertensiven Ratten)

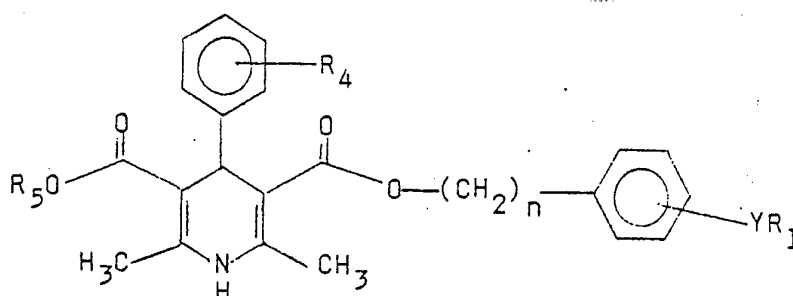
24 vorher trainierte, erwachsene, männliche, spontan hypertensive Ratten werden in 6 Gruppen (4 Tiere pro Gruppe) mit annähernd gleichem durchschnittlichem systolischem Blutdruck verteilt. Die 6 Gruppen werden sodann gleichzeitig in einem 2tätigen Verbindungswahlverfahren untersucht.

Die Testverbindungen werden willkürlich den einzelnen Gruppen zugeteilt. 5 Gruppen erhalten potentiell blutdrucksenkende Mittel, und eine Kontrollgruppe erhält nur den Träger (Wasser und Tween). Etwa 17 Stunden vor dem ersten Verabreichungstag wird das Futter aus dem Rattenkäfig entfernt. Am Morgen des ersten Tages erhält eine Gruppe von 4 Ratten eine orale Verabreichung (durch eine Sonde) von 12,5 mg/kg oder 25 mg/kg einer Verbindung der Formel 1, die mit einem Homogenisator in solchen Konzentrationen in Wasser gelöst/suspendiert ist (unter Verwendung von 2 bis 3 Tropfen Tween 80), daß pro 10 g Körpergewicht 0,1 ml Lösung verabreicht werden. 4 1/2 Stunden nach der Verabreichung wird wieder Futter in die Käfige gegeben. Man läßt die Ratten 2 1/2 Stunden fressen, wonach das Futter wieder entfernt wird. Am Morgen des 2. Tages erhalten die Ratten eine weitere orale Verabreichung gemäß den vorstehenden Angaben. Unmittelbar nach der Verabreichung werden die Ratten gefesselt und 4 Stunden in eine geheizte Kammer ($30 \pm 1,0^\circ\text{C}$) gebracht. Am Ende des zweiten Versuchstages wird die normale Fütterung wieder aufgenommen.

Der systolische Blutdruck (d. h. der Druck beim Auftreten des ersten Pulsschlages) wird unter Verwendung von photoelektrischen Transducern aufgezeichnet. Die kokzygealen Arterien von 3 Ratten (in einer horizontalen Gruppe) werden gleichzeitig durch mittels einer Pumpe aufgeblasene Schwanzmanschetten verschlossen. Diese Manschetten werden automatisch auf 300 mmHg aufgeblasen und sodann abgelassen. Auf einem MFE-Aufzeichnungsgerät werden gleichzeitig eine Druckkurve und der Schwanzpuls aufgezeichnet. Vier aufeinanderfolgende (in Abständen von 30 Sekunden) Aufzeichnungen werden für jede Ratte

in einer gegebenen horizontalen Gruppe nach 1, 2, 3 und 4 Stunden im Anschluß an die Verabreichung der Verbindung durchgeführt. Die anschließenden horizontalen Gruppen werden automatisch auf die gleiche Weise getestet. Der durchschnittlich systolische Blutdruck (SBP) für die einzelnen Ratten wird für jeden Beobachtungszeitpunkt berechnet. Der SBP der Tiere in den einzelnen Dosisgruppen wird mit dem SBP-Wert der Tiere in der Kontrollgruppe (nur Träger) zu jedem Beobachtungszeitpunkt unter Anwendung einer Einweganalyse des Varianztests verglichen. Eine Verbindung mit $p \leq 0,05$ zu sämtlichen Beobachtungszeitpunkten wird als Verbindung mit signifikant blutdrucksenkender Wirkung angesehen. Verbindungen, die eine signifikante Verringerung des Blutdruckes um 20 mm Hg oder mehr im Vergleich zu den Kontrollwerten zu sämtlichen vier Beobachtungszeitpunkten ergeben, werden für die weitere Untersuchung herangezogen. In diesen Fällen werden die Herzfrequenzen berechnet und in bezug auf signifikante Veränderung von den Werten der Kontrollherzfrequenz unter Anwendung des zweiseitigen Tests getestet. Die Drücke werden 1, 2, 3 und 4 Stunden nach Abnahme an den beiden Tagen 1 und 2 abgelesen. Die gemäß diesem Test untersuchten Verbindungen der Erfindung weisen eine blutdrucksenkende Wirkung auf, wie aus folgender Tabelle hervorgeht.

Tabelle



						% Blutdrucksenkung insgesamt nach Stunden			
R ₁	Y	R ₄	R ₅	n	mg/kg	1	2	3	4
	0	m-NO ₂	CH ₃	1	12,5	39	27	25	18
(CH ₂) ₂ OH(HCl-Salz)	NH	m-NO ₂	CH ₃	2	12,5	38	26	31	25
	0	n-NO ₂	CH ₃	2	10	41	16	27	26

Beispiel 9**(Echokardiographie-Tests an Hunden)**

Eine Gruppe von Bastardhunden von 18 bis 25 kg Gewicht wird aufgrund der Klarheit der Bilder, die sich bei zweidimensionaler Ultraschall-Echokardiographie (2DE) ergeben, ausgewählt. Tiere aus dieser Gruppe werden in zwei unterschiedlichen Modellen unter Anwendung von 2DE eingesetzt. Beim ersten Modell werden die Hunde betäubt. Beim zweiten Modell bleiben die Hunde während der gesamten Arzneimittelverabreichung bei Bewußtsein und werden nicht sediert.

In beiden Modellen wird ein kleiner Ast der Oberschenkelarterie durch einen Arterienschnitt mit einem Stück eines mit Wasser gefüllten Schlauchs, der mit einem Druck-Transducer verbunden ist, kanüliert. Bei dem in bewußtem Zustand ablaufenden Modell wird die Oberschenkelschnittstelle durch eine lokale subkutane Injektion von 2% Lidocain betäubt. Der Transducer gewährleistet die Aufzeichnung des Blutdrucks. Blutdruck und EKG werden mit einem Zweikanal-Papieraufzeichnungsgerät aufgezeichnet.

Ein Ultraschall-Echtzeitscanner, der mit einem 3 MHz-Längstrandtransducer (endfire transducer) verbunden ist und sich in einer rechten parasternalen Position im vierten oder fünften Zwischenrippenraum befindet, liefert die 2DE-Bilder. Die Bilder umfassen eine Ansicht der langen Achse des linken Ventrikels, die definiert ist als gleichzeitige Abbildung von Apex, Mitralklappe und eines runden linken Atriums. Zusätzlich werden Abbildungen der kurzen Achse im hohen Bereich des Papillarmuskels erhalten. Sämtliche Bilder werden zur späteren Analyse auf einem Videoband aufgezeichnet. Die Analyse wird unter Verwendung eines mit dem Videorecorder kombinierten Computer-Graphikprogramms und eines Bit-Polsters durchgeführt.

Im ersten Modell werden die Hunde mit Natrium-pentobarbital betäubt. Sie werden auf ihrer rechten Seite auf eine Unterlage gelegt, die über einen Ausschnitt einen Zugang zum rechten parasternalen Bereich erlaubt. Dosen von 50, 100, 200 und 500 µg/kg einer Verbindung der Erfindung werden intravenös im Verlauf des Untersuchungstags verabreicht. Die Verbindung wird in 2:1 destilliertem Wasser-Dimethylacetamid gelöst. Kontrollwerte werden für die jeweiligen Dosen erhalten. Weitere Messungen werden 3, 5, 10, 15 und 30 Minuten nach der Verabreichung der einzelnen Dosen durchgeführt.

Beim zweiten Modell werden die Hunde so trainiert, daß sie mehrere Stunden ruhig in einer Schlinge bleiben. Der rechte parasternale Bereich wird durch einen geknöpften Bereich in der Schlinge zugänglich gemacht. Dosen von 200 und 250 µg/kg einer Verbindung der Erfindung werden intravenös in Form einer Lösung in 7:1 destilliertem Wasser-Äthanol verabreicht. Ferner werden Dosen von 150 und 100 µg/kg einer Verbindung der Erfindung in Form einer Lösung in 3:1 destilliertem Wasser-Dimethylacetamid verabreicht. Außerdem werden Dosen von 5, 2, 1 und 0,75 mg/kg einer Verbindung der Erfindung oral in Form einer Gelatine kapsel verabreicht. Vor jeder Verabreichung werden Kontrollwerte ermittelt. Während der intravenösen Untersuchungen werden zusätzliche Messungen in Abständen von 5, 10, 15, 30, 45 und 60 Minuten nach der Verabreichung der einzelnen Dosen erhalten. Während der oralen Untersuchungen werden zusätzliche Messungen in Abständen von 10, 20, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 120 und 180 Minuten nach der Verabreichung der einzelnen Dosen erhalten. Die Verbindungen der Erfindung zeigen bei diesem Test eine positive Aktivität.

Beispiel 10

(Test an betäubten Hunden)

Bastardhunde im Gewichtsbereich von 14 bis 21 kg werden mit Pentobarbital-natrium (35 mg/kg, intravenös) betäubt, intubiert und im linken fünften Zwischenrippenraum einer Brustkorboffnung unterzogen. Die Tiere werden mit Instrumenten zur Messung folgender Parameter versehen: systolischer, diastolischer und durchschnittlicher Blutdruck, Herzfrequenz, linker ventrikulärer Druck, linker ventrikulärer dp/dt_{max} -Wert, pulmonaler Kapillarkelldruck, zentraler venöser Druck, Herzminutenvolumen, systemischer Gefäßwiderstand, Kontraktionskraft und koronare Durchblutung.

Der linke ventrikuläre Druck wird unter Verwendung eines Millar-Mikrospitzenkatheters gemessen. Die elektronische Differenzierung dieses Signals ergibt das dp/dt -Maximum. Der systolische, diastolische und durchschnittliche Blutdruck und der zentrale venöse Druck werden unter Verwendung von flüssigkeitsgefüllten Statham-Drucktransducern ermittelt. Das Herzminutenvolumen und der pulmonale Kapillarkelldruck werden unter Verwendung eines Swan-Ganz-Katheters, der mit einem wassergefüllten Statham-Drucktransducer und einem Gould Cardiac Index Computer verbunden ist, gemessen. Die Kontraktionskraft wird mittels eines in den linken Ventrikel eingesetzten Walton-Brodie-Belastungsmeßbogens bestimmt. Der systemische Gefäßwiderstand wird aus den Messungen des Herzminutenvolumens und des Blutdrucks berechnet. Die epikardiale Durchblutung wird mit einer elektromagnetischen Strömungssonde (Carolina Medical Electronics, Co.) gemessen. Die Myokarddurchblutung wird unter Verwendung von radioaktiv markierten Mikrokügelchen (5: ^{85}Sr , ^{141}Ce , ^{51}Cr , ^{113}Sn , ^{46}Sc) gemessen. Diese Werte werden mit einem Gamma-Zähler Packard Modell 3500 und einem Mehrkanalanalysator Modell Canberra gezählt und mit Hilfe eines Syntex-Programms an einem HP1000-Computer analysiert.

Eine Verbindung der Erfindung wird zur Verabreichung in einem Träger aus Dimethylacetamid und Kochsalzlösung (zum intravenösen Einsatz) oder Dimethylacetamid und Wasser (für die intraduodenale Anwendung) zubereitet. Ferner werden entsprechende Kontrollen durchgeführt.

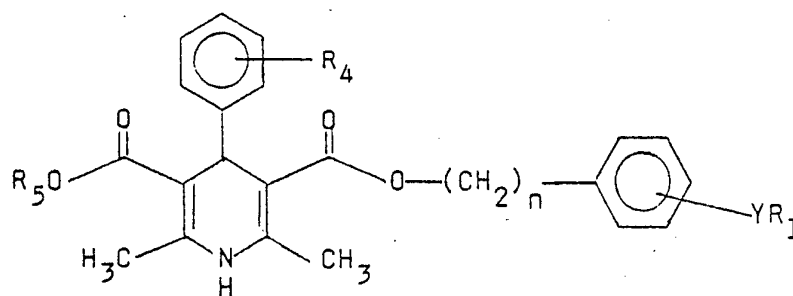
Eine Gruppe von Tieren erhält eine intravenöse Verabreichung einer Verbindung in folgenden Dosen: 25, 50, 100, 200 und 500 µg/kg. Die vorerwähnten Parameter werden mindestens 30 Minuten nach den einzelnen Verabreichungen aufgezeichnet. Die zweite Gruppe von Tieren erhält eine intraduodenale Verabreichung einer Verbindung der Erfindung in einer Dosis von 5 mg/kg. Die vorerwähnten Parameter werden 3 bis 4 Stunden nach der Arzneimittelverabreichung aufgezeichnet.

Die dritte Gruppe von Tieren erhält eine intrakoronare Verabreichung einer Verbindung der Erfindung, um die direkten lokalen Effekte der Verbindung zu bestimmen. Sämtliche vorerwähnten Parameter werden mit Ausnahme der Myokarddurchblutung (Mikrokügelchenverfahren) 10 bis 15 Minuten nach der Arzneimittelverabreichung aufgezeichnet. Die verabreichten Dosen betragen 1, 2, 5, 10 und 20 µg/kg.

Einer vierten Gruppe von Tieren wird eine Verbindung der Erfindung intravenös nach einer Vorbehandlung mit d-, l- oder dl-Propранolol (0,5 mg/kg, intravenös) verabreicht. Sämtliche Parameter werden 1 Stunde nach der Arzneimittelverabreichung aufgezeichnet.

Die Werte werden zusammen mit den Mittelwerten und den Standardabweichungen ($\pm$) vom Mittelwert zusammengestellt. Sofern angegeben, werden statistische Berechnungen mit dem gepaarten oder ungepaarten Student-t-Test durchgeführt. Die Verbindungen der Erfindung besitzen die in nachstehender Tabelle angegebene Aktivität.

Tabelle



Verbindung	R ₁	Y	R ₄	R ₅	n
1		O	m-NO ₂	CH ₃	2
2		O	m-NO ₂	CH ₃	1
3	(CH ₂) ₂ OH	O	m-NO ₂	CH ₃	2
4	(CH ₂) ₂ OH	NH	m-NO ₂	CH ₃	2 (HCl Salz)
5	H	O	m-NO ₂	CH ₃	2
6		O	m-NO ₂	CH ₃	2

Verbindung	mg/kg Dosis	Kontrolle	CO*, l/min			Kontrolle	dp/dt** mmHg/sec		
			5 min	10 min	15 min		5 min	10 min	15 min
1	10	1,39	1,56	1,57	1,55	1830	2070	2010	2070
	25	1,55	1,73	1,78	1,79	2070	2265	2250	2205
	50	1,64	1,91	1,91	1,76	2100	2220	2160	1830
	100	1,34	1,52	1,49	1,51	1560	1725	1635	1860
	200	1,44	2,16	2,03	1,90	1680	2280	2220	1995
	500	1,56	2,85	2,66	2,37	1605	3000	2910	2565
2	10	1,94	2,00	1,98	1,87	2640	2655	2640	2565
	25	1,87	1,90	1,83	-	2565	2715	2580	2580
	50	1,15	1,20	1,08	1,07	1780	1860	1845	1785
	100	1,07	1,19	1,10	1,07	1785	2010	1830	1815
	200	0,97	1,31	1,17	1,09	1785	2040	1890	1830
	500	1,09	2,07	1,74	1,51	1830	3060	2760	2265
3	25	1,86	2,54	2,41	2,26	2520	2940	2700	2580
	50	1,70	2,29	2,21	2,10	2100	2610	2310	2385
	100	1,85	2,61	2,30	2,26	2160	2880	2670	2505
	200	1,31	1,97	2,05	1,75	1740	2760	2460	2145
4	25	1,35	1,48	1,55	1,53	1920	2010	2040	2100
	50	1,53	1,83	1,71	1,68	2100	2250	2220	2220
	100	1,44	2,08	1,89	1,73	2040	2280	2190	2130
	200	1,56	2,22	2,26	1,95	2010	2265	2220	2235
5	10	1,66	1,66	-	-	2295	2310	-	-
	50	1,56	1,72	1,64	1,71	2160	2235	2340	2400
	100	1,65	1,95	1,92	1,92	2460	2505	2685	2270
6 ¹	25	2,31	2,73	-	-	2910	3345	3420	-
	50	2,30	2,73	-	-	2960	3300	3420	-
	100	2,63	3,19	3,23	3,13	3040	4020	3920	4010
	200	2,66	4,22	4,69	4,34	3287	4551	4665	4194
	500	2,26	3,89	3,89	4,11	2745	4220	4420	5085

Sämtliche Verabreichungen sind intravenös

*CO = Herzminutenvolumen

×dp/dt = Maß für das Kontraktionsvermögen oder die zeitliche Druckveränderung im linken Ventrikel

1 Der Test dieser Verbindung erfolgt im Bereich von 5 bis 20 mg/kg bei intraduodenaler Verabreichung an Hunde. Es werden keine toxischen Wirkungen festgestellt.