



Erteilt gemäß § 17 Absatz 1
Patentgesetz der DDR
vom 27. 10. 1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) C 07 D 211/90
A 61 K 31/44

DEUTSCHES PATENTAMT

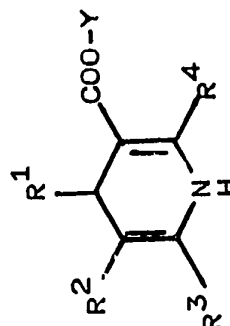
In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	DD C 07 D / 329 829 0	(22)	21.06.89	(44)	31.10.90
(31)	P3821334.6	(32)	24.06.88	(33)	DE
(71)	siehe (73)				
(72)	Stoltefuß, Jürgen, Dipl.-Ing.; Bechem, Martin; Groß, Rainer; Hebisch, Siegbert; Schramm, Matthias, DE				
(73)	Bayer AG, 5090 Leverkusen, DE				
(74)	Internationales Patentbüro Berlin, Wallstraße 23/24, Berlin, 1070, DD				

(54) Verfahren zur Herstellung von 1,4-Dihydropyridin-threonin-Derivaten

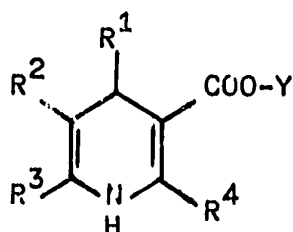
(55) neue Dihydropyridin-Derivate; Arzneimittel;
Kreislauferkrankungen; cardiovaskuläre Erkrankungen
(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung
neuer Dihydropyridin-Derivate mit wertvollen
pharmakologischen Eigenschaften für die Anwendung als
Arzneimittel zur Behandlung von Kreislauferkrankungen,
insbesondere von cardiovaskulären Erkrankungen.
Erfindungsgemäß werden neue Dihydropyridin-Derivate
der allgemeinen Formel (I) hergestellt, worin R¹, R², R³, R⁴
und Y die in der Beschreibung und in den Ansprüchen
angegebene Bedeutung haben. Formel (I)

(I)



Patentanspruch:

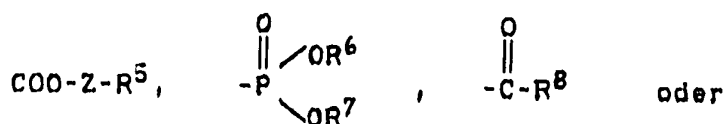
Verfahren zur Herstellung von Dihydropyridin-Derivaten der allgemeinen Formel (I)



(I),

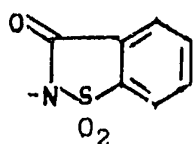
in welcher

- R^1 – für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls substituiert sein kann durch Halogen, Hydroxy, C_1 – C_6 -Alkoxy, Carboxy, C_1 – C_6 -Alkoxycarbonyl oder Phenyl, oder
- für Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen steht, oder
 - für Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen steht, das bis zu 3fach gleich oder verschieden substituiert sein kann durch Nitro, Cyano, C_1 – C_6 -Halogenalkyl, Halogen, C_1 – C_6 -Alkyl, C_1 – C_6 -Alkoxycarbonyl oder durch C_1 – C_6 -Halogenalkoxy, C_1 – C_4 -Halogenalkylthio, Carbamoyl, Dialkylcarbamoyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen je Alkylgruppe, C_2 – C_8 -Alkenyl, das gegebenenfalls substituiert sein kann durch C_1 – C_6 -Alkoxycarbonyl, oder durch gegebenenfalls durch C_1 – C_6 -Alkyl, C_1 – C_6 -Alkoxy, Nitro, Halogen, Cyano, C_1 – C_4 -Halogenalkyl oder C_1 – C_4 -Halogenalkoxy substituiertes Phenylsulfonyloxy, oder durch C_1 – C_6 -Alkylamino, Dialkylamino mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen je Alkylgruppe, C_1 – C_6 -Alkylthio, die gegebenenfalls substituiert sein können durch Cyclohexyl oder Phenyl, das seinerseits substituiert sein kann durch Halogen, C_1 – C_6 -Alkyl, C_1 – C_6 -Alkoxy, Nitro, C_1 – C_4 -Halogenalkyl, C_1 – C_4 -Halogenalkoxy, oder
 - für einen mono-, bi- oder tricyclischen, gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus steht, der bis zu 3 Heteroatome aus der Gruppe N, O oder S enthalten kann, der substituiert sein kann durch C_1 – C_4 -Alkylthio,
- R^2 – für Nitro, Cyano oder Halogen steht, oder
- für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 C-Atomen steht, oder
 - für Phenyl steht, das durch Nitro, Cyano, Halogen, C_1 – C_6 -Alkyl, C_1 – C_6 -Alkoxy, C_1 – C_6 -Alkylthio, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Difluormethoxy oder Trifluormethylthio substituiert sein kann
 - für eine Gruppe der Formel



worin

- R^5 – für Wasserstoff steht, oder
- für einen geradkettigen, verzweigten oder cyclischen, gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 12 C-Atomen steht, der durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom unterbrochen sein kann, und der substituiert sein kann durch Azido, Hydroxy, Nitro, Halogen, C_1 – C_6 -Acyloxy, Carboxy, C_1 – C_6 -Alkoxycarbonyl, CN, C_1 – C_6 -Acyl oder durch gegebenenfalls durch Halogen, C_1 – C_4 -Alkyl, C_1 – C_4 -Alkoxy, C_1 – C_2 -Halogenalkyl substituiertes Phenyl oder Phenoxy, oder
 - für einen Rest



steht, oder

- für eine Gruppe der Formel



worin

R^{10} und R^{11} gleich oder verschieden sind und

- für Wasserstoff, für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen stehen, das substituiert sein kann durch Halogen, Hydroxy, Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Carboxy oder Alkoxycarbonyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, durch Phenyl, welches gegebenenfalls durch Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Halogen oder Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder
- für Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen stehen, oder
- für Phenyl stehen, das gleich oder verschieden durch Halogen, Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Alkylthio mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethylthio, Amino, Alkylamino mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Dialkylamino mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen je Alkylgruppe substituiert sein kann,

oder R¹⁰ und R¹¹ zusammen mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 7gliedrigen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Ring bilden, der als zusätzliches Heteroatom ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder ein Stickstoffatom enthalten kann, welches gegebenenfalls durch einen Rest R¹² substituiert sein kann.

substituiert sein kann, worin R¹² für Wasserstoff, eine geradkettige oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Alkylgruppe mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht, die durch Phenyl substituiert sein kann, welches seinerseits durch Halogen, Alkyl mit bis zu 4 C-Atomen, Alkoxy mit bis zu 4 C-Atomen, Nitro und Halogenalkyl mit bis zu 4 C-Atomen substituiert ist, oder für Phenyl steht, das gegebenenfalls durch Halogen, Cyano, Nitro, Alkyl mit bis zu 4 C-Atomen oder Halogenalkyl mit bis zu 4 C-Atomen substituiert ist, und

- Z** – eine einfache Bindung oder eine geradkettige oder verzweigte Alkylenkette mit bis zu 10 C-Atomen bedeutet.

und

R^6 und R^7 gleich oder verschieden sein können

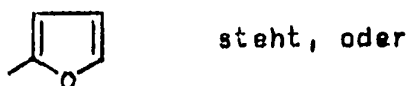
und

- für Wasserstoff oder C₁–C₈-Alkyl stehen,

oder zusammen mit den Sauerstoffatomen einen 5gliedrigen Ring über eine Ethylenbrücke bilden,

und

- R⁸ – für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen steht,
oder
– für einen Rest



- für die Gruppe



worin

R^{10} und R^{11} die oben angegebene Bedeutung haben,

und

- R⁹ – für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen steht, oder
– für Phenyl steht, das durch Nitro, Cyano, Halogen, Alkyl mit bis zu 2 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit bis zu 2 Kohlenstoffatomen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder Difluormethoxy substituiert sein kann

und

- R^5 – für geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Cyano, Phenyl, Halogen oder Aminoethoxy substituiert ist, oder
 – für Cyano steht,

oder

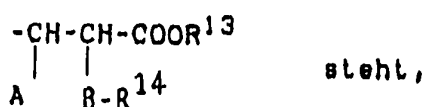
R^2 und R^3 gemeinsam einen gesättigten oder ungesättigten 5- bis 7gliedrigen Ring bilden, der gegebenenfalls bis zu 3 gleiche oder verschiedene Ringglieder aus der Gruppe $=CH-$, $-CH_2-$, O, CO, CS, S oder $-N=$ enthalten kann,

und

- R^4 – für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls substituiert sein kann durch Halogen, Hydroxy, C_1-C_6 -Alkoxy, Trifluormethyl, Carboxy, C_1-C_6 -Alkoxycarbonyl oder Phenyl, das substituiert sein kann durch Nitro, Halogen, C_1-C_2 -Alkyl, C_1-C_4 -Alkoxy, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy, oder
 – für Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen steht, oder
 – für Phenyl steht, das gegebenenfalls substituiert sein kann durch Nitro, Halogen, C_1-C_2 -Alkyl oder C_1-C_4 -Alkoxy,

und

- Y – für einen Rest



worin

- A – für Wasserstoff oder Methyl steht

und

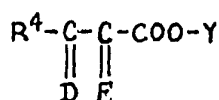
- B – für eine Gruppe der Formel $-NH-$, $-NH-CO-$, $-NH-CS-$, $-NH-COO-$, $-NH-SO_2-$ oder $-NH-CO-NH-$ oder $-NH-CS-NH-$ steht,

- R^{13} – für Wasserstoff steht, oder

- für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen steht, das substituiert sein kann durch Halogen, Hydroxy, Carboxy, Cyano, C_1-C_8 -Alkoxycarbonyl, Carbonyl, Alkylamino oder Dialkylamino mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Carbamoyl, C_1-C_6 -Alkoxy oder Phenyl, das substituiert sein kann durch Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Halogen, C_1-C_6 -Alkoxy oder C_1-C_2 -Alkyl, oder
 – für Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, oder
 – für Phenyl steht, das substituiert sein kann durch Halogen, C_1-C_3 -Alkyl, C_1-C_3 -Alkoxy, C_1-C_3 -Halogenalkyl oder C_1-C_3 -Halogenalkoxy,

- R^{14} – für Wasserstoff steht, oder

- für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 12 Kohlenstoffatomen steht, das substituiert sein kann durch Halogen, Hydroxy, C_1-C_8 -Alkoxy, Nitro, Cyano, C_1-C_8 -Alkylthio, Carboxy, C_1-C_8 -Alkoxycarbonyl oder Phenyl, das substituiert sein kann durch Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C_1-C_8 -Alkyl, Halogen oder C_1-C_8 -Alkoxy, oder
 – für Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen steht, oder
 – für Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen steht, das bis zu 5fach gleich oder verschieden substituiert sein kann durch Nitro, Cyano, Halogen, C_1-C_8 -Alkyl, C_1-C_8 -Alkoxy, C_1-C_8 -Alkylthio, Carbamoyl, Dialkylcarbamoyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen je Alkylgruppe, Carboxy, C_1-C_8 -Alkoxycarbonyl, C_1-C_6 -Halogenalkyl, C_1-C_6 -Halogenalkoxy, C_1-C_6 -Halogenalkylthio, C_1-C_6 -Alkylsulfonyl, C_1-C_6 -Alkylsulfamoyl, Amino, C_1-C_8 -Alkylamino, Dialkylamino mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen je Alkylgruppe oder C_1-C_8 -Acylamino, oder
 – für einen 5- bis 7gliedrigen gesättigten oder ungesättigten, heterocyclischen Ring steht, der als Heteroatom ein bis drei Sauerstoff-, Schwefel- und/oder Stickstoffatome enthalten kann, sowie deren physiologisch unbedenkliche Salze, **dadurch gekennzeichnet**, daß man über die Zwischenstufen der allgemeinen Formel (II)



(II),

in welcher

R^4 und Y die oben angegebene Bedeutung haben,

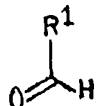
D – für Sauerstoff oder für die Gruppe NH steht
und

E – für zwei Wasserstoffe oder für die Gruppe $=CHR^1$ steht,
worin

R^1 die oben angegebene Bedeutung hat,

indem man

[A] Aldehyde der allgemeinen Formel (III)

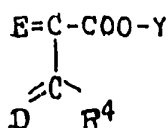


(III),

in welcher

R^1 die oben angegeben Bedeutung hat,

und Verbindungen der Formel (II)



(II),

in welcher

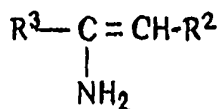
R^4 und Y die oben angegebene Bedeutung haben,

D – für Sauerstoff steht

und

E in diesem Fall für zwei Wasserstoffatome steht,

gegebenenfalls nach Isolierung der entstehenden Benzylidenderivate mit Aminocrotonsäurederivaten
der allgemeinen Formel (IV)



(IV),

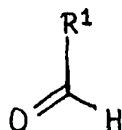
in welcher

R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben,

umsetzt,

oder indem man

[B] Aldehyde der allgemeinen Formel (III)

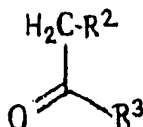


(III),

in welcher

R^1 die oben angegebene Bedeutung hat,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (V)

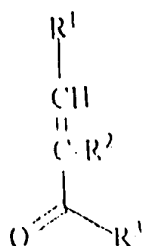


(V),

in welcher

R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben,

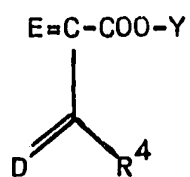
entweder direkt oder nach Isolierung der entstehenden Benzylidenderivate der allgemeinen
Formel (VI)



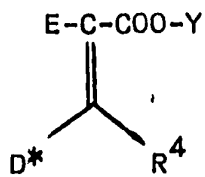
(VI) ,

in welcher

R^1 , R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben, mit Verbindungen der allgemeinen tautomeren Formeln (II)



(IIa)



(IIb)

in welcher

R^4 und Y die oben angegebene Bedeutung haben,

D für NH steht,

D für NH_2 steht,

und

E für Wasserstoff steht

umsetzt.

Verfahren zur Herstellung von 1,4-Dihydropyridin-threonin-Derivaten

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von neuen Dihydropyridin-Derivaten über neue Zwischenprodukte, sowie ihre Verwendung in Arzneimitteln.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Es ist bereits bekannt geworden, daß man Dihydropyridin-carbonsäuren aus den entsprechenden Dihydropyridincarbonsäure- β -cyanoethylestern darstellen kann (vgl. DE-OS 39 29 545).

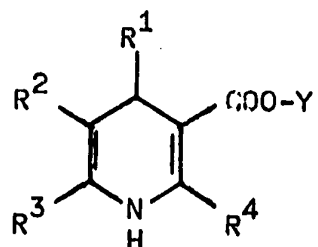
Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung von neuen Dihydropyridin-Derivaten mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften, die zur Behandlung von Kreislauferkrankungen, insbesondere von cardiovaskulären Erkrankungen geeignet sind.

Darlegung des Wesens der Erfindung

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

Erfindungsgemäß werden Dihydropyridin-Derivate der Formel (I)



(I)

hergestellt,

in welcher

5

R¹ - für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls substituiert sein kann durch Halogen, Hydroxy, C₁-C₈-Alkoxy, Carboxy, C₁-C₈-Alkoxycarbonyl oder Phenyl, oder

10

- für Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen steht, oder

15

- für Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen steht, das bis zu 3-fach gleich oder verschieden substituiert sein kann durch Nitro, Cyano, C₁-C₆-Halogenalkyl, Halogen, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl oder durch C₁-C₆-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Halogenalkylthio, Carbamoyl, Dialkylcarbamoyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen je Alkylgruppe, C₂-C₈-Alkenyl, das

20

gegebenenfalls substituiert sein kann durch C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, oder durch gegebenenfalls durch C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Nitro, Halogen, Cyano, C₁-C₄-Halogenalkyl oder C₁-C₄-Halogenalkoxy substituiertes Phenylsulfonyloxy, oder durch C₁-C₈-Alkylamino, Dialkylamino mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen je Alkylgruppe, C₁-C₈-Acylamino oder durch C₁-C₈-Alkoxy oder C₁-C₈-Alkylthio, die gegebenenfalls substituiert sein können durch

25

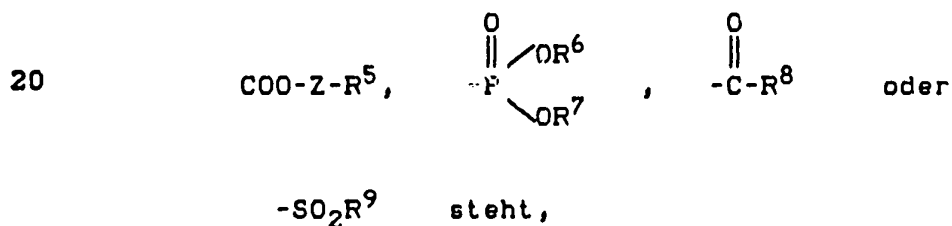
30

Cyclohexyl oder Phenyl, das seinerseits substituiert sein kann durch Halogen, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Nitro, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₂-Alkoxycarbonyl, Cyano oder C₁-C₄-Halogenalkoxy, oder

35

- für einen mono-, bi- oder tricyclischen, gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus steht, der bis zu 3 Heteroatome aus der Gruppe N, O oder S enthalten kann, der substituiert sein kann durch C₁-C₄-Alkylthio,

- R² - für Nitro, Cyano oder Halogen steht, oder
- für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 C-Atomen steht, oder
 - für Phenyl steht, das durch Nitro, Cyano, Halogen, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylthio, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Difluormethoxy oder Trifluormethylthio substituiert sein kann
 - für eine Gruppe der Formel

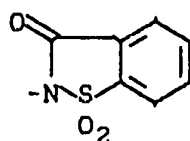


25 worin

- R⁵ - für Wasserstoff steht, oder
- für einen geradkettigen, verzweigten oder cyclischen, gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 12 C-Atomen steht, der durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom unterbrochen sein kann, und der substituiert sein kann durch

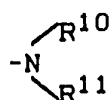
35

Azido, Hydroxy, Nitro, Halogen, C₁-C₆-Acyloxy,
Carboxy, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, CN, C₁-C₈-Acyl
oder durch gegebenenfalls durch Halogen, C₁-
C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₂-Halogenalkyl
substituiertes Phenyl oder Phenyl, oder
- für einen Rest



steht, oder

- für eine Gruppe der Formel



steht,

worin

R¹⁰ und R¹¹ gleich oder verschieden sind und
- für Wasserstoff, für geradkettiges oder
verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlen-
stoffatomen stehen, das substituiert
sein kann durch Halogen, Hydroxy, Alkoxy
mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Carboxy
oder Alkoxycarbonyl mit bis zu 10 Koh-
lenstoffatomen, durch Phenyl, welches
gegebenenfalls durch Trifluormethyl,
Trifluormethoxy, Alkyl mit bis zu 6
Kohlenstoffatomen, Halogen oder Alkoxy
mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substi-
tuiert ist, oder

- für Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen stehen, oder
- für Phenyl stehen, das gleich oder verschieden durch Halogen, Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Alkylthio mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethylthio, Amino, Alkylamino mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Dialkylamino mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen je Alkylgruppe substituiert sein kann,

20

oder R^{10} und R^{11} zusammen mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Ring bilden, der als zusätzliches Heteroatom ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder ein Stickstoffatom enthalten kann, welches gegebenenfalls durch einen Rest R^{12} substituiert sein kann,

25

30

35

worin R^{12} für Wasserstoff, eine geradkettige oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Alkylgruppe mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht, die durch Phenyl substituiert sein kann, welches seinerseits durch Halogen, Alkyl mit bis zu 4 C-Atomen, Alkoxy mit bis zu 4 C-Atomen, Nitro und Halogenalkyl mit bis zu 4 C-Atomen substituiert ist, oder für Phenyl steht, das gegebenenfalls durch Halogen, Cyano, Nitro, Alkyl mit bis zu 4 C-Atomen oder Halogen-

alkyl mit bis zu 4 C-Atomen substituiert
ist,

und

Z - eine einfache Bindung oder eine geradkettige oder
verzweigte Alkylenkette mit bis zu 10 C-Atomen be-
deutet,

und

R⁶ und R⁷ gleich oder verschieden sein können und
- für Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl stehen,

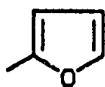
oder zusammen mit den Sauerstoffatomen einen 5-gliedri-
gen Ring über eine Ethylenbrücke bilden,

20

und

R⁸ - für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit
bis zu 10 Kohlenstoffatomen steht, oder
- für einen Rest

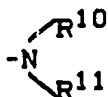
25



steht, oder

30

- für die Gruppe



steht,

35

worin

5 R^{10} und R^{11} die oben angegebene Bedeutung
 haben,

und

10 R^9 - für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit
 bis zu 8 Kohlenstoffatomen steht, oder
 - für Phenyl steht, das durch Nitro, Cyano,
 Halogen, Alkyl mit bis zu 2 Kohlenstoffatomen,
 Alkoxy mit bis zu 2 Kohlenstoffatomen, Tri-
15 fluormethyl, Trifluormethoxy oder Difluor-
 methoxy substituiert sein kann

und

20 R^3 - für geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches
 Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht, das
 gegebenenfalls durch Hydroxy, Cyano, Phenyl,
 Halogen oder Aminoethoxy substituiert ist, oder
 - für Cyano steht,

25 oder

30 R^2 und R^3 gemeinsam einen gesättigten oder ungesättigten
 5- bis 7-gliedrigen Ring bilden, der gegebenenfalls bis
 zu 3 gleiche oder verschiedene Ringglieder aus der Grup-
 pe $=CH-$, $-CH_2-$, O, CO, CS, S oder $-N=$ enthalten kann,

und

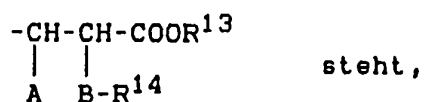
35 R^4 - für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alke-
 nyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen steht, das ge-
 gegebenenfalls substituiert sein kann durch Halogen,

- 5 Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, Tri fluormethyl, Carboxy, C₁-
C₆-Alkoxy-carbonyl oder Phenyl, das substituiert
sein kann durch Nitro, Halogen, C₁-C₂-Alkyl, C₁-C₄-
Alkoxy, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy, oder
- für Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen steht,
oder
10 - für Phenyl steht, das gegebenenfalls substituiert
sein kann durch Nitro, Halogen, C₁-C₂-Alkyl oder
C₁-C₄-Alkoxy,

und

15

Y - für einen Rest



20

worin

A - für Wasserstoff oder Methyl steht

25

und

B - für eine Gruppe der Formel -NH, -NH-CO-,
-NH-CS-, -NH-COO-, -NH-SO₂- oder
-NH-CO-NH- oder -NH-CS-NH- steht,

30

R¹³ - für Wasserstoff steht, oder

35

- 5 - für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit
bis zu 12 Kohlenstoffatomen steht, das sub-
stituiert sein kann durch Halogen, Hydroxy,
Carboxy, Cyano, C₁-C₈-Alkoxycarbonyl, Car-
bonyl, Alkylamino oder Dialkylamino mit bis
zu 8 Kohlenstoffatomen, Carbamoyl, C₁-C₆-Alkoxy
- 10 oder Phenyl, das substituiert sein kann
durch Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Trifluor-
methoxy, Halogen, C₁-C₆-Alkoxy oder C₁-C₂-
Alkyl, oder
- 15 - für Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen,
oder
- für Phenyl steht, das substituiert sein kann
durch Halogen, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy, C₁-
C₃-Halogenalkyl oder C₁-C₃-Halogenalkoxy,
- 20 R¹⁴ - für Wasserstoff steht, oder
- für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl
oder Alkenyl mit jeweils bis zu 12 Kohlen-
stoffatomen steht, das substituiert sein kann
durch Halogen, Hydroxy, C₁-C₈-Alkoxy, Nitro,
- 25 Cyano, C₁-C₈-Alkylthio, Carboxy, C₁-C₈-
Alkoxycarbonyl oder Phenyl, das substituiert
sein kann durch Nitro, Cyano, Trifluormethyl,
Trifluormethoxy, C₁-C₈-Alkyl, Halogen oder
C₁-C₈-Alkoxy, oder
- 30 - für Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen
steht, oder

35

- 5 - für Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen
steht, das bis zu 5-fach gleich oder ver-
schieden substituiert sein kann durch Nitro,
Cyano, Halogen, C₁-C₈-Alkyl, C₁-C₈-Alkoxy,
C₁-C₈-Alkylthio, Carbamoyl, Dialkylcarbamoyl
mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen je
10 Alkylgruppe, Carboxy, C₁-C₈-Alkoxycarbonyl,
C₁-C₆-Halogenalkyl, C₁-C₆-Halogenalkoxy, C₁-
C₆-Halogenalkylthio, C₁-C₆-Alkylsulfonyl, C₁-
C₆-Alkylsulfamoyl, Amino, C₁-C₈-Alkylamino,
Dialkylamino mit jeweils bis zu 8 Kohlen-
15 stoffatomen je Alkylgruppe oder C₁-C₈-Acyl-
amino, oder
- für einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten
oder ungesättigten, heterocyclischen Ring
steht, der als Heteroatom ein bis drei
20 Sauerstoff-, Schwefel- und/oder Stickstoff-
atome enthalten kann,

sowie deren physiologisch unbedenkliche Salze.

- 25 Die erfindungsgemäßen Verbindungen existieren in stereo-
isomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegel-
bild (Enantiomere) oder die sich nicht wie Bild und
Spiegelbild (Diastereomere) verhalten. Die Erfindung be-
trifft sowohl die Antipoden als auch die Racemformen so-
30 wie die Diastereomeregemische. Die Racemformen lassen
sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in
die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen
(vgl. E.L. Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds,
McGraw Hill, 1962).

35

5 Physiologisch unbedenkliche Salze können Salze der
 6 erfindungsgemäßen Verbindungen mit anorganischen oder
 organischen Säuren oder Basen sein. Bevorzugt werden
 Salze mit anorganischen Säuren wie beispielsweise Salz-
 säure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure oder Schwe-
 felsäure, oder Salze mit organischen Carbon- oder Sul-
 10 fonsäuren wie beispielsweise Essigsäure, Maleinsäure,
 Fumarsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Milch-
 säure, Benzoesäure, oder Methansulfonsäure, Ethansulfon-
 säure, Phenylsulfonsäure, Toluolsulfonsäure oder
 Naphthalindisulfonsäure und Salze mit Basen wie bei-
 15 spielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Barium-
 hydroxid, Ammoniumsalze, oder Salze mit organischen
 Basen wie Pyridin oder Triethylamin.

20 Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),
 in welcher

R¹ - für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis
 zu 4 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls
 25 substituiert sein kann durch Phenyl, C₁-C₂-Alkoxy-
 carbonyl oder Carboxy, oder
 - für Phenyl steht, das bis zu 3-fach gleich oder
 verschieden substituiert sein kann durch Nitro,
 Cyano, C₁-C₄-Halogenalkyl, Halogen, C₁-C₄-Alkyl,
 30 C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, C₁-C₂-Halogenalkoxy, C₁-C₂-
 Halogenalkylthio, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, oder durch
 gegebenenfalls durch C₁-C₂-Alkyl oder Halogen,
 substituiertes Phenylsulfonyloxy oder durch C₁-C₄-
 Alkoxy oder C₁-C₄-Alkylthio, die substituiert sein

35

- 5 können durch Cyclohexyl oder Phenyl, das gegebenenfalls substituiert sein kann durch Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Nitro, C₁-C₄-Halogenalkyl, Cyano oder C₁-C₄-Halogenalkoxy, oder
- 10 - für einen mono- oder bicyclischen ungesättigten Heterocyclus steht, der bis zu 3 Heteroatome aus der Gruppe N, O oder S enthalten kann, der gegebenenfalls substituiert sein kann durch C₁-C₃-Alkylthio,
- 15 und
- R² - für Nitro oder Cyano steht, oder
- für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht, oder
- 20 - für Phenyl steht, das durch Nitro, Cyano, Halogen, C₁-C₂-Alkyl, C₁-C₂-Alkoxy oder Trifluormethyl substituiert sein kann, oder
- für eine Gruppe der Formel

25

30

35

Le A 26 142

5 COO-Z-R^5 , $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{-C-R}^8$ oder $\text{-SO}_2\text{R}^9$ steht,

worin

- 10 R^5 - für Wasserstoff steht, oder
- für einen geradkettigen, verzweigten oder cyclischen, gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen steht, der durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom unterbrochen sein kann, und der
- 15 substituiert sein kann durch Hydroxy, Nitro, Halogen, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxycarbonyl}$, Carboxy, durch gegebenenfalls durch Halogen oder $\text{C}_1\text{-C}_2\text{-Alkyl}$ oder $\text{C}_1\text{-C}_2\text{-Alkoxy}$ substituiertes Phenyl oder Phenoxy, oder
- 20 - für eine Gruppe der Formel



25 worin

- R^{10} und R^{11} gleich oder verschieden sind und
- für Wasserstoff stehen, oder
- für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl
- 30 mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen stehen,

35

- 5 das substituiert sein kann durch Hydroxy, Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Carboxy oder Alkoxycarbonyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, durch Phenyl, welches gegebenenfalls durch Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Alkyl mit bis zu 10 4 Kohlenstoffatomen, Halogen oder Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder
- für Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen steht, oder
 - 15 - für Phenyl steht, das durch Halogen, Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Alkylthio mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder Difluor- 20 methoxy substituiert sein kann,
- oder R^{10} und R^{11} zusammen mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten heterocyclischen Ring bilden, der als zusätz- 25 liches Heteroatom ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder ein Stickstoffatom enthalten kann, welches durch einen Rest R^{12} substituiert sein kann,
- 30 worin R^{12} für Wasserstoff, eine Alkylgruppe mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht, die gegebenenfalls durch Phenyl substituiert ist, welches seinerseits durch Halogen, C_1 - C_2 -Alkyl, C_1 - C_2 -Alkoxy oder C_1 - C_2 -Halo- 35 genalkyl substituiert sein kann, oder

5 - für Phenyl steht, das gegebenenfalls durch
 Halogen, C₁-C₂-Alkyl oder C₁-C₂-Halogenalkyl
 substituiert sein kann,

10 Z - eine einfache Bindung oder eine geradkettige
 oder verzweigte Alkylenkette mit bis zu 8 C-
 Atomen bedeutet,

und

15 R⁸ - für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit
 bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht, oder
 - für die Gruppe



worin

25 R¹⁰ und R¹¹ die oben angegebene Bedeutung
 haben,

und

30 R⁹ - für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit
 bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht, oder

35

5 - für Phenyl steht, das durch Halogen, C₁-C₂-Alkyl, C₁-C₂-Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder Difluormethoxy substituiert sein kann,

und
10

R³ - für geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht, das durch Hydroxy oder Aminoethoxy substituiert sein kann,

15
oder

R² und R³ gemeinsam einen gesättigten oder ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Ring bilden, der gegebenenfalls
20 bis zu 3 verschiedene Ringglieder aus der Gruppe =CH-, -CH₂-, O, CO, CS, -N= oder S enthalten kann,

und

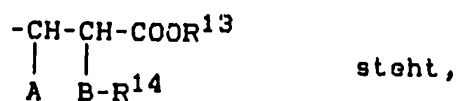
25 R⁴ - für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht, das durch Halogen, Hydroxy, Carboxy, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl substituiert sein kann, oder durch Phenyl substituiert sein kann, das seinerseits substituiert sein kann durch
30 Halogen, C₁-C₂-Alkyl, C₁-C₂-Alkoxy, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy, oder
- für Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen steht, oder

35

5 - für Phenyl steht, das gegebenenfalls substituiert
sein kann durch Halogen, C₁-C₂-Alkyl oder C₁-C₂-
Alkoxy

und

10 Y - für einen Rest



15 worin

A - für Wasserstoff oder Methyl steht

und

20

B - für eine Gruppe der Formel -NH, -NH-CO-,
-NH-COO-, -NH-SO₂- oder -NH-CO-NH- steht

und

25

R¹³ - für Wasserstoff steht, oder
- für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit
bis zu 8 Kohlenstoffatomen steht, das substi-
tuiert sein kann durch Halogen, Hydroxy, C₁-C₃-Alkoxy,
30 Trifluormethyl, Carboxy, C₁-C₆-Alkyl, carbonyl
oder Phenyl, das seinerseits substituiert

35

- 5 sein kann durch Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Halogen, C₁-C₃-Alkoxy oder C₁-C₂-Alkyl, oder
- für Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen steht, oder
- 10 - für Phenyl steht, das durch Halogen, C₁-C₂-Alkyl oder C₁-C₂-Alkoxy substituiert sein kann,

und

- 15 R¹⁴ - Wasserstoff bedeutet, oder
- für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen steht, das substituiert sein kann durch Halogen, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, Cyano, C₁-C₄-Alkylthio, Carboxy, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl oder
- 20 Phenyl, das seinerseits substituiert sein kann durch Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C₁-C₄-Alkyl, Halogen oder C₁-C₄-Alkoxy, oder
- für Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen steht, oder
- 25 - für Phenyl steht, das bis zu 2-fach gleich oder verschieden substituiert sein kann durch Nitro, Cyano, Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Carbamoyl, Dialkyl-
- 30 carbamoyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen je Alkylgruppe, Carboxy, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, C₁-C₃-Halogenalkyl, C₁-C₃-Halogenalkoxy, C₁-C₃-Halogenalkylthio, C₁-C₃-Alkylsulfonyl, C₁-C₃-Alkylsulfamoyl, Amino, C₁-C₄-Alkylamino,
- 35

5

Dialkylamino mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen je Alkylgruppe oder C₁-C₄-Acylamino, oder

- für einen 5- bis 6-gliedrigen ungesättigten heterocyclischen Ring steht, der als Heteroatom ein Stickstoffatom enthalten kann,

10

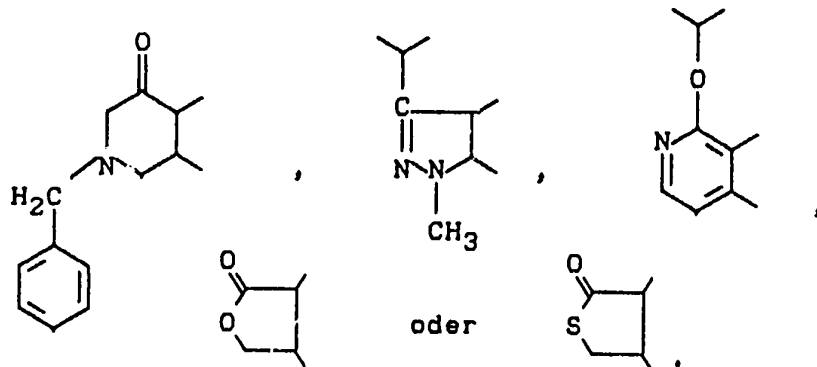
sowie deren Salze.

15

Für den Fall, daß R² und R³ gemeinsam einen gesättigten oder ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Ring bilden, der gegebenenfalls bis zu 3 verschiedene Ringglieder aus der Gruppe O, =CH-, -CH₂-, CO, CS, S, -NR^{3'}- oder -N= enthalten kann, wobei R^{3'} die Bedeutung von R³ hat, sind die im folgenden aufgeführten Reste von besonderem Interesse

20

25



30

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in welcher

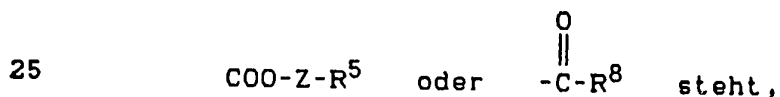
35

R¹ - für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht, oder

- 5 - für Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl steht,
 oder
- für Phenyl steht, das bis zu 2-fach gleich oder
 verschieden substituiert sein kann durch Nitro,
 Cyano, Trifluormethyl, Fluor, Chlor, Methyl,
 Methoxy, Trifluormethoxy, Difluormethoxy, gegebe-
10 nenfalls durch Methyl, Fluor oder Chlor substitu-
 iertes Phenylsulfonyloxy, oder durch C₁-C₄-Alkoxy
 oder C₁-C₄-Alkylthio, die jeweils substituiert sein
 können durch Cyclohexyl oder Phenyl, das seiner-
 seits durch Methyl, Fluor, Chlor oder Methoxy sub-
15 stituiert sein kann, oder
- für Pyridyl steht

und

- 20 R² - für Nitro,
 oder
- für eine Gruppe der Formel



worin

- 30 R⁵ - für Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl steht, das
 gegebenenfalls durch Sauerstoff oder Schwefel
 unterbrochen sein kann und das gegebenenfalls
 durch Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl oder Carb-
 oxy, oder durch Fluor, Chlor, Methyl oder

35

5

Methoxy substituiertes Phenyl oder Phenoxy
substituiert sein kann, oder
- für eine Gruppe der Formel



10

worin

15

R^{10} und R^{11} gleich oder verschieden sind und
jeweils

20

- für Wasserstoff, für geradkettiges oder
verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlen-
stoffatomen stehen, das substituiert
sein kann durch Fluor, Chlor, Hydroxy,
Ethoxy, Methoxy, Carboxy, C_1 - C_4 -Alk-
oxycarbonyl oder durch Phenyl, wel-
ches seinerseits durch Trifluormethyl,
Trifluormethoxy, C_1 - C_2 -Alkyl, Fluor,
Chlor oder C_1 - C_2 -Alkoxy substituiert
sein kann, oder

25

- für Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclo-
hexyl stehen, oder

30

- für Phenyl stehen, das durch Fluor,
Chlor, C_1 - C_2 -Alkyl, C_1 - C_2 -Alkoxy,
Trifluormethyl, Trifluormethoxy,
Difluormethoxy, Trifluormethylthio,
Amino, C_1 - C_2 -Alkylamino substituiert
sein kann, oder

35

und

und

20 $\begin{array}{c} \diagup R^{10} \\ -N \\ \diagdown R^{11} \end{array}$ steht,

worin

und

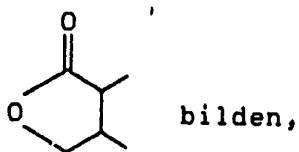
30

35

5 R^3 - für geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht,

oder

10 R^2 und R^3 gemeinsam einen Ring der Formel



15 und

R^4 - für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht, oder
20 - für Cyclopropyl steht,

und

Y - für einen Rest

25
$$\begin{array}{c} \text{-CH-CH-COOR}^{13} \\ | \quad | \\ \text{A} \quad \text{B-R}^{14} \end{array}$$
 steht,

worin

30 A - für Wasserstoff oder Methyl steht,

35

und

5

B - für eine Gruppe der Formel -NH-, -NH-CO-,
-NH-COO-, -NH-SO₂- oder -NH-CO-NH- steht,

und

10

R¹³ - für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit
bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht, das substi-
tuiert sein kann durch Hydroxy, Methoxy oder
Phenyl,

15

und

R¹⁴ - Wasserstoff bedeutet, oder
- für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit
bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht, das substi-
tuiert sein kann durch Hydroxy, C₁-C₂-Alkoxy-
carbonyl oder durch Phenyl, das seinerseits
substituiert sein kann durch Methyl, Tri-
fluormethyl, Fluor oder Chlor, oder
- für Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl
steht, oder
- für Phenyl steht, das bis zu 2-fach gleich
oder verschieden substituiert sein kann

20

25

30

35

5 durch Nitro, Cyano, Fluor, Chlor, C₁-C₂-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₂-Alkylthio, Carbamoyl, Carboxy, C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C₁-C₂-Alkylsulfamoyl oder C₁-C₂-Alkylamino, oder
- für Pyridyl steht,

10

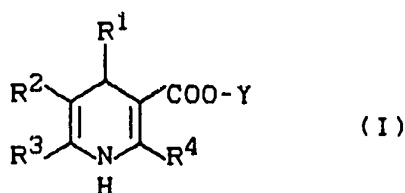
sowie deren Salze.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind neu und besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften. Sie beeinflussen die Kontraktionskraft des Herzens und können
15 deshalb zur Bekämpfung von kardiovaskulären Erkrankungen verwendet werden. Durch die Möglichkeit, reine Enantiomere herzustellen, lassen sich die gewünschten pharmakologischen Eigenschaften der Verbindungen in unterschiedlichen Richtungen optimieren.

20

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I)

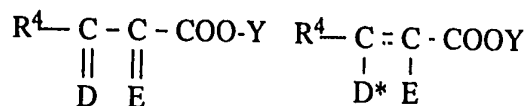
25



30 in welcher

R¹, R², R³, R⁴ und Y die oben angegebene Bedeutung haben,

35 erhält man über die Zwischenstufen der allgemeinen Formel (II)



(IIa)

(IIb)

in welcher

R^4 und Y die oben angegebene Bedeutung haben,

D für Sauerstoff oder für die Gruppe NH steht,

D^* für NH_2 oder Hydroxy steht

und

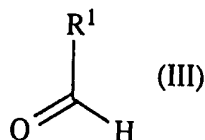
E für Wasserstoff oder im Falle (IIa) für Wasserstoff oder die Gruppe $=\text{CHR}^1$ steht,

worin

R^1 die oben angegebene Bedeutung hat,

indem man

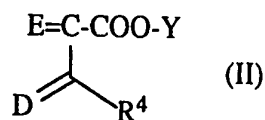
[A] Aldehyde der allgemeinen Formel (III)



in welcher

R^1 die oben angegebene Bedeutung hat,

und die Verbindungen der Formel (II)

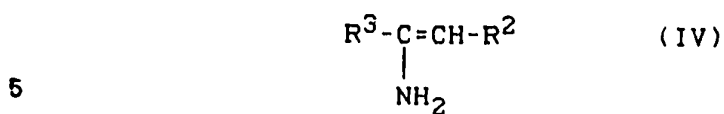


in welcher

R^4 und Y die oben angegebene Bedeutung haben,

D für Sauerstoff steht, und

E in diesem Fall für zwei Wasserstoffatome steht, gegebenenfalls nach Isolierung der entstehenden Benzylidenderivat mit Aminocrotonsäurederivaten der allgemeinen Formel (IV)



in welcher

10 R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben,
umsetzt,

oder indem man

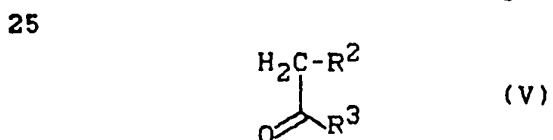
15 [B] Aldehyde der allgemeinen Formel (III)



20 in welcher

R^1 die oben angegebene Bedeutung hat,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (V)

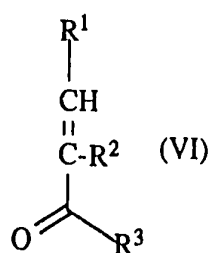


in welcher

30 R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben,

entweder direkt oder nach Isolierung der entstehenden
Benzylidenderivaten der allgemeinen Formel (VI)

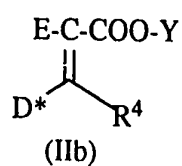
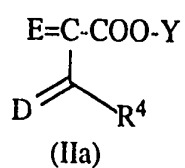
35



in welcher

R^1 , R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Verbindungen der allgemeinen tautomeren Formeln (II)



in welcher

R^4 und Y die oben angegebene Bedeutung haben,

D für NH steht,

D^* für NH_2 steht,

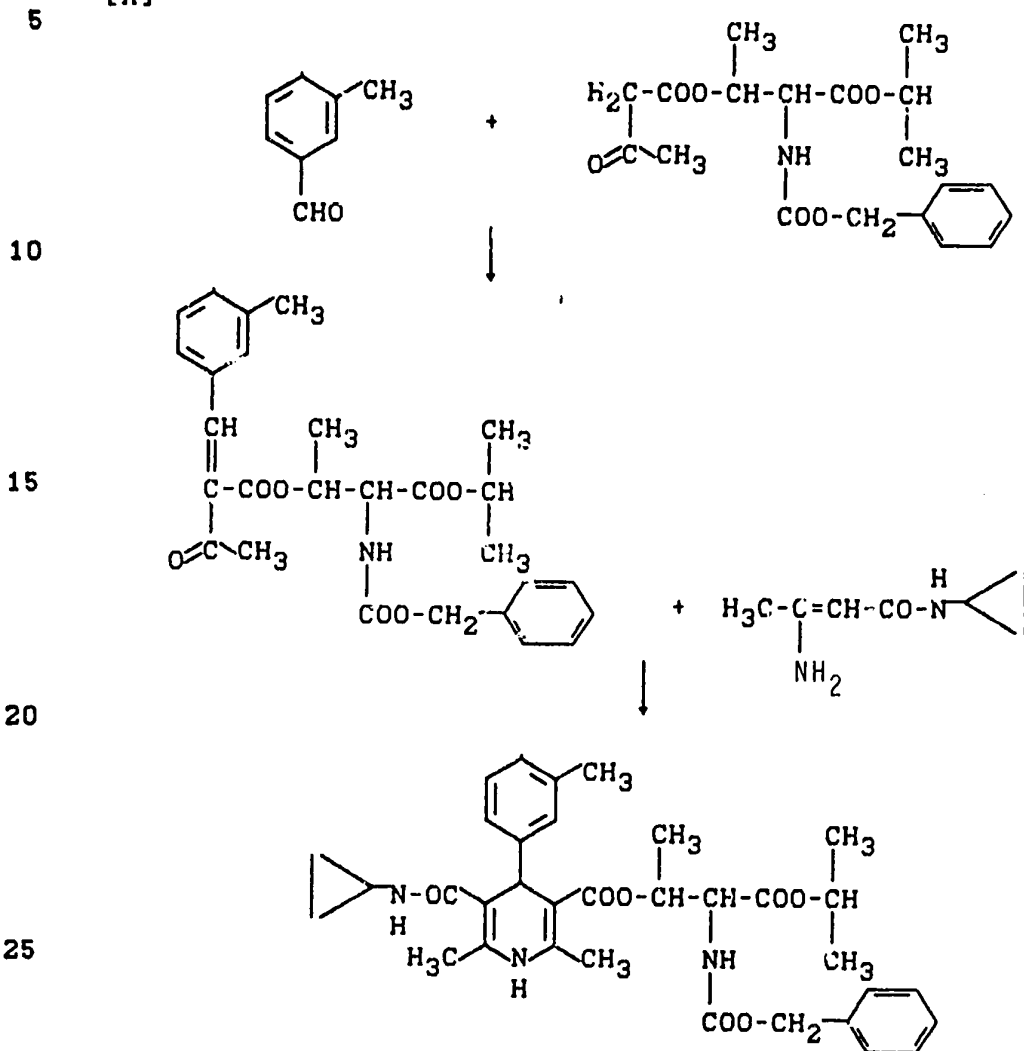
E für Wasserstoff steht,

umsetzt.

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

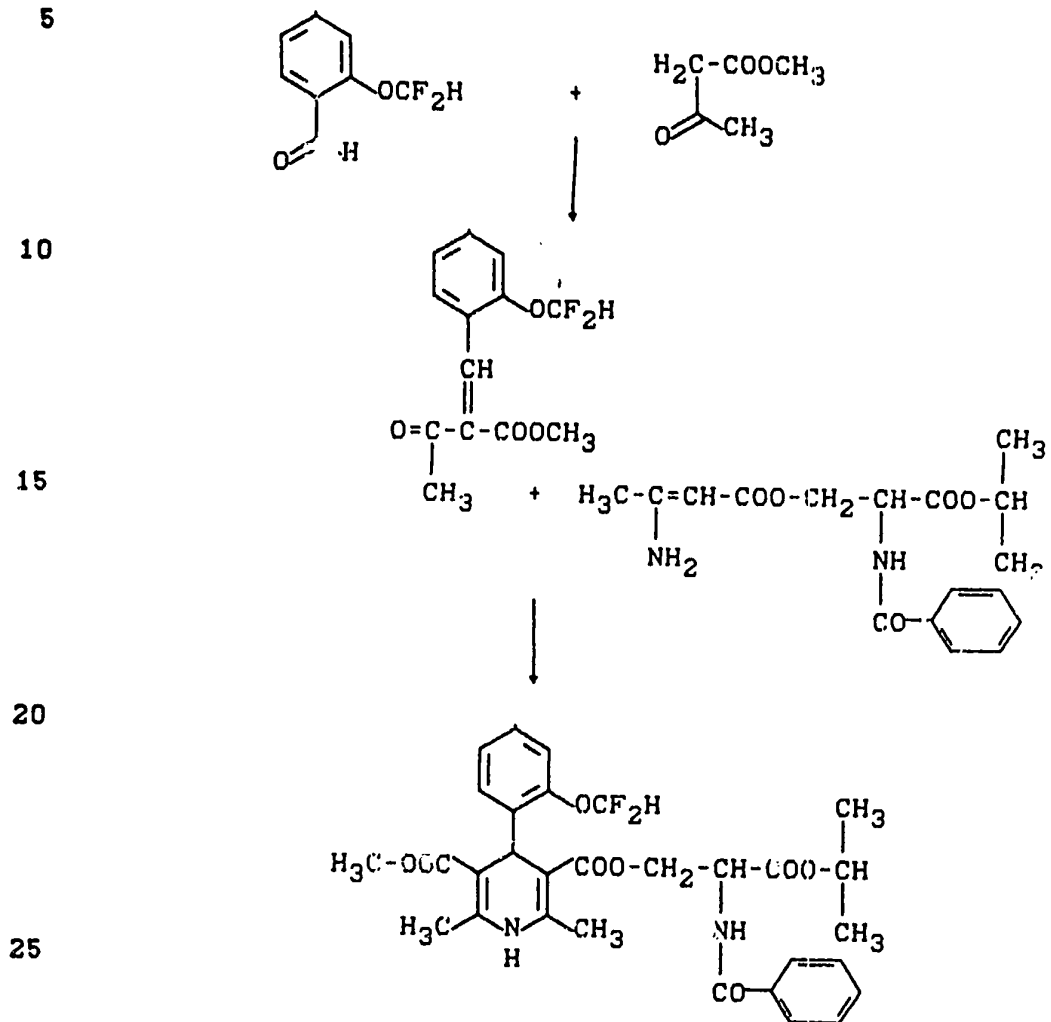
284001

[A]



Le A 26 142

[B]



Als Lösemittel bei den Verfahren [A] und [B] kommen Wasser und alle
 30 inerten organischen Lösemittel in Frage, die sich unter den Reaktions-
 bedingungen nicht verändern. Hierzu gehören vorzugsweise
 Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol,
 Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykol-
 monomethylether oder Glykoldimethylether, oder Amide wie

35

- 5 Dimethylformamid, Dimethylacetamid oder Hexamethylphosphorsäuretriamid, oder Eisessig, Dimethylsulfoxid, Acetonitril oder Pyridin, sowie Kohlenwasserstoffe wie Toluol, Xylol oder Benzol.
- 10 Die Reaktionstemperaturen können in einem größeren Bereich variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man zwischen $+10^{\circ}\text{C}$ und $+150^{\circ}\text{C}$, vorzugsweise zwischen $+20^{\circ}\text{C}$ und $+100^{\circ}\text{C}$, insbesondere bei der Siedetemperatur des jeweiligen Lösemittels.
- 15 Die Umsetzung kann bei Normaldruck, aber auch bei erhöhtem oder erniedrigtem Druck durchgeführt werden. Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.
- 20 Bei der Durchführung der erfindungsgemäßen Verfahrensvarianten A und B ist das Verhältnis der an der Reaktion beteiligten Stoffe beliebig. Im allgemeinen arbeitet man jedoch mit molaren Mengen der Reaktanden. Die Isolierung und Reinigung der erfindungsgemäßen Substanzen erfolgt vorzugsweise derart, daß man das Lösemittel im Vakuum
- 25 abdestilliert und den gegebenenfalls erst nach Eiskühlung kristallin erhaltenen Rückstand aus einem geeigneten Lösemittel umkristallisiert. In einigen Fällen kann es erforderlich sein, die erfindungsgemäßen Verbindungen durch Chromatographie zu reinigen.
- 30 Die Verbindungen der allgemeinen Formel (II) sind neu. Nur L-3-Oxobutansäure-(2-benzyloxycarbonyl-2-tert.butoxy-carbonyl-1-methyl)-ethylester wird als Schutzgruppe beim Aufbau von Aminosäuren eingesetzt [vgl. Bull. Chem.
- 35 Soc. Jpn. 52 (16), 3111 - 3112].

5 Gegenstand der Erfindung sind daher auch die Ausgangs-
produkte der allgemeinen Formel (II), in der R^4 , Y, D
und E die oben angegebene Bedeutung haben, mit der
Maßgabe, daß Y nicht tert. Butyl sein kann, wenn R^4 =
Methyl, D = Sauerstoff und E = zwei Wasserstoffatome
bedeuten.

10

Die neuen Verbindungen der Formel (II) können nach verschiedenen Ver-
fahren hergestellt werden. So lassen sich z.B. Verbindungen der Formel II
in der

15 R^4 - für Methyl,

D - für Sauerstoff

E - für Wasserstoff steht,

20

und

Y die oben angegebene Bedeutung hat,

25 herstellen, indem man

[A] Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII)

HO-Y (VIII)

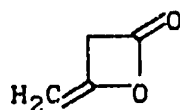
30

in welcher

Y die oben angegebene Bedeutung hat,

35 mit Diketen der allgemeinen Formel (IX)

5



(IX)

umsetzt.

10

Die Verbindungen der Formel (II),

in der

R^4 und Y die oben angegebene Bedeutung haben,

15

D - für Sauerstoff

und

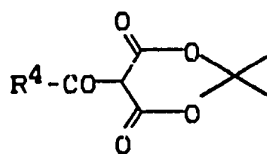
20

E - für zwei Wasserstoffatome steht,

können auch hergestellt werden, indem man

25

[B] Verbindungen der Formel (VIII) mit Verbindungen der
allgemeinen Formel (X)



(X)

30

in welcher

R^4 die oben angegebene Bedeutung hat,

35

umsetzt.

5 Man erhält die Verbindungen der allgemeinen Formel (II),
in der
 R^4 und Y die oben angegebene Bedeutung haben,
10 D - für =NH steht bzw. D*, für NH_2 steht,
und
E - für Wasserstoff steht,
15 indem man
[C] Verbindungen der allgemeinen Formel (II),
20 in welcher
 R^4 und Y die oben angegebene Bedeutung haben,
D - für Sauerstoff steht
25 und
E - für Wasserstoff steht,
30 mit Ammoniak umgesetzt.

35

Le A 26 142

5 Verbindungen der allgemeinen Formel (II),
in welcher
 R^4 und Y die oben angegebene Bedeutung haben,
10 D - Sauerstoff bedeutet
und
E - für die Gruppe $R^1-CH=$ steht,
15 erhält man, indem man
[D] Verbindungen der allgemeinen Formel (III),
20 in der R^1 die oben angegebene Bedeutung hat,
mit Verbindungen der allgemeinen Formel (II),
in welcher
25 R^4 und Y die oben angegebene Bedeutung haben,
D - für Sauerstoff
30 und
E - für Wasserstoff steht,
umsetzt.

35

Le A 26 142

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

10 Die als Ausgangsstoffe eingesetzten Enamine der allgemeinen Formel (IV) sind bekannt oder können nach bekannten Methoden hergestellt werden [DOS 2 228 377; F.A. Glickman, A.C. Cope, J. Am. Chem. Soc. 67, 1017 (1945)].

15 Die als Ausgangsstoffe eingesetzten Yliden- β -ketocarbonsäurederivate der allgemeinen Formel (VI) sind bekannt oder können nach bekannten Methoden hergestellt werden [G. Jones "The Knoevenagel Condensation" in Organic Reactions Bd. XV, 204 (1967)].

20 Die Ausgangsstoffe der Formel (VIII) sind teilweise bekannt oder können nach bekannten Methoden hergestellt werden [vgl. Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Band 15, Teil 1, E. Wünsch, Seite 46 ff.].

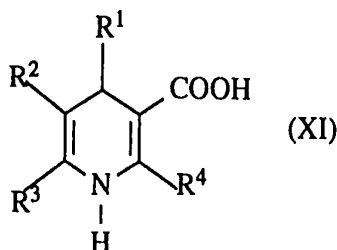
25 Die Verbindung der Formel (IX) und ihre Reaktionen sind bekannt [vgl. R.J. Clemens, Chem. Rev. 88, 241 (1986)].

30 Die Verbindungen der Formel (X) sind zum Teil bekannt oder können nach üblicher Methode hergestellt werden [vgl. J. Org. Chem. 43, 1087 (1978)].

35

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können sowohl als Diastereomerengemisch als auch als reine Diastereomere vorliegen. Setzt man als Ausgangsmaterialien der Formel (VIII) reine L- oder D-Verbindungen ein, so erhält man aus diesen im Endeffekt Diastereomerenpaare der Formel (I), die sich überraschenderweise leicht nach bekannten Methoden wie Säulenchromatographie, fraktionierte Kristallisation oder Craigverteilung in die reinen Diastereomeren trennen lassen. [Zur Craigverteilung siehe beispielsweise "Verteilungsverfahren im Laboratorium," E. Hecker, Verlag Chemie GmbH, Weinheim, Bergstraße (1955)].

Gegenstand dieser Erfindung ist außerdem noch die Verwendung von Verbindungen der Formel I zur Herstellung von Dihydropyridincarbonsäuren der allgemeinen Formel (XI)



in welcher

R^1 , R^2 , R^3 und R^4 die oben angegebene Bedeutung haben,

denn überraschenderweise wurde gefunden, daß sich der Rest Y der Verbindungen der Formel (I) im Gegensatz zu den sonst bekannten Dihydropyridinestern außerordentlich leicht abspalten läßt.

Setzt man reine Diastereomere der Formel (I) ein, so erhält man enantiomerenreine Carbonsäuren der Formel (XI), die ihrerseits nach bekannten Methoden in Ester, Amide, Nitrile, Lactone u.s.w. umgewandelt werden können und damit in einfacher Weise reine Enantiomere von Dihydropyridinen zugänglich werden.

Ausführungsbeispiel

Die Erfindung wird nachstehend an einigen Beispiel näher erläutert.

Herstellungsbeispiele

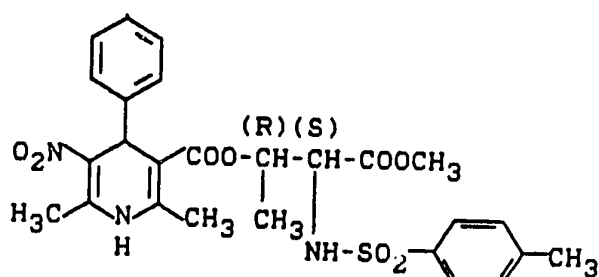
5

Beispiel 1 (mit Diastereomerentrennung)

1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-3-nitro-4-phenyl-pyridin-5-carbonsäure-(1R, 2S)-[1-methyl-2-methoxycarbonyl-2-(4-tolyl-sulfamoyl)]-ethylester

10

15



725 mg (3,8 mmol) Benzylidennitroacetone werden in 7 ml Ethanol mit 1,4 g (3,8 mmol) β -Aminocrotonsäure-(1R, 2S)-[1-methyl-2-methoxycarbonyl-2-(4-tolylsulfamoyl)]-ethylester 3 Stunden gekocht. Es wird eingeeengt und die beiden Diastereomeren werden durch Säulenchromatographie getrennt.

Man erhält 0,6 g eines gelbgefärbten Diastereomeren R_f -Wert = 0,18 und 0,4 g eines Diastereomeren R_f -Wert = 0,146

DC: Kieselgel Alurolle, Kieselgel 60, F 254, Schichtdicke 0,2 mm (Merck)

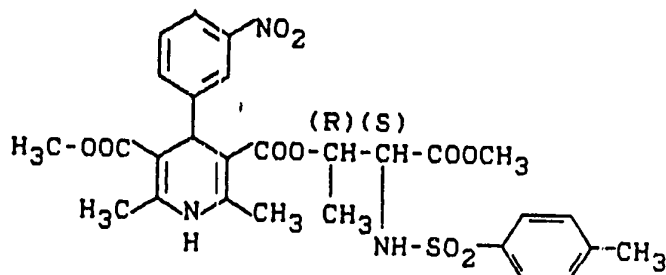
Fließmittel: Methylenchlorid/Essigester im Volumenverhältnis 20:1

Beispiel 2 (mit Diastereomerentrennung)

5

1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-3-carbonsäuremethylester-5-carbonsäure-(1R, 2S)-[1-methyl-2-methoxycarbonyl-2-(4-tolylsulfamoyl)]-ethylester

10

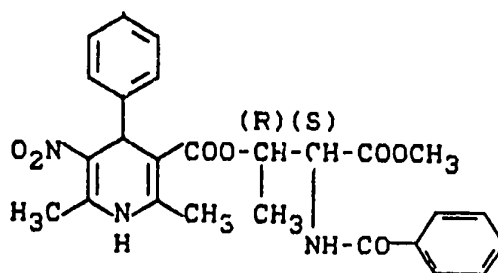


15

5 g (20 mmol) 2-(3-Nitrobenzyliden)-3-oxo-buttersäuremethylester werden in 40 ml Isopropanol mit 7,4 g (20 mmol) β -Aminocrotonsäure-(1R, 2S)-[1-methyl-2-methoxy-2-(4-tolylsulfamoyl)]-ethylester 5 Stunden gekocht. Es wird abgekühlt, die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt und mit Isopropanol gewaschen. Man erhält 4,8 g (39,9 % der Theorie) eines reinen Diastereomers vom Schmelzpunkt: 157 - 159°C (siehe Beispiel 4). $[\alpha]_{589}^{20} = +49,3^\circ$ (c = 1,0; DMF)

Beispiel 3

1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-3-nitro-4-phenyl-pyridin-5-carbonsäure-(1R, 2S)-(1-methyl-2-methoxycarbonyl-2-phenyl-carbamoyl)-ethylester



15

0,37 g (1,95 mmol) Benzyliden-nitroacetone werden mit
0,6 g (1,95 mmol) β -Aminocrotonsäure-(1R, 2S)-(1-methyl-
2-methoxycarbonyl-2-phenyl-carbamoyl)-ethylester in 4 ml
20 Ethanol 3 Stunden gekocht. Es wird eingeeengt und das
Diastereomerengemisch über eine Kieselgelsäule mit
Toluol/Essigester gereinigt. Man erhält 0,7 g eines
rotgelben Öls vom R_f -Wert 0,1 (Fließmittel: Methyl-
chlorid/Essigester 20:1).

25

Beispiel 4 (mit Diastereomerentrennung)

1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-3-
30 carbonsäuremethylester-5-carbonsäure-(1R, 2S)-1-methyl-
2-methoxy-carbonyl-2-(p-tolylsulfamoyl)-ethylester

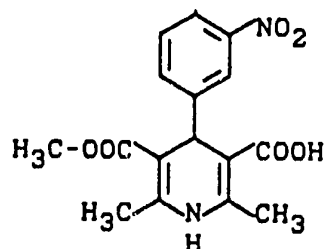
Aus der Mutterlauge der Verbindung aus Beispiel 2 werden
3,6 g (29,9 % der Theorie) des zweiten Diastereomers
durch Säulenchromatographie als Öl erhalten.

R_f -Wert: 0,38

Fließmittel: Toluol/Aceton (4:1)

Beispiel 5 (enantiomere Säure)

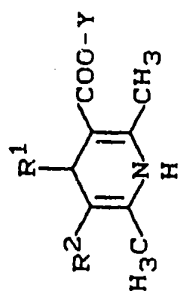
(-)-1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-methylester



2 g (3,33 mmol) der Verbindung aus Beispiel 2 werden in 18 ml Methanol mit 1,22 ml (8,15 mmol) Diaza-bicyclo-undecan versetzt und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wird eingeeengt, der Eindampfrückstand wird mit Wasser versetzt und unter Rühren tropfenweise mit 10 %iger Salzsäure sauer gestellt. Das ausgefallene Festprodukt wird abgesaugt, mit Wasser und anschließend mit Ether gewaschen. Man erhält 1,02 g (88,5 % der Theorie) eines farblosen Produktes vom Schmelzpunkt 181 - 182°C unter Zersetzung.

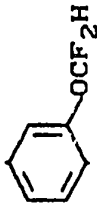
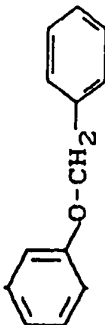
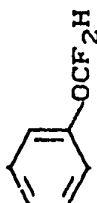
$[\alpha]_{584}^{20} = -21^{\circ}$ (c = 0,711, Aceton) (Enantiomerenüberschuß (ee) > 9 %)

Analog den Beispielen 1 bis 4 wurden die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele erhalten.

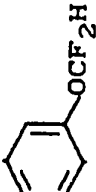
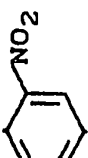


Beisp.- Nr.	R ¹	R ²	Y	Fp.: [°C]	R _f (Laufmittel)
6		NO ₂	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{a) } * - \text{CH} - \text{CH} - \text{COOCH}_3 \\ \\ \text{NH} - \text{COO} - \text{CH}_2 - \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$		*1) 0,43/0,49
7		NO ₂	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{a) } * - \text{CH} - \text{CH} - \text{COOCH}_3 \\ \\ \text{NH} - \text{SO}_2 - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{CH}_3 \end{array}$	Öl 175-178	*1) 0,42
8		NO ₂	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{a) } * - \text{CH} - \text{CH} - \text{COO} - \text{CH}(\text{CH}_3)_2 \\ \\ \text{NH} - \text{COO} - \text{CH}_2 - \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	115-118	*2) 0,56
9		NO ₂	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{a) } * - \text{CH} - \text{CH} - \text{COO} - \text{CH}(\text{CH}_3)_2 \\ \\ \text{NH} - \text{COO} - \text{C}(\text{CH}_3)_3 \end{array}$	Öl	*2) 0,46

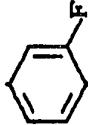
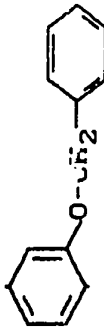
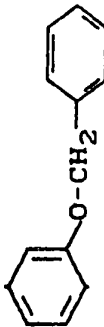
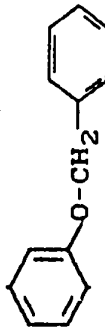
(a = R, S; b = S, R)

Beisp.- Nr.	R ¹	R ²	Y	Fp.: [°C]	R _f (Laufmittel)
10		NO ₂	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{a)* } -\text{CH}-\text{CH}-\text{COO}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2 \\ \\ \text{NH}-\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	Schaum	*2) 0,36/0,41
11		H ₃ C-OOC	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{a)* } -\text{CH}-\text{CH}-\text{COOCH}_3 \\ \\ \text{NH}-\text{COO}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	Ø1	*2) 0,2/0,24 *1) 0,54/0,59
12		H ₃ C-OOC	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{a)* } -\text{CH}-\text{CH}-\text{COOCH}_3 \\ \\ \text{NH}-\text{SO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3 \end{array}$	158-160	*2) 0,38/0,41 *1) 0,53/0,59
13		NO ₂	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{a)* } -\text{CH}-\text{CH}-\text{COO}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2 \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	Schaum	*2) 0,02/0,04 *3) 0,31

(a = R, S; b = S, R)

Beisp.- Nr.	R ¹	R ²	Y	Fp.: [°C]	R _f (Laufmittel)
14		NO ₂	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{a) } * - \text{CH} - \text{CH} - \text{COOCH}_3 \\ \\ \text{NH} - \text{SO}_2 - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{CH}_3 \end{array}$	178	*4) 0,16/0,21
15		NO ₂	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{a) } * - \text{CH} - \text{CH} - \text{COOCH}_3 \\ \\ \text{NH} - \text{SO}_2 - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{CH}_3 \end{array}$	Ö1	*4) 0,16/0,19
16		NO ₂	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{a) } * - \text{CH} - \text{CH} - \text{COOCH}_3 \\ \\ \text{NH} - \text{CO} - \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	Ö1	*4) 0,09
17		NO ₂	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{a) } * - \text{CH} - \text{CH} - \text{COO} - \text{CH}_3 \\ \\ \text{NH} - \text{SO}_2 - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{CH}_3 \end{array}$	Ö1	*4) 0,29/0,36

(a = R, S; b = S, R)

Beisp.- Nr.	R ¹	R ²	Y	Fp.: [°C]	R _f (Laufmittel)
18		NO ₂	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{a) } * - \text{CH} - \text{CH} - \text{COOCH}_3 \\ \\ \text{NH} - \text{SO}_2 - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{CH}_3 \end{array}$	178-182	*4) 0.22/0.92 *1) 0.22/0.29
19		H ₃ C-OOC	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{a) } * - \text{CH} - \text{CH} - \text{COOCH}_3 \\ \\ \text{NH} - \text{COO} - \text{C(CH}_3)_3 \end{array}$	Öl	*2) 0.24/0.29 *1) 0.56/0.62
20		H ₃ C-OOC	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{a) } * - \text{CH} - \text{CH} - \text{COOCH}_3 \\ \\ \text{NH} - \text{CO} - \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	Schaum	*2) 0.39/0.44 *1) 0.54/0.59
21		H ₃ C-OOC	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{a) } * - \text{CH} - \text{CH} - \text{COO} - \text{CH}_3 \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	Öl	*2) *1) 0.07/0.11

(a = R, S; b = S, R)

Beisp.- Nr.	R ¹	R ²	Y	Fp.: [°C]	R _f (Laufmittel)
22		H ₃ C-OOC	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{a) } * \text{ -CH-CH-COOCH}_3 \\ \\ \text{NH-SO}_2\text{-} \end{array}$	Ö1	*1) 0,63/0,66 *2) 0,4
23		NO ₂	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{a) } * \text{ -CH-CH-COOCH}_3 \\ \\ \text{NH-SO}_2\text{-} \end{array}$	199-202	*1) 0,55
24		H ₃ C-OOC	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{a) } * \text{ -CH-CH-COOCH}_3 \\ \\ \text{NH-CO-} \end{array}$	Ö1	*5) 0,53/0,59 *1) 0,89
25		H ₃ C-OOC	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{a) } * \text{ -CH-CH-COO-CH}_3 \\ \\ \text{NH-COO-CH}_3 \end{array}$	Ö1	*1) 0,44 *2) 0,18

(a = R, S; b = S, R)

Beisp.- Nr.	R ¹	R ²	Y	Fp.: [°C]	R _f (Laufmittel)
26		H ₃ C-OOC	a) * $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}-\text{CH}-\text{COOCH}_3 \\ \\ \text{NH-SO}_2-\text{CH}_3 \end{array}$	Öl	*1) 0,43 *2) 0,18/0,23
27		H ₃ C-OOC	a) * $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}-\text{CH}-\text{COOCH}_3 \\ \\ \text{NH-CO-CH}_3 \end{array}$	Öl	*1) 0,17/0,22 *3) 0,27/0,32
28		H ₃ C-OOC	a) * $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}-\text{CH}-\text{COOCH}_3 \\ \\ \text{NH-SO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl} \end{array}$	Öl	*6) 0,42/0,46
29		H ₃ C-OOC	a) * $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}-\text{CH}-\text{COO-CH}_3 \\ \\ \text{NH-SO}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	Öl	*6) 0,32/0,36

(a = R, S; b = S, R)

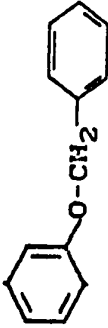
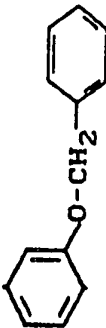
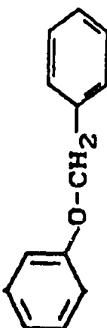
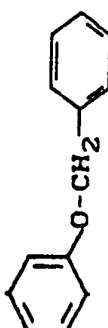
284001

Beisp.- Nr.	R ¹	R ²	Y	Fp.: [°C]	R _f (Laufmittel)
30			$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{a)* } -\text{CH}-\text{CH}-\text{COOCH}_3 \\ \\ \text{NH-SO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3 \end{array}$	Öl	*3) 0,46/0,32
31			$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{a)* } -\text{CH}-\text{CH}-\text{COOCH}_3 \\ \\ \text{NH-SO}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	Schaum	*7) 0,44/0,5 *3) 0,35/0,4
32			$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{a)* } -\text{CH}-\text{CH}-\text{COOCH}_3 \\ \\ \text{NH-SO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2 \end{array}$	Schaum	*7) 0,59/0,65 *3) 0,49/0,55
33			$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{a)* } -\text{CH}-\text{CH}-\text{COO-CH}_3 \\ \\ \text{NH-SO}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	194-197	*2) C,45

(a = R, S; b = S, R)

Beisp.- Nr.	R ¹	R ²	Y	Fp.: [°C]	R _f (Laufmittel)
34			$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{a) } * - \text{CH} - \text{CH} - \text{COOCH}_3 \\ \\ \text{NH} - \text{CO} - \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	Schaum	*2) 0,02 *3) 0,42
35		NO ₂	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{a) } * - \text{CH} - \text{CH} - \text{COOCH}_3 \\ \\ \text{NH} - \text{CO} - \text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2 \end{array}$	Schaum	*1) 0.39
36		NO ₂	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{a) } * - \text{CH} - \text{CH} - \text{COOCH}_3 \\ \\ \text{NH} - \text{SO}_2 - \text{C}_6\text{H}_4\text{Cl} \end{array}$	180	*2) 0,55
37		NO ₂	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{a) } * - \text{CH} - \text{CH} - \text{COO} - \text{CH}_3 \\ \\ \text{NH} - \text{SO}_2 - \text{CH}_3 \end{array}$	Öl	*1) 0,26

(a = R, S; b = S, R)

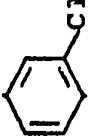
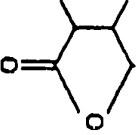
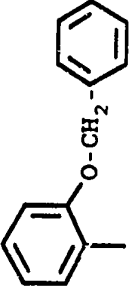
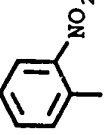
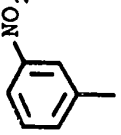
Beisp.- Nr.	R ¹	R ²	Y	Fp.: [°C]	R _f (Laufmittel)
38		H ₃ C-OOC	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{a) } * \text{ -CH-CH-COOCH}_3 \\ \\ \text{NH-CO-} \langle \text{2,4-dinitrophenyl} \rangle \end{array}$	157-159	*1) 0.29/0.33 *8) 0.39/0.47
39		H ₃ C-OOC	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{a) } * \text{ -CH-CH-COO-CH(CH}_3\text{)}_2 \\ \\ \text{NH-SO}_2 \text{ - } \langle \text{4-nitrophenyl} \rangle \end{array}$	Schaum	*4) 0,37/0,41
40		H ₃ C-OOC	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{a) } * \text{ -CH-CH-COO-CH(CH}_3\text{)}_2 \\ \\ \text{NH-SO}_2 \text{ - } \langle \text{4-methylphenyl} \rangle \end{array}$		*1) 0,67 *9) 0,18 Schaum
41		H ₃ C-OOC	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{a) } * \text{ -CH-CH-COO-CH(CH}_3\text{)}_2 \\ \\ \text{NH-CO-} \langle \text{2,4-dinitrophenyl} \rangle \end{array}$		*2) Schaum 0,76/0,82

(a = R, S; b = S, R)

Beisp.- Nr.	R ¹	R ²	Y	Fp.: [°C]	R _f (Laufmittel)
42			$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{a) } * \text{ -CH-CH-COO-CH}_3 \\ \\ \text{NH-CO-} \end{array}$	155-157	
43		H ₅ C ₂ -HN-OC	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{a) } * \text{ -CH-CH-COOCH}_3 \\ \\ \text{NH-CO-} \end{array}$	118-122	*2) 0,05 *3) 0,71
44		H ₅ C ₂ -HN-OC	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{a) } * \text{ -CH-CH-COO-CH}_3 \\ \\ \text{NH-SO}_2 \end{array}$		*7) 0,43/0,5 *3) 0,46/0,52
45		NO ₂	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{b) } * \text{ -CH-CH-COO-CH}_3 \\ \\ \text{NH-SO}_2 \end{array}$	178	*9) 0,48

(a = R, S; b = S, R)

284001

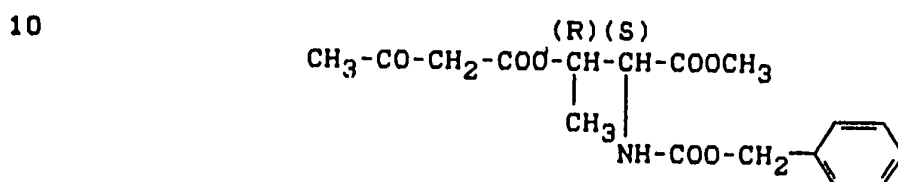
Beisp.- Nr.	R ¹	R ²	Y	Fp.: [°C]	R _f (Laufmittel)
46		NO ₂	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{b)* } -\text{CH}-\text{CH}-\text{COO}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{NH}-\text{SO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3 \end{array}$	186-188	*2) 0,56
47			$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{a)* } -\text{CH}-\text{CH}-\text{COO}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{NH}-\text{SO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3 \end{array}$	>270	
48		—COOCH ₃	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{a)* } -\text{CH}-\text{CH}-\text{COOCH}_3 \\ \\ \text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	Ø1	*2) 0,13 0,17
49		—COOCH ₃	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{a)* } -\text{CH}-\text{CH}-\text{COOCH}_3 \\ \\ \text{NH}-\text{SO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3 \end{array}$	Ø1	*1) 0,35
50		$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{---COO-CH---CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{a)* } -\text{CH}-\text{CH}-\text{COOCH}_3 \\ \\ \text{NH}-\text{SO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3 \end{array}$	Ø1	*1) 0,54

(a = R, S; b = S, R)

Beisp.- Nr.	R ¹	R ²	Y	Fp.: [°C]	R _f (Laufmittel)
51			a) *	01	*1) 0,33
52			a) *	01	*1) 0,16
53			a) *	01	*1) 0,38/0,42
54			b) *	01	0,56/0,6

5 Zwischenprodukt Nr. 1

Acetessigsäure-(1R, 2S)-(2-benzyloxycarbamoyl-2-methoxycarbonyl-1-methyl)-ethylester



15 a) Herstellung von (2S, 3R)-2-Amino-3-hydroxybuttersäure-methylester

109 ml (1,5 mol) Thionylchlorid werden bei 0°C unter starker Kühlung in 240 ml Methanol getropft. Anschließend werden 60 g (0,5 mol) L-Threonin zugefügt und 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt, wobei eine klare Lösung entsteht. Nach dem Einengen erhält man 85 g eines farblosen Öles.

25 b) Herstellung von (2S, 3R)-2-Benzyloxycarbonylamino-3-hydroxybuttersäuremethylester

34,1 g (0,201 mol) (2S, 3R)-2-Amino-3-hydroxybuttersäuremethylester werden in 300 ml Essigester mit einer Lösung von 40 g Kaliumcarbonat in 200 ml Wasser vermischt. Bei 0°C werden dann 33 ml (0,215 mol) 90 %iges Benzyloxycarbonylchlorid zugetropft. Es wird 2

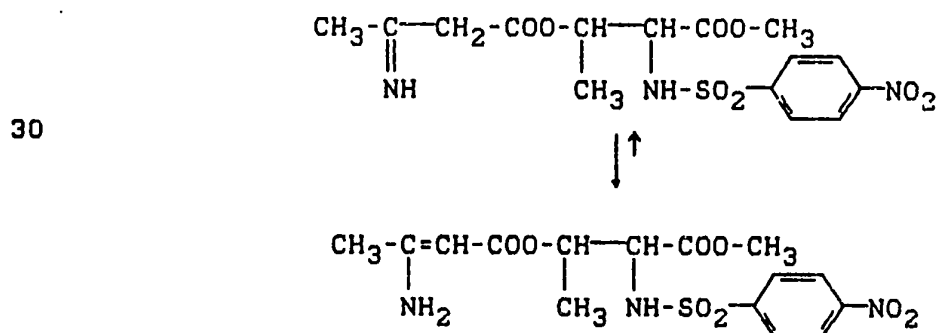
35

- 5 Stunden bei 0 - 5°C nachgerührt, getrennt, die Essig-
esterphase 2-mal mit Wasser gewaschen, getrocknet und
eingeengt. Die erhaltenen Kristalle werden mit Hexan
versetzt und abgesaugt. Man erhält 42,2 g (78,6 %)
farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 96°C.
- 10 35 g (0,13 mol) (2S, 3R)-2-Benzoyloxycarbonylamino-3-
hydroxy-buttersäuremethylester werden in 75 ml abso-
ludem Toluol mit 0,2 ml Triethylamin versetzt. Bei
90°C werden 9,8 ml (0,13 mmol) Diketen gelöst in
10 ml absolutem Toluol zugetropft, wobei die Tempe-
15 ratur zwischen 90°C und 98°C gehalten wird. Es wird 2
Stunden bei 95°C nachgerührt, abgekühlt, 1-mal mit
Wasser geschüttelt, getrocknet und eingeengt. Man
erhält 44,3 g (96,6 % der Theorie) eines braun ge-
färbten Öles.

20

Zwischenprodukt Nr. 2

- 3-Imino-acetessigsäure-(1R, 2S)-[1-methyl-2-methoxycar-
bonyl-2-(4-nitrophenylsulfamoyl)]-ethylester bzw. β-Ami-
25 nocrotonsäure-(1R, 2S)-[1-methyl-2-methoxycarbonyl-2-(4-
nitrophenylsulfamoyl)]-ethylester

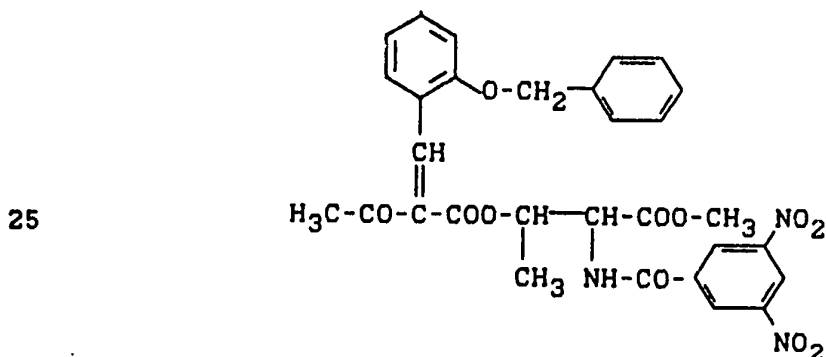


39,2 g (97,5 mmol) Acetessigsäure-(1R, 2S)-[1-methyl-2-methoxycarbonyl-2-(4-nitrophenylsulfamoyl)]-ethylester werden in 370 ml Toluol mit 200 mg p-Toluolsulfonsäure versetzt und 4 Stunden am Wasserabscheider gekocht, wobei gleichzeitig Ammoniak eingeleitet wird. Es wird abgekühlt, 2-mal mit Wasser geschüttelt, getrocknet und eingeengt. Die erhaltenen Kristalle werden mit wenig Ethanol verrührt, abgesaugt und mit Ethanol und Ether gewaschen. Man erhält 20,2 g beigefarbener Kristalle vom Schmelzpunkt 155 - 156°C.

Zwischenprodukt Nr. 3

2-(2-Benzoyloxybenzyliden)-3-oxo-buttersäure-(1R, 2S)-[1-methyl-2-methoxycarbonyl-2-(3,5-dinitrophenylcarbamoyl)]-ethylester

20



100 g (243,5 mmol) Acetessigsäure-(1R, 2S)-[1-methyl-2-methoxycarbonyl-2-(3,5-dinitrophenylcarbamoyl)]-ethyl-

30

35

5 ester werden in 300 ml Isopropanol mit 51,3 g
(243,5 mmol) 2-Benzoyloxybenzaldehyd verrührt. In diese
Suspension wird eine frisch zubereitete Lösung von
1,5 ml Piperidin und 0,75 ml Essigsäure in 12 ml
Isopropanol gegeben. Es wird 4 Stunden bei 40 - 45°C
10 gerührt, wobei zuerst ein nicht kristalliner Brei
entsteht und dann Kristallisation eintritt. Es wird
abgesaugt und mit Isopropanol und Ether gewaschen. Man
erhält 123,6 g (83,9 % der Theorie) eines hellbraunen
Produktes vom Schmelzpunkt 143 - 146°C.

15

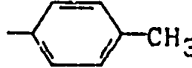
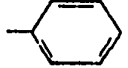
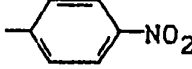
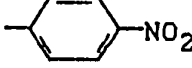
Analog der Vorschrift der Zwischenproduktes Nr. 1 bis 3
wurden die in der folgenden Tabelle aufgeführten Zwi-
schenprodukte erhalten.

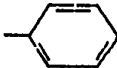
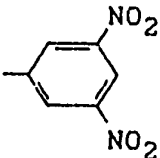
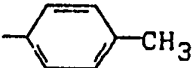
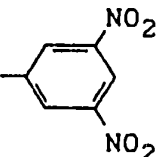
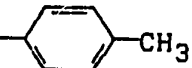
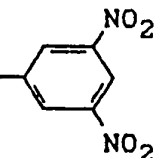
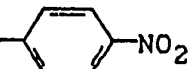
20

25

30

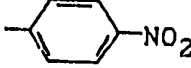
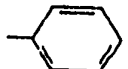
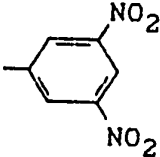
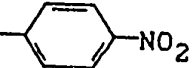
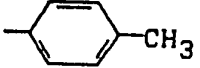
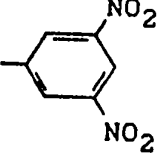
35

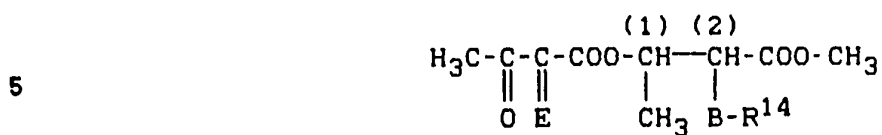
5	$\text{H}_3\text{C}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\parallel}}\text{C}-\text{CH}_2-\text{COO}-\overset{(1)}{\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}}-\overset{(2)}{\underset{\text{B}-\text{R}^{14}}{\text{CH}}}-\text{COOR}^{13}$					
	Zwischenprodukt Bsp.- B R¹³ R¹⁴ Fp.: Konfiguration Nr. R_f: *1) (1); (2)					
10	4	NH-COO-	-CH ₃	-C(CH ₃) ₃	Öl, 0,6	R,S
	5	NH-COO-	-CH(CH ₃) ₂	-C(CH ₃) ₃	Öl, 0,62	R,S
15	6	NH-COO-	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₂ - 	Öl, 0,7	R,S
	7	NH-SO ₂ -	-CH ₃		85°	R,S
20	8	NH-CO-	-CH(CH ₃) ₂		Öl, 0,61	R,S
	9	NH-CO-	-CH ₃		Öl, 0,5	R,S
30	10	NH-SO ₂ -	-CH ₃		ab 78° C	R,S
	11	NH-CO-	-CH ₃		ab 84° C	R,S
35	12	NH-COO-	-CH ₃	-CH ₃	70-72° C	R,S

	Zwischenprodukt Bsp.- Nr.	B	R ¹³	R ¹⁴	Fp.: R _f ..	Konfiguration (1); (2)
5	13	NH-SO ₂ -	-CH ₃	-CH ₃	Öl, 0,29	R,S
	14	NH-CO-	-CH ₃	-CH ₃	Öl, 0,31	R,S
10	15	NH-SO ₂ -	-CH ₃ -		95-96° C	R,S
15	16	NH-SO ₂ -	-CH ₃		105-106° C	R,S
	17	NH-CO-	-CH ₃		79-84° C	R,S
20	18	NH-SO ₂ -	-CH(CH ₃) ₂		100° C	R,S
25	19	NH-CO-	-CH(CH ₃) ₂		162-165° C	R,S
30	20	NH-SO ₂ -	-CH ₃		99-100° C	S,R
	21	NH-CO-	-CH ₃		83° C	S,R
35	22	NH-SO ₂ -	-CH(CH ₃) ₂			R,S
	22a	-NH-CO-NH-	CH ₃			R,S



10

5	Zwischenprodukt Bsp.- Nr.	B	R ¹³	R ¹⁴	Fp.: R _f ..	Konfiguration (1); (2)
10	32	NH-CO-	-CH ₃		102-103° C	R,S
	33	NH-COO-	-CH ₃	-CH ₃	Öl, 0,32	R,S
	34	NH-SO ₂ -	-CH ₃	-CH ₃	Öl, 0,28	R,S
	35	NH-CO-	-CH ₃	-CH ₃		R,S
15	36	NH-SO ₂ -	-CH ₃		82-86° C	R,S
	37	NH-SO ₂ -	-CH ₃		120° C	R,S
25	38	NH-CO-	-CH ₃		161-164° C	R,S
	39	NH-SO ₂ -	-CH(CH ₃) ₂		153-156° C	R,S
	40	NH-SO ₂ -	-CH(CH ₃) ₂		180-182° C	R,S
30	41	NH-CO-	-CH(CH ₃) ₂		155-159° C	R,S
35						



Zwischenprodukt
Bsp.- B
Nr.

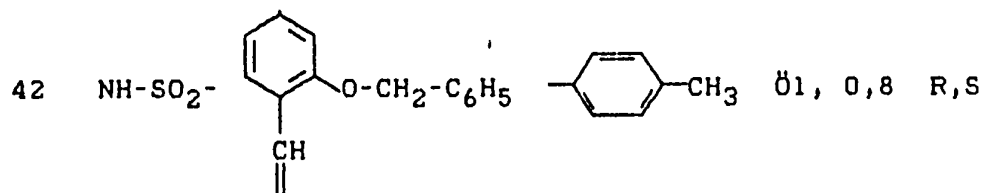
E

R¹⁴

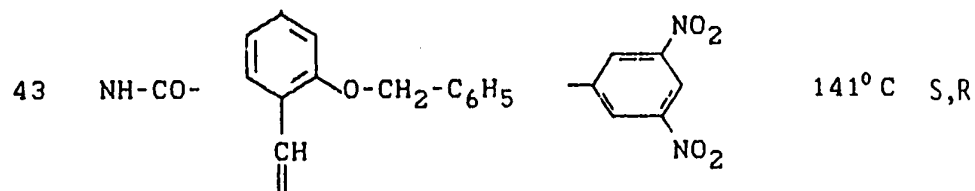
Fp.:
R_f..

Konfig.
(1); (2)

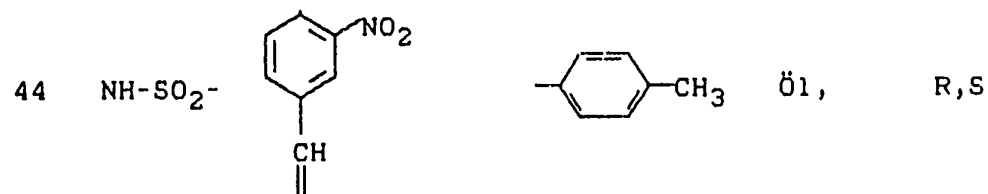
10



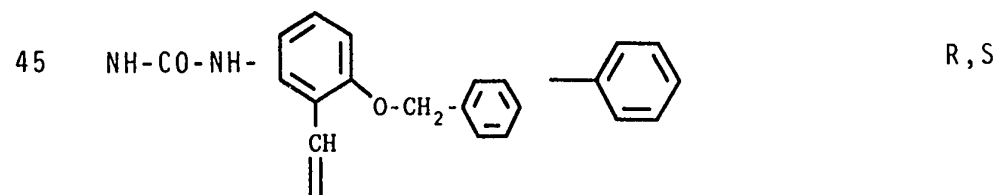
15



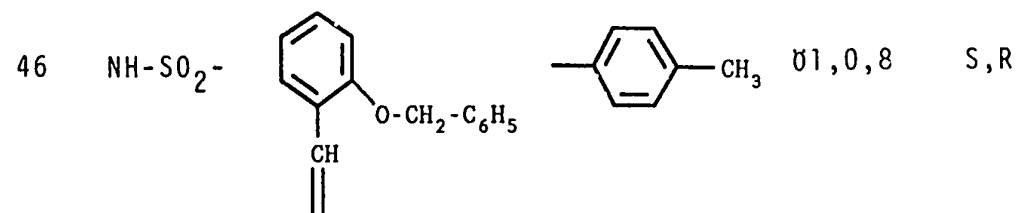
20



25



30



35

Zeichenerklärung der Tabellen

- 5
- *1) Toluol/Essigester 1:1
- 10
- *2) Methylenchlorid/Essigester 9:1
- *3) Methylenchlorid/Essigester 1:4
- *4) Methylenchlorid/Essigester 20:1
- 15
- *5) Chloroform/Essigester 9:1
- *6) Toluol/Essigester 2:1
- *7) Essigester
- 20
- *8) Toluol/Methylisobutylketon 3:1
- *9) Toluol/Essigester 4:1
- 25
- *10) Toluol/Essigester 1:5

30

35