



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 02 486 T4** 2004.09.09

(12) **Berichtigte Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 214 315 B2**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 02 486.5**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/NL00/00582**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 957 132.4**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 01/014370**

(86) PCT-Anmeldetag: **23.08.2000**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **01.03.2001**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **19.06.2002**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **02.05.2003**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **09.09.2004**

(51) Int Cl.⁷: **C07D 405/12**
A61K 31/44

(30) Unionspriorität:
1012886 23.08.1999 NL

(73) Patentinhaber:
Rephartox, Onstwedde, NL

(74) Vertreter:
**PAe Reinhard, Skuhra, Weise & Partner GbR,
80801 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:
**STERK, Jan, Geert, NL-3583 JJ Utrecht, NL; VAN
DER WERF, Fetze, Jan, NL-1333 ZS Almere-Buiten,
NL**

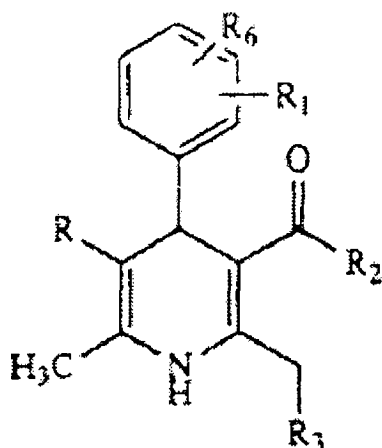
(54) Bezeichnung: **1,4-DIHYDROPYRIDIN-5-CARBONSÄUREESTER-DERIVATE UND VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die berichtigte Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 4 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft Ester-Derivate der 1,4-Dihydropyridin-5-carbonsäure mit der allgemeinen Formel I,



(I)

wobei

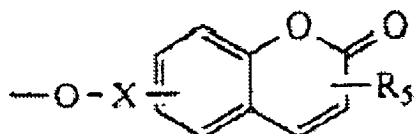
R = CN, NO₂ oder eine -COOR'-Gruppe ist, wobei R' eine niedere Alkyl-Gruppe repräsentiert;

R₁ = R₆ oder R₄ ist;

R₂ = niederes Alkoxy oder R₄ ist;

R₃ = H oder R₄ ist;

R₄ = eine Cumarin-Gruppe mit Formel II ist;



(II)

R₅ = H, niederes Alkyl, niederes Alkoxy, Halogen, Nitro, Hydroxyl oder Amino ist;

R₆ = H, niederes Alkyl, niederes Alkoxy, Benzyloxy, Cyano, Nitro, Carbonsäure, wahlweise mit einem niederen Alkanol verestert, Carboxamid, wahlweise mit 1–2 niederen Alkyl-Gruppen substituiert, ist;

X = eine Einfachbindung, -(CH₂)_n-O-, oder -(CH₂)_m-Y-(CH₂)_k-O ist, wobei n sich von 1 bis 6 bewegt, wobei m und k gleich oder größer als 1 sind und die Summe von m und k kleiner als oder gleich 4 ist; und

Y = Phenylen, Cycloalkylen oder ein Kohlenstoffatom ist, das mit 1 oder 2 C₁-C₂-Alkyl-Gruppen substituiert ist;

Mit der Maßgabe, dass niederes Alkyl, niederes Alkoxy, niederer Alkanol, Benzyloxy, Phenylen und Cycloalkylen wahlweise mit 1–3 Gruppen substituiert sein können, die aus Hydroxyl, Cyano, Amino, Halogen, insbesondere Chlor oder Fluor, und Nitro ausgewählt sind; unter der Bedingung, dass zumindest eine der Gruppen R₁, R₂ und R₃ die gleiche wie R₄ ist, sowie das N-Oxid, Stereoisomere und/oder Additionssalze hiervon mit einer pharmazeutisch verträglichen Säure oder Base;

wobei der Begriff "niederes Alkyl" eine wahlweise verzweigt-kettige Alkyl-Gruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, repräsentiert; wobei der Begriff "niederes Alkanol" ein niederes Alkyl repräsentiert, das mit einer Hydroxylgruppe substituiert ist; wobei der Begriff "niederes Alkoxy" eine wahlweise verzweigt-kettige Alkoxy-Gruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, repräsentiert; und der Begriff "Cycloalkyl" eine Cycloalkyl-Gruppe mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen repräsentiert.

[0002] Es sei angemerkt, dass mehr als eine R₁-, R₅- und R₆-Gruppen vorliegen können.

[0003] Der Begriff Halogen wird als ein Halogenatom verstanden, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Fluor, Chlor, Brom oder Jod besteht, bevorzugt Fluor oder Chlor.

[0004] Die größte Gruppe von aus dem Stand der Technik bekannten antiviralen Verbindungen umfasst Nucleosid-Analoga. Der Nachteil dieser ist, dass Virusstämme gegenüber diesen mit der Zeit eine Beständigkeit entwickeln. Aus diesem Grund besteht ein großes Bedürfnis nach neuen Verbindungen mit antiviraler Aktivität.

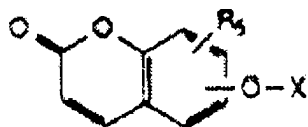
[0005] Es wurde gefunden, dass die Verbindungen der vorliegenden Erfindung, welches keine Nucleosid-Analoga sind, eine hervorragende antivirale Aktivität bzw. Wirksamkeit zeigen.

[0006] In der Literatur wurden Cumarin-Derivate als eine antivirale Wirksamkeit aufweisend beschrieben. Die internationale Patentanmeldung WO 92/18123 beschreibt beispielsweise Cumarin-Derivate und als am nächsten verwandte Verbindungen Alkoxycumarin-Derivate. Es wird angegeben, dass diese Verbindungen zur Inhibition der Replikation von Retroviren geeignet sind.

[0007] Die vorliegende Erfindung betrifft drei Verfahren zur Herstellung eines Ester-Derivats der 1,4-Dihydropyridin-5-carbonsäure.

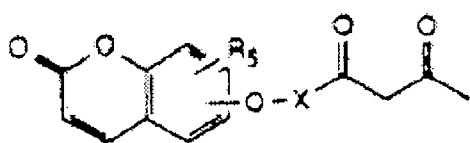
[0008] Die vorliegende Erfindung ist dadurch gekennzeichnet, dass entweder

[0009] A. i) ein Cumarin-Derivat der Formel III



(III)

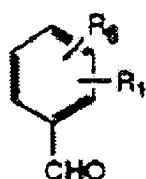
zu einem Acetoacetatester mit der allgemeinen Formel IV umgewandelt wird;



(IV)

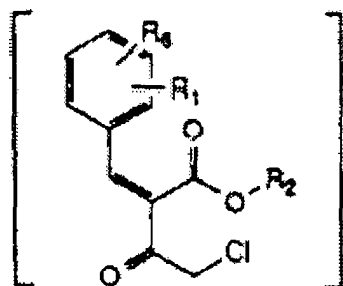
ii) der so geformte Acetoacetatester mit einem Benzaldehyd mit der Formel V und einem R'-Aminocrotonat umgesetzt wird, wobei R' wie vorstehend definiert ist, wodurch das erwünschte Esterderivat der 1,4-Dihydropyridin-5-carbonsäure gewonnen wird; oder

B.i) ein Benzaldehyd-Derivat der Formel V,



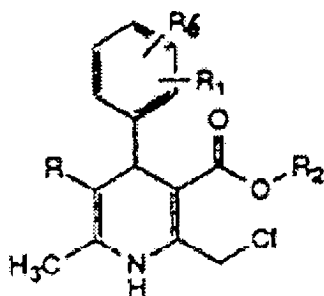
(V)

wobei R₁ und R₆ wie vorstehend definiert sind, mit einem R₂-4-Chloracetoacetat umgesetzt wird, wobei R₂ wie vorstehend definiert ist, wodurch ein Benzyliden der Formel VI gewonnen wird;



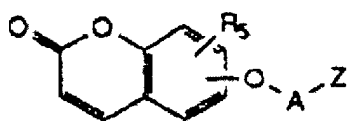
(VI)

ii) das im vorherigen Schritt gebildete Benzyliden mit einem R'-3-Aminocrotonat umgesetzt wird, wobei R' wie oben definiert ist, wodurch ein 5-Chlormethyl-1,4-dihydropyridin-Derivat der Formel VII gewonnen wird;



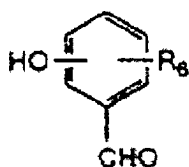
(VII)

iii) das in Schritt ii) gebildete 5-Chlormethyl-1,4-dihydropyridin-Derivat unter basischen Bedingungen mit einem Cumarin-Derivat der Formel III umgesetzt wird, wobei X und R_5 wie vorstehend definiert sind, wodurch das erwünschte Ester-Derivat der 1,4-Dihydropyridin-5-carbonsäure gewonnen wird; oder
C.i) ein Cumarin-Derivat der Formel VIII



(VIII)

bei dem Z eine austretende Gruppe repräsentiert und R_5 wie vorstehend definiert ist, wohingegen A $-(CH_2)_n-$, oder $-(CH_2)_m-Y-(CH_2)_k-$ repräsentiert, wobei n, m und k wie für X definiert sind, unter basischen Bedingungen mit einem Benzaldehyd-Derivat der Formel V umgesetzt wird, wobei R_1 und R_6 eine wie vorstehend definierte Bedeutung aufweisen, wodurch ein Williamson-Ether der Formel IX gewonnen wird;



(IX)

ii) der Williamson-Ether mit einem R'-3-Aminocrotonat-Derivat umgesetzt wird, wobei das gewünschte Ester-Derivat von 1,4-Dihydropyridin-5-carbonsäure erhalten wird.

[0010] Mit Bezug auf das unter A beschriebene Verfahren wird angemerkt, dass A. i) wie von Clemens R.J. et al. (J. Org. Chem. 50, Seiten 646–652, 1980) durchgeführt wird. Schritt A ii) betrifft eine Michael-Additionsreaktion, welche geeigneterweise in einem molekularen Lösungsmittel (wie Methanol, Ethanol oder 2-Propanol) durchgeführt wird und von Stout D.M. et al (Chem. Rev. 82, Seiten 233–243, 1982) beschrieben ist.

[0011] Bezogen auf das unter B beschriebene Verfahren sei angemerkt, dass das in Schritt B. i) erhaltene Produkt (VI) nicht isoliert werden muss, sondern sofort in dem nachfolgenden Schritt mit dem 3-Aminocrotonat kondensiert werden kann. Der letzte Schritt B. ii) betrifft die Herstellung eines sogenannten Williamson-Ethers (Meerwein H., Methoden der Organischen Chemie (Houben Weyl) 6/3, S. 6–140).

[0012] Schließlich sei mit Bezug auf das unter C beschriebene Verfahren angemerkt, dass Schritt C. i) die Herstellung eines Williamson-Ethers betrifft, welche unter dem Einfluss einer geeigneten Base (wie Kalium- oder Natriumcarbonat, Natriumhydrid oder Triethylamin) in einem polaren inerten Lösungsmittel (z.B. Methanol, Aceton, Dimethylformamid oder Dioxan) durchgeführt wird. Der zweite Schritt C. ii) ist wiederum eine Michael-Addition wie unter Schritt A. ii) beschrieben.

[0013] Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin eine pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend eine Verbindung gemäß der Erfindung zusammen mit einem pharmazeutisch akzeptablen Träger oder Hilfsstoffe.

[0014] Schließlich betrifft die vorliegende Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend ein Ester-Derivat der 1,4-Dihydropyridin-5-carbonsäure gemäß dieser Erfindung als aktive Verbindung, geeignet zur Behandlung eines Virusleidens, hohen Blutdrucks oder von Grünem Star.

[0015] Die Virusleiden können derartige Virusleiden sein, die durch folgende Viren bewirkt werden:

1. Adenovirus Typ 2
2. Coxsackie Virus B4
3. Cytomegalovirus (Stamm AD-169; Davis-Stamm)
4. Herpes simplex Virus 1 (KOS; F; McIntyre; TK-B2006; TK- VMW1837; TK-Cheng C158/77; TK-Field C137/101)

5. Herpes simplex Virus 2(G; 196; Lyons)
6. HIV-1
7. HIV-2
8. Influenzavirus A
9. Influenzavirus B
10. Parainfluenza-3-Virus
11. Poliovirus-1
12. Reovirus
13. Respiratory Syncytial Virus
14. Semliki Forest Virus
15. Sindbis Virus
16. Vaccinia Virus
17. Varicella Zoster Virus (TK⁺ OKA-Stamm, TK⁺ YS-Stamm; TK 07/1-Stamm; TK⁻ YS/R-Stamm)
18. Vesikuläres Stomatitis Virus.

[0016] Die vorliegende Erfindung wird nun mit Bezug auf die folgenden beispielhaften Ausführungsformen und in vivo-Experimente erläutert. Ausgangsmaterialien sind entweder im Handel erhältlich oder analog zu bekannten Verbindungen, die leicht vom Fachmann hergestellt werden. Bekannte Ausgangsmaterialien sind in PCT WO 94/12488 beschrieben.

[0017] Das Formelblatt, auf das in dieser Beschreibung Bezug genommen wird, wird durch die Abbildung gebildet, welche neben den Formeln I und II schematisch drei Verfahren zeigen.

Allgemeine Beschreibung der Herstellung gemäß Verfahren A

Erster Schritt: Herstellung eines Cumarinyloxyalkylacetoacetats.

[0018] Ein Gemisch aus 50 mmol Hydroxyalkoxycumarin, 50 mmol 2,2,6-Trimethyl-(1,3)-dioxin-4-on und 5 mmol 4-Toluolsulfonsäure wird fünf Stunden bei einer Temperatur von 100–120°C erhitzt. Anschließend wird das so erhaltene Rohendprodukt unter Verwendung von Säulenchromatographie über Siliziumdioxid (Baker 7024-02) gereinigt. Die Elution wird üblicherweise mit 1:1 Ethylacetat:Petrolether (60:80) durchgeführt. Zusätzlich oder alternativ wurde die Reinigung mittels Kristallisation aus dem angegebenen Lösungsmittel durchgeführt. Die Ausbeute beträgt ungefähr 60%.

Zweiter Schritt: Bildung eines Cumarinyloxyalkoxycarbonyldihydropyridins.

[0019] Eine Lösung von 10 mmol des in dem ersten Schritt erhaltenen Cumarinyloxyalkylacetoacetats, 10 mmol Benzaldehyd und 1 mmol Benzylammoniumacetat in 50 ml 2-Propanol wird unter Rückfluss 18 Stunden erhitzt. Nach Zugabe von 10 mmol eines Alkyl-3-aminocrotonats, wird das Erhitzen unter Rückfluss für weitere 24 Stunden fortgesetzt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wird der Rückstand in Ethylacetat aufgelöst und mit einer 1 N Kaliumhydroxidlösung gewaschen. Die Ethylacetatlösung wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und verdampft. Die Aufarbeitung erfolgt wie in dem ersten Schritt beschrieben. Die Ausbeute beträgt üblicherweise 35%.

Allgemeine Beschreibung der Herstellung nach Verfahren B

Erster Schritt: Herstellung von 2-Chlormethyl-1,4-dihydropyridin.

[0020] Ein Gemisch aus 0,1 mol Benzaldehyd, 0,1 mol Ethyl-4-chloracetoacetat und 5 mmol Benzylammoniumacetat in 100 ml 2-Propanol wird drei Tage bei Raumtemperatur gerührt, wonach das Lösungsmittel verdampft wird. Der Rückstand wird in 250 ml Methanol gelöst, und 0,1 mol eines Alkyl-3-aminocrotonats werden zugegeben. Die erhaltene Lösung wird sieben Tage bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 5 ml konzentrierter Kohlenwasserstoffsäure wird das Rühren für weitere 24 Stunden bei Raumtemperatur fortgesetzt, wonach das Gemisch filtriert wird. Die Lösung wird auf ungefähr 20% des Ursprungsvolumens unter Verwendung eines Rotationsverdampfers reduziert, wonach das Zwischenprodukt kristallisiert. Übliche Ausbeute: ca. 40%.

Zweiter Schritt: Herstellung von 2-Cumarinyloxymethyl-1,4-dihydropyridin.

[0021] Ein Gemisch aus 10 mmol Hydroxycumarin, 10 mmol des in dem vorangehenden Schritt erhaltenen Zwischenprodukts und 10 mmol Kaliumcarbonat werden 90 Minuten in 25 ml wasserfreiem Dimethylformamid

bei 70–80°C erhitzt. Nach Kühlen werden 200 ml Wasser zugegeben, und die Lösung wird mit 200 ml Ethylacetat extrahiert. Die organische Schicht wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und verdampft. Das Produkt wird unter Verwendung von Säulenchromatographie und/oder Kristallisation wie für Verfahren A beschrieben gereinigt. Übliche Ausbeute: ca. 25%.

Allgemeine Beschreibung der Herstellung nach Verfahren C

Erster Schritt: Herstellung eines (Formylphenoxy)alkoxycumarins.

[0022] Ein Gemisch aus 50 mmol Bromalkoxycumarin, 50 mmol Hydroxybenzaldehyd und 70 mmol wasserfreiem Kaliumcarbonat in 100 ml wasserfreiem Dimethylformamid wird zwei Stunden bei 90–110°C unter einer Strömung wasserfreien Stickstoffs erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur werden 300 ml Wasser zugegeben, und das Gemisch wird mit 300 ml Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter Verwendung eines Rotationsverdampfers abgedampft. Der Rückstand wird unter Einsatz von Säulenchromatographie gereinigt (Elutionsmittel: 1:1 Ethylacetat:Petrolether (60–80)). Kristallisation aus Diethylether. Übliche Ausbeute: ca. 70%.

Zweiter Schritt: Herstellung eines 4-(Cumarinyloxyalkoxyphenyl)dihydropyridins.

[0023] Eine Lösung von 10 mmol eines (Formylphenoxy)alkoxycumarins (erster Schritt), 25 mmol eines Alkyl-3-aminocrotonats und 1 mmol Benzylammoniumacetat in 100 ml 2-Propanol wird unter Rückfluss 18 Stunden erhitzt. Nach Verdampfung des Lösungsmittels wird der Rückstand mittels Kristallisation gereinigt, wobei das Produkt mit einer üblichen Ausbeute von ca. 40% erhalten wird.

[0024] Die Verbindungen gemäß den Beispielen 1–18 wurden gemäß dem Verfahren A hergestellt.

Beispiel 1:

2,6-Dimethyl-4-phenyl-5-methoxycarbonyl-3-[[2-(cumarin-4-yloxy)ethoxy]carbonyl]-1,4-dihydropyridin

Herstellung des Zwischenprodukts 2-(Cumarin-4-yloxy)-ethylacetoacetat

Ausgangsmaterial: 4-(2-Hydroxyethoxy)cumarin.

Kristallisiert aus Ethylacetat. Fp.: 111–115°C.

Herstellung des Titelprodukts:

Ausgangsmaterialien: Benzaldehyd und Methyl-3-aminocrotonat.

Kristallisiert aus Methanol. Fp.: 186–192°C.

¹H-NMR (CDCl₃): 2,33 (s; 3H; CH₃); 2,40 (s; 3H; CH₃); 3,60 (s; 3H; OCH₃); 4,13–4,70 (m; 4H; CH₂-CH₂); 4,98 (s; 1H; Ar-H); 5,61 (s; 1H; Ar-H); 5,86 (bs; 1H; NH); 7,00–7,80 (m; 9H; Ar-H).

Beispiel 2:

2,6-Dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-5-methoxycarbonyl-3-[[2-(4-methylcumarin-7-yloxy)ethoxy]carbonyl]-1,4-dihydropyridin

Herstellung des Zwischenprodukts 2-(4-Methylcumarin-7-yloxy) ethylacetoacetat

Ausgangsmaterial: 7-(2-Hydroxyethoxy)-4-methylcumarin.

Kristallisiert aus Ethylacetat. Fp.: 90–95°C.

¹H-NMR (CDCl₃): 1,98 (s; 0,3H; CH₃-CO Enolform); 2,30 (s; 2, 7H; CH₃-CO Ketoform); 2,45 (s; 3H; CH₃-cum); 3,54 (s; 2H; CO-CH₂-CO); 4,21–4,32 (m; 2H; cum-O-CH₂); 4,48–4,62 (m; 2H; CO-O-CH₂); 5,09 (s; 0,1H; CH=C-); 6,18 (s; 1H; Ar-H); 6,79–6,95 (m; 2H; Ar-H); 7,45–7,58 (m; 1H; Ar-H).

Herstellung des Titelprodukts:

Ausgangsmaterialien: 2-Nitrobenzaldehyd und Methyl-3-aminocrotonat. Kristallisiert aus Methanol. Fp.: 198–201°C.

Beispiel 3:

2,6-Dimethyl-5-methoxycarbonyl-3-[[2-(4-methylcumarin-7-yloxy) ethoxy]carbonyl]-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin.

¹H-NMR (CDCl₃): 2,38–2,47 (m; 9H; 2,6-diCH₃, CH₃-cum); 3,67 (s; 3H; CH₃-O); 4,09–4,24 (m; 2H; cum-O-CH₂); 4,29–4,60 (m; 2H; CO-O-CH₂); 5,10 (s; 1H; DHP-H₄); 5,93 (s; 1H; NH); 6,18 (s; 1H; Ar-H); 6,70–6,86 (m; 2H;

Ar-H); 7,20–8,10 (m; 5H; Ar-H).

Der erste Schritt ist identisch dem von Beispiel 2. Herstellung des Titelprodukts:

Ausgangsmaterialien: 3-Nitrobenzaldehyd und Methyl-3-aminocrotonat. Gereinigt unter Verwendung von Säulenchromatographie (Elutionsmittel: Ethylacetat).

Kristallisiert aus Methanol. Fp.: 213–217°C.

Beispiel 4:

3-[[3-(Cumarin-4-yloxy)-1-propoxy]carbonyl]-2,6-dimethyl-5-methoxycarbonyl-4-phenyl-1,4-dihydropyridin.

Herstellung des Zwischenprodukts 3-(Cumarin-4-yloxy)-1-propylacetoacetate.

Ausgangsmaterial: 4-(3-Hydroxy-1-propoxy)cumarin. Gereinigt unter Verwendung von Säulenchromatographie (Elutionsmittel: 1:1 Ethylacetat:Petrolether (60–80)). Kristallisiert aus Ethylacetat. Fp.: 71–75°C.

Herstellung des Titelprodukts:

Ausgangsmaterialien: Benzaldehyd und Methyl-3-aminocrotonat.

Gereinigt unter Verwendung von Säulenchromatographie (Elutionsmittel: 1:1 Ethylacetat: Petrolether (60–80)).

Kristallisiert aus Ethylacetat. Fp. 205–207°C.

Beispiel 5:

3-[[3-(Cumarin-4-yloxy)propoxy]carbonyl]-2,6-dimethyl-5-methoxycarbonyl-4-(2-trifluormethylphenyl)-1,4-dihydropyridin.

Der erste Schritt ist identisch zu dem von Beispiel 4.

Herstellung des Titelprodukts:

Ausgangsmaterialien: 2-Trifluormethylbenzaldehyd und Methyl-3-aminocrotonat. Gereinigt unter Verwendung von Säulenchromatographie (Elutionsmittel: 1:1 Ethylacetat: Petrolether (60–80)). Kristallisiert aus Methanol.

Fp.: 174–177°C.

Beispiel 6:

3-[[3-(Cumarin-4-yloxy)-2,2-dimethyl-1-propoxy]carbonyl]-2,6-dimethyl-5-methoxycarbonyl-4-phenyl-1,4-dihydropyridin.

Herstellung des Zwischenprodukts 3-(Cumarin-4-yloxy)-2,2-dimethyl-1-propylacetoacetat.

Ausgangsmaterial: 4-(3-Hydroxy-2,2-dimethyl-1-propyloxy) cumarin. Kristallisiert aus Diethylether. Fp.: 107–110°C.

Herstellung des Titelprodukts:

Ausgangsmaterialien: Benzaldehyd und Methyl-3-aminocrotonat.

Gereinigt unter Verwendung von Säulenchromatographie (Elutionsmittel: 1:1 Ethylacetat:Petrolether (60–80)).

Kristallisiert aus Diethylether. Fp.: 152–156°C.

Beispiel 7:

2,6-Dimethyl-4-phenyl-5-methoxycarbonyl-3-[[2(cumarin-4-yloxy)ethoxy]carbonyl]-1,4-dihydropyridin

Herstellung des Zwischenprodukts 2-{2-[2-(Cumarin-4-yloxy)ethoxy]ethoxy}ethylacetoacetat

Ausgangsmaterial: 4-{2-[2-(2-Hydroxyethoxy)ethoxy]ethoxy}cumarin. Gereinigt unter Verwendung von Säulenchromatographie (Elutionsmittel: 1:1 Ethylacetat: Petrolether (60–80)).

Kristallisiert aus Diethylether. Fp.: 70–74°C.

Herstellung des Titelprodukts:

Ausgangsmaterialien: Benzaldehyd und Methyl-3-aminocrotonat.

Gereinigt unter Verwendung von Säulenchromatographie (Elutionsmittel: 1:1 Ethylacetat: Petrolether (60–80)).

Kristallisiert aus Diethylether. Fp.: 46–49°C.

Beispiel 8:

3-[[3-(Cumarin-4-yloxy)-1-propoxy]carbonyl]-2,6-dimethyl-5-ethoxycarbonyl-4-(2-trifluormethylphenyl)-1,4-dihydropyridin

Die Herstellung des Zwischenprodukts ist in Beispiel 4 beschrieben.

Herstellung des Titelprodukts:

Ausgangsmaterialien: 2-Trifluormethylbenzaldehyd und Ethyl-3-aminocrotonat. Gereinigt unter Verwendung von Säulenchromatographie (Elutionsmittel: 1:1 Ethylacetat: Petrolether (60–80)). Kristallisiert aus Ethanol. Fp.: 153–155°C.

Beispiel 9:

2,6-Dimethyl-5-methoxycarbonyl-3-[[2-(4-methylcumarin-7-yloxy) ethoxy]carbonyl]-4-(2-trifluormethylphenyl)-1,4-dihydropyridin

Die Herstellung des Zwischenprodukts ist in Beispiel 2 beschrieben.

Herstellung des Titelprodukts:

Ausgangsmaterialien: 2-Trifluormethylbenzaldehyd und Ethyl-3-aminocrotonat. Gereinigt unter Verwendung von Säulenchromatographie (Elutionsmittel: 1:1 Ethylacetat: Petrolether (60–80)). Kristallisiert aus Methanol. Fp.: 194–197°C.

Beispiel 10:

2,6-Dimethyl-5-methoxycarbonyl-3-[[2-(4-methylcumarin-7-yloxy)ethoxy]carbonyl]-4-(2-trifluormethylphenyl)-1,4-dihydropyridin

Die Herstellung des Zwischenprodukts ist in Beispiel 2 beschrieben.

Herstellung des Titelprodukts:

Ausgangsmaterialien: 2-Trifluormethylbenzaldehyd und Methyl-3-aminocrotonat. Gereinigt unter Verwendung von Säulenchromatographie (Elutionsmittel: 1:1 Ethylacetat: Petrolether (60–80)). Kristallisiert aus Methanol. Fp.: 80–82°C.

Beispiel 11:

3-[[3-(Cumarin-4-yloxy)-2,2-dimethyl-1-propoxy]carbonyl]-2,6-dimethyl-5-ethoxycarbonyl-4-(2-trifluormethylphenyl)-1,4-dihydropyridin

Die Herstellung des Zwischenprodukts ist in Beispiel 6 beschrieben.

Herstellung des Titelprodukts:

Ausgangsmaterialien: 2-Trifluormethylbenzaldehyd und Ethyl-3-aminocrotonat. Gereinigt unter Verwendung von Säulenchromatographie (Elutionsmittel: 1:1 Ethylacetat: Petrolether (60–80)). Kristallisiert aus Ethylacetat/Petrolether (60–80). Fp.: 186–190°C.

Beispiel 12:

3-[[3-(4-Methylcumarin-7-yloxy)-1-propoxy]carbonyl]-2,6-dimethyl-5-ethoxycarbonyl-4-(2-trifluormethylphenyl)-1,4-dihydropyridin.

Herstellung des Zwischenprodukts 3-(4-Methylcumarin-7-yloxy)-1-propylacetoacetat

Ausgangsmaterial: 7-(3-Hydroxy-1-propoxy)-4-methylcumarin.

Gereinigt unter Verwendung von Säulenchromatographie (Elutionsmittel: 1:1 Ethylacetat: Petrolether (60–80)). Fp.: 61–66°C.

Herstellung der Titelverbindung:

Ausgangsmaterialien: 2-Trifluormethylbenzaldehyd und Ethyl-3-aminocrotonat. Gereinigt unter Verwendung von Säulenchromatographie (Elutionsmittel: 1:1 Ethylacetat: Petrolether (60–80)). Kristallisiert aus Ethylacetat/Petrolether (60–80). Fp.: 74–76°C.

Beispiel 13:

3-[[4-(Cumarin-4-yloxy)methyl[trans]cyclohexyl] methoxycarbonyl]-2,6-dimethyl-5-ethoxycarbonyl-4-(2-trifluormethylphenyl)-1,4-dihydropyridin

Herstellung des Zwischenprodukts 4-[(Cumarin-4-yloxy)methyl] [trans]cyclohexylmethylacetoacetat.

Ausgangsmaterial: 4-[(4-Hydroxymethyl[trans]cyclohexyl)methoxy]cumarin. Gereinigt unter Verwendung von Säulenchromatographie (Elutionsmittel: 1:1 Ethylacetat: Petrolether (60–80)). Fp.: 72–76°C.

Herstellung der Titelverbindung:

Ausgangsmaterialien: 2-Trifluormethylbenzaldehyd and Ethyl-3-aminocrotonat. Gereinigt unter Verwendung von Säulenchromatographie (Elutionsmittel: 1:1 Ethylacetat: Petrolether (60–80)). Kristallisiert aus Methanol. Fp.: 83–85°C.

Beispiel 14:

3-[[3-(Cumarin-4-yloxy)-1-propoxy]carbonyl]-2,6-dimethyl-5-isopropoxycarbonyl-4-(2-trifluormethylphenyl)-1,4-dihydropyridin

Die Herstellung des Zwischenprodukts ist in Beispiel 4 beschrieben.

Herstellung des Titelprodukts:

Ausgangsmaterialien: 2-Trifluormethylbenzaldehyd und Isopropyl-3-aminocrotonat. Gereinigt unter Verwendung von Säulenchromatographie (Elutionsmittel: 1:1 Ethylacetat: Petrolether (60–80)). Kristallisiert aus Ethanol. Fp.: 155–156°C.

Beispiel 15:

2,6-Dimethyl-5-isopropoxyloxycarbonyl-4-(2-trifluormethylphenyl)-3-[[2-(3,4,8-trimethylcumarin-7-yloxy)ethoxy]carbonyl]-1,4-dihydropyridin

Herstellung des Zwischenprodukts 2-(3,4,8-Trimethylcumarin-7-yloxy)ethylacetoacetat.

Ausgangsmaterial: 7-(2-Hydroxyethoxy)-3,4,8-trimethylcumarin. Kristallisiert aus Ethylacetat. Fp.: 114–116°C.

Herstellung der Titelverbindung:

Ausgangsmaterialien: 2-Trifluormethylbenzaldehyd und Isopropyl-3-aminocrotonat.

Gereinigt unter Verwendung von Säulenchromatographie (Elutionsmittel: 1:1 Ethylacetat: Petrolether (60–80)). Kristallisiert aus Ethanol. Fp.: 78–81°C.

Beispiel 16:

2,6-Dimethyl-5-methoxycarbonyl-4(2-trifluormethylphenyl)-3-[[2-(3,4,8-trimethyl-cumarin-7-yloxy)ethoxy]]carbonyl]-1,4-dihydropyridin

Die Herstellung des Zwischenprodukts ist in Beispiel 15 beschrieben.

Herstellung der Titelverbindung:

Ausgangsmaterialien: 2-Trifluormethylbenzaldehyd und Methyl-3-aminocrotonat. Gereinigt unter Verwendung von Säulenchromatographie (Elutionsmittel: 1:1 Ethylacetat: Petrolether (60–80)). Kristallisiert aus Ethanol. Fp.: 79–82°C.

Beispiel 17:

4-(2-Benzoyloxyphenyl)-2,6-dimethyl-5-isopropoxyloxycarbonyl-3-[2-[[3,4,8-trimethyl-cumarin-7-yl]oxyethoxy]carbonyl]-1,4-dihydropyridin

Die Herstellung des Zwischenprodukts ist in Beispiel 15 beschrieben.

Herstellung des Titelprodukts:

Ausgangsmaterialien: 2-Benzoyloxybenzaldehyd und Isopropyl-3-aminocrotonat. Gereinigt unter Verwendung von Säulenchromatographie (Elutionsmittel: 1:1 Ethylacetat: Petrolether (60–80)). Kristallisiert aus Ethanol. Fp.: 187–191°C.

Beispiel 18:

4-(2-Benzoyloxyphenyl)-2,6-dimethyl-5-ethoxycarbonyl-3-[2-((3,4,8-trimethylcumarin-7-yl)oxyethoxy)carbonyl]-1,4-dihydropyridin

Die Herstellung des Zwischenprodukts ist in Beispiel 15 beschrieben.

Ausgangsmaterialien: 2-Benzoyloxybenzaldehyd und Ethyl-3-aminocrotonat. Gereinigt unter Verwendung von Säulenchromatographie (Elutionsmittel: 1:1 Ethylacetat: Petrolether (60–80)). Kristallisiert aus Ethanol. Fp.: 103–106°C.

Verbindungen der Beispiele 19–27 wurden nach Verfahren B hergestellt.

Beispiel 19:

2-(4-Methylcumarin-7-yloxymethyl)-3,5-diethoxycarbonyl-6-methyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin.

Herstellung des Zwischenprodukts 2-Chlormethyl-3,5-diethoxycarbonyl-6-methyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin.

Ausgangsmaterialien: 3-Nitrobenzaldehyd, Ethyl-4-chloracetoacetat und Ethyl-3-aminocrotonat. Fp.: 116–118°C.

Herstellung der Titelverbindung:

Ausgangsmaterial: 7-Hydroxy-4-methylcumarin. Fp.: 235–238°C.

¹H-NMR (CDCl₃): 1,15–1,35 (m; 6H; 2 × Ester CH₃); 2,53 (s; 3H; CH₃); 4,03–4,21 (m; 4H; 2 × Ester CH₂); 5,14 (s; 1H; Ar-H); 5,38 (s; 2H; cum-CH₂); 6,20 (s; 1H; NH); 6,87–7,03 (m; 3H; Ar-H); 7,50 (t; J = 7,0 Hz; 1H; Ar-H); 7,51–7,70 (m; 2H; Ar-H); 8,00–8,17 (m; 2H; Ar-H)

Beispiel 20:

2-(Cumarin-4-yloxymethyl)-3,5-diethoxycarbonyl-6-methyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin

Die Herstellung des Zwischenprodukts ist in Beispiel 19 beschrieben.

Herstellung der Titelverbindung:

Ausgangsmaterial: 4-Hydroxycumarin. Fp.: 76–79°C.

Beispiel 21:

2-(3-Methylcumarin-4-yloxymethyl)-3,5-diethoxycarbonyl-6-methyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin.

Die Herstellung des Zwischenprodukts ist in Beispiel 19 beschrieben.

Herstellung der Titelverbindung:

Ausgangsmaterial: 4-Hydroxy-3-methylcumarin. Fp.: 161–164°C.

Beispiel 22:

2-(4-Methylcumarin-7-yloxymethyl)-3,5-diethoxycarbonyl-6-methyl-4-(2-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin

Herstellung des Zwischenprodukts 2-Chlormethyl-3,5-diethoxycarbonyl-6-methyl-4-(2-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin.

Ausgangsmaterialien: 2-Nitrobenzaldehyd, Ethyl-4-chloracetoacetat und Ethyl-3-aminocrotonat. Fp.: 93–95°C.

Herstellung der Titelverbindung:

Ausgangsmaterial: 7-Hydroxy-4-methylcumarin. Fp.: 167–171°C.

Beispiel 23:

2-(3-Ethylcumarin-4-yloxymethyl)-3,5-diethoxycarbonyl-6-methyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin

Die Herstellung des Zwischenprodukts ist in Beispiel 19 beschrieben.

Herstellung der Titelverbindung:

Ausgangsmaterial: 3-Ethyl-4-hydroxycumarin. Fp.: 172–173°C.

Beispiel 24:

2-(Cumarin-4-yloxymethyl)-3,5-diethoxycarbonyl-6-methyl-4-(2-trifluormethylphenyl)-1,4-dihydropyridin

Herstellung des Zwischenprodukts 2-Chlormethyl-3,5-diethoxycarbonyl-6-methyl-4-(2-trifluormethylphenyl)-1,4-dihydropyridin

Ausgangsmaterialien: 2-Trifluormethylbenzaldehyd, Ethyl-4-chloracetoacetat und Ethyl-3-aminocrotonat. Fp: 160–161°C.

Herstellung der Titelverbindung:

Ausgangsmaterial: 4-Hydroxycumarin. Fp.: 179–181°C.

Beispiel 25:

2-Chlormethyl-3,5-diethoxycarbonyl-6-methyl-4-(2-trifluormethylphenyl)-1,4-dihydropyridin

Die Herstellung des Zwischenprodukts ist in Beispiel 24 beschrieben.

Herstellung des Titelprodukts:

Ausgangsmaterial: 3-(α -Acetylbenzyl)-4-hydroxycumarin. Fp.: 201–202°C.

Beispiel 26:

2-(3-Chlor-4-methylcumarin-7-yloxymethyl)-diethoxycarbonyl-6-methyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin

Die Herstellung des Zwischenprodukts ist in Beispiel 19 beschrieben.

Herstellung der Titelverbindung:

Ausgangsmaterial: 3-Chlor-7-hydroxy-4-methylcumarin. Fp.: 255–260°C.

Beispiel 27:

2-(3-Brom-4-methylcumarin-7-yloxymethyl)-3,5-diethoxycarbonyl-6-methyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin

Die Herstellung des Zwischenprodukts ist in Beispiel 19 beschrieben.

Herstellung der Titelverbindung:

Ausgangsmaterial: 3-Brom-7-hydroxy-4-methylcumarin. Fp. 221–224°C.

Die Verbindungen gemäß den Beispielen unten wurden nach Verfahren C hergestellt.

Beispiel 28

4-[[4-(4-Methyl-7-cumarinyloxy)-1-butoxy]phenyl]-3,5-dimethoxycarbonyl-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridin

Herstellung des Zwischenprodukts 7-{4-(2-Formylphenoxy)-1-butoxy}-4-methylcumarin.

Ausgangsmaterialien: 7-(4-Brom-1-butoxy)-4-methylcumarin und Salicylaldehyd. Fp. 110–111°C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.96–2.19 (m, 4H, C-CH₂-CH₂-C); 2.32–2.46 (m, 3H, cum.-CH₃); 4.01–4.32 (m, 4H, 2×OCH₂); 6.08–6.19 (m, 1H, cum.-H₃); 6.75–7.16 (m, 4H, Ar-H); 7.39–7.92 (m, 3H, Ar-H); 10.55 (s, 1H, CHO).

Herstellung des Titelprodukts:

Ausgangsmaterial: Methyl-3-aminocrotonat. Kristallisiert aus Ethanol. Fp.: 202–205°C.

$^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): 1.88–2.48 (m; 13H; C-CH₂-CH₂-C; 2,6-diCH₃; cum-CH₃); 3.59 (s; 6H; 2×OCH₃); 3.93–4.30 (m; 4H; 2×OCH₂); 5.29 (s; 1H; DHP-H₄); 5.87 (bs; 1H; NH); 6.13–6.23 (m; 1H; cum H3); 6.71–7.64 (m; 7H; Ar-H).

Beispiel 29:

4-[[4-(4-Cumarinyloxy)-1-butoxy]phenyl]-3,5-dimethoxycarbonyl-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridin

Herstellung des Zwischenprodukts 4-{4-(2-Formylphenoxy)-1-butoxy}cumarin.

Ausgangsmaterialien: 4-(4-Brom-1-butoxy)cumarin und Salicylaldehyd. Fp.: 192–196°C.

Herstellung der Titelverbindung:

Ausgangsmaterial: Methyl-3-aminocrotonat. Kristallisiert aus Ethanol. Fp.: 204–206°C.

Beispiel 30:

4-[[2-(7-Cumarinyloxy)ethoxy]phenyl]-3,5-dimethoxycarbonyl-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridin-ethylacetat

Herstellung des Zwischenprodukts 7-{2-(2-Formylphenoxy)ethoxy}cumarin.

Ausgangsmaterialien: 7-(2-Brom-ethoxy)cumarin und Salicylaldehyd. Fp.: 131–134°C.

Herstellung der Titelverbindung:

Ausgangsmaterial: Methyl-3-aminocrotonat. Kristallisiert aus einem Gemisch aus Methanol und Ethylacetat. Fp.: 201–203°C.

In vitro-Experimente

[0025] Die Verbindungen wurden durch das Rega Institut (Leuven, Belgien) auf ihre antivirale Wirksamkeit getestet.

[0026] Die Standarduntersuchungen zur Bestimmung der biologischen Aktivität der Verbindungen gemäß dieser Erfindung wurden mit CMV (Cytomegalovirus), Varicella-Zoster-Virus und RSV (respiratory syncytial virus) durchgeführt. Die Details sind in Tabellen 1–3 gezeigt.

Cytomegalovirus
Tabelle 1

Verbindung nach Beispiel 24	IC ₅₀ (mg/ml)		CC ₅₀ (mg/ml)
	AD-169-Stamm	Davis-Stamm	
	2,4	2,3	>200
Referenzverbindungen			
DHPG	1,8	1,8	>200
(S)-HPMPC	0,2	0,4	200
IC₅₀: Konzentration, bei der die Virusproduktion um 50% gehemmt ist. CC₅₀ (mg/ml): Erforderliche Konzentration zur Verminderung des Zellwachstums um 50% DHPG = 9-[(1,3-Dihydroxy-2-propoxy)methyl]guanin (S)-HPMPC = (S)-1-(3-Hydroxy-2-phosphonylmethoxypropyl)cytosin.			

Varicella-Zoster-Virus
Tabelle 2

Verbindung nach Beispiel Nr.	IC ₅₀ (mg/ml)				CC ₅₀ (mg/ml)
	TK+VZV		TK-VZV		
	OKA- Stamm	YS- Stamm	07/1- Stamm	YS/R- Stamm	
1	2,4	1,0	1,5	1,0	4,5
6	6,0	2,5	2,0	1,0	8,5
20	0,18	0,07	0,07	0,05	1,6
21	0,4	0,64	0,2	0,3	26
24	ND	2,5	2,5	1,5	>200
Referenzverbindungen					
ACV	0,03	0,08	5	4	>200
BVDU	0,001	0,001	20	40	>200
IC ₅₀ : Konzentration, bei der die Virusproduktion um 50% gehemmt ist.					
CC ₅₀ (mg/ml): Erforderliche Konzentration zur Verminderung des Zellwachstums um 50%					
ACV = δ-(L-α-Aminoadipyl-L-cysteinyl-D-valin)					
BVDU = Carbocyclisches Bromvinyldeoxyuridin					
ND: nicht bestimmt					

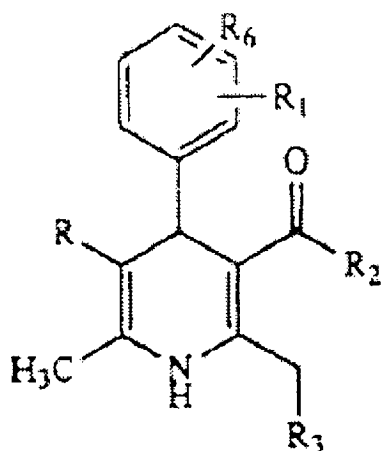
Respiratory-Syncytial-Virus
Tabelle 3

Verbindung nach Beispiel Nr.	IC ₅₀ (mg/ml)	MTC (mg/ml)
1	2,4	100
4	0,16	2,8
24	0,8	4,0
30	4,0	100
IC₅₀: Konzentration, bei der die Virusproduktion um 50% gehemmt ist. MTC: Minimale toxische Konzentration. Die Konzentration, die eine mikroskopisch erkennbare Veränderung in der normalen Zellmorphologie von HeLa-Zellen bewirkt.		

[0027] Die obigen Zellen zeigen, dass die Verbindungen gemäß dieser Erfindung antiviral wirksame Substanzen sind.

Patentansprüche

1. Esterderivate der 1,4-Dihydropyridin-5-carbonsäure mit der allgemeinen Formel I,



(I)

wobei

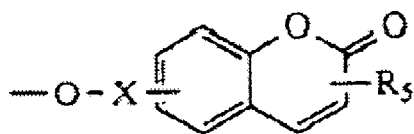
R = CN, NO₂ oder eine -COOR'-Gruppe ist, wobei R' eine niedere Alkyl-Gruppe repräsentiert;

R₁ = R₆ oder R₄ ist;

R₂ = niederes Alkoxy oder R₄ ist;

R₃ = H oder R₄ ist;

R₄ = eine Cumarin-Gruppe mit Formel II ist;



(II)

R₅ = H, niederes Alkyl, niederes Alkoxy, Halogen, Nitro, Hydroxyl oder Amino ist;

R₆ = H, niederes Alkyl, niederes Alkoxy, Benzyloxy, Cyano, Nitro, Carbonsäure, wahlweise mit einem niederen Alkanol verestert, Carboxamid, wahlweise mit 1–2 niederen Alkyl-Gruppen substituiert, ist;

X = eine Einfachbindung, -(CH₂)_n-O-, oder -(CH₂)_m-Y-(CH₂)_k-O ist, wobei n sich von 1 bis 6 bewegt, wobei m und k gleich oder größer als 1 sind und die Summe von m und k kleiner als oder gleich 4 ist; und

Y = Phenylen, Cycloalkylen oder ein Kohlenstoffatom ist, das mit 1 oder 2 C₁-C₂-Alkyl-Gruppen substituiert ist;

Mit der Maßgabe, dass niederes Alkyl, niederes Alkoxy, niederer Alkanol, Benzyloxy, Phenylen und Cycloalkylen wahlweise mit 1–3 Gruppen substituiert sein können, die aus Hydroxyl, Cyano, Amino, Halogen, insbesondere Chlor oder Fluor, und Nitro ausgewählt sind;

unter der Bedingung, dass zumindest eine der Gruppen R₁, R₂ und R₃ die gleiche wie R₄ ist, sowie das N-Oxid, Stereoisomere und/oder Additionssalze hiervon mit einer pharmazeutisch verträglichen Säure oder Base;

wobei der Begriff "niederes Alkyl" eine wahlweise verzweigt-kettige Alkyl-Gruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, repräsentiert; wobei der Begriff "niederes Alkanol" ein niederes Alkyl repräsentiert, das mit einer Hydroxylgruppe substituiert ist; wobei der Begriff "niederes Alkoxy" eine wahlweise verzweigt-kettige Alkoxy-Gruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, repräsentiert; und der Begriff "Cycloalkyl" eine Cycloalkyl-Gruppe mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen repräsentiert.

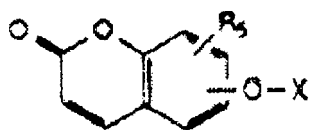
2. Esterderivat der 1,4-Dihydropyridin-5-carbonsäure gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass, wenn R, R₂, R₅ oder R₆ eine Alkyl-Gruppe umfasst, diese Alkyl-Gruppe zumindest zwei Kohlenstoffatome umfasst.

3. Esterderivat der 1,4-Dihydropyridin-5-carbonsäure gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass,

wenn R , R_2 , R_5 oder R_6 eine Alkoxy-Gruppe umfasst, diese Alkoxy-Gruppe zumindest 2 Kohlenstoffatome umfasst.

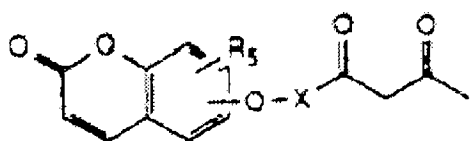
4. Verfahren zur Herstellung eines Esterderivates der 1,4-Dihydropyridin-5-carbonsäure, dadurch gekennzeichnet, dass entweder

A.i) ein Cumarin-Derivat der Formel III



(III)

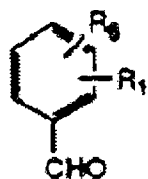
zu einem Acetoacetatester mit der allgemeinen Formel IV umgewandelt wird;



(IV)

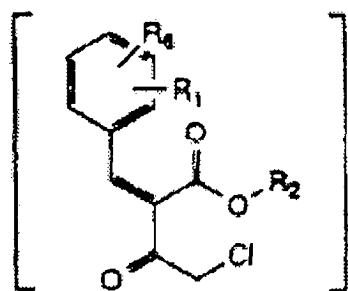
iii) der so geformte Acetoacetatester mit einem Benzaldehyd mit der Formel V und einem R' -Aminocrotonat umgesetzt wird, wobei R' wie vorstehend definiert ist, wodurch das erwünschte Esterderivat der 1,4-Dihydropyridin-5-carbonsäure gewonnen wird; oder

i) ein Benzaldehyd-Derivat der Formel V,



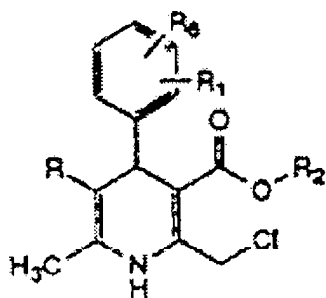
(V)

wobei R_1 und R_6 wie vorstehend definiert sind, mit einem R_2 -4-Chloracetoacetat umgesetzt wird, wobei R_2 wie vorstehend definiert ist, wodurch ein Benzyliden der Formel VI gewonnen wird;



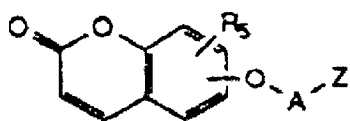
(VI)

ii) das im vorherigen Schritt gebildete Benzyliden mit einem R' -3-Aminocrotonat umgesetzt wird, wobei R' wie oben definiert ist, wodurch ein 5'-Chlormet 1,4-dihydropyridin-Derivat der Formel VII gewonnen wird;



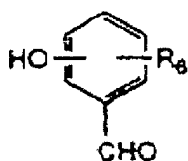
(VII)

iii) das in Schritt ii) gebildete 5-Chlormethyl-1,4-dihydropyridin-Derivat unter basischen Bedingungen mit einem Cumarin-Derivat der Formel III umgesetzt wird, wobei X und R_5 wie vorstehend definiert sind, wodurch das erwünschte Ester-Derivat der 1,4-Dihydropyridin-5-carbonsäure gewonnen wird; oder
C.i) ein Cumarin-Derivat der Formel VIII



(VIII)

bei dem Z eine Abgangsgruppe repräsentiert und R_5 wie vorstehend definiert ist, wohingegen A $-(CH_2)_n-$, oder $-(CH_2)_m-Y-(CH_2)_k-$ repräsentiert, wobei n, m und k wie für X definiert sind, unter basischen Bedingungen mit einem Benzaldehyd-Derivat der Formel V umgesetzt wird, wobei R_1 und R_6 eine wie vorstehend definierte Bedeutung aufweisen, wodurch ein Williamson-Ether der Formel IX gewonnen wird;

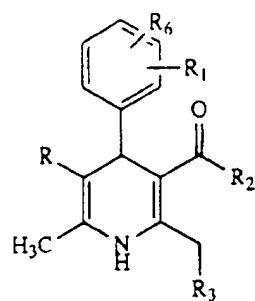


(IX)

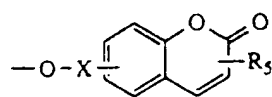
ii) der Williamson-Ether mit einem R'-3-Aminocrotonat-Derivat umgesetzt wird, wobei das gewünschte Ester-Derivat von 1,4-Dihydropyridin-5-carbonsäure erhalten wird.

Es folgen 2 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

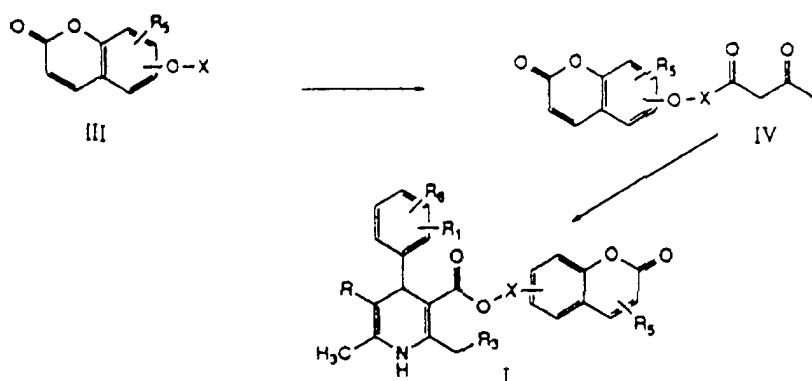


I

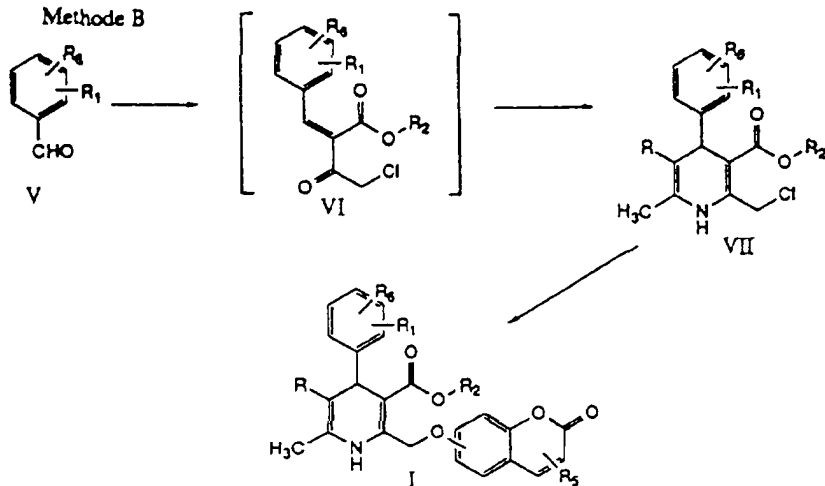


II

Methode A



Methode B



Methode C

