



Ausschlusspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11)

209 622

Int.Cl.³

3(51) C 07 D211/82

AMT FUER ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP C 07 D/ 2486 904
(31) 8207180

(22) 10.03.83
(32) 11.03.82

(44) 16.05.84
(33) GB

(71) siehe (73)
(72) CAMPBELL, SIMON F.; CROSS, PETER E.; STUBBS, JOHN K.; GB;
(73) PFIZER CORP., COLON, PA

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON 1,4-DIHYDROPYRIDINEN

(57) Dihydropyridine der Formel I, worin Y $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-CH_2CH(CH_3)-$ oder $-CH_2C(CH_3)_2-$, R Aryl oder Heteroaryl, R¹ und R² jeweils unabhängig C₁-C₄-Alkyl oder 2-Methoxy-ethyl sind und R³ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, 2-(C₁-C₄-Alkoxy)ethyl, Cyclopropylmethyl, Benzyl oder $-(CH_2)_mCOR^4$, worin m 1, 2 oder 3 ist, und R⁴ Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy oder $-NR^5R^6$ ist, deren pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze, sie enthaltende pharmazeutische Mittel und Verfahren zu ihrer Herstellung. Die Verbindungen sind besonders brauchbar bei der Behandlung oder Verhinderung einer Vielzahl von Herzuständen, z. B. Angina pectoris. Formel I

248690 4

-1-

Verfahren zur Herstellung von 1,4-Dihydropyridinen

Anwendungsgebiet der Erfindung

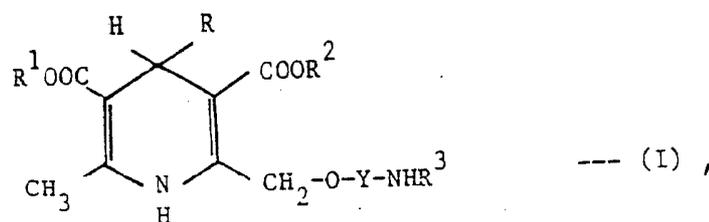
Die Erfindung bezieht sich auf Verfahren zur Herstellung bestimmter Dihydropyridine, insbesondere bestimmter 1,4-Dihydropyridine mit einer in 2-Stellung stehenden, eine basische Aminogruppe enthaltenden Gruppe, die als anti-ischaemische und antihypertensive Mittel brauchbar sind.

Ziel und Darlegung des Wesens der Erfindung

Die erfindungsgemäßen Verbindungen setzen die Bewegung von Calcium in die Zellen herab und vermögen so die Herzkontraktur zu verzögern oder zu verhindern, die, wie man annimmt, durch eine Ansammlung intrazellulären Calciums unter ischaemischen Bedingungen verursacht wird. Übermäßiges Einfließen von Calcium während der Ischaemie kann eine Reihe zusätzlicher nachteiliger Einflüsse haben, die den ischaemischen Herzmuskel weiter gefährden würden. Dazu gehören weniger wirksame Sauerstoff-Nutzung für die ATP-Bildung, die Aktivierung der Fettsäure-Oxidation der Mitochondrien und möglicherweise die Förderung der Zellnekrose. Somit sind die Verbindungen brauchbar

bei der Behandlung oder Verhinderung einer Vielzahl von Herz-
zuständen, wie Angina pectoris, Herzarrhythmien, Herzanfällen
und Herz-Hypertrophie. Die Verbindungen besitzen auch vaso-
dilatorische Aktivität, da sie das Einströmen von Calcium in
Zellen von Gefäßgewebe hemmen können, und sie sind auch brauch-
bar als antihypertensive Mittel und zur Behandlung von Koro-
nar-Vasospasmen.

Erfindungsgemäß werden neue 1,4-Dihydropyridin-Derivate der
Formel



worin Y $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-CH_2CH(CH_3)-$ oder $-CH_2C(CH_3)_2-$,

R Aryl oder Heteroaryl,

R¹ und R² jeweils unabhängig C₁-C₄-Alkyl oder
2-Methoxyethyl sind und

R³ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, 2-(C₁-C₄-Alkoxy)ethyl,
Cyclopropylmethyl, Benzyl oder $-(CH_2)_mCOR^4$, worin m 1,
2 oder 3 ist, und R⁴ Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy oder $-NR^5R^6$
ist, worin R⁵ und R⁶ jeweils unabhängig Wasserstoff
oder C₁-C₄-Alkyl sind,

und deren pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze zur
Verfügung gestellt.

Die Verbindungen der Formel (I) mit einem oder mehreren Asym-
metriezentren existieren als ein oder mehrere Paare von Enan-
tiomeren, und solche Paare oder einzelne Isomere können nach
physikalischen Methoden, z.B. durch fraktioniertes Kristalli-

sieren der freien Basen oder geeigneter Salze oder durch Chromatographie der freien Basen, trennbar sein. Die Erfindung umfaßt die getrennten Paare sowie deren Gemische, als racemische Gemische oder als getrennte d- und l-optisch aktive isomere Formen.

Die pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze der Verbindungen der Formel (I) sind solche, die mit Säuren entstehen, die nicht-toxische Säureadditionssalze bilden und pharmazeutisch annehmbare Anionen enthalten, wie das Hydrochlorid, Hydrobromid, Sulfat, Phosphat oder saure Phosphat, Acetat, Maleat, Fumarat, Lactat, Tartrat, Citrat und Gluconat. Die bevorzugten Salze sind Maleate.

Der Begriff "Aryl", wie er hier verwendet wird, umfaßt z.B. Phenyl, gegebenenfalls substituiert durch einen oder zwei Substituenten aus der Gruppe Nitro, Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Hydroxy, Trifluormethyl und Cyano. Er umfaßt auch 1- und 2-Naphthyl.

Der Ausdruck "Heteroaryl", wie er hier verwendet wird, umfaßt z.B. Benzofuranyl, Benzothienyl, Pyridyl, gegebenenfalls monosubstituiert durch Methyl oder Cyano, Chinolyl, Benzoxazolyl, Benzthiazolyl, Furyl, Pyrimidinyl, Thiazolyl, 2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl, 2,1,3-Benzthiadiazol-4-yl und Thienyl, gegebenenfalls monosubstituiert durch Halogen oder C₁-C₄-Alkyl.

"Halogen" bedeutet Fluor, Chlor, Brom oder Jod.

C₃- und C₄-Alkyl- und -alkoxy-Gruppen können gerade oder verzweigt sein.

R³ ist vorzugsweise H, CH₃, Benzyl, 2-Methoxyethyl, -CH₂COOCH₃, -CH₂COOC₂H₅, -CH₂CONH₂, -CH₂CONHCH₃ oder -CH₂COOH.

R³ ist am meisten bevorzugt H oder CH₃.

R ist vorzugsweise 2-Chlorphenyl, 2-Fluorphenyl, 2-Methoxyphenyl, 3-Chlorphenyl, 2-Chlor-3-hydroxyphenyl, 2-Chlor-6-fluorphenyl, unsubstituiertes Phenyl oder 2,3-Dichlorphenyl.

R^1 ist vorzugsweise CH_3 .

R^2 ist vorzugsweise C_2H_5 .

Y ist vorzugsweise $-(CH_2)_2-$ oder $-CH_2CH(CH_3)-$.

"m" ist vorzugsweise 1.

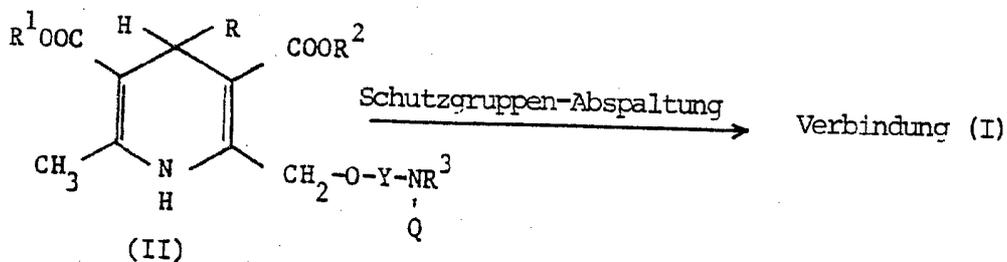
Am meisten bevorzugt ist R 2-Chlorphenyl.

Am meisten bevorzugt ist Y $-(CH_2)_2$.

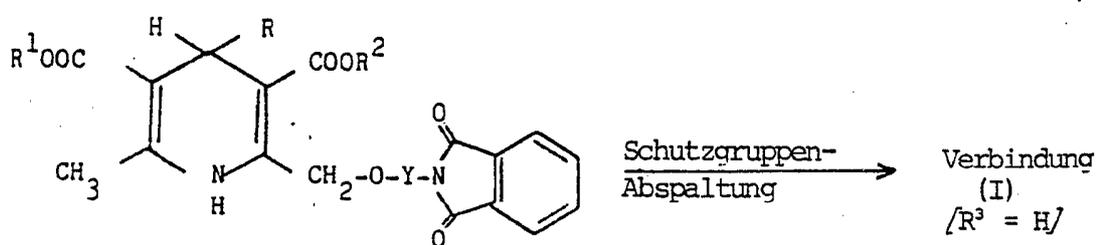
Die am meisten bevorzugten Verbindungen haben die Formel (I), worin R 2-Chlorphenyl, $R^1 CH_3$, $R^2 C_2H_5$, $R^3 H$ oder CH_3 und Y $-(CH_2)_2-$ ist.

Die Verbindungen der Formel (I) sind primäre oder sekundäre Amine und nach einem Verfahren können sie durch Abspalten der Aminoschutzgruppe von den entsprechenden Amino-geschützten Dihydropyridinen hergestellt werden.

Dieses allgemeine Verfahren kann im einzelnen wie folgt veranschaulicht werden:



(Q ist eine Aminoschutzgruppe, R, R¹, R², R³ und Y sind, wie für Formel (I) definiert); oder



[R, R¹, R² und Y sind, wie für Formel (I) definiert].

Eine bevorzugte Aminoschutzgruppe ist Benzyl. Es wird typischerweise durch Hydrieren mit z.B. H₂/Pd/C unter sauren Bedingungen in einem geeigneten organischen Lösungsmittel, z.B. Methanol, abgespalten. Die sauren Bedingungen werden vorzugsweise unter Verwendung der Verbindung (II) in Form eines organischen Säureadditionssalzes, z.B. eines Oxalats oder Acetats, erhalten.

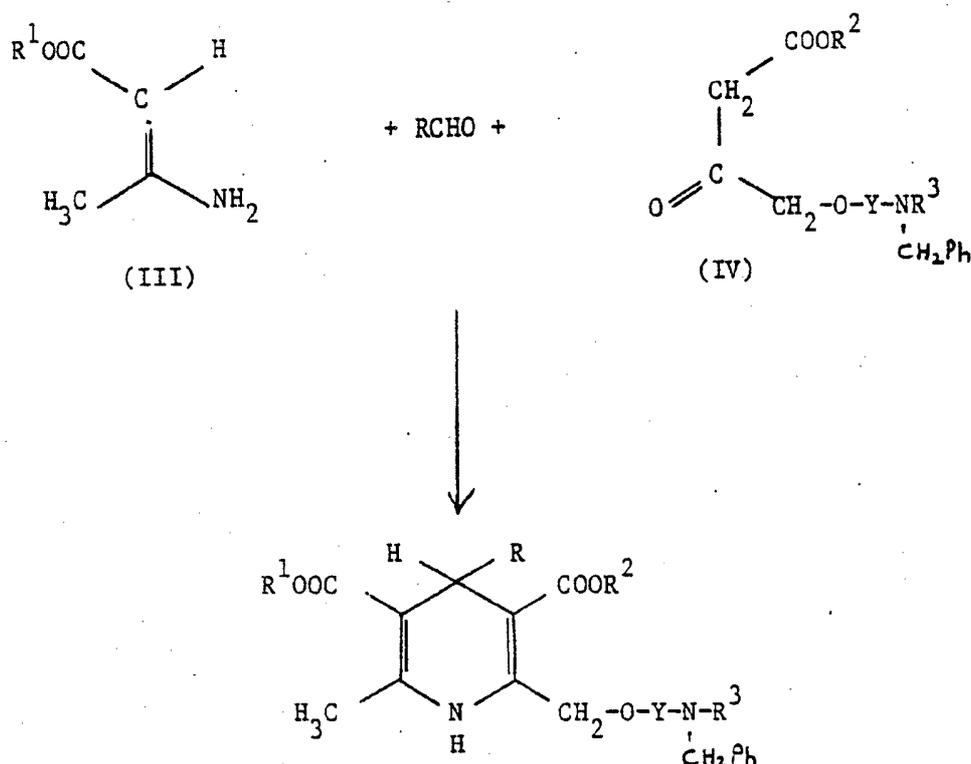
Eine typische Arbeitsweise mit Abspaltung einer Benzylgruppe ist wie folgt: Verbindung (II) als Oxalat in Methanol wird zu einer Suspension von 10 % vorhydriertem Pd/C in Methanol gegeben und das Gemisch dann unter Wasserstoff bei 3,5 bar (50 psi) bis zu etwa 18 h, z. B. über Nacht, und bei Raumtemperatur gerührt. Wenn nötig, kann auf etwa 60°C erwärmt werden. Das Produkt kann dann isoliert und nach herkömmlichen Arbeitsweisen gereinigt werden.

Wenn sowohl Q als auch R³ Benzyl sind, spaltet die Hydrierung unter den obigen Bedingungen normalerweise nur eine der Benzylgruppen ab. Weitere Hydrierung des anfallenden Monobenzylprodukts unter den obigen Bedingungen mit frischem Katalysator kann dann angewandt werden, um die restliche Benzylgruppe abzuspalten.

240000 4 - 0 -

Viele der Ausgangsmaterialien der Formel (II), worin Q Benzyl ist, sind in unserer Europäischen Patentanmeldung, Veröffentlichungsnummer 0060674, beschrieben und beansprucht. Typische Methoden zu den N-Benzyl-Ausgangsmaterialien der Formel (II) sind wie folgt:

a) Die Benzyl-geschützten Zwischenstufen (II) können nach der Hantzsch-Synthese wie folgt hergestellt werden:

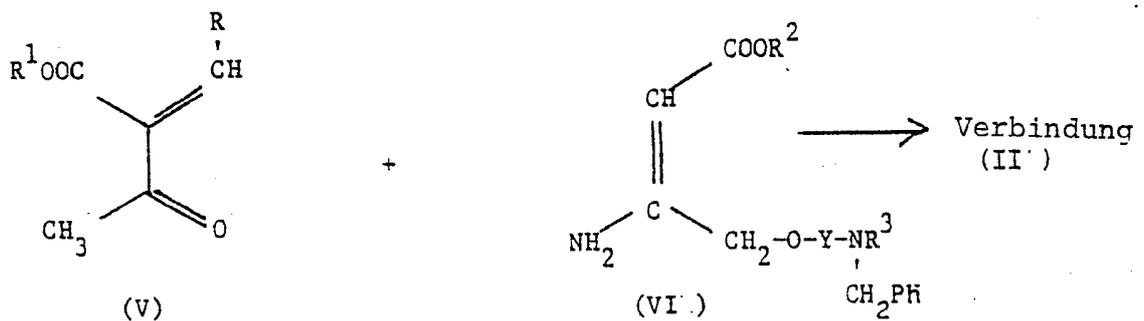


Bei einer typischen Arbeitsweise werden der Ketoester (IV) und Aldehyd unter Rückfluß in einem geeigneten organischen Lösungsmittel, z.B. einem C₁-C₄-Alkanol-Lösungsmittel, wie Ethanol, etwa 15 min auf Rückfluß erwärmt und dann das Aminocrotonat (III) zugesetzt. Alternativ können das Aminocrotonat (III), Ketoester (IV) und Aldehyd in dem Lösungsmittel zusammen erwärmt werden. Vorzugsweise wird eine kleine Menge einer niederen Alkansäure, wie Essigsäure, zugesetzt, um die Lösung zu neutralisieren. Die anfallende Lösung kann dann auf 60 bis 130°C erwärmt werden, vorzugsweise unter Rückfluß, bis die Umsetzung praktisch beendet ist, typischerweise in 24 h oder weniger. Das Produkt der

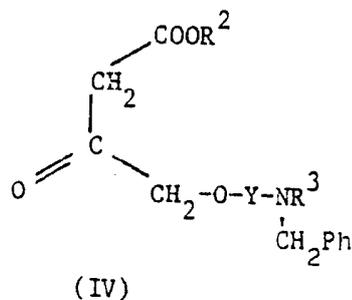
Formel (II) kann dann isoliert und nach herkömmlichen Arbeitsweisen gereinigt werden.

Die Ketoester (IV) sind entweder bekannte Verbindungen oder können nach Methoden analog denendes Standes der Technik hergestellt werden, wie der in den nachfolgenden Herstellungen veranschaulichten Methode, die im wesentlichen die Methode von Troostwijk und Kellogg, J.C. S. Chem. Comm., 1977, S. 932, sind. Ähnlich sind die Aminocrotonate (III) entweder bekannte Verbindungen oder können nach herkömmlichen Arbeitsweisen hergestellt werden. Auch die Aldehyde sind entweder bekannt oder können nach bekannten Methoden hergestellt werden.

b) Die benzylhaltigen Zwischenstufen (II) können auch nach dem folgenden Verfahren hergestellt werden:



Das Crotonat (VI) wird typischerweise in situ durch Umsetzen des entsprechenden Acetoacetats (IV)

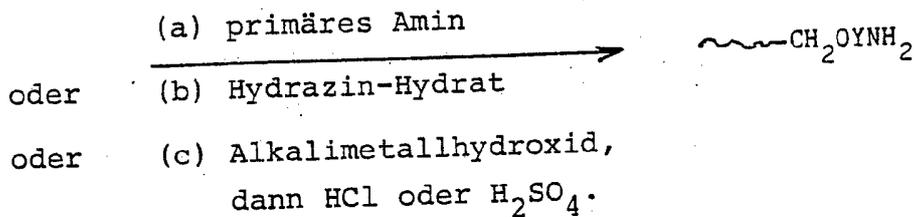
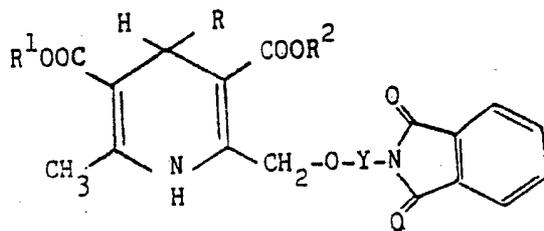


mit Ammoniumacetat, z.B. durch Rückflußkochen in einem geeigneten organischen Lösungsmittel, z.B. einem C₁-C₄-Alkanol, wie Ethanol, für beispielsweise bis zu einer Stunde hergestellt.

Das Crotonat (VI) wird dann mit Verbindung (V) umgesetzt, typischerweise durch Erwärmen in dem Lösungsmittel für bis zu etwa 5 h bei 60 - 130°C, z.B. unter Rückfluß. Das Produkt (II) kann dann nach herkömmlichen Arbeitsweisen isoliert und gereinigt werden.

Die Ausgangsmaterialien (V) sind entweder bekannte Verbindungen oder können nach Methoden analog denen des Standes der Technik hergestellt werden, siehe z.B. Can. J. Chem., 1967, 45, 1001.

Die Verbindungen der Formel (I), worin R³ H ist, können aus den entsprechenden Phthalimido-Derivaten nach herkömmlichen Arbeitsweisen hergestellt werden, z.B.

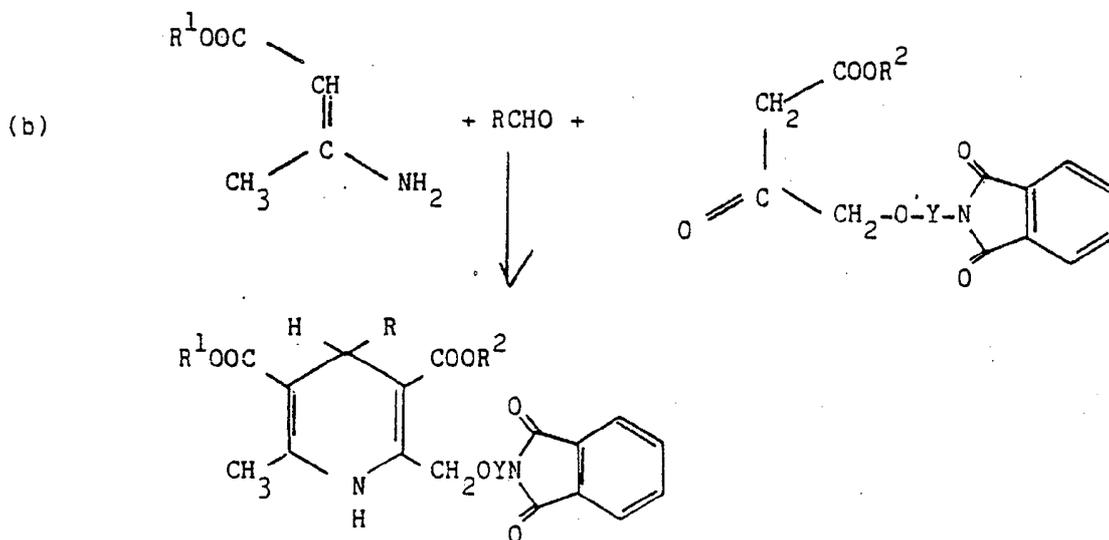
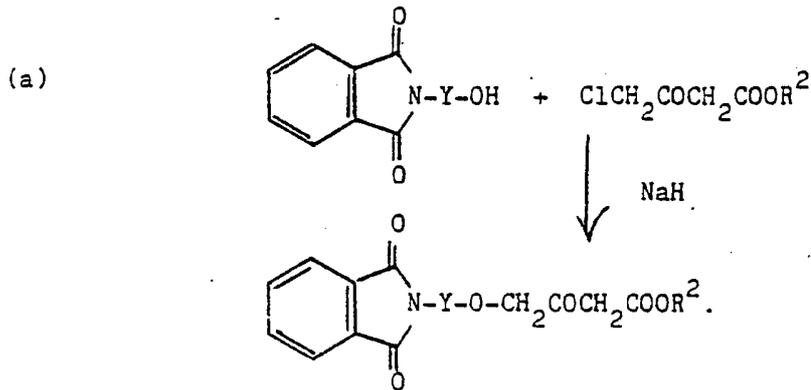


Das bevorzugte primäre Amin ist Methylamin. Das bevorzugte Alkalimetallhydroxid ist Kaliumhydroxid.

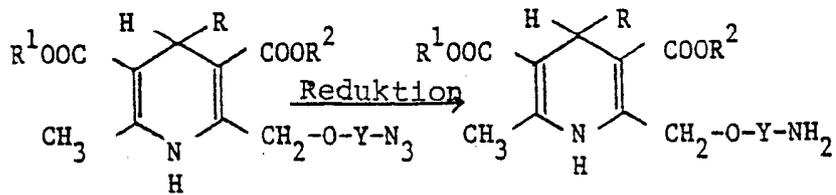
Die Methylamin einsetzende Umsetzung wird typischerweise in Ethanol bei Raumtemperatur, wenn nötig, unter Erwärmen, durchgeführt. Die Umsetzung mit Hydrazin-Hydrat wird typischerweise in Ethanol bei Rückflußtemperatur oder darunter durchgeführt. Die Umsetzung mit Kaliumhydroxid wird typischerweise bei Raumtemperatur (wenngleich unter Erwärmen, wenn nötig) in Tetrahydrofuran durchgeführt, gefolgt von der Zugabe der Säure und

Erwärmen auf Rückflußtemperatur oder darunter. In allen Fällen kann das Produkt in herkömmlicher Weise isoliert werden.

Die Phthalimido-Ausgangsmaterialien können wiederum in herkömmlicher Weise erhalten werden, z.B.

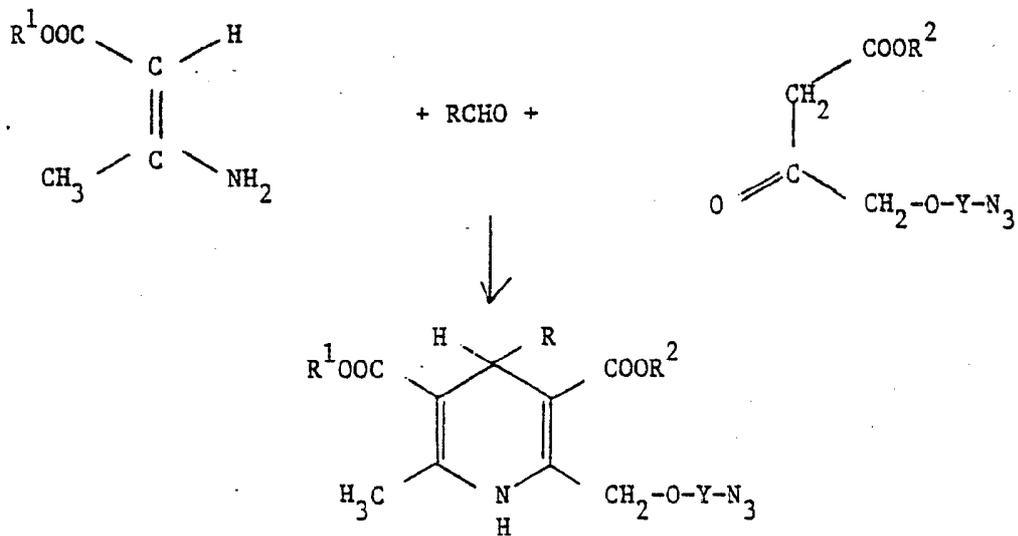


Dies ist wieder die Hantzsch-Reaktion.

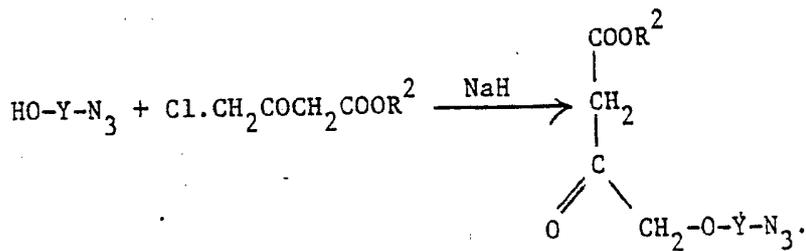


Bei einer typischen Arbeitsweise mit Zinkstaub erfolgt die Umsetzung in Methanol/wässriger Salzsäure. Erwärmen ist möglich, aber im allgemeinen nicht nötig. Ebenso kann die Hydrierung z.B. in Methanol oder Ethanol in Gegenwart eines Katalysators, wie Pd/CaCO₃, bei Raumtemperatur erfolgen.

Wieder können die Azido-Ausgangsmaterialien nach der Hantzsch-Synthese unter Bedingungen ähnlich den zuvor beschriebenen hergestellt werden:

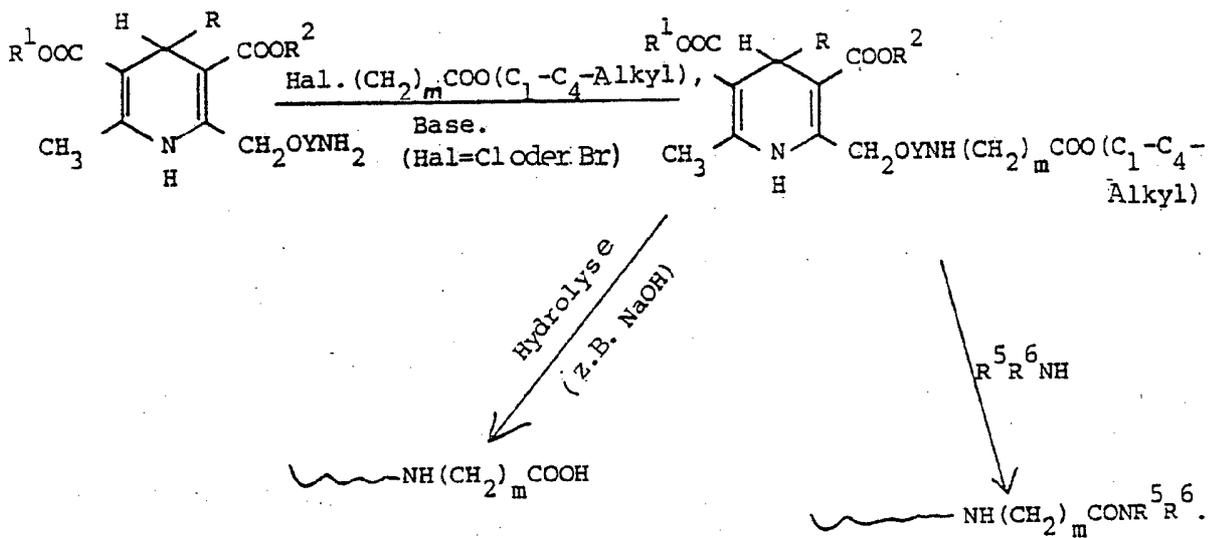


Die Azido-haltigen Acetoacetate können auch nach herkömmlichen Arbeitsweisen erhalten werden:



Ähnlich können auch die Azido-Ausgangsmaterialien analog dem obigen Weg (b) zur Herstellung der N-Benzyl-Ausgangsmaterialien hergestellt werden.

Manche der erfindungsgemäßen Verbindungen können aus anderen erfindungsgemäßen Verbindungen nach herkömmlichen Techniken hergestellt werden, z.B.



Das Vermögen der Verbindungen zur Hemmung der Bewegung von Calcium in die Zelle hinein wird durch ihre Wirksamkeit beim Herabsetzen der Reaktion von isoliertem Herzgewebe auf eine Erhöhung der Calciumionen-Konzentration in vivo demonstriert. Der Test erfolgt durch Anbringen spiralförmig geschnittener Streifen von Ratten-Aorta mit einem fixierten Ende und das andere an einem Kraftwandler befestigt. Das Gewebe wird in ein Bad physiologischer Salzlösung eingetaucht, das Kaliumionen in 45 mmolarer Konzentration und kein Calcium enthält. Calciumchlorid wird dem Bad mit einer Pipette zugesetzt, um eine

2 mmolare Calciumionen-Endkonzentration zu ergeben. Die durch die daraus resultierende Kontraktion des Gewebes verursachte Änderung der Spannung wird festgestellt. Das Bad wird abgelassen und durch frische Salzlösung ersetzt, und nach 45 min wird der Test mit der speziell zu testenden Verbindung in der Salzlösung wiederholt. Die zur Senkung der Reaktion um 50 % erforderliche Konzentration der Verbindung wird aufgezeichnet.

Die antihypertensive Aktivität der Verbindungen wird auch nach oraler Verabreichung durch Messen des Blutdruckabfalls bei spontan hypertensiven Ratten oder renal hypertensiven Hunden ermittelt.

Zur Verabreichung an den Menschen bei heilender oder prophylaktischer Behandlung von Herzzuständen und Hypertension liegen orale Dosen der Verbindungen im Bereich von 2-50 mg täglich für einen durchschnittlichen erwachsenen Patienten (70 kg). So enthalten für einen typischen erwachsenen Patienten Einzeltabletten oder Kapseln 1-10 mg aktive Verbindung in einem geeigneten pharmazeutisch annehmbaren Träger. Dosierungen für intravenöse Verabreichung würden im Bereich von 1-10mg pro Einzeldosis, je nach Erfordernis, liegen.

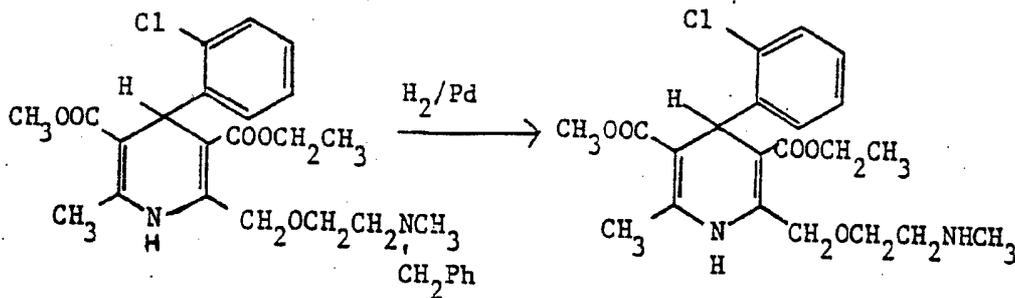
Gemäß einem weiteren Aspekt bietet die Erfindung ein pharmazeutisches Mittel mit einer Verbindung der Formel (I) oder einem pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalz hiervon zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmittel oder Träger.

Die Erfindung bietet auch eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Säureadditionssalz hiervon zur Verwendung bei der Behandlung ischaemischer Herzerkrankung, insbesondere Angina, oder Hypertension beim Menschen.

Die folgenden Beispiele veranschaulichen die Erfindung: alle Temperaturen sind in °C angegeben:

Beispiel 1

Herstellung von 4-(2-Chlorphenyl)-2-[2-(methylamino)ethoxy-methyl]-3-ethoxycarbonyl-5-methoxycarbonyl-6-methyl-1,4-dihydro-pyridin - Oxalat



Eine Lösung von 2-[2-(N-Benzyl-N-methylamino)ethoxymethyl]-4-[2-chlorphenyl]-3-ethoxycarbonyl-5-methoxycarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridin-Oxalat (4,3 g) in Methanol (220 ml) wurde zu einer Suspension von 10 Gew.-% Pd/C (0,4 g), vorhydriert in Methanol (50 ml) gegeben. Rühren unter Wasserstoff bei 3,5 bar (50 psi) und Raumtemperatur über Nacht führte zu vollständiger Abspaltung der Benzylgruppe. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wurde das Methanol abgedampft und der Rückstand aus wenig Methanol zur Titelverbindung (2,4 g), Schmp. 211°, kristallisiert.

Analyse, %

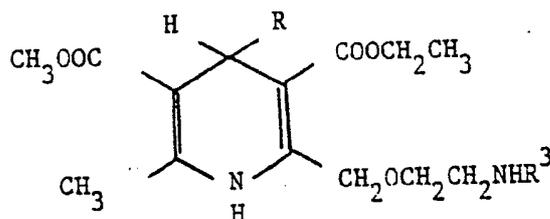
Berechnet für C₂₁H₂₇ClN₂O₅·C₂H₂O₄: C 53,85, H 5,70, N 5,46
 gefunden : C 53,99, H 5,76, N 5,60

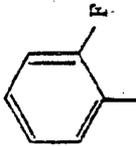
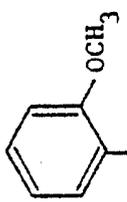
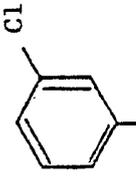
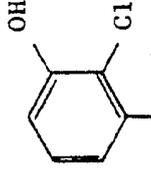
Die freie Base hatte einen Schmp. von 88-90° (aus Ether).

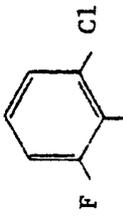
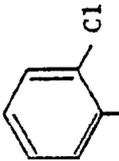
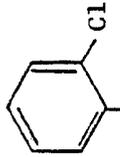
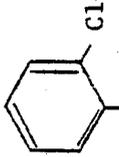
Beispiele 2 - 10

Die folgenden Verbindungen wurden ähnlich dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren hergestellt und wurden in der angegebenen Form charakterisiert, ausgehend von dem geeigneten N-substitu-

ierten Dihydropyridin-oxalat und H_2/Pd . Bemerkt sei, daß die Hydrierung des N,N-Dibenzyl-Ausgangsmaterials in Beispiel 8 das Monobenzylprodukt lieferte, das wiederum als Ausgangsmaterial in Beispiel 9 verwendet wurde.

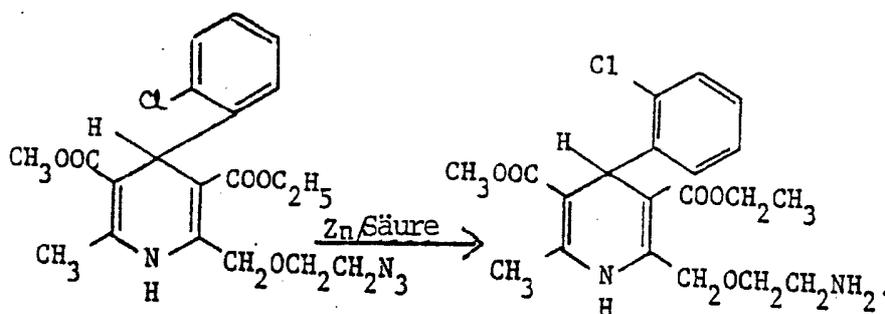


Beispiel	R	R ³	charakterisierende Form	Schmp. (°C)	Analyse, % (Theoretisch in Klammern)		
					C	H	N
2	-Ph	-CH ₃	freie Base	79-80	65.14 (64.93)	7.33 7.26	7.09 7.21)
3		-CH ₃	Oxalat	205-7	55.35 (55.64)	5.84 5.84	5.60 5.64)
4		-CH ₃	freie Base	103-5	63.87 (63.14)	7.60 7.23	6.56 6.70)
5		-CH ₃	Oxalat	204-5	54.14 (53.85)	5.71 5.70	5.57 5.46)
6		-CH ₃	Oxalat	203-4	52.14 (52.22)	5.68 5.49	5.29 5.30)

Beispiel	R	R ³	charakteri- sierte Form	Schmp. (°C)	Analyse, % (Theoretisch in Klammern)		
					C	H	N
7		-CH ₃	Oxalat	197-9	52.03 (52.03)	5.41 5.30	5.06 5.30)
8		-CH ₂ Ph	Oxalat	185	59.18 (59.13)	5.75 5.65	4.86 4.76)
9		-H	Maleat	169	54.83 (54.91)	5.55 5.57	5.34 5.34)
10		-CH ₂ CH ₂ OCH ₃	Oxalat	105-7	53.57 (53.91)	6.10 5.97	4.91 5.03)

Beispiel 11

Herstellung von 2-[(2-Aminoethoxy)methyl]-4-(2-chlorphenyl)-3-ethoxycarbonyl-5-methoxycarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridin-Maleat

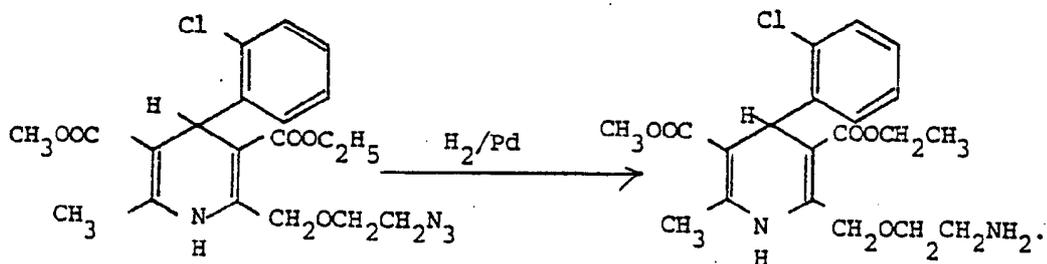


2-Azidoethanol (3 g) wurde in Ethyl-4-(2-azidoethoxy)acetoacetat ähnlich der in der späteren Herstellung 3 beschriebenen Methode unter Verwendung von Ethyl-4-chloracetoacetat umgewandelt und der rohe Ketoester (nicht charakterisiert) bei der Hantzsch-Reaktion unter Anwendung der in Herstellung 9 beschriebenen Methode verwendet, d.h. durch Umsetzen mit Methyl-3-aminocrotonat und 2-Chlorbenzaldehyd. Das Hantzsch-Rohprodukt (nicht charakterisiert), gelöst in Methanol (250 ml) und 3 n Salzsäure (200 ml), wurde auf einem Wasserbad bei Raumtemperatur gerührt, während Zinkstaub (15 g) portionsweise über 10 min zugesetzt wurde. Nach weiteren 10 min Rühren wurde die Lösung von überschüssigem Zink dekantiert, das Methanol abgedampft und der wässrig-saure Rückstand mit Toluol (100 ml) gewaschen, mit konzentriertem Ammoniak basisch gemacht und mit Methylenchlorid (2 x 100 ml) extrahiert. Die Extrakte wurden (über Na₂CO₃) getrocknet, filtriert und zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand in Toluol wurde an einer Mitteldruck-Siliciumdioxidsäule (DC-Qualität, Merck "Kieselgel" [Warenzeichen] 60H, 7 g) unter Elution zunächst mit Toluol und allmählichem Übergang auf Methylenchlorid und dann auf Methylenchlorid plus 3 % Methanol chromatographiert. Geeignete Fraktionen wurden vereinigt und in Ethylacetat in das Maleat übergeführt. Umkristallisieren aus Aceton und Ethylacetat (1:1) ergab die Titelverbindung (Maleat) (190 mg, 1 % Ausbeute von 2-Azidoethanol) als weißer Feststoff,

Schmp. 169°, identisch gemäß Dünnschichtchromatographie mit dem in Beispiel 9 erhaltenen Produkt.

Beispiel 12

Herstellung von 2-[2-Aminoethoxy)methyl]-4-(2-chlorphenyl)-3-ethoxycarbonyl-5-methoxycarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridin-Maleat



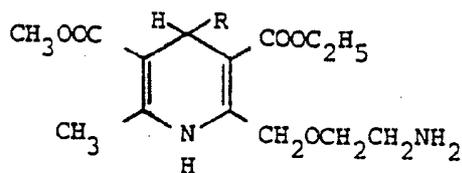
Eine Suspension von 2-(2-Azidoethoxy)methyl-4-(2-chlorphenyl)-3-ethoxycarbonyl-5-methoxycarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridin (103 g) in Ethanol (2,5 l) wurde 16 h bei Raumtemperatur unter einer Wasserstoffatmosphäre in Gegenwart von 5 % Pd/CaCO₃ (40 g) gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert und eingengt und der Rückstand mit einer Lösung von Maleinsäure (22 g) in Ethanol (100 ml) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur 2 h gerührt und dann der anfallende Feststoff gesammelt, mit Ethanol gewaschen und zur Titelverbindung getrocknet (100 g), Schmp. 169-170,5°.

Analyse, %:

Berechnet für C₂₀H₂₅ClN₂O₅·C₄H₄O₄: C 54,91, H 5,57, N 5,34
 gefunden : C 54,82 H 5,62, N 5,46

Beispiele 13 - 15

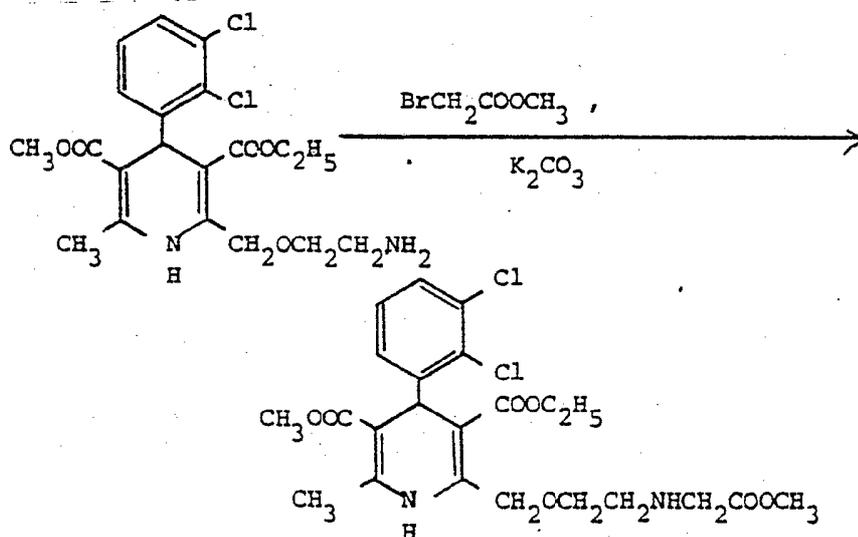
Die folgenden Verbindungen wurden ähnlich Beispiel 12 aus dem geeigneten Azid und H₂/Pd hergestellt:



Beispiel	R	charakteri- sierte Form	Schmp. (°C)	Analyse, % (Theoretisch in Klammern)		
				C	H	N
13		½ Fumarat ½ Hydrat	171- 173	51,7 (51,8)	5,3 (5,3)	5,5 (5,5)
14		Fumarat ½ Hydrat	158- 168	57,6 (57,7)	6,2 (6,3)	5,8 (5,6)
15		Fumarat	152	56,95 (56,68)	6,02 (5,75)	5,93 (5,5)

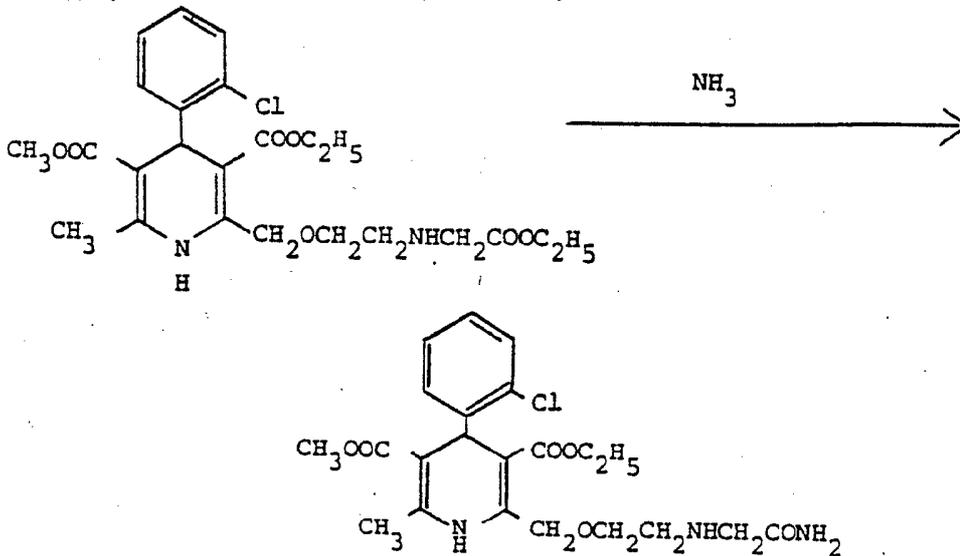
Beispiel 16

Methyl-N- (2- { [4- (2,3-dichlorphenyl) -3-ethoxycarbonyl-5-methoxy-carbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyrid-2-yl] methoxy } ethyl) amino-
acetat



Beispiel 19

2-(2-{[4-(2-Chlorphenyl)-3-ethoxycarbonyl-5-methoxycarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyrid-2-yl]methoxy}ethylamino)acetamid



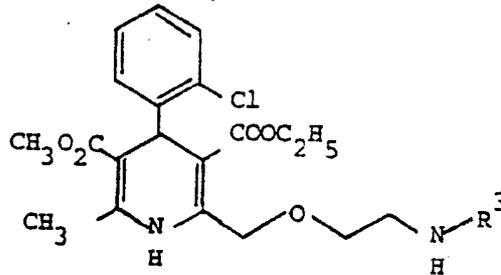
Ethyl-N-(2-{[4-(2-Chlorphenyl)-3-ethoxycarbonyl-5-methoxy-carbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyrid-2-yl]methoxy}ethyl)amino-acetat (2,50 g) in einem Gemisch aus Ethanol (40 ml) und 0,880 wässriges Ammoniak (30 ml) wurde bei Raumtemperatur 4 Tage gerührt und dann eingengt. Der Rückstand wurde zwischen Ethylacetat und Wasser verteilt und die organische Schicht mit Wasser gewaschen, (über MgSO₄) getrocknet und eingengt. Der Rückstand wurde an Siliciumdioxid (DC-Qualität, Merck Kieselgel 60H, 30 g) unter Elution mit Dichlormethan plus 0 - 5 % Methanol chromatographiert. Geeignete Fraktionen wurden vereinigt und eingengt. Der Rückstand wurde mit Ethylacetat verrieben und der anfallende Feststoff gesammelt, mit Ethylacetat gewaschen und zur Titelverbindung getrocknet (1,23 g), Schmp. 126-129°.

Analyse, %:

Berechnet für C₂₂H₂₈ClN₃O₆: C 56,71, H 6,06, N 9,02
 gefunden : C 56,78, H 6,06, N 8,68

Beispiel 20

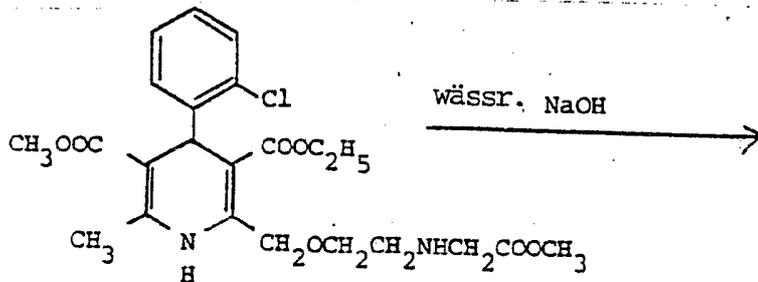
Die folgende Verbindung wurde nach der in Beispiel 19 beschriebenen Methode unter Verwendung des gleichen Dihydropyridins und Methylamin hergestellt:

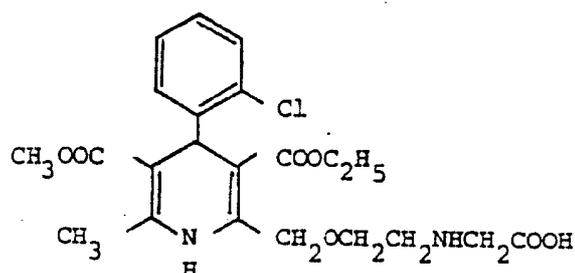


Beispiel	R ³	Schmp. (°C)	Analyse, %, oder NMR (Theoretisch in Klammern)		
			C	H	N
20	-CH ₂ CONHCH ₃	123- 124	57,80 (57,56)	6,55 6,30	8,73 8,76)

Beispiel 21

N-(2-{[4-(2-Chlorphenyl)-3-ethoxycarbonyl-5-methoxycarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyrid-2-yl]methoxy}ethyl) aminoessigsäure-Hemihydrat





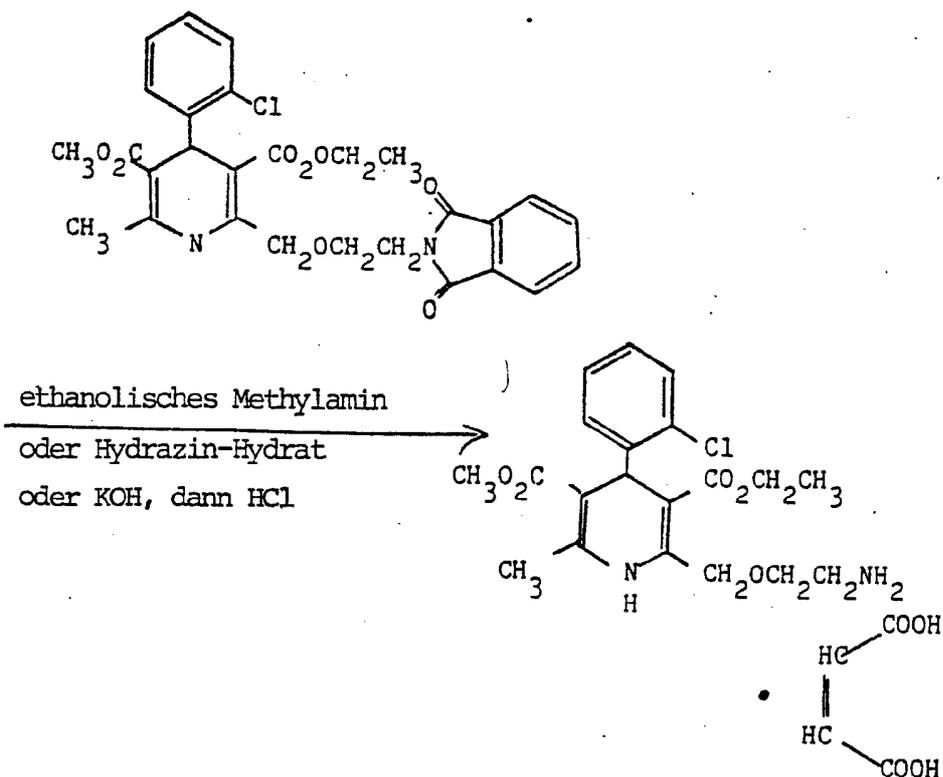
Eine Lösung von Methyl-N-(2-{[4-(2-chlorphenyl)-3-ethoxy-carbonyl-5-methoxycarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyrid-2-yl]-methoxy}ethyl)aminoacetat (2,40 g) in Dioxan (80 ml) wurde mit 1m wässriger Natronlauge (10 ml) behandelt und das Gemisch 2 h bei Raumtemperatur gerührt und dann eingedampft. Der Rückstand wurde durch Ionenaustauschchromatographie (Bio-Rad AG 50W-X8, 74-37 μ m (200-400 mesh), Kationenform, 40 g) unter Elution zunächst mit Dioxan, dann mit 2 % Pyridin in Wasser gereinigt. Geeignete Fraktionen wurden vereinigt und zur Titelverbindung als Hemihydrat eingengt (0,56 g), Schmp. 140 - 150° (Zers.).

Analyse, %:

Berechnet für $C_{22}H_{27}ClN_2O_7 \cdot 1/2H_2O$: C 55,52, H 5,93, N 5,89
 gefunden : C 55,52, H 5,95, N 5,92

Beispiel 22

Herstellung von 2-[(2-Aminoethoxy)methyl]-4-(2-chlorphenyl)-3-ethoxycarbonyl-5-methoxycarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridin-Maleat



Methode A (mit ethanolischem Methylamin)

4-(2-Chlorphenyl)-3-ethoxycarbonyl-5-methoxycarbonyl-6-methyl-2-(2-phthalimidoethoxy)methyl-1,4-dihydropyridin (80 g) wurde in 33 %iger ethanolischer Methylamin-Lösung (1067 ml) bei Raumtemperatur drei Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde dann abgedampft und der Rückstand in methyliertem Industrie-spiritus (300 ml) aufgeschlämmt und dann filtriert. Das Filtrat wurde mit Maleinsäure (17,4 g) versetzt, und nach Rühren entstand ein Niederschlag. Dieser wurde durch Filtrieren gesammelt und mit methyliertem Industrie-Spiritus gewaschen. Der Feststoff wurde aus methyliertem Industrie-Spiritus (430ml) kristallisiert und bei 55° zur Titelverbindung (38,4 g) als weißem Feststoff getrocknet, der spektroskopisch als identisch mit den Produkten der Beispiele 9 und 12 bestätigt wurde.

Methode B (mit Hydrazin-Hydrat)

4-(2-Chlorphenyl)-3-ethoxycarbonyl-5-methoxycarbonyl-6-methyl-2-(2-phthalimidoethoxy)methyl-1,4-dihydropyridin (383 g) wurde in rückflußkochendem, Hydrazin-Hydrat (106,7 g) enthaltendem

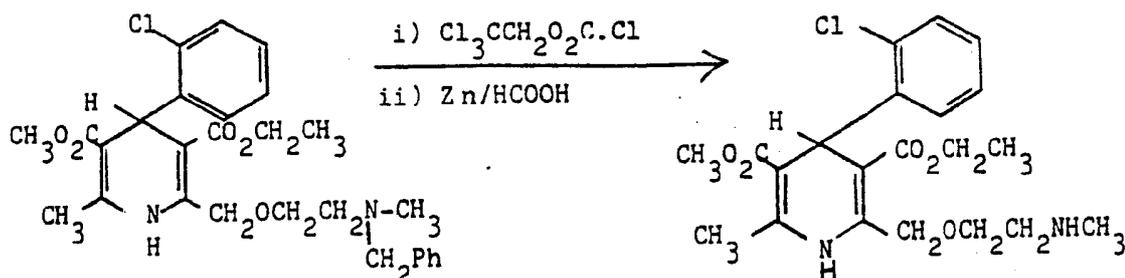
Ethanol gerührt. Nach 2 h wurde das Reaktionsgemisch gekühlt und filtriert. Das Filtrat wurde eingeeengt und der Rückstand in Methylenchlorid (2000 ml) gelöst und die Lösung mit Wasser (2000 ml) gewaschen. Die organische Lösung wurde eingeeengt und das Rückstandsöl in methyliertem Industrie-Spiritus (1120 ml) gelöst. Diese Lösung wurde mit Maleinsäure (82,5 g) versetzt und der anfallende Niederschlag gesammelt, mit methyliertem Industrie-Spiritus gewaschen und bei 55° zur Titelverbindung (304 g), einem weißen Feststoff, getrocknet, der wiederum spektroskopisch als das gewünschte Produkt bestätigt wurde.

Methode C (mit KOH, dann HCl)

4-(2-Chlorphenyl)-3-ethoxycarbonyl-5-methoxycarbonyl-6-methyl-2-(2-phthalimidoethoxy)methyl-1,4-dihydropyridin (15 g) wurde in einem Gemisch aus Tetrahydrofuran (150 ml) und Wasser (100 ml) mit (3,13 g) Kaliumhydroxid gelöst. Nach 1,5 h Rühren bei Raumtemperatur wurde Salzsäure (100 ml) zugesetzt und der anfallende Brei 2,5 h rückflußgekocht. Die Lösung wurde zweimal mit Methylenchlorid (2 x 100 ml) extrahiert und die vereinigten Extrakte wurden (über MgSO₄) getrocknet und zu einem Öl eingeeengt, das in methyliertem Industrie-Spiritus (57 ml) gelöst wurde. Maleinsäure (3,24 g) wurde zugesetzt und der anfallende Niederschlag gesammelt, mit methyliertem Industrie-Spiritus gewaschen und bei 55° zur Titelverbindung (10,2 g), ein nahezu weißer Feststoff, getrocknet, der wiederum spektroskopisch als gewünschtes Produkt bestätigt wurde.

Beispiel 23

Herstellung von 4-(2-Chlorphenyl)-2-[2-(N-methylamino)ethoxymethyl]-3-ethoxycarbonyl-5-methoxycarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridin-Maleat



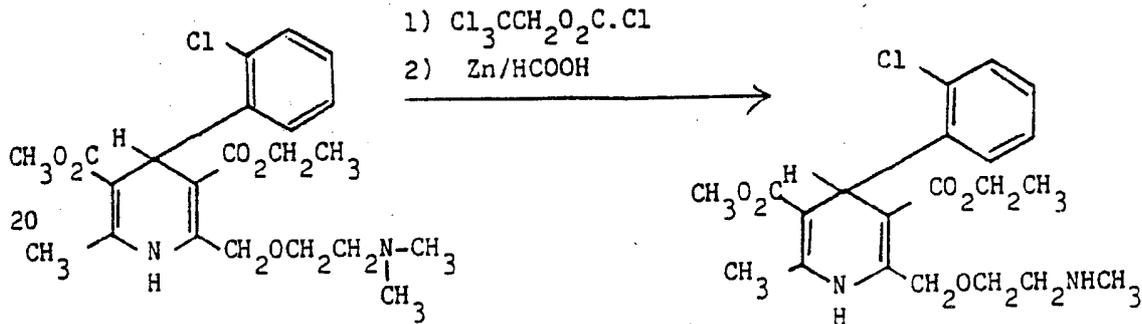
Ein Gemisch aus 2-[2-(N-Benzyl-N-methylamino)ethoxymethyl]-4-[2-chlorphenyl]-3-ethoxycarbonyl-5-methoxycarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridin (4,8 g) und 2,2,2-Trichlorethyl-chlorformiat (2,7 g) wurde in Toluol 20 h auf Rückfluß erwärmt. Nach Kühlen auf Raumtemperatur wurde das Gemisch mit 1n Salzsäure (50 ml) gerührt und mit Ether extrahiert. Die Extrakte wurden zu einem Rohöl (6,9 g) eingedampft, das das entsprechende 2-[2-(N-2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl-N-methylamino)ethoxymethyl]-Derivat enthielt.

Dieses Öl (3,0 g) wurde in Dimethylformamid (10,5 ml) und Ameisensäure (0,5 g) gelöst und bei 5° wurde Zink (0,7 g) zugesetzt.

Das Gemisch konnte sich auf Raumtemperatur erwärmen und wurde drei Tage bei dieser Temperatur gehalten. Das Reaktionsgemisch wurde dann dekantiert und in Wasser (100 ml) gegossen und mit konzentrierter Salzsäure auf pH 1 angesäuert. Die wässrige Lösung wurde mit n-Hexan (50 ml) gewaschen, dann wurde 0,88 Ammoniak-Lösung zugesetzt, um einen Niederschlag zu ergeben. Dieser wurde gesammelt und vor dem Lösen in Ethylacetat getrocknet. Maleinsäure (0,34 g) wurde zugesetzt, dann Ether. Nach dem Verreiben wurde der Feststoff gesammelt und getrocknet, um einen Feststoff zu liefern, der sich nach NMR und IR (abgesehen von der Salzform) als identisch mit dem Produkt des Beispiels 1 bestätigte.

Beispiel 24

Herstellung von 4-(2-Chlorphenyl)-2-[2-(N-methylamino)ethoxymethyl]-3-ethoxycarbonyl-5-methoxycarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridin-Maleat

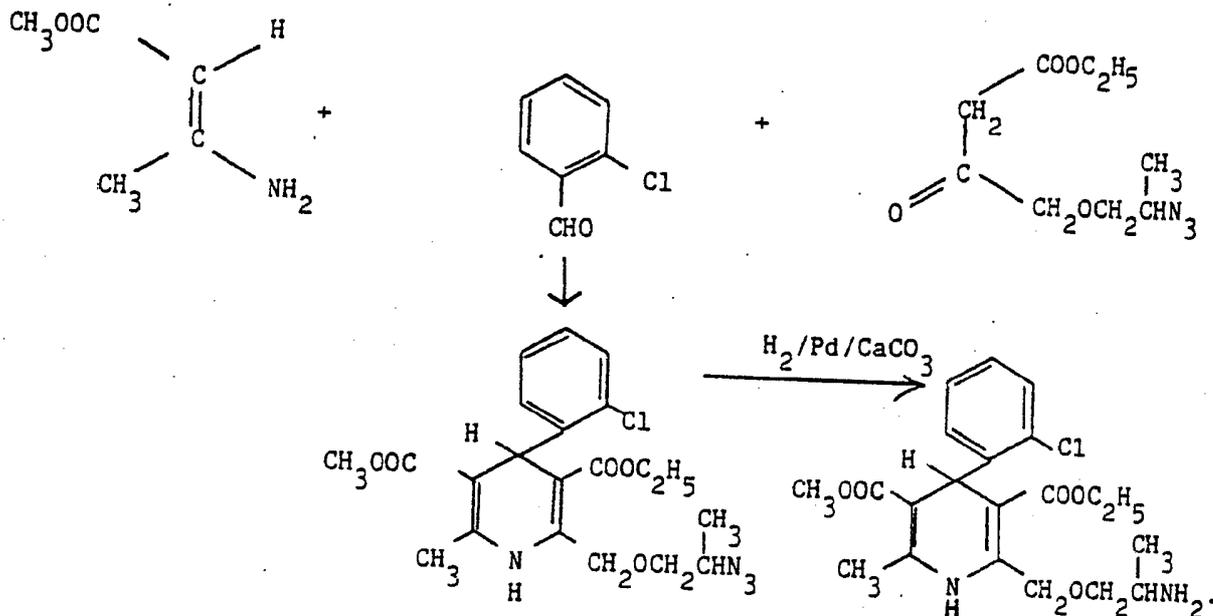


4-[2-Chlorphenyl]-2-[2-(N,N-dimethylamino)ethoxymethyl]-3-ethoxycarbonyl-5-methoxycarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridin (147,6 g) und 2,2,2-Trichlorethylchlorformiat (98,7 g) wurden in rückflußsiedendem Toluol 20 h zusammen gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann auf Raumtemperatur gekühlt und 1n Salzsäure (1147 ml) zugesetzt. Das Gemisch wurde zweimal mit Ether (2 x 1147 ml) extrahiert und die Extrakte vereinigt und zu einem rohen Öl (201,6 g) eingeengt, das das entsprechende 2-[2-(N-2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl-N-methylamino)ethoxymethyl]-Derivat enthielt.

Dieses Öl (196 g) wurde in Dimethylformamid (686 ml) und Ameisensäure (35,5 g) gelöst und das Gemisch auf 5° gekühlt. Zink (50,5 g) wurde in Portionen über 20 min zugesetzt, und dann wurde das Gemisch bei Raumtemperatur 90 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dekantiert, zu Wasser (1500 ml) gegeben und dann mit konzentrierter Salzsäure auf pH 1 gebracht. Die wässrige Lösung wurde mit n-Hexan (500ml) gewaschen und die verbleibende wässrige Phase mit 0,88 Ammoniaklösung auf pH 10 eingestellt. Das anfallende Gemisch wurde granuliert und der Feststoff gesammelt und getrocknet, um das Rohprodukt (138 g) zu ergeben. Dieser Feststoff wurde in heißem Ethylacetat gelöst, das Maleinsäure (37,1 g) enthielt, und beim Kühlen wurde die Titelverbindung (82,3 g) als weißer Feststoff erhalten, der spektroskopisch als identisch mit dem Produkt des Beispiels 23 bestätigt wurde.

Beispiel 25

Herstellung von 2-(2-Aminoprop-1-oxymethyl)-4-(2-chlorphenyl)-3-ethoxycarbonyl-5-methoxycarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridin-Hemifumarat-Hemihydrat



Ein Gemisch aus Ethyl-4-(2-azidoprop-1-oxymethyl)acetoacetat (13,05 g), 2-Chlorbenzaldehyd (8,3 g) und Methyl-3-Aminocrotonat (6,8 g) in Methanol (80 ml) wurde 19 h auf Rückfluß erwärmt, auf das halbe Volumen reduziert und dann über Nacht auf -20° gekühlt. Der anfallende Niederschlag wurde gesammelt, mit wenig kaltem Methanol gewaschen und getrocknet, um 2-(2-Azidoprop-1-oxymethyl)-3-ethoxycarbonyl-5-methoxycarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridin (4,0 g) als blaßgelben Feststoff, Schmp. 115° , spektroskopisch charakterisiert, zu ergeben.

Eine Suspension des obigen Produkts (4,0 g) in Methanol (100 ml) wurde unter einer Wasserstoffatmosphäre bei Raumtemperatur in Gegenwart von $Pd/CaCO_3$ (1,0 g) 18 h gerührt. Das Gemisch wurde dann durch "Solkafloc" filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde in Methanol (20 ml) gelöst, mit einer warmen Lösung von Fumarsäure (1,00 g) in Methanol (10 ml) behandelt und über Nacht bei 0° aufbewahrt. Der anfallende Feststoff wurde gesammelt, aus Ethanol umkristallisiert und getrocknet, um das Titel-Hemi-

fumarat-Hemihydrat (2,4 g), Schmp. 180-183°, zu ergeben.

Analyse, %:

Berechnet für $C_{21}H_{27}ClN_2O_5 \cdot 1/2 C_4H_4O_4 \cdot 1/2 H_2O$:

C 56,38, H 6,17, N 5,72

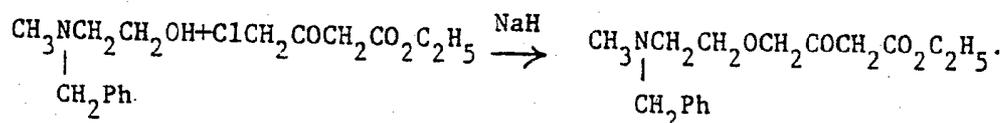
gefunden:

C 56,46, H 6,63, N 5,68

Die folgenden Herstellungen veranschaulichen die Darstellung bestimmter Ausgangsmaterialien. Alle Temperaturen sind in °C angegeben:

Herstellung 1

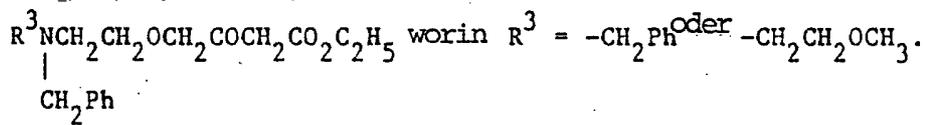
Herstellung von Ethyl-4-[2-(N-benzyl-N-methylamino)ethoxy]-acetoacetat



Natriumhydrid (60 Gew.-% in Öl, 8 g) wurde in trockenem Tetrahydrofuran (THF, 100 ml) unter Stickstoff gerührt, während langsam 2-(N-Benzyl-N-methylamino)ethanol (17 g) zugesetzt wurde. Das warme Gemisch wurde 1 h gerührt, dann auf einem Wasserbad bei Raumtemperatur (20°) kühl gehalten, während eine Lösung von Ethyl-4-chloracetoacetat (16,5 g) in trockenem THF (100 ml) über 3,5 h zugetropft wurde. Das Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur unter Stickstoff gerührt, dann mit ein wenig Ethanol abgeschreckt und auf Eis (100 g) und konzentrierte Salzsäure (30 ml) gegossen. Das THF wurde abgedampft und der Rückstand mit Petrolether (Sdp. 60-80°) zum Entfernen von Mineralöl gewaschen. Der Rückstand wurde mit festem Natriumcarbonat basisch gemacht und mit Ethylacetat (200 und 100 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden (über Na₂CO₃) getrocknet, filtriert

und zur Titelverbindung, einem Öl (30 g), eingeeengt, das für weitere Verwendung hinreichend rein war. NMR-Spektrum in CDCl_3 , δ -Werte: 7,27 (5H, s), 4,12 (2H, q), 4,06 (2H, s), 3,45-3,70 (6H, m), 2,61 (2H, t), 2,25 (3H, s), 1,23 (3H, t).

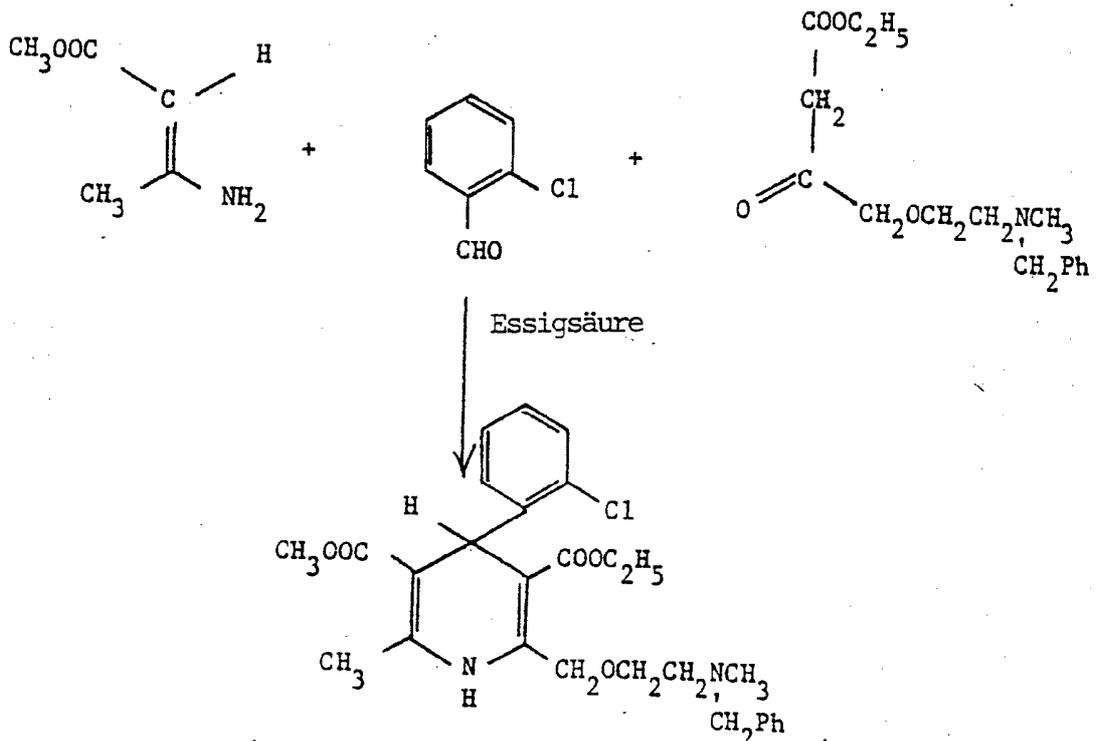
Die folgenden Acetoacetate wurden ähnlich der obigen Arbeitsweise hergestellt, ausgehend von dem geeigneten N-substituierten 2-Aminoethanol und Ethyl-4-chloracetoacetat, und wurden direkt ohne Charakterisierung eingesetzt:



Herstellung 2

Herstellung von 2-[2-(N-Benzyl-N-methylamino)ethoxymethyl]-4-(2-chlorphenyl)-3-ethoxycarbonyl-5-methoxycarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridin-Oxalat

Methode (a)

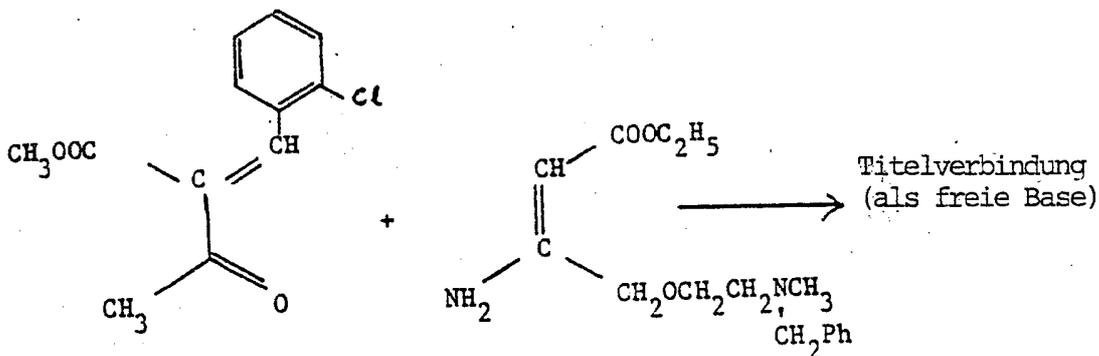


Ethyl-4-/2-(N-benzyl-N-methylamino)ethoxy/acetoacetat (25 g), 2-Chlorbenzaldehyd (11 g), Methyl-3-aminocrotonat (9,1 g) und Essigsäure (5 ml) in Ethanol (100 ml) wurden gemischt und 3,5 h unter Rückfluß erwärmt. Das gekühlte Reaktionsgemisch wurde dann zur Trockne eingeengt und der Rückstand zwischen 2 n Salzsäure (200 ml) und Methylenchlorid (300 ml) verteilt. Die Methylenchloridlösung wurde mit gesättigter Natriumcarbonatlösung (200 ml) gewaschen, (über $MgSO_4$) getrocknet, filtriert und zur Trockne eingeengt. Der Rückstand in Ether wurde mit einem Überschuß Oxalsäure, gelöst in Ether, zur Fällung des Rohprodukts behandelt. Der Niederschlag wurde aus Methanol umkristallisiert, um die Titelverbindung (6,5 g), ein weißer Feststoff, Schmp. 181° , zu ergeben.

Analyse, %:

Berechnet für $C_{28}H_{33}ClN_2O_5 \cdot C_2H_2O_4$: C 59,75, H 5,85, N 4,65
 gefunden: C 59,42, H 5,85, N 4,39

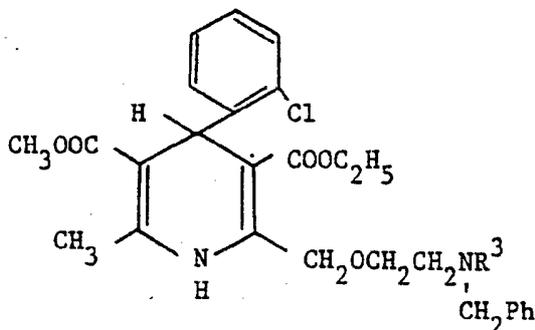
Methode (b)



Ethyl-4-/2-(N-benzyl-N-methylamino)ethoxy/acetoacetat (141 g) und Ammoniumacetat (37,3 g) in Ethanol (280 ml) wurden 20 min unter leichtem Rückfluß erwärmt. Das Methyl-2-(2-chlorbenzyliden)acetoacetat (115 g) wurde zugesetzt und weitere 4 h unter Rückfluß erwärmt. Das gekühlte Reaktionsgemisch wurde zur Trockne eingeengt, erneut in Toluol (200 ml) gelöst und mit 2 n Salz-

säure (2 x 150 ml) extrahiert. Die dicke ölige Schicht in der wässrigen Phase und die wässrige Phase selbst wurden mit Methylenchlorid (400 ml und 200 ml) extrahiert und die vereinigten Extrakte mit überschüssiger gesättigter Natriumcarbonatlösung gewaschen und (über Na₂CO₃) getrocknet. Das Methylenchlorid wurde abgedampft und der Rückstand in Toluol + 20 % Petrolether wurde durch eine Mitteldruck-Kieselgelsäule (DC-Qualität, Merck "Kieselgel" 60H, 100 g) unter Elution mit Toluol + 20 % Petrolether (500 ml) und dann Toluol (1 l) filtriert. Die vereinigten Eluate wurden zur Trockne eingengt, um die rohe Titelverbindung als freie Base, ein Öl (177 g), zu ergeben, hinreichend rein nach DC zur Verwendung in der nachfolgenden Hydrierstufe.

Ähnlich der vorstehenden Methode (b) wurden auch die folgenden Ausgangsmaterialien hergestellt, ausgehend von den geeigneten N-substituierten Acetoacetaten und Ammoniumacetat, und wurden ohne Charakterisierung direkt eingesetzt:



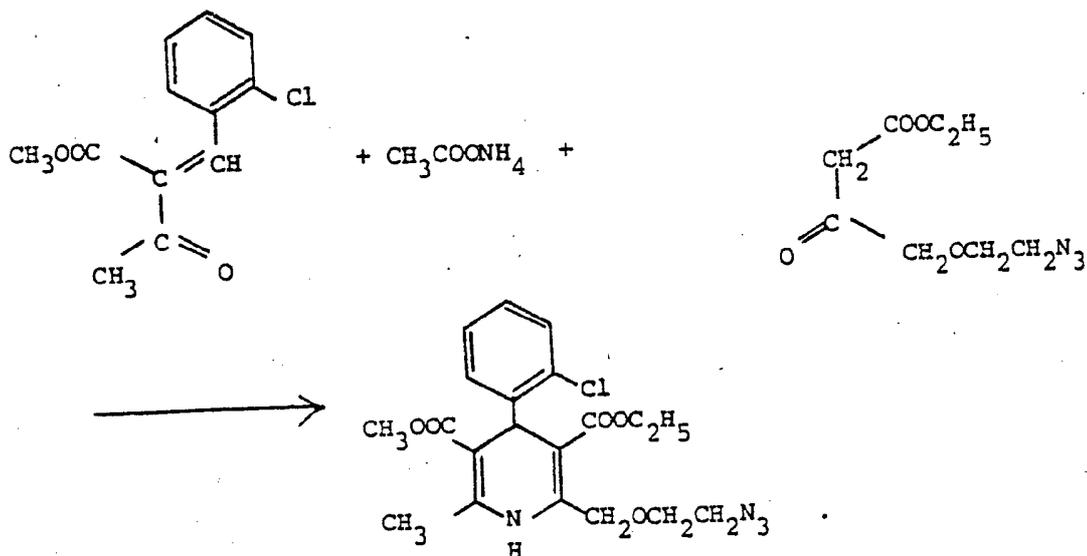
worin R³ = -CH₂Ph

oder

-CH₂CH₂OCH₃.

Herstellung 3

2-(2-Azidoethoxy)methyl-4-(2-chlorphenyl)-3-ethoxycarbonyl-5-methoxycarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridin



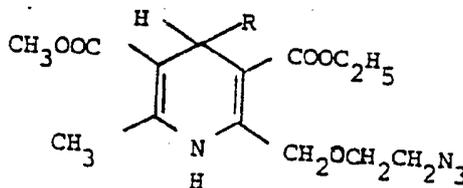
Eine Lösung von 2-Azidoethanol (160 g) in Tetrahydrofuran (300 ml) wurde über 40 min zu einer Suspension von Natriumhydrid (114 g 80%ige Dispersion in Öl) in Tetrahydrofuran (500 ml) gegeben. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur 1 h gerührt, dann in Eiswasser gekühlt und mit einer Lösung von Ethyl-4-chloracetoacetat (276 g) in Tetrahydrofuran (250 ml) über 2 h tropfenweise behandelt. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur 16 h gerührt, mit Ethanol (150 ml) verdünnt und der pH mit 4 m Salzsäure auf 6-7 eingestellt. Genügend Wasser wurde zugesetzt, um den vorhandenen Feststoff zu lösen, und die Schichten wurden getrennt. Die organische Schicht wurde eingedampft und der Rückstand mit Wasser (600 ml) verdünnt und eingeeengt. Der Rückstand wurde zwischen Ethylacetat und Wasser verteilt und die wässrige Schicht zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten Ethylacetatextrakte wurden (über $MgSO_4$) getrocknet und zu Ethyl-4-(2-azidoethoxy)acetoacetat, ein braunes Öl, eingeeengt, das sich laut GLC als 73%ig rein erwies. Ein Gemisch aus diesem Rohprodukt und Ammoniumacetat (92,3 g) in Ethanol (600 ml) wurde 1 h unter Rückfluß erwärmt, konnte sich auf Raumtemperatur abkühlen und wurde mit Methyl-2-(2-chlorbenzyliden)-acetoacetat (286,6 g) behandelt. Das Gemisch wurde 5,5 h auf Rückfluß erwärmt und dann eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Methanol (1,5 l) 16 h gerührt und der anfallende Feststoff gesammelt, zweimal mit Methanol gewaschen, getrocknet und aus Methanol umkristallisiert, um die Titelverbindung (78 g) Schmp. 145-146^o, zu ergeben.

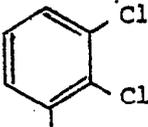
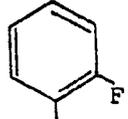
Analyse, %:

Berechnet für $C_{20}H_{23}ClN_4O_5$: C 55,23, H 5,33, N 12,88
 gefunden : C 55,39, H 5,37, N 13,01

Herstellungen 4 bis 6

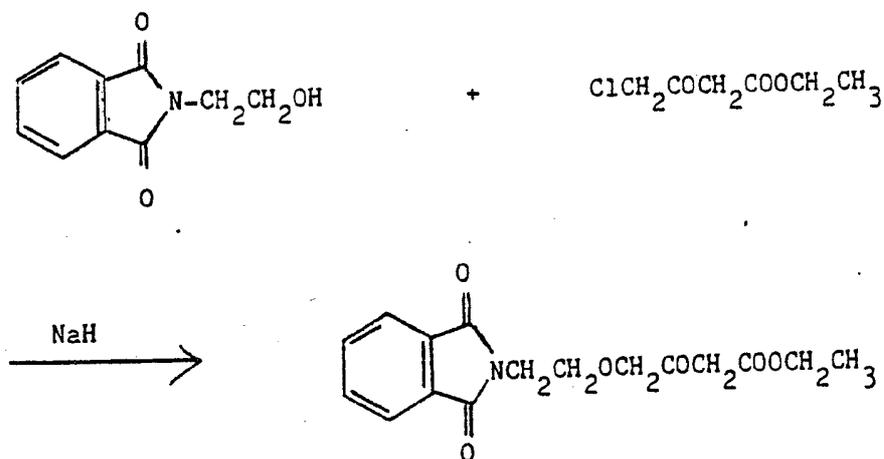
Die folgenden Azide wurden ähnlich Herstellung 3 aus geeigneten Ausgangsmaterialien hergestellt:



Herstellung	R	Schmp. (°C)	Analyse, % (Theoretisch in Klammern)		
			C	H	N
4		141	50.88 (51.18)	4.78 4.73	11.73 11.94
5		124	59.64 (59.99)	6.11 6.04	13.98 13.99
6		129- 130	NMR in $CDCl_3$: $\delta = 7.14$ (5H,m); 5.28(1H,s); 4.80(2H,s); 4.04(2H,q); 3.65(4H,m); 3.62(3H,s); 2.35(3H,s); 1.20(3H,t).		

Herstellung 7

Herstellung von Ethyl-4-[2-(phthalimido)ethoxy]acetoacetat



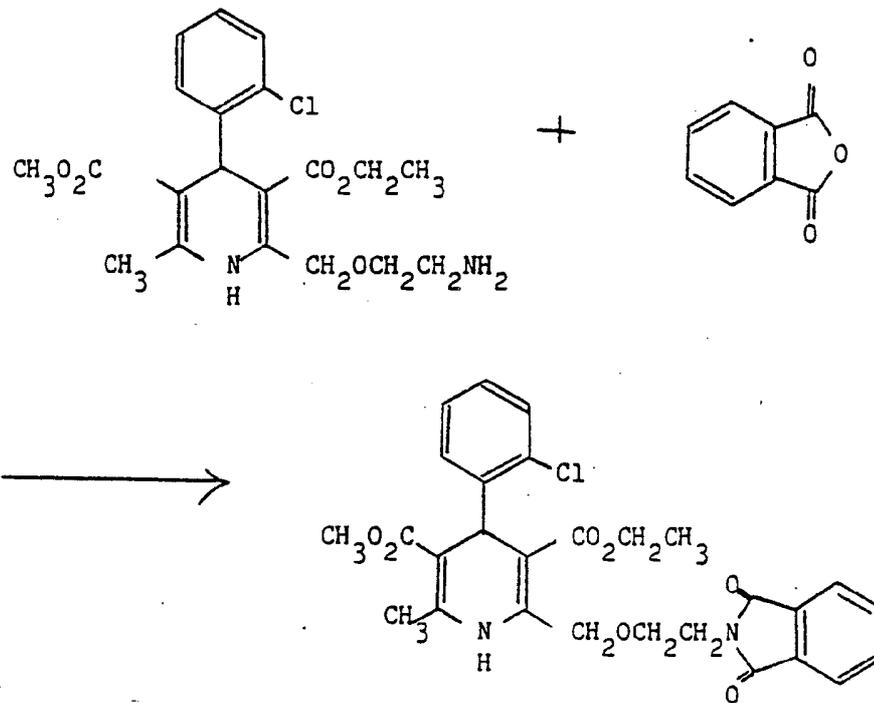
Natriumhydrid (57 Gew.-% in Öl, 66,1 g) wurde in trockenem Tetrahydrofuran (500 ml) unter Stickstoff bei -10° gerührt, während N-(2-Hydroxyethyl)phthalimid (150 g) zugesetzt wurde. Zu dieser Aufschlämmung wurde bei -10° eine Lösung von Ethyl-4-chloracetoacetat (129,3 g) in trockenem Tetrahydrofuran über 1 h gegeben. Das Reaktionsgemisch konnte sich dann auf Raumtemperatur erwärmen und wurde 18 h weiter gerührt. Dieses Gemisch wurde in 1 n Salzsäure (800 ml) gegossen und Ethylacetat (750 ml) zugegeben. Die wässrige Schicht wurde mit Ethylacetat (300 ml) gewaschen und die organischen Lösungen wurden vereinigt. Nach dem Waschen mit Wasser (300 ml) wurde das Ethylacetat zur Titelverbindung, einem rohen Öl (243 g), eingengt, das zur weiteren Verwendung ausreichend rein war.

NMR-Spektrum in CDCl_3 , δ -Werte: 7,80 (4H, m), 4,15 (2H, s), 4,10 (2H, q), 3,92 (2H, t), 3,78 (2H, t), 3,49 (2H, s), 1,22 (3H, t).

Herstellung 8

Herstellung von 4-(2-Chlorphenyl)-3-ethoxycarbonyl-5-methoxycarbonyl-6-methyl-2-(2-phthalimidoethoxy)methyl-1,4-dihydropyridin

(A) Aus 2-[(2-Aminoethoxy)methyl]-4-(2-chlorphenyl)-3-ethoxy-carbonyl-5-methoxycarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridin

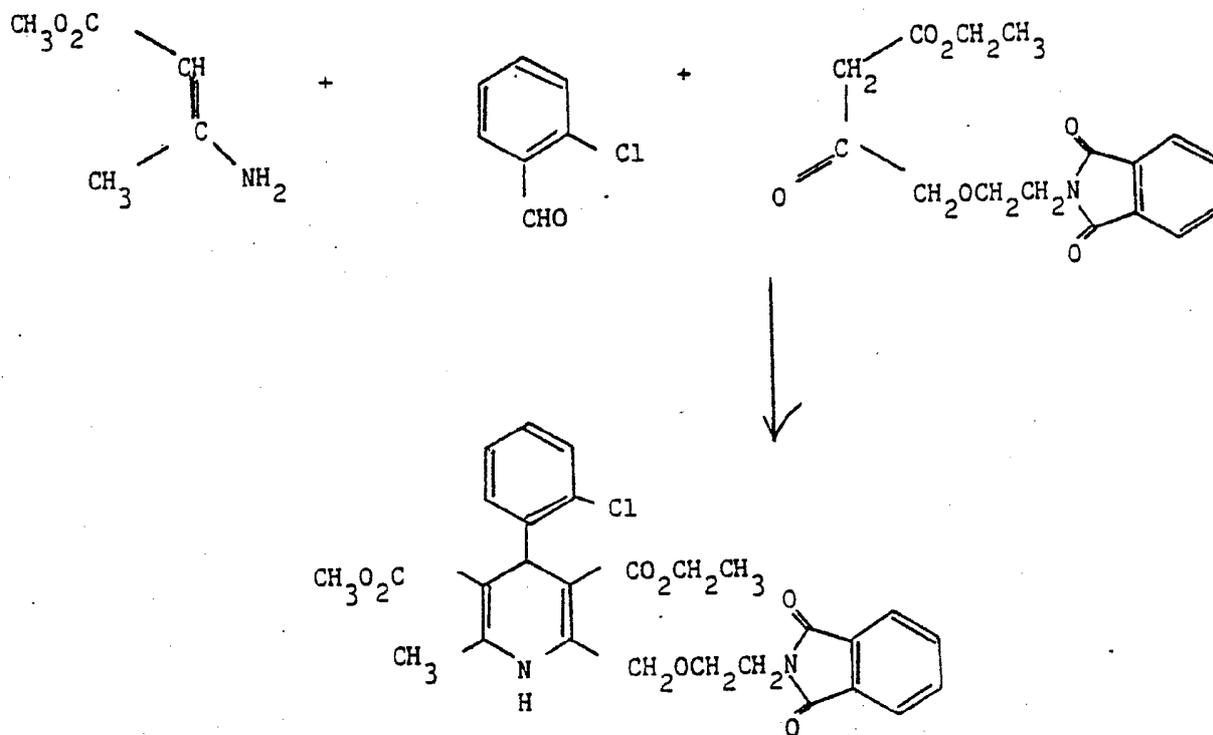


2-[(2-Aminoethoxy)methyl]-4-(2-chlorphenyl)-3-ethoxy-carbonyl-5-methoxycarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridin (2,0 g) und Phthalsäureanhydrid (0,73 g) wurden in rückflußkochender Essigsäure (20 ml) 2,5 h gerührt. Nach dem Abkühlen wurde das unlösliche Material gesammelt und in Methanol (10 ml) gerührt. Filtrieren ergab die Titelverbindung (1,0 g), ein weißer Feststoff, Schmp. 146 - 147°.

Analyse, %:

Berechnet für $C_{28}H_{27}ClN_2O_7$: C 62,39, H 5,05, N 5,20
 gefunden : C 62,18, H 5,02 N 5,20

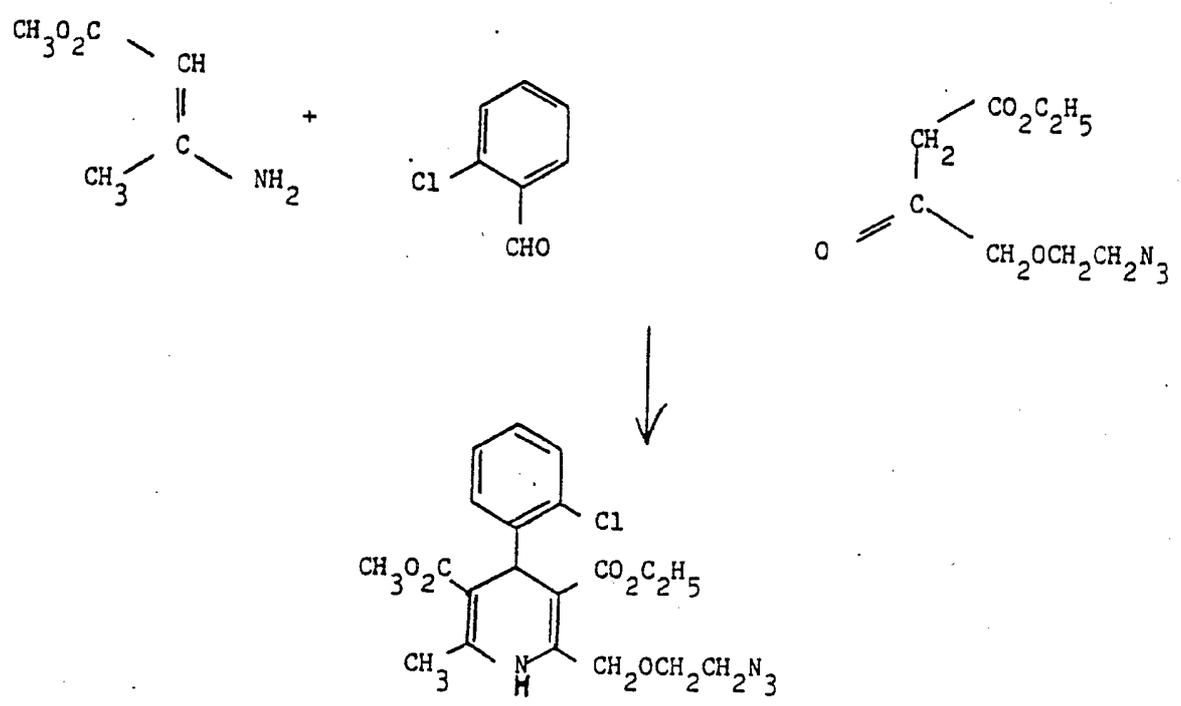
(B) Aus Ethyl-4-[2-(phthalimido)ethoxy]acetoacetat



Ethyl-4-[2-(phthalimido)ethoxy]acetoacetat (200 g) wurde in Isopropanol (1000 ml) gelöst, und hierzu wurde 2-Chlorbenzaldehyd (88,1 g) und Methyl-3-aminocrotonat (72,2 g) gegeben. Das Gemisch wurde 21 h rückflußgekocht, dann wurde das Methanol abgedampft, um ein Öl zu hinterlassen, das in Essigsäure (1000 ml) gelöst wurde. Nach dem Granulieren über Nacht wurde der Niederschlag gesammelt, mit Essigsäure gewaschen, dann in Methanol (300 ml) aufgeschlämmt. Filtrieren ergab die Titelverbindung, deren NMR- und IR-Spektren identisch waren mit denen des im obigen Teil (A) hergestellten Materials.

Herstellung 9

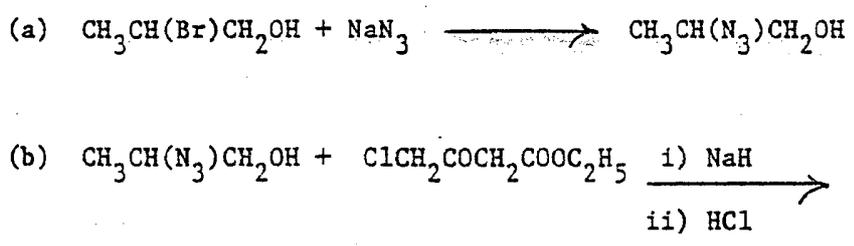
Herstellung von 2-(2-Azidoethoxy)methyl-4-(2-chlorphenyl)-3-ethoxycarbonyl-5-methoxycarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridin

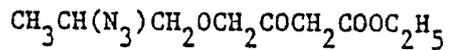


Ethyl-4-(2-azidoethoxy)acetoacetat (46,4 g), hergestellt aus 2-Azidoethanol ähnlich der in Herstellung 3 beschriebenen Methode, wurde mit Methyl-3-aminocrotonat (24,8 g) und 2-Chlorbenzaldehyd (30,3 g) in Methanol (150 ml) 18 h bei Rückfluß umgesetzt. Nach dem Kühlen auf Raumtemperatur wurde der anfällende Feststoff gesammelt, zweimal mit Methanol gewaschen und zur Titelverbindung (28 g) getrocknet. Das Produkt konnte aus Methanol, Aceton oder Ethylacetat kristallisiert werden. Es wurde direkt eingesetzt.

Herstellung 10

Herstellung von Ethyl-4-(2-azidoprop-1-oxy)acetoacetat





Ein Gemisch von 2-Brompropan-1-ol (J. Am. Chem. Soc. 7681, 96, 1974) (19,75 g) und Natriumazid (10,0 g) wurde auf einem Dampfbad 4 Tage erwärmt, konnte sich auf Raumtemperatur abkühlen und wurde dann viermal mit Ether gewaschen. Die vereinigten Etherwaschflüssigkeiten wurden filtriert und eingeeengt, um 2-Azidopropan-1-ol (12,3 g) als blaßbraunes Öl zu ergeben, das sich laut GLC als 98%ig rein erwies.

Eine Lösung von 2-Azidopropan-1-ol (10,1 g) in Tetrahydrofuran (100 ml) wurde über 2 min zu einer gerührten, eiskalten Suspension von Natriumhydrid (6,6 g, 80%ige Dispersion in Öl) in Tetrahydrofuran (50 ml) gegeben. Das Gemisch wurde 15 min unter Eiskühlung gerührt und dann über 20 min mit einer Lösung von Ethyl-4-chloracetoacetat (16,4 g) in Tetrahydrofuran (150 ml) behandelt. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur 16 h gerührt und eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Wasser verdünnt, zweimal mit Ether gewaschen, mit 2 m Salzsäure angesäuert und dreimal in Ether extrahiert. Die vereinigten Etherextrakte wurden (über Na_2SO_4) getrocknet und zum rohen Ethyl-4-(2-azidoprop-1-oxy)acetoacetat (20 g), das direkt eingesetzt wurde, eingeeengt.

Aktivitätsdaten

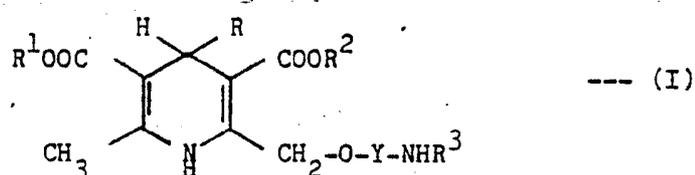
Die molare Konzentration der Verbindungen, die erforderlich ist, um die Reaktion bei dem auf den Seiten 7 - 8 angegebenen Test um 50 % zu verringern, ist nachfolgend angegeben (IC_{50} -Werte) (1 M = 1 gMol/l). Je kleiner die Konzentration, um so aktiver ist die Verbindung, d.h., die aktivsten Verbindungen sind die Produkte der Beispiele 1, 9, 11, 12, 22, 23 und 24.

<u>IC₅₀-Werte</u>		<u>IC₅₀</u>
<u>Verbindung</u>	(Produkt des Beispiels)	
1		3.2×10^{-9} M
2		3.2×10^{-8} M
3		2×10^{-8} M
4		6.3×10^{-8} M
5		4×10^{-8} M
6		2×10^{-7} M
7		1.3×10^{-8} M
8		5×10^{-8} M
9		3.2×10^{-9} M
10		2.5×10^{-8} M
11		3.2×10^{-9} M
12		3.2×10^{-9} M
13		6.3×10^{-9} M
14		1.6×10^{-7} M
15		1.8×10^{-8} M
19		4×10^{-9} M
20		2.2×10^{-8} M
22		3.2×10^{-9} M
23		3.2×10^{-9} M
24		3.2×10^{-9} M

248690 4

Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung eines 1,4-Dihydropyridins der Formel



und deren pharmazeutisch annehmbarer Säureadditionssalze,

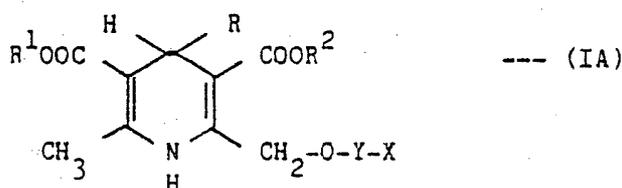
worin Y $-(\text{CH}_2)_2-$, $-(\text{CH}_2)_3-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ oder $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$,

R Aryl oder Heteroaryl,

R^1 und R^2 jeweils unabhängig C_1 - C_4 -Alkyl oder 2-Methoxyethyl sind und

R^3 Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl, 2-(C_1 - C_4 -Alkoxy)ethyl, Cyclopropylmethyl, Benzyl oder $-(\text{CH}_2)_m\text{COR}^4$, worin m 1, 2 oder 3 ist, und R^4 Hydroxy, C_1 - C_4 -Alkoxy oder $-\text{NR}^5\text{R}^6$ ist, worin R^5 und R^6 jeweils unabhängig Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl sind,

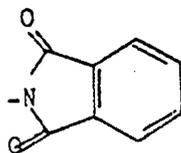
gekennzeichnet durch Abspalten der Aminoschutzgruppe von einem Amino-geschützten 1,4-Dihydropyridin der Formel



worin R, R¹, R² und Y wie oben definiert sind und X, je nach Eignung, eine geschützte primäre oder sekundäre Aminogruppe ist, wobei die sekundäre Aminogruppe die Formel -NHR³ hat, worin R³ wie für Formel (I) definiert ist, ausgenommen Wasserstoff, dem sich gegebenenfalls eine oder mehrere der folgenden Stufen anschließt bzw. anschließen:

- (a) Umwandlung einer Verbindung der Formel (I), worin R³ H ist, in eine Verbindung der Formel (I), worin R³ -(CH₂)_mCOO(C₁-C₄-Alkyl) ist, worin m 1, 2 oder 3 ist, durch Umsetzen mit einer Verbindung der Formel Hal-(CH₂)_mCOO(C₁-C₄-Alkyl), worin "Hal" Cl oder Br ist;
- (b) Umwandlung einer Verbindung der Formel (I), worin R³ -(CH₂)_mCOO(C₁-C₄-Alkyl) ist, worin m 1, 2 oder 3 ist, in eine Verbindung der Formel (I), worin R³ -(CH₂)_mCOOH oder -(CH₂)_mCONR⁵R⁶ ist, wobei m, R⁵ und R⁶ wie für Formel (I) definiert sind, durch Hydrolyse bzw. Umsetzen mit einem Amin der Formel R⁵R⁶NH, und
- (c) Umwandlung einer Verbindung der Formel (I) in ein pharmazeutisch annehmbares Säureadditionssalz durch Umsetzen mit einer nicht-toxischen Säure.

2. Verfahren nach Punkt 1 für X = -NR³ (Benzyl), worin R³ wie für Formel (I) definiert ist, -NR³(COOCH₂CCl₃), worin R³ C₁-C₄-Alkyl ist, oder eine Gruppe der Formel

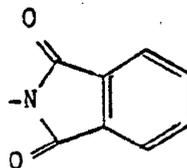


3. Verfahren nach Punkt 2 für X = -NR³ (Benzyl), wobei die Benzylgruppe durch Behandeln der Verbindung (IA) mit Wasserstoff abgespalten wird.

4. Verfahren nach Punkt 3, gekennzeichnet dadurch, daß es in Gegenwart eines Palladiumkatalysators unter sauren Bedingungen durchgeführt wird.

5. Verfahren nach Punkt 2, für $X = -NR^3(COOCH_2CCl_3)$, gekennzeichnet dadurch, daß die $-COOCH_2CCl_3$ -Gruppe durch Behandeln der Verbindung (IA) mit Zink in Ameisen- oder Essigsäure abgespalten wird.

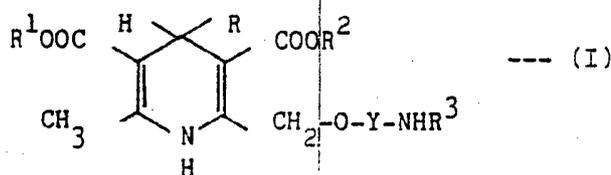
6. Verfahren nach Punkt 1 für $X =$



gekennzeichnet dadurch, daß die Phthaloylgruppe durch Behandeln der Verbindung (IA) entweder mit (a) einem primären Amin, (b) Hydrazinhydrat oder (c) Alkalimetallhydroxid und dann mit Salz- oder Schwefelsäure abgespalten wird.

7. Verfahren nach Punkt 6, gekennzeichnet dadurch, daß als primäres Amin Methylamin und als Alkalimetallhydroxid Kaliumhydroxid verwendet wird.

8. Verfahren zur Herstellung eines 1,4-Dihydropyridins der Formel



oder eines pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzes hiervon, worin Y $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-CH_2CH(CH_3)-$ oder $-CH_2C(CH_3)_2-$,