

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro

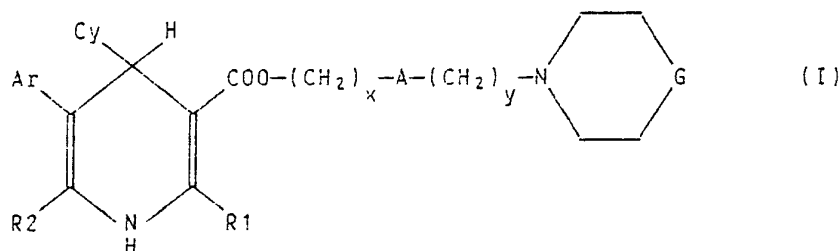


INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁴ : C07D 401/14, 413/14 A61K 31/445, 31/495</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 88/ 02750 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 21. April 1988 (21.04.88)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP87/00597 (22) Internationales Anmeldedatum: 13. Oktober 1987 (13.10.87) (31) Prioritätsaktenzeichen: 4111/86-0 4129/86-7 4112/86-1 (32) Prioritätsdaten: 15. Oktober 1986 (15.10.86) 15. Oktober 1986 (15.10.86) 15. Oktober 1986 (15.10.86) (33) Prioritätsland: CH (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH [DE/DE]; Postfach 6500, Byk-Gulden-Str. 2, D-7750 Konstanz (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : ULRICH, Wolf-Rüdiger [DE/DE]; Hebelstraße 3, D-7750 Konstanz (DE). (72) Erfinder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): AM-SCHLER, Hermann ; Hohenhewenstraße 19, D-7760 Radolfzell (DE). EISTETTER, Klaus ; Säntisblick 7, D-7750 Konstanz 19 (DE). ELTZE, Manfrid ; Schützenstraße 20,</p>	<p>D-7750 Konstanz (DE). FLOCKERZI, Dieter ; Ackerweg 26, D-7753 Allensbach (DE). KLEMM, Kurt ; Im Weinberg 2, D-7753 Allensbach (DE). KOLASSA, Norbert ; Lerchenweg 12, D-7750 Konstanz (DE). SANDERS, Karl ; Felchengang 23, D-7750 Konstanz (DE). SCHUDT, Christian ; Hoheneggstraße 112, D-7750 Konstanz (DE). (74) Gemeinsamer Vertreter: BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH; Postfach 6500, Byk-Gulden-Str. 2, D-7750 Konstanz (DE). (81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), AU, BE (europäisches Patent), CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), DK, FI, FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), HU, IT (europäisches Patent), JP, KR, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), NO, SE (europäisches Patent), US. Veröffentlicht Mit internationalem <i>Recherchenbericht</i>. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</p>	

(54) Title: 1,4-DIHYDROPYRIDINE

(54) Bezeichnung: 1,4-DIHYDROPYRIDINE



(57) Abstract

Compounds having formula (I), in which the substituents and symbols have the meanings described in the first claim, constitute compounds with interesting pharmacological properties.

(57) Zusammenfassung

Verbindungen der Formel (I), worin die Substituenten und Symbole die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, sind neue Verbindungen mit interessanten pharmakologischen Eigenschaften.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	FR	Frankreich	MR	Mauritanien
AU	Australien	GA	Gabun	MW	Malawi
BB	Barbados	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BE	Belgien	HU	Ungarn	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	IT	Italien	RO	Rumänien
BJ	Benin	JP	Japan	SD	Sudan
BR	Brasilien	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SN	Senegal
CG	Kongo	LI	Liechtenstein	SU	Soviet Union
CH	Schweiz	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CM	Kamerun	LU	Luxemburg	TG	Togo
DE	Deutschland, Bundesrepublik	MC	Monaco	US	Vereinigte Staaten von Amerika
DK	Dänemark	MG	Madagaskar		
FI	Finnland	ML	Mali		

1,4-DihydropyridineAnwendungsgebiet der Erfindung

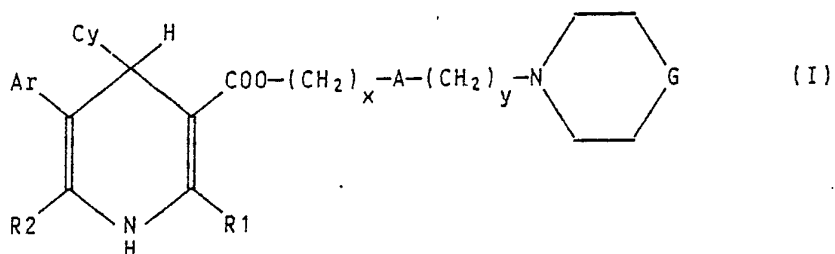
Die Erfindung betrifft neue 1,4-Dihydropyridine, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung und sie enthaltende Arzneimittel. Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden in der pharmazeutischen Industrie zur Herstellung von Arzneimitteln eingesetzt.

Bekannter technischer Hintergrund

Es ist bekannt, daß bestimmte, auf verschiedene Weise substituierte 1,4-Dihydropyridinderivate pharmakologisch nützliche Eigenschaften aufweisen. Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß die unten näher beschriebenen neuen Verbindungen besonders interessante pharmakologische Eigenschaften aufweisen, durch die sie sich von den Verbindungen des Standes der Technik in vorteilhafter Weise unterscheiden.

Beschreibung der Erfindung

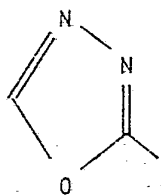
Gegenstand der Erfindung sind neue 1,4-Dihydropyridine der Formel I



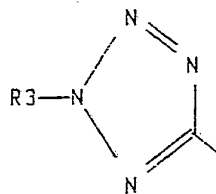
worin

R1 und R2 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, 1-6C-Alkyl oder 3-7C-Alkoxyalkyl bedeuten,

Ar einen Cyclus der Formel



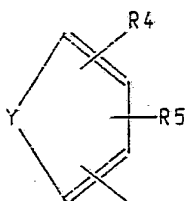
oder



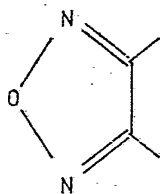
darstellt, worin

R3 1-6C-Alkyl bedeutet,

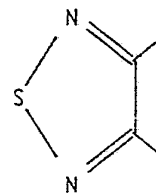
Cy einen Cyclus der Formel



darstellt, in dem Y Sauerstoff (O), Schwefel (S), Vinylen (-CH=CH-),
Azomethin (-CH=N-) oder eine Gruppe der Formel



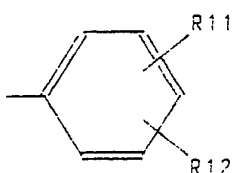
oder



bedeutet, worin

- R4 und R5 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkoxy-carbonyl, 2-5C-Acyl, Amino oder Mono- oder Di-1-4C-alkylamino bedeuten,
A CH₂ (Methylen), O (Sauerstoff), S (Schwefel) oder substituiertes Methylen der Formel C(R6)R7 bedeutet, worin
R6 Wasserstoff oder 1-6C-Alkyl und

- R7 1-6C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, Aryl oder Heteroaryl bedeutet,
 G C(R8)R9 oder N-R10 bedeutet, wobei
 R8 Aryl bedeutet,
 R9 Aryl bedeutet und
 R10 1-4C-Alkyl, Aryl, Aryl-1-4C-alkyl, Aryl-2-4C-alkenyl, Aryl-2-4C-alkinyl, Diaryl-1-4C-alkyl, Heteroaryl, Heteroaryl-1-4C-alkyl, Heteroaryl-aryl-1-4C-alkyl, Di-heteroaryl-1-4C-alkyl, Arylcarbonyl, Heteroarylcarbonyl, Arylsulfonyl oder Aryl-1-4C-alkylcarbonyl bedeutet, wobei
 Aryl für einen Ring der Formel



- steht, worin R11 und R12 gleich oder verschieden sind und die Bedeutung Wasserstoff (H), 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, Halogen, Hydroxy oder Trifluormethyl haben, und
 Heteroaryl für einen 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Gruppe Sauerstoff (O), Schwefel (S) oder Stickstoff (N) steht, der ungesättigt oder teilweise oder ganz gesättigt ist und der einen oder zwei Substituenten aus der Gruppe 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, Halogen, Trifluormethyl oder Cyan tragen kann,
 x eine ganze Zahl von 0 bis 4 bedeutet und
 y eine ganze Zahl von 0 bis 4 bedeutet, wobei x und/oder y nicht die Bedeutung 0 oder 1 haben, wenn A O (Sauerstoff) oder S (Schwefel) bedeutet,
 und die Salze dieser Verbindungen.

1-6C-Alkyl ist geradkettig oder verzweigt und bedeutet beispielsweise einen Hexyl-, Neopentyl-, Isopentyl-, Butyl-, i-Butyl-, sec.-Butyl-, t-Butyl-, Propyl-, Isopropyl- oder insbesondere Ethyl- oder Methylrest.

3-7C-Alkoxyalkyl steht beispielsweise für einen Ethoxyethyl-, Propoxyethyl-, Isopropoxyethyl-, Butoxyethyl-, Methoxypropyl-, 2-Methoxy-1-methylethyl-, 2-Ethoxy-1-methylethyl- oder insbesondere Methoxyethylrest.

Halogen im Sinne der Erfindung bedeutet Brom, Fluor und insbesondere Chlor.

1-4C-Alkyl ist geradkettig oder verzweigt und bedeutet beispielsweise einen Butyl-, i-Butyl-, sec.-Butyl-, t-Butyl-, Propyl-, Isopropyl-, Ethyl- oder insbesondere Methylrest.

1-4C-Alkoxy enthält neben dem Sauerstoffatom einen der vorstehend genannten 1-4C-Alkylreste. Bevorzugt sind der Methoxy- und der Ethoxyrest.

Ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy ist beispielsweise 1,1,2,2-Tetrafluorethoxy, Trifluormethoxy, 2,2,2-Trifluorethoxy oder insbesondere Difluormethoxy.

1-4C-Alkoxy-carbonyl enthält neben der Carbonylgruppe einen der vorstehend genannten 1-4C-Alkoxyreste. Bevorzugt sind der Methoxycarbonyl- und der Ethoxycarbonylrest.

2-5C-Acyl enthält neben der Carbonylgruppe einen der vorstehend genannten 1-4C-Alkylreste. Bevorzugt ist der Acetylrest.

Mono- oder Di-1-4C-alkylamino enthält neben dem Stickstoffatom einen oder zwei der vorstehend genannten 1-4C-Alkylreste. Bevorzugt ist Di-1-4C-alkylamino, und hier insbesondere Dimethyl-, Diethyl- oder Diisopropylamino.

Als beispielhafte Arylreste R₇ seien genannt die Reste: Phenyl, 4-Methoxyphenyl, 4-Chlorphenyl, 4-Methylphenyl, 4-Fluorphenyl, 2-Chlorphenyl, 2-Methoxyphenyl, 2-Methylphenyl und 3-Trifluormethylphenyl.

Als beispielhafte Heteroarylreste R₇ seien genannt die Reste: Furyl, insbesondere 2-Furyl, Thienyl, insbesondere 2-Thienyl, und Pyridyl, insbesondere 3-Pyridyl.

Als beispielhafte Arylreste R8 und R9 seien genannt die Reste: Phenyl, 4-Methoxyphenyl, 4-Chlorphenyl, 4-Methylphenyl, 4-Fluorphenyl, 3-Fluorphenyl, 3-Chlorphenyl, 2-Chlorphenyl, 3-Methoxyphenyl, 2-Methoxyphenyl, 2-Methylphenyl, 3-Chlor-4-methylphenyl, 3,4-Dichlorphenyl, 3,6-Dichlorphenyl, 3,4-Dimethylphenyl, 2-Trifluormethylphenyl und 3-Trifluormethylphenyl.

Als beispielhafte Arylreste R10 seien genannt die Reste: Phenyl, 4-Methoxyphenyl, 4-Chlorphenyl, 4-Methylphenyl, 4-Fluorphenyl, 3-Fluorphenyl, 3-Chlorphenyl, 2-Chlorphenyl, 3-Methoxyphenyl, 2-Methoxyphenyl, 2-Methylphenyl, 3-Chlor-4-methylphenyl, 3,4-Dichlorphenyl, 3,6-Dichlorphenyl, 3,4-Dimethylphenyl, 2-Trifluormethylphenyl und 3-Trifluormethylphenyl.

Aryl-1-4C-alkyl steht für 1-4C-Alkyl, das durch Aryl substituiert ist. Als beispielhafte Aryl-1-4C-alkylreste seien genannt die Reste: 4-Methylbenzyl, 4-Methoxybenzyl, 4-Chlorbenzyl, 1-Phenethyl, 2-Phenylethyl, 3-Chlorbenzyl, 2,5-Dimethylbenzyl, 4-Fluorbenzyl, 3-Methylbenzyl und insbesondere Benzyl.

Aryl-2-4C-alkenyl und Aryl-2-4C-alkinyl steht für Alkenyl- und Alkinylreste mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, die durch Aryl substituiert sind. Beispielsweise seien der 3-Phenyl-2-propenylrest und der 3-Phenyl-2-propinylrest genannt.

Diaryl-1-4C-alkyl ist 1-4C-Alkyl, das durch zwei Arylreste substituiert ist. Diaryl-1-4C-alkyl ist insbesondere Diphenylmethyl (Benzhydryl), oder substituiertes Benzhydryl, wie z.B. 4,4'-Difluorbenzhydryl, 4,4'-Dimethylbenzhydryl, 4,4'-Dimethoxybenzhydryl oder 4,4'-Dichlorbenzhydryl.

Als beispielhafte Heteroarylreste R10 seien genannt die Reste: Furyl, insbesondere 2-Furyl, Thienyl, insbesondere 2-Thienyl, Pyrimidyl, insbesondere 2-Pyrimidyl, 3-Cyan-2-pyridyl, Thiazolyl, insbesondere 2-Thiazolyl sowie Pyridyl, insbesondere 3-Pyridyl und vorzugsweise 2-Pyridyl.

Heteroaryl-1-4C-alkyl ist 1-4C-Alkyl, das durch Heteroaryl substituiert ist. Heteroaryl-1-4C-alkyl ist beispielsweise 2-(2-Pyridyl)-ethyl.

Heteroaryl-aryl-1-4C-alkyl ist 1-4C-Alkyl, das durch Heteroaryl und Aryl substituiert ist. Heteroaryl-aryl-1-4C-alkyl ist beispielsweise 2-Pyridylphenylmethyl.

Di-heteroaryl-1-4C-alkyl ist 1-4C-Alkyl, das durch zwei Heteroarylreste substituiert ist. Di-heteroaryl-1-4C-alkyl ist beispielsweise Di-pyrid-2-yl-methyl.

Arylcarbonyl steht für eine Carbonylgruppe, die durch Aryl substituiert ist. Als Arylcarbonylgruppen seien beispielsweise die 4-Chlorphenylcarbonyl, 2-Hydroxyphenylcarbonyl- (Salicyloyl-), die 4-Hydroxyphenylcarbonyl- und insbesondere die 4-Fluorphenylcarbonyl- und die Benzoylgruppe genannt.

Heteroarylcarbonyl steht für eine Carbonylgruppe, die durch Heteroaryl substituiert ist. Als beispielhafte Heteroarylcarbonylreste seien der Nicotinoyl- und der 2-Furoylrest genannt.

Arylsulfonyl steht für eine Sulfonylgruppe, die durch Aryl substituiert ist. Als beispielhafte Arylsulfonylreste seien der Phenylsulfonyl-, der 4-Chlorphenylsulfonyl- und der 4-Methoxyphenylsulfonylrest genannt.

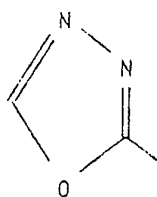
Als Aryl-1-4C-alkylcarbonylrest sei beispielsweise der 2-Phenylpropionylrest genannt. Als Aryl-2-4C-alkenylcarbonylrest sei beispielsweise der Cinnamoylrest genannt.

Als Salze kommen alle Salze mit Säuren in Betracht. Besonders erwähnt seien die pharmakologisch verträglichen Salze der in der pharmazeutischen Industrie üblicherweise verwendeten anorganischen und organischen Säuren. Pharmakologisch unverträgliche Salze, die beispielsweise bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen im industriellen Maßstab als Verfahrensprodukte zunächst anfallen können, werden durch dem Fachmann bekannte Verfahren in pharmakologisch verträgliche Salze übergeführt. Als solche eignen sich beispielsweise wasserlösliche und wasserunlösliche Säureadditionssalze, wie das Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, Phosphat, Nitrat, Sulfat, Acetat, Citrat, Gluconat, Benzoat, Hibenzat, Fendizoat, Butyrat, Sulfosalicylat, Maleat, Laurat, Malat, Fumarat, Succinat, Oxalat, Tartrat, Amsonat, Metembonat, Stearat, Tosilat, 2-Hydroxy-3-naphthoat, 3-Hydroxy-2-naphthoat oder Mesilat, aber auch Salze

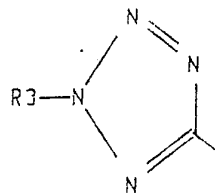
mit Bumetanid, Furosemid, Azosemid, Galosemid, Besunid, Piretanid, Etacrynsäure, Tienilinsäure oder 4-Chlor-sulfamoyl-benzoesäure.

Bevorzugter Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formel I, worin

- R1 Methyl bedeutet,
 R2 Methyl bedeutet,
 Ar einen Cyclus der Formel



oder

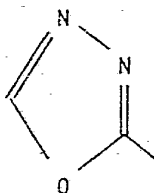


darstellt. worin

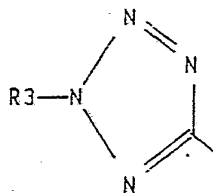
- R3 Methyl bedeutet,
 Cy 3-Nitrophenyl, 2-Chlorphenyl, 2,3-Dichlorphenyl, 2-Difluormethoxyphenyl oder Benzoxdiazolyl bedeutet,
 G C(R9)R9 oder N-R10 bedeutet, wobei
 R8 Phenyl bedeutet,
 R9 Phenyl bedeutet und
 R10 Phenyl, 2-Methoxyphenyl oder Benzhydryl bedeutet und
 die Gruppierung $-(CH_2)_x-A-(CH_2)_y-$ Ethylen oder Propylen bedeutet,
 und die Salze dieser Verbindungen.

Besonders bevorzugter Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formel I, worin

- R1 Methyl bedeutet,
 R2 Methyl bedeutet,
 Ar einen Cyclus der Formel



oder



darstellt, worin

R3 Methyl bedeutet,

Cy 3-Nitrophenyl bedeutet,

G C(R8)R9 oder N-R10 bedeutet, wobei

R8 Phenyl bedeutet,

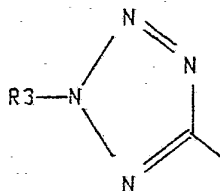
R9 Phenyl bedeutet und

R10 Phenyl, 2-Methoxyphenyl oder Benzhydryl bedeutet und

die Gruppierung $-(CH_2)_x-A-(CH_2)_y-$ Ethylen oder Propylen bedeutet,

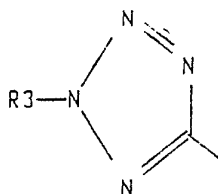
und die Salze dieser Verbindungen.

Eine Ausgestaltung der Erfindung (Ausgestaltung a) sind Verbindungen der Formel I, worin Ar ein Cyclus der Formel



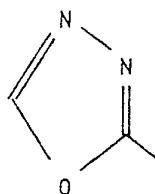
darstellt, G C(R8)R9 bedeutet und R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R11, R12, Cy, A, x und y die oben angegebenen Bedeutungen haben, und ihre Salze.

Eine weitere Ausgestaltung der Erfindung (Ausgestaltung b) sind Verbindungen der Formel I, worin Ar ein Cyclus der Formel



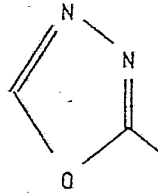
darstellt, G N-R10 bedeutet und R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R10, R11, R12, Cy, A, x und y die oben angegebenen Bedeutungen haben, und ihre Salze.

Eine weitere Ausgestaltung der Erfindung (Ausgestaltung c) sind Verbindungen der Formel I, worin Ar ein Cyclus der Formel



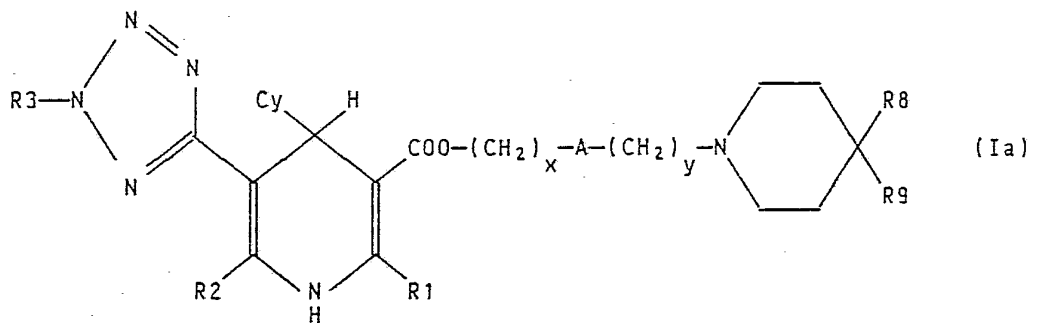
darstellt, G C(R8)R9 bedeutet und R1, R2, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R11, R12, Cy, A, x und y die oben angegebenen Bedeutungen haben, und ihre Salze.

Eine weitere Ausgestaltung der Erfindung (Ausgestaltung d) sind Verbindungen der Formel I, worin Ar ein Cyclus der Formel



darstellt, G N-R10 bedeutet und R1, R2, R4, R5, R6, R7, R10, R11, R12, Cy, A, x und y die oben angegebenen Bedeutungen haben, und ihre Salze.

Verbindungen der Ausgestaltung a können charakterisiert werden durch die allgemeine Formel Ia



worin R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R11, R12, Cy, A, x und y die oben angegebenen Bedeutungen haben.

Hervorzuhebende Verbindungen der Ausgestaltung a sind solche der Formel Ia, worin

- R1 Methyl oder Ethyl bedeutet,
- R2 Methyl oder Ethyl bedeutet,
- R3 Methyl oder Ethyl bedeutet,
- Cy Phenyl, 2-Nitrophenyl, 3-Nitrophenyl, 2-Cyanophenyl, 3-Cyanophenyl, 2-(1,1,2,2-Tetrafluorethoxy)-phenyl, 3-(1,1,2,2-Tetrafluorethoxy)-

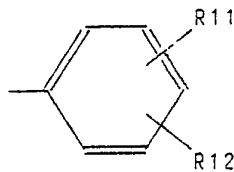
phenyl, 2-Difluormethoxyphenyl, 3-Difluormethoxyphenyl, 2-Chlorphenyl, 3-Chlorphenyl, 2,3-Dichlorphenyl, 2-Fluorphenyl, 3-Fluorphenyl, 2-Trifluormethylphenyl, 3-Trifluormethylphenyl oder Benzoxdiazoly1 bedeutet,

A CH₂ (Methylen) bedeutet,

R8 Aryl bedeutet und

R9 Aryl bedeutet, wobei

Aryl für einen Ring der Formel



steht, worin R11 und R12 gleich oder verschieden sind und die Bedeutung Wasserstoff (H), Methyl, Methoxy, Chlor, Fluor, Hydroxy oder Trifluormethyl haben,

x eine ganze Zahl von 0 bis 4 bedeutet und

y die Zahl 0 bedeutet,

und die Salze dieser Verbindungen.

Bevorzugte Verbindungen der Ausgestaltung a sind solche der Formel Ia, worin

R1 Methyl bedeutet,

R2 Methyl bedeutet,

R3 Methyl bedeutet,

Cy 3-Nitrophenyl, 2-Chlorphenyl, 2,3-Dichlorphenyl, 2-Trifluormethylphenyl, 2-Difluormethoxyphenyl oder Benzoxdiazoly1 bedeutet,

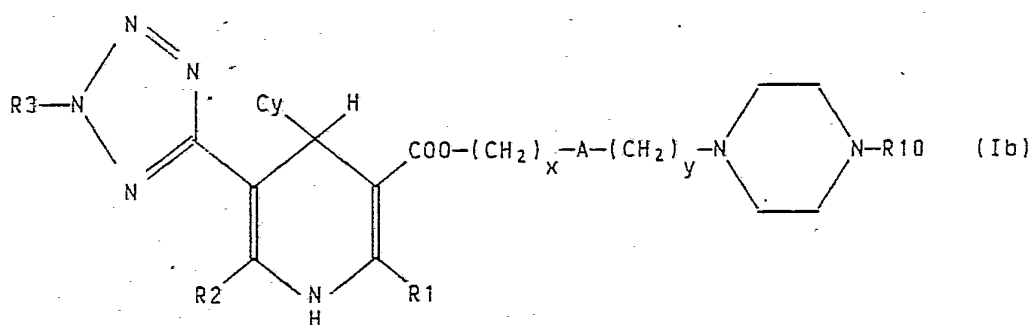
R8 Phenyl oder 4-Methoxyphenyl bedeutet,

R9 Phenyl oder 4-Methoxyphenyl bedeutet und

die Gruppierung $-(CH_2)_x-A-(CH_2)_y-$ Ethylen oder Propylen bedeutet,

und die Salze dieser Verbindungen.

Verbindungen der Ausgestaltung b können charakterisiert werden durch die allgemeine Formel Ib,



worin R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R10, R11, R12, Cy, A, x und y die oben angegebenen Bedeutungen haben.

Hervorzuhebende Verbindungen der Ausgestaltung b sind in einem ersten Aspekt solche der Formel Ib, worin

R1 Methyl oder Ethyl bedeutet,

R2 Methyl oder Ethyl bedeutet,

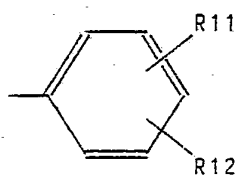
R3 Methyl oder Ethyl bedeutet,

Cy Phenyl, 2-Nitrophenyl, 3-Nitrophenyl, 2-Cyanophenyl, 3-Cyanophenyl, 2-(1,1,2,2-Tetrafluorethoxy)-phenyl, 3-(1,1,2,2-Tetrafluorethoxy)-phenyl, 2-Difluormethoxyphenyl, 3-Difluormethoxyphenyl, 2-Chlorphenyl, 3-Chlorphenyl, 2,3-Dichlorphenyl, 2-Fluorphenyl, 3-Fluorphenyl, 2-Trifluormethylphenyl, 3-Trifluormethylphenyl oder Benzox-diazolyl bedeutet,

A CH₂ (Methylen) bedeutet und

R10 Aryl, 2-Pyridyl oder 2-Pyrimidyl bedeutet, wobei

Aryl für einen Ring der Formel



steht, worin R11 und R12 gleich oder verschieden sind und die Bedeutung Wasserstoff (H), Methyl, Methoxy, Chlor, Fluor, Hydroxy oder Trifluormethyl haben,

x eine ganze Zahl von 0 bis 4 bedeutet und

y die Zahl 0 bedeutet,

und die Salze dieser Verbindungen.

Hervorzuhebende Verbindungen der Ausgestaltung b sind in einem weiteren Aspekt solche der Formel Ib, worin

R1 Methyl oder Ethyl bedeutet,

R2 Methyl oder Ethyl bedeutet,

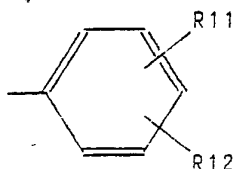
R3 Methyl oder Ethyl bedeutet,

Cy Phenyl, 2-Nitrophenyl, 3-Nitrophenyl, 2-Cyanophenyl, 3-Cyanophenyl, 2-(1,1,2,2-Tetrafluorethoxy)-phenyl, 3-(1,1,2,2-Tetrafluorethoxy)-phenyl, 2-Difluormethoxyphenyl, 3-Difluormethoxyphenyl, 2-Chlorphenyl, 3-Chlorphenyl, 2,3-Dichlorphenyl, 2-Fluorphenyl, 3-Fluorphenyl, 2-Trifluormethylphenyl, 3-Trifluormethylphenyl oder Benzoxadiazolyl bedeutet,

A CH₂ (Methylen) bedeutet und

R10 Diaryl-methyl bedeutet, wobei

Aryl für einen Ring der Formel



steht, worin R11 und R12 gleich oder verschieden sind und die Bedeutung Wasserstoff (H), Methyl, Methoxy, Chlor, Fluor, Hydroxy oder Trifluormethyl haben,

x eine ganze Zahl von 0 bis 4 bedeutet und

y die Zahl 0 bedeutet,

und die Salze dieser Verbindungen.

Bevorzugte Verbindungen der Ausgestaltung b sind in einem ersten Aspekt solche der Formel Ib, worin

R1 Methyl bedeutet,

R2 Methyl bedeutet,

R3 Methyl bedeutet,

Cy 3-Nitrophenyl, 2-Chlorphenyl, 2,3-Dichlorphenyl, 2-Trifluormethylphenyl, 2-Difluormethoxyphenyl oder Benzoxdiazolyl bedeutet,

R10 Phenyl, 2-Methoxyphenyl oder 2-Pyridyl bedeutet und

die Gruppierung $-(CH_2)_x-A-(CH_2)_y$ - Ethylen oder Propylen bedeutet,

und die Salze dieser Verbindungen.

Bevorzugte Verbindungen der Ausgestaltung b sind in einem weiteren Aspekt solche der Formel Ib, worin

R1 Methyl bedeutet,

R2 Methyl bedeutet,

R3 Methyl bedeutet,

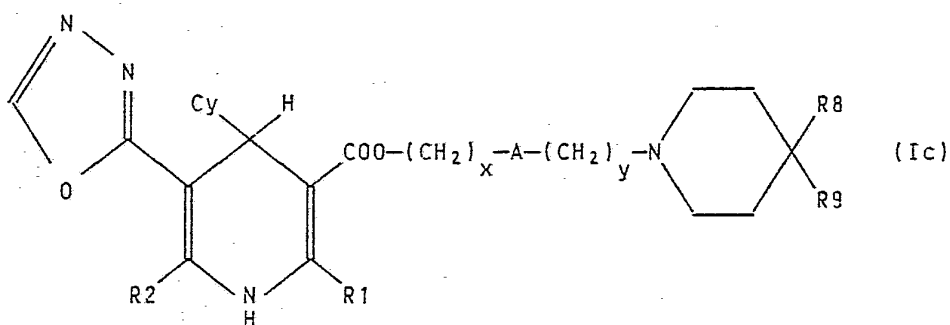
Cy 3-Nitrophenyl, 2-Chlorphenyl, 2,3-Dichlorphenyl, 2-Trifluormethylphenyl, 2-Difluormethoxyphenyl oder Benzoxdiazolyl bedeutet,

R10 Benzhydryl bedeutet und

die Gruppierung $-(CH_2)_x-A-(CH_2)_y$ - Ethylen oder Propylen bedeutet,

und die Salze dieser Verbindungen.

Die Verbindungen der Ausgestaltung c können charakterisiert werden durch die allgemeine Formel Ic,



worin R1, R2, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R11, R12, Cy, A, x und y die oben angegebenen Bedeutungen haben.

Hervorzuhebende Verbindungen der Ausgestaltung c sind solche der Formel Ic, worin

R1 Methyl oder Ethyl bedeutet,

R2 Methyl oder Ethyl bedeutet,

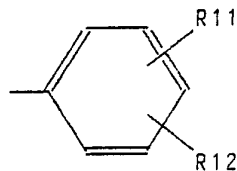
Cy Phenyl, 2-Nitrophenyl, 3-Nitrophenyl, 2-Cyanophenyl, 3-Cyanophenyl, 2-(1,1,2,2-Tetrafluorethoxy)-phenyl, 3-(1,1,2,2-Tetrafluorethoxy)-phenyl, 2-Difluormethoxyphenyl, 3-Difluormethoxyphenyl, 2-Chlorphenyl, 3-Chlorphenyl, 2,3-Dichlorphenyl, 2-Fluorphenyl, 3-Fluorphenyl, 2-Trifluormethylphenyl, 3-Trifluormethylphenyl oder Benzox-diazolyl bedeutet,

A CH₂ (Methylen) bedeutet,

R8 Aryl bedeutet und

R9 Aryl bedeutet, wobei

Aryl für einen Ring der Formel



steht, worin R11 und R12 gleich oder verschieden sind und die Bedeutung Wasserstoff (H), Methyl, Methoxy, Chlor, Fluor, Hydroxy oder Trifluormethyl haben,

x eine ganze Zahl von 0 bis 4 bedeutet und

y die Zahl 0 bedeutet,

und die Salze dieser Verbindungen.

Bevorzugte Verbindungen der Ausgestaltung c sind solche der Formel Ic, worin

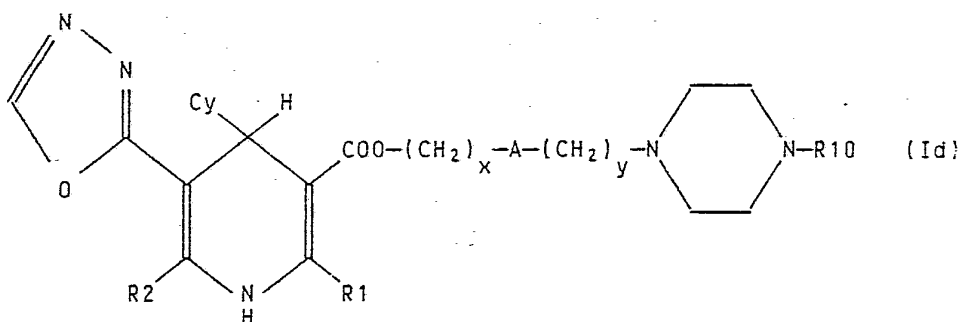
R1 Methyl bedeutet,

R2 Methyl bedeutet,

Cy 3-Nitrophenyl, 2-Chlorphenyl, 2,3-Dichlorphenyl, 2-Trifluormethyl-

phenyl, 2-Difluormethoxyphenyl oder Benzoxdiazolyl bedeutet,
 R8 Phenyl oder 4-Methoxyphenyl bedeutet,
 R9 Phenyl oder 4-Methoxyphenyl bedeutet und
 die Gruppierung $-(CH_2)_x-A-(CH_2)_y-$ Ethylen oder Propylen bedeutet,
 und die Salze dieser Verbindungen.

Verbindungen der Ausgestaltung d können charakterisiert werden durch die
 allgemeine Formel Id,



worin R1, R2, R4, R5, R6, R7, R10, R11, R12, Cy, A, x und y die oben ange-
 gebenen Bedeutungen haben.

Hervorzuhebende Verbindungen der Ausgestaltung d sind in einem ersten As-
 pekt solche der Formel Id, worin

R1 Methyl oder Ethyl bedeutet,

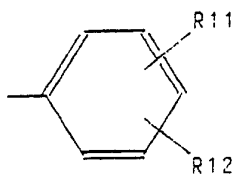
R2 Methyl oder Ethyl bedeutet,

Cy Phenyl, 2-Nitrophenyl, 3-Nitrophenyl, 2-Cyanophenyl, 3-Cyanophenyl,
 2-(1,1,2,2-Tetrafluorethoxy)-phenyl, 3-(1,1,2,2-Tetrafluorethoxy)-
 phenyl, 2-Difluormethoxyphenyl, 3-Difluormethoxyphenyl, 2-Chlor-
 phenyl, 3-Chlorphenyl, 2,3-Dichlorphenyl, 2-Fluorphenyl, 3-Fluor-
 phenyl, 2-Trifluormethylphenyl, 3-Trifluormethylphenyl oder Benzox-
 diazolyl bedeutet,

A CH_2 (Methylen) bedeutet und

R10 Aryl, 2-Pyridyl oder 2-Pyrimidyl bedeutet, wobei

Aryl für einen Ring der Formel



steht, worin R11 und R12 gleich oder verschieden sind und die Bedeutung Wasserstoff (H), Methyl, Methoxy, Chlor, Fluor, Hydroxy oder Trifluor-methyl haben,

x eine ganze Zahl von 0 bis 4 bedeutet und

y die Zahl 0 bedeutet,

und die Salze dieser Verbindungen.

Hervorzuhebende Verbindungen der Ausgestaltung d sind in einem weiteren Aspekt solche der Formel Id, worin

R1 Methyl oder Ethyl bedeutet,

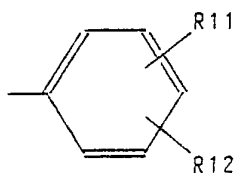
R2 Methyl oder Ethyl bedeutet,

Cy Phenyl, 2-Nitrophenyl, 3-Nitrophenyl, 2-Cyanophenyl, 3-Cyanophenyl, 2-(1,1,2,2-Tetrafluorethoxy)-phenyl, 3-(1,1,2,2-Tetrafluorethoxy)-phenyl, 2-Difluormethoxyphenyl, 3-Difluormethoxyphenyl, 2-Chlorphenyl, 3-Chlorphenyl, 2,3-Dichlorphenyl, 2-Fluorphenyl, 3-Fluorphenyl, 2-Trifluormethylphenyl, 3-Trifluormethylphenyl oder Benzox-diazolyl bedeutet,

A CH₂ (Methylen) bedeutet und

R10 Diaryl-methyl bedeutet, wobei

Aryl für einen Ring der Formel



steht, worin R11 und R12 gleich oder verschieden sind und die Bedeutung Wasserstoff (H), Methyl, Methoxy, Chlor, Fluor, Hydroxy oder Trifluor-

methyl haben,

x eine ganze Zahl von 0 bis 4 bedeutet und
y die Zahl 0 bedeutet,
und die Salze dieser Verbindungen.

Bevorzugte Verbindungen der Ausgestaltung d sind in einem ersten Aspekt solche der Formel Id, worin

R1 Methyl bedeutet,

R2 Methyl bedeutet,

Cy 3-Nitrophenyl, 2-Chlorphenyl, 2,3-Dichlorphenyl, 2-Trifluormethylphenyl, 2-Difluormethoxyphenyl oder Benzoxdiazolyl bedeutet,

R10 Phenyl, 2-Methoxyphenyl oder 2-Pyridyl bedeutet und
die Gruppierung $-(CH_2)_x-A-(CH_2)_y-$ Ethylen oder Propylen bedeutet,
und die Salze dieser Verbindungen.

Bevorzugte Verbindungen der Ausgestaltung d sind in einem weiteren Aspekt solche der Formel Id, worin

R1 Methyl bedeutet,

R2 Methyl bedeutet,

Cy 3-Nitrophenyl, 2-Chlorphenyl, 2,3-Dichlorphenyl, 2-Trifluormethylphenyl, 2-Difluormethoxyphenyl oder Benzoxdiazolyl bedeutet,

R10 Benzhydryl bedeutet und

die Gruppierung $-(CH_2)_x-A-(CH_2)_y-$ Ethylen oder Propylen bedeutet,
und die Salze dieser Verbindungen.

Als erfindungsgemäße Verbindungen seien beispielsweise genannt:

1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-5-(2-methyltetrazol-5-yl)-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-3-carbonsäure-[3-(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)propyl]ester

4-(2,3-Dichlorphenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-5-(2-methyltetrazol-5-yl)-pyridin-3-carbonsäure-[3-(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)propyl]ester

4-(2-Cyanphenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-5-(2-methyltetrazol-5-yl)pyridin-3-carbonsäure-[3-(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)propyl]ester

4-(3-Cyanphenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-5-(2-methyltetrazol-5-yl)pyridin-3-carbonsäure-[3-(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)propyl]ester

1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-5-(2-methyltetrazol-5-yl)-4-(2-trifluormethylphenyl)-pyridin-3-carbonsäure-[3-(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)propyl]ester

4-(2-Chlorphenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-5-(2-methyltetrazol-5-yl)pyri-

din-3-carbonsäure-[3-(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)propyl]ester
 4-(2,1,3-Benzoxdiazol-4-yl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-5-(2-methyltetrazol-5-yl)-pyridin-3-carbonsäure-[3-(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)propyl]ester
 1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-5-(2-methyltetrazol-5-yl)-4-(2-nitrophenyl)-pyridin-3-carbonsäure-[3-(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)propyl]ester
 4-(2-Difluormethoxyphenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-5-(2-methyltetrazol-5-yl)-pyridin-3-carbonsäure-[3-(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)propyl]ester
 1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-5-(2-methyltetrazol-5-yl)-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-3-carbonsäure-[2-(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)ethyl]ester
 4-(2,3-Dichlorphenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-5-(2-methyltetrazol-5-yl)-pyridin-3-carbonsäure-[2-(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)ethyl]ester
 4-(2-Cyanphenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-5-(2-methyltetrazol-5-yl)pyridin-3-carbonsäure-[2-(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)ethyl]ester
 4-(3-Cyanphenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-5-(2-methyltetrazol-5-yl)pyridin-3-carbonsäure-[2-(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)ethyl]ester
 1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-5-(2-methyltetrazol-5-yl)-4-(2-trifluormethylphenyl)-pyridin-3-carbonsäure-[2-(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)ethyl]ester
 4-(2-Chlorphenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-5-(2-methyltetrazol-5-yl)pyridin-3-carbonsäure-[2-(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)ethyl]ester
 4-(2,1,3-Benzoxdiazol-4-yl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-5-(2-methyltetrazol-5-yl)-pyridin-3-carbonsäure-[2-(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)ethyl]ester
 1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-5-(2-methyltetrazol-5-yl)-4-(2-nitrophenyl)-pyridin-3-carbonsäure-[2-(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)ethyl]ester
 4-(2-Difluormethoxyphenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-5-(2-methyltetrazol-5-yl)-pyridin-3-carbonsäure-[2-(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)ethyl]ester
 1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-5-(2-ethyltetrazol-5-yl)-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-3-carbonsäure-[3-(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)propyl]ester
 1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-5-(2-ethyltetrazol-5-yl)-4-(3-nitrophenyl)pyridin-3-carbonsäure-[2-(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)ethyl]ester
 1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-5-(2-methyltetrazol-5-yl)-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-3-carbonsäure-[2-[2-(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)ethoxy]ethyl]ester
 4-(2,3-Dichlorphenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-5-(2-methyltetrazol-5-yl)-pyridin-3-carbonsäure-[2-[2-(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)ethoxy]ethyl]ester
 1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-5-(2-ethyltetrazol-5-yl)-4-(3-nitrophenyl)pyridin-3-carbonsäure-[3-[4,4-di-(4-methoxyphenyl)-1-piperidinyl]-propyl]ester
 1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-5-(2-methyltetrazol-5-yl)-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-3-carbonsäure-[2-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]-ethyl]-ester,
 1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-5-(2-methyltetrazol-5-yl)-4-(3-nitrophenyl)pyri-

din-3-carbonsäure-[3-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]-propyl]-ester,
1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-5-(2-methyltetrazol-5-yl)-4-(3-nitrophenyl)pyri-
din-3-carbonsäure-[2-(4-phenyl-1-piperazinyl)-ethyl]-ester,
1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-5-(2-methyltetrazol-5-yl)-4-(3-nitrophenyl)pyri-
din-3-carbonsäure-[3-(4-phenyl-1-piperazinyl)-propyl]-ester,
1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-5-(2-methyltetrazol-5-yl)-4-(3-nitrophenyl)pyri-
din-3-carbonsäure-[2-[4-(2-pyridyl)-1-piperazinyl]-ethyl]-ester,
1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-5-(2-methyltetrazol-5-yl)-4-(3-nitrophenyl)pyri-
din-3-carbonsäure-[3-[4-(2-pyridyl)-1-piperazinyl]-propyl]-ester,
1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-5-(2-methyltetrazol-5-yl)-4-(3-nitrophenyl)pyri-
din-3-carbonsäure-[2-(4-benzhydryl-1-piperazinyl)-ethyl]-ester,
1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-5-(2-methyltetrazol-5-yl)-4-(3-nitrophenyl)pyri-
din-3-carbonsäure-[3-(4-benzhydryl-1-piperazinyl)-propyl]-ester
4-(2,3-Dichlorphenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-5-(2-methyltetrazol-5-yl)-
pyridin-3-carbonsäure-[2-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]ethyl]-ester,
4-(2,3-Dichlorphenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-5-(2-methyltetrazol-5-yl)-
pyridin-3-carbonsäure-[3-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]-propyl]-
ester,
4-(2,3-Dichlorphenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-5-(2-methyltetrazol-5-yl)-
pyridin-3-carbonsäure-[2-(4-phenyl-1-piperazinyl)-ethyl]-ester,
4-(2,3-Dichlorphenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-5-(2-methyltetrazol-5-yl)-
pyridin-3-carbonsäure-[3-(4-phenyl-1-piperazinyl)-propyl]-ester,
4-(2,3-Dichlorphenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-5-(2-methyltetrazol-5-yl)-
pyridin-3-carbonsäure-[2-[4-(2-pyridyl)-1-piperazinyl]-ethyl]ester,
4-(2,3-Dichlorphenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-5-(2-methyltetrazol-5-yl)-
pyridin-3-carbonsäure-[3-[4-(2-pyridyl)-1-piperazinyl]-propyl]ester,
4-(2,3-Dichlorphenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-5-(2-methyltetrazol-5-yl)-
pyridin-3-carbonsäure-[2-(4-benzhydryl-1-piperazinyl)-ethyl]ester,
4-(2,3-Dichlorphenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-5-(2-methyltetrazol-5-yl)-
pyridin-3-carbonsäure-[3-(4-benzhydryl-1-piperazinyl)-propyl]-ester
4-(2-Cyanphenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-5-(2-methyltetrazol-5-yl)pyri-
din-3-carbonsäure-[2-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]-ethyl]-ester,
4-(2-Cyanphenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-5-(2-methyltetrazol-5-yl)pyri-
din-3-carbonsäure-[3-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]-propyl]-ester,
4-(3-Cyanphenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-5-(2-methyltetrazol-5-yl)pyri-
din-3-carbonsäure-[2-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]-ethyl]-ester,
4-(3-Cyanphenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-5-(2-methyltetrazol-5-yl)pyri-
din-3-carbonsäure-[3-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]-propyl]-ester,

1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-5-(2-methyltetrazol-5-yl)-4-(2-trifluormethylphenyl)-pyridin-3-carbonsäure-{2-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]-ethyl}-ester,

1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-5-(2-methyltetrazol-5-yl)-4-(2-trifluormethylphenyl)-pyridin-3-carbonsäure-{3-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]-propyl}-ester,

4-(2-Chlorphenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-5-(2-methyltetrazol-5-yl)pyridin-3-carbonsäure-{2-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]-ethyl}-ester,

4-(2-Chlorphenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-5-(2-methyltetrazol-5-yl)pyridin-3-carbonsäure-{3-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]-propyl}-ester,

4-(2,1,3-Benzoxdiazol-4-yl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-5-(2-methyltetrazol-5-yl)-pyridin-3-carbonsäure-{2-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]-ethyl}-ester,

4-(2,1,3-Benzoxdiazol-4-yl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-5-(2-methyltetrazol-5-yl)-pyridin-3-carbonsäure-{3-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]-propyl}-ester,

1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-5-(2-methyltetrazol-5-yl)-4-(2-nitrophenyl)-pyridin-3-carbonsäure-{2-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]-ethyl}-ester,

1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-5-(2-methyltetrazol-5-yl)-4-(2-nitrophenyl)pyridin-3-carbonsäure-{3-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]-propyl}-ester,

4-(2-Difluormethoxyphenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-5-(2-methyltetrazol-5-yl)-pyridin-3-carbonsäure-{2-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]-ethyl}-ester,

4-(2-Difluormethoxyphenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-5-(2-methyltetrazol-5-yl)-pyridin-3-carbonsäure-{3-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]-propyl}-ester,

1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-5-(2-ethyltetrazol-5-yl)-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-3-carbonsäure-{2-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]-ethyl}-ester,

1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-5-(2-ethyltetrazol-5-yl)-4-(3-nitrophenyl)pyridin-3-carbonsäure-{3-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]-propyl}-ester,

1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-5-(2-methyltetrazol-5-yl)-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-3-carbonsäure-[2-{2-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]ethoxy}ethyl]-ester

4-(2,3-Dichlorphenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-5-(2-methyltetrazol-5-yl)-pyridin-3-carbonsäure-[2-{2-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]ethoxy}ethyl]ester

1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-5-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-pyridin-3-carbonsäure-[3-(4,4-Diphenyl-1-piperidinyl)propyl]ester

4-(2,3-Dichlorphenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-5-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-pyridin-3-carbonsäure-[3-(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)propyl]ester

4-(2-Cyanphenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-5-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-3-carbonsäure-[3-(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)propyl]ester

4-(3-Cyanphenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-5-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-3-carbonsäure-[3-(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)propyl]ester

1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-5-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-4-(2-trifluormethylphenyl)-pyridin-3-carbonsäure-[3-(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)propyl]ester

4-(2-Chlorphenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-5-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-3-carbonsäure-[3-(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)propyl]ester

4-(2,1,3-Benzoxdiazol-4-yl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-5-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-pyridin-3-carbonsäure-[3-(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)propyl]ester

1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-5-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-pyridin-3-carbonsäure-[3-(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)propyl]ester

4-(2-Difluormethoxyphenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-5-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-pyridin-3-carbonsäure-[3-(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)propyl]ester

1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-5-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-pyridin-3-carbonsäure-[2-(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)ethyl]ester

4-(2,3-Dichlorphenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-5-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-3-carbonsäure-[2-(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)ethyl]ester

4-(2-Cyanphenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-5-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-3-carbonsäure-[2-(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)ethyl]ester

4-(3-Cyanphenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-5-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-3-carbonsäure-[2-(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)ethyl]ester

1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-5-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-4-(2-trifluormethylphenyl)-pyridin-3-carbonsäure-[2-(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)ethyl]ester

4-(2-Chlorphenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-5-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-3-carbonsäure-[2-(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)ethyl]ester

4-(2,1,3-Benzoxdiazol-4-yl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-5-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-pyridin-3-carbonsäure-[2-(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)ethyl]ester

1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-5-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-pyridin-3-carbonsäure-[2-(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)ethyl]ester

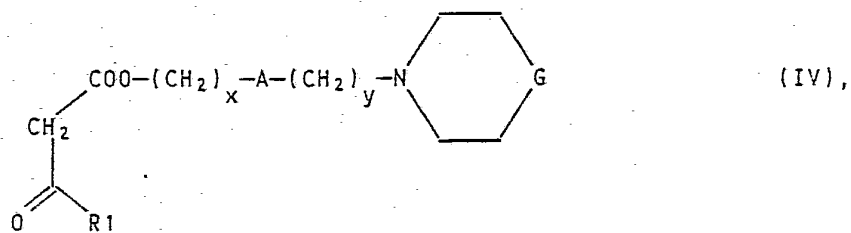
4-(2-Difluormethoxyphenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-5-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-pyridin-3-carbonsäure-[2-(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)ethyl]ester

1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-5-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-pyridin-3-carbonsäure-[2-[2-(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)ethoxy]ethyl]ester

4-(2,3-Dichlorphenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-5-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-pyridin-3-carbonsäure-[2-[2-(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)ethoxy]ethyl]ester

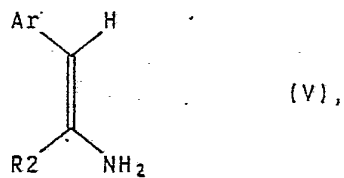
1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-5-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-pyridin-3-carbonsäure-{2-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]-ethyl}-ester,
1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-5-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-pyridin-3-carbonsäure-{3-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]-propyl}-ester,
1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-5-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-pyridin-3-carbonsäure-[2-(4-phenyl-1-piperazinyl)-ethyl]-ester,
1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-5-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-pyridin-3-carbonsäure-[3-(4-phenyl-1-piperazinyl)-propyl]-ester,
1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-5-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-pyridin-3-carbonsäure-{2-[4-(2-pyridyl)-1-piperazinyl]-ethyl}-ester,
1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-5-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-pyridin-3-carbonsäure-{3-[4-(2-pyridyl)-1-piperazinyl]-propyl}-ester,
1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-5-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-pyridin-3-carbonsäure-[2-(4-benzhydryl-1-piperazinyl)-ethyl]-ester,
1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-5-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-pyridin-3-carbonsäure-[3-(4-benzhydryl-1-piperazinyl)-propyl]-ester
4-(2,3-Dichlorphenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-5-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-pyridin-3-carbonsäure-{2-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]-ethyl}-ester,
4-(2,3-Dichlorphenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-5-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-pyridin-3-carbonsäure-{3-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]-propyl}-ester,
4-(2,3-Dichlorphenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-5-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-pyridin-3-carbonsäure-[2-(4-phenyl-1-piperazinyl)-ethyl]-ester,
4-(2,3-Dichlorphenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-5-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-pyridin-3-carbonsäure-[3-(4-phenyl-1-piperazinyl)-propyl]-ester,
4-(2,3-Dichlorphenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-5-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-pyridin-3-carbonsäure-{2-[4-(2-pyridyl)-1-piperazinyl]-ethyl}ester,
4-(2,3-Dichlorphenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-5-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-pyridin-3-carbonsäure-{3-[4-(2-pyridyl)-1-piperazinyl]-propyl}ester,
4-(2,3-Dichlorphenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-5-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-pyridin-3-carbonsäure-[2-(4-benzhydryl-1-piperazinyl)-ethyl]ester,
4-(2,3-Dichlorphenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-5-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-pyridin-3-carbonsäure-[3-(4-benzhydryl-1-piperazinyl)-propyl]-ester
4-(2-Cyanphenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-5-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-pyridin-3-carbonsäure-{2-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]-ethyl}-ester,
4-(2-Cyanphenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-5-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-pyridin-3-carbonsäure-{3-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]-propyl}-ester,
4-(2-Cyanphenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-5-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-pyri-

din-3-carbonsäure-{2-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]-ethyl}-ester,
4-(3-Cyanphenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-5-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-pyri-
din-3-carbonsäure-{3-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]-propyl}-ester,
1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-5-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-4-(2-trifluormethylphe-
nyl)-pyridin-3-carbonsäure-{2-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]-ethyl}-
ester,
1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-5-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-4-(2-trifluormethylphe-
nyl)-pyridin-3-carbonsäure-{3-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]-propyl}-
ester,
4-(2-Chlorphenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-5-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyri-
din-3-carbonsäure-{2-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]-ethyl}-ester,
4-(2-Chlorphenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-5-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyri-
din-3-carbonsäure-{3-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]-propyl}-ester,
4-(2,1,3-Benzoxdiazol-4-yl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-5-(1,3,4-oxadiazol-
2-yl)-pyridin-3-carbonsäure-{2-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]-ethyl}-
ester,
4-(2,1,3-Benzoxdiazol-4-yl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-5-(1,3,4-oxadiazol-
2-yl)-pyridin-3-carbonsäure-{3-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]-pro-
pyl}-ester,
1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-5-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-pyri-
din-3-carbonsäure-{2-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]-ethyl}-ester,
1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-5-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-pyri-
din-3-carbonsäure-{3-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]-propyl}-ester,
4-(2-Difluormethoxyphenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-5-(1,3,4-oxadiazol-2-
yl)-pyridin-3-carbonsäure-{2-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]-ethyl}-
ester,
4-(2-Difluormethoxyphenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-5-(1,3,4-oxadiazol-2-
yl)-pyridin-3-carbonsäure-{3-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]-propyl}-
ester,
1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-5-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-pyri-
din-3-carbonsäure-[2-{2-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]ethoxy}ethyl]-
ester,
4-(2,3-Dichlorphenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-5-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-
pyridin-3-carbonsäure-[2-{2-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]ethoxy}-
ethyl]ester
und die Salze dieser Verbindungen.

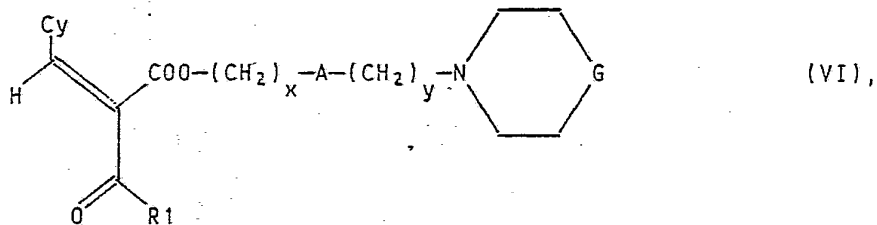


oder

c) Enamine der Formel V

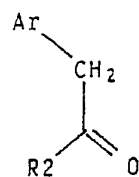


mit Benzylidencarbonsäurederivaten der Formel VI



oder

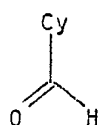
d) Ketoverbindungen der Formel VII



(VII),

mit Ammoniak und Benzylidencarbonsäurederivaten der Formel VI, oder

e) Aldehyde der Formel VIII

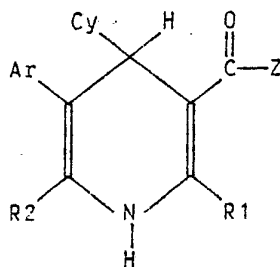


(VIII),

mit Enaminen der Formel V und β -Ketocarbonsäurederivaten der Formel IV, oder

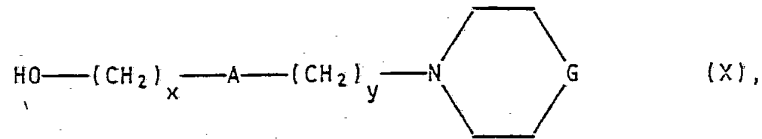
f) Aldehyde der Formel VIII mit Enaminderivaten der Formel III und Ketoverbindungen der Formel VII, oder

g) 1,4-Dihydropyridine der Formel IX



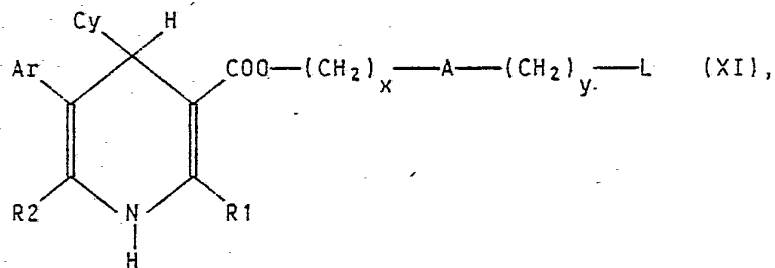
(IX),

mit Aminderivaten der Formel X



oder

h) 1,4-Dihydropyridinderivate der Formel XI



mit Aminen der Formel XII



als solche(n) oder in Form ihrer Salze umgesetzt und gewünschtenfalls anschließend erhaltene Salze in die freien Basen oder erhaltene Basen in die Salze überführt, wobei R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10, R11, R12, Ar, Cy, A, G, x und y die oben angegebenen Bedeutungen haben, Z gemeinsam mit der Carbonylgruppe, woran es gebunden ist, eine Carboxylgruppe oder ein reaktives Carbonsäurederivat (z. B. ein Carbonsäurehalogenid) und L eine Fluchtgruppe darstellt.

Ausgestaltungen des Verfahrens sind solche, bei denen in den Formeln II bis XII die Substituenten bzw. Symbole R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10, R11, R12, Ar, Cy, A, G, x und y die in den Unter- und Nebenansprüchen

angegebenen Bedeutungen haben, Z gemeinsam mit der Carbonylgruppe, woran es gebunden ist, eine Carboxylgruppe oder ein reaktives Carbonsäurederivat und L eine Fluchtgruppe darstellt.

Das Verfahren gemäß den Varianten a bis f wird in geeigneten, vorzugsweise inerten organischen Lösungsmitteln durchgeführt. Beispielsweise seien genannt Alkohole, wie Ethanol, Methanol, Isopropanol oder insbesondere t-Butanol, Kohlenwasserstoffe, wie Toluol oder Xylol, Ether, wie Dioxan, Diethylether, Tetrahydrofuran, Glykolmonoethylether, Glykoldimethylether oder sonstige, beispielsweise polare Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Acetonitril oder Hexamethylphosphorsäuretriamid, oder chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Chloroform oder Tetrachlorethylen.

Die Reaktionstemperaturen können - je nach Reaktivität der Edukte - in einem weiten Bereich variieren. Im allgemeinen wird die Umsetzung bei Temperaturen zwischen 20°C und 150°C, vorzugsweise zwischen 20°C und 100°C, insbesondere bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels durchgeführt.

Das Verfahren kann bei Normaldruck oder bei erhöhtem Druck durchgeführt werden, wobei das Arbeiten bei Normaldruck die Regel ist und erhöhter Druck insbesondere bei Umsetzungen mit Ammoniak zur Anwendung kommen kann.

Bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens gemäß Varianten a bis f werden die an der Reaktion beteiligten Stoffe in der Regel jeweils in molaren Mengen eingesetzt, wobei jedoch - je nach Reaktionsbedingung - gewünschtenfalls auch ein Überschuß (beispielsweise an Ammoniak bei den Varianten b und d) eingesetzt werden kann.

Bei der Durchführung des Verfahrens gemäß Variante g kommen ähnliche Reaktionsbedingungen wie bei den Varianten a bis f zur Anwendung, jedoch sind - je nach Art des Substituenten Z - gegebenenfalls zusätzliche Maßnahmen erforderlich. Stellt Z beispielsweise eine Hydroxylgruppe dar, so ist die Reaktion bevorzugt in Gegenwart eines wasserabspaltenden oder wasserbindenden Kondensationsmittels (wie z.B. Dicyclohexylcarbodiimid) durchzuführen. Stellt Z ein Halogenatom (z.B. ein

Chloratom) dar, so ist die Reaktion gewünschtenfalls in Gegenwart einer Base (z. B. eines tertiären organischenamins, wie Triethylamin, oder eines anorganischen Carbonates, wie Natriumcarbonat) durchzuführen.

Bei der Durchführung des Verfahrens gemäß Variante h kommen ähnliche Reaktionsbedingungen wie bei den Varianten a bis f zur Anwendung. Die Umsetzung erfolgt in einer Weise, wie sie für die Herstellung von sekundären bzw. tertiären Aminen bekannt ist. Je nach Art der Fluchtgruppe L, die vorzugsweise ein Halogenatom, insbesondere ein Chlor- oder Bromatom ist, kann die Reaktion gewünschtenfalls in Gegenwart einer Base (z.B. eines anorganischen Carbonates, wie Kaliumcarbonat) oder unter Einsetzung eines Überschusses von Amin XII durchgeführt werden.

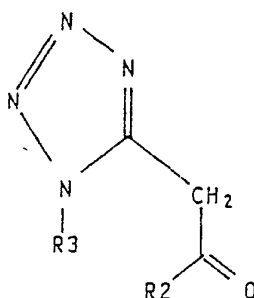
Die Isolierung und Reinigung der erfindungsgemäßen Substanzen erfolgt in an sich bekannter Weise z. B. derart, daß man das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und den erhaltenen Rückstand aus einem geeigneten Lösungsmittel umkristallisiert oder einer der üblichen Reinigungsmethoden, wie beispielsweise der Säulenchromatographie an geeignetem Trägermaterial, unterwirft.

Säureadditionssalze erhält man durch Auflösen der freien Base in einem geeigneten Lösungsmittel, z.B. in einem chlorierten Kohlenwasserstoff, wie Methylenchlorid oder Chloroform, oder einem niedermolekularen aliphatischen Alkohol (Ethanol, Isopropanol), das die gewünschte Säure enthält, oder dem die gewünschte Säure anschließend zugegeben wird.

Die Salze werden durch Filtrieren, Umfällen, Ausfällen mit einem Nichtlösungsmittel für das Anlagerungssalz oder durch Verdampfen des Lösungsmittels gewonnen.

Erhaltene Salze können durch Alkalisierung, z.B. mit wäßriger Ammoniaklösung, in die freien Basen umgewandelt werden, welche wiederum in Säureadditionssalze übergeführt werden können. Auf diese Weise lassen sich pharmakologisch nicht verträgliche Säureadditionssalze in pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze umwandeln.

Die Ausgangsverbindungen sind teilweise literaturbekannt oder können in Analogie zu literaturbekannten Methoden hergestellt werden. Die Ketoverbindungen VII, in denen Ar einen 2-Älyltetrazol-5-ylrest darstellt, sind in Analogie zu T. Isida et al., J. Org. Chem. 36, 3807 (1971) durch Umlagerung aus XIII erhältlich.



(XIII)

XIII ist aus entsprechend substituierten 5-R₂-Isoxazolen durch Alkylierung z. B. mit Di-R₃-sulfaten und anschließende Umsetzung mit Alkaliäzid in Analogie zu R. B. Woodward et al., Tetrahedron Suppl. 7, 415 (1966) zugänglich. - Die Ketoverbindungen VII, in denen Ar einen 1,3,4-Oxadiazol-2-ylrest darstellt, sind in den Monatsheften Chem. 113, 781 (1982) beschrieben. - Die Akenone II können beispielsweise durch Kondensation von VII mit VIII in Analogie zu G. Jones ["The Knoevenagel Condensation" in Org. Reactions, Vol. XV, 204f (1967)] oder - sofern Ar einen 2-Älyltetrazol-5-ylrest darstellt - von XIII mit VIII und anschließende Umlagerung gemäß T. Isida et al. J. Org. Chem. 36, 3807 (1971) hergestellt werden. Die Enamin-derivate III und die Benzylidencarbonsäurederivate VI sind teilweise aus der EP-A-0 176 956 bekannt oder analog erhältlich. Die Enamine V sind beispielsweise analog A.C. Cope [J. Amer. Chem. Soc. 67, 1017 (1945)] erhältlich. β -Ketocarbonsäurederivate IV können gemäß D. Borrmann ["Umsetzung von Diketen mit Alkoholen, Phenolen und Mercaptanen" in Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Vol. VII/4, 230ff (1968)] oder Y. Oikawa et al. [J. Org. Chem. 43, 2087 (1978)] hergestellt werden. Die Verbindungen IX sind aus entsprechenden Ausgangsverbindungen analog Verfahrensvariante a bis f zugänglich. Verbindungen X sind durch Umsetzung entsprechender Piperidine bzw. Piperazine mit omega-Halogenalkanolen erhältlich. Die Dihydropyridinderivate XI erhält man durch Umsetzung von Enaminen der Formel V

mit z.B. entsprechend substituierten omega-Halogen-2-acyl-acrylsäureestern, die ihrerseits wiederum aus Aldehyden der Formel VIII und geeigneten beta-Keto-omega-halogencarbonsäureestern zugänglich sind.

Die vorstehenden Herstellungsverfahren sind lediglich zur Verdeutlichung angegeben, und die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I ist nicht auf diese Verfahren beschränkt. Vielmehr ist auch jede Modifikation dieser Verfahren in gleicher Weise für die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen anwendbar.

Die folgenden Herstellungsbeispiele sollen die Erfindung näher erläutern, ohne sie einzuschränken. Fp. bedeutet Schmelzpunkt, h steht für Stunden, Kp. steht für Siedepunkt, Zers. bedeutet Zersetzung.

BeispieleEndprodukte

1. 1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-5-(2-methyl-tetrazol-5-yl)-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-3-carbonsäure-[3-(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)propyl]-ester-hemifumarat

2,7 g 2-(2-Methyltetrazol-5-yl)-1-(3-nitrophenyl)-1-buten-3-on und 3,8 g 3-Aminocrotonsäure-[3-(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)propyl]ester werden in 50 ml tert. Butanol gelöst. Das Gemisch wird 26 Stunden unter einer Stickstoffatmosphäre zum Sieden erhitzt. Danach wird im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand über eine Kieselgelsäule mit Chloroform/Ethanol 95:5 als Laufmittel chromatographiert. Die reinen Produktfraktionen werden vereinigt und im Vakuum eingengt. Der nach Trocknen in Hochvakuum zurückbleibende erstarrte Schaum (4,4 g) wird in 20 ml Methanol gelöst, 0,4 g Fumarsäure zugegeben und das Gemisch solange erwärmt, bis eine klare Lösung entstanden ist. Es wird filtriert, wieder eingengt und der Rückstand mit Ether/Ethanol angerieben, abgesaugt, mit Ether gewaschen und getrocknet. Man erhält 3,9 g der Titelverbindung vom Fp. 180-82^o C (Zers.)

2. 1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-5-(2-methyl-tetrazol-5-yl)-4-(3-nitrophenyl)pyridin-3-carbonsäure-[2-(4-phenyl-1-piperazinyl)ethyl]ester-hemifumarat

1,6 g 2-(2-Methyltetrazol-5-yl)-1-(3-nitrophenyl)-1-buten-3-on und 1,9 g 3-Aminocrotonsäure-[2-(4-phenyl-1-piperazinyl)ethyl]ester in 30 ml 2-Propanol werden unter einer Stickstoffatmosphäre 20 Stunden zum Sieden erhitzt. Das nach Einengen des Reaktionsgemisches verbleibende Öl wird über eine Kieselgelsäule mit Chloroform/Methanol 9:1 als Laufmittel chromatographiert. Die reinen Produktfraktionen werden zur Trockne eingedampft, das zurückbleibende Öl (3,2 g) in 20 ml Methanol gelöst und 0,34 g Fumarsäure unter Erwärmen zugegeben. Noch in

der Wärme beginnt die Titelverbindung auszukristallisieren. Nach Stehen über Nacht wird abesaugt, mit Methanol gewaschen und nochmals aus ca. 35 ml Ethanol umkristallisiert. Nach Absaugen, Waschen mit Ethanol und Trocknen im Vakuum erhält man 2,5 g der Titelverbindung vom Fp. 162-164⁰C.

3. 1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-5-(2-methyltetrazol-5-yl)-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-3-carbonsäure-[3-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]propyl]-ester-hemifumarat

Analog Beispiel 2 werden aus 2,7 g 2-(2-Methyltetrazol-5-yl)-1-(3-nitrophenyl)-1-buten-3-on und 3,3 g 3-Aminocrotonsäure-[3-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]propyl]ester 3,5 g der freien Base erhalten und in 30 ml Methanol mit 0,35 g Fumarsäure in das Hemifumarat überführt. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Ethanol/2-Propanol erhält man 2,7 g der Titelverbindung vom Fp. 168,5-170,5⁰C (Zers.).

4. 1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-5-(2-methyltetrazol-5-yl)-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-3-carbonsäure-[3-(4-benzhydryl-1-piperazinyl)propyl]ester-fumarat

Analog Beispiel 2 werden aus 2,43 g 2-(2-Methyltetrazol-5-yl)-1-(3-nitrophenyl)-1-buten-3-on und 3,5 g 3-Aminocrotonsäure-[3-(4-benzhydryl-1-piperazinyl)propyl]ester 3,2 g der freien Base erhalten und mit 0,6 g Fumarsäure in das Fumarat überführt. Die methanolische Lösung wird zur Trockene eingedampft und der Rückstand aus Ether/Ethylacetat kristallisiert. Man erhält 2,4 g der Titelverbindung vom Fp. 135-140⁰C.

5. 1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-5-(2-methyltetrazol-5-yl)-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-3-carbonsäure-[2-(4-benzhydryl-1-piperazinyl)ethyl]ester-fumarat

Analog Beispiel 2 werden aus 4,1 g 2-(2-Methyltetrazol-5-yl)-1-(3-nitrophenyl)-1-buten-3-on und 5,7 g 3-Aminocrotonsäure-[2-(4-benzhydryl-1-piperazinyl)ethyl]ester 3,95 g der freien Base erhalten und mit 0,7 g Fumarsäure in das Fumarat überführt. Die methanolische Lösung wird zur Trockene eingedampft und der Rückstand aus Ethylacetat

kristallisiert. Man erhält 2,9 g der Titelverbindung vom Fp. 143-146^oC.

6. 1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-5-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-pyridin-3-carbonsäure-{3-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]propyl}-ester

1,4 g 2-Acetyl-1,3,4-oxadiazol, 1,7 g 3-Nitrobenzaldehyd und 3,7 g 3-Aminocrotonsäure-{3-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]propyl}ester werden in 60 ml tert. Butanol gelöst und das Gemisch 22 Stunden unter einer Stickstoffatmosphäre zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen wird mit Ether versetzt und angerieben. Das auskristallisierte Produkt wird abgesaugt und noch zweimal aus Ethylacetat bzw. Ethylacetat/Ethanol umkristallisiert. Man erhält 2,5 g der Titelverbindung vom Fp. 187-189^oC.

7. 1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-5-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-pyridin-3-carbonsäure-[2-(4-phenyl-1-piperazinyl)ethyl]ester

1,9 g 2-Acetyl-1,3,4-oxadiazol, 2,3 g 3-Nitrobenzaldehyd und 4,35 g 3-Aminocrotonsäure-[2-(4-phenyl-1-piperazinyl)ethyl]ester werden in 100 ml 2-Propanol gelöst und das Gemisch 22 Stunden unter einer Stickstoffatmosphäre zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen wird die Lösung im Vakuum etwa zur Hälfte eingengt und dann 2 Tage bei Raumtemperatur stehengelassen. Das auskristallisierte Produkt wird abgesaugt und noch einmal aus 2-Propanol umkristallisiert. Man erhält 4,5 g der Titelverbindung vom Fp. 158-160^oC.

AusgangsverbindungenA. 2-(2-Methyltetrazol-5-yl)-1-(3-nitrophenyl)-1-buten-3-on

8 g 2-(1-Methyltetrazol-5-yl)-1-(3-nitrophenyl)-1-buten-3-on werden in einem Glasautoklaven in 120 ml Methyljodid 96 Stunden auf 150 °C erhitzt. Nach Abkühlen wird das überschüssige Methyljodid abdestilliert und der Rückstand mit Ethylacetat versetzt; dabei kristallisiert die Titelverbindung aus. Es wird abgesaugt, mit Ethylacetat gewaschen und getrocknet. Man erhält 4,6 g vom Fp. 166-72 °C.

B. 2-(1-Methyltetrazol-5-yl)-1-(3-nitrophenyl)-1-buten-3-on

27 g 3-Nitrobenzaldehyd und 25 g 5-Acetyl-1-methyltetrazol werden in 250 ml Dichlorethan gelöst. In die Lösung wird bei 0 °C trockener Chlorwasserstoff bis zur Sättigung eingeleitet. Das Reaktionsgefäß wird fest verschlossen und dann 4 Tage bei Raumtemperatur stehen gelassen. Das Reaktionswasser wird im Scheidetrichter abgetrennt und zur Trockne eingeengt, der Rückstand wird in 500 ml Methylenchlorid gelöst, die Lösung mit 250 ml 0,1 N Natronlauge und mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und wieder eingeengt. Der halbkristalline Rückstand wird mit 80 ml Ethylacetat versetzt und die Mischung zum Sieden erhitzt. Nach langsamem Abkühlen und 12-stündigem Stehen bei 5 °C wird das kristalline Produkt abgesaugt, mit kaltem Ethylacetat gewaschen und getrocknet. Man erhält 23,1 g der Titelverbindung vom Fp. 144-146 °C.

C. 5-Acetyl-1-methyltetrazol

78 g 5-Methyl-isoxazol werden in 180 ml absolutem Toluol gelöst und dann 103 ml Dimethylsulfat unter kräftigem Rühren bei 70-80 °C zuge- tropft. Danach wird 1 Stunde unter Rückfluß zum Sieden erhitzt und über Nacht stengelassen. Das Überstehende Toluol wird vom entstan- denen Öl abdekantiert, das Öl noch zweimal mit Ether verrührt und je-

weils abdekantiert und dann im Vakuum getrocknet. Das ölige Produkt wird in 300 ml Ethanol gelöst. 60,9 g Natriumazid werden portionsweise unter kräftigem Rühren zugegeben, wobei durch externe Kühlung die Innentemperatur bei 30-40°C gehalten wird. Nach beendeter Zugabe wird noch 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und wiederum über Nacht stengelassen. Das Gemisch wird im Vakuum zur Trockne eingengt, der Rückstand in 1,6 l Methylenchlorid aufgenommen und dann soviel Wasser zugesetzt, daß gerade zwei klare Phasen entstehen. Nach Trennung der Phasen wird die wässrige Phase nochmals mit Methylenchlorid extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und dann in Vakuum zur Trockne eingedampft. Der spontan kristallisierende Rückstand wird mit Ethylacetat verrieben, abgesaugt, mit Ethylacetat gewaschen und getrocknet. Man erhält 93 g vom Fp. 74-76°C.

D. 3-Aminocrotonsäure-[3-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]-propyl]-ester

25 g 3-[4-(2-Methoxyphenyl)-1-piperazinyl]-propanol werden in 100 ml Methylenchlorid gelöst und mit einer Spatelspitze 4-Dimethylaminopyridin versetzt. Dann werden unter kräftigem Rühren 20 ml einer 50%igen Diketenlösung in Aceton zugetropft. Das Gemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur stengelassen. Nach Einengen im Vakuum wird der verbliebene Rückstand unter Kühlung mit ca. 200 ml einer gesättigten Lösung von Ammoniak in Isopropanol versetzt und das Gemisch drei Tage im gut verschlossenen Gefäß bei Raumtemperatur stengelassen. Nach Animpfen mit der Titelverbindung beginnt das Produkt zu kristallisieren. Es wird gut gekühlt, abgesaugt und über Calciumchlorid getrocknet. Man erhält 28,5 g vom Fp. 114-115°C.

E. 3-Aminocrotonsäure-[2-(4-phenyl-1-piperazinyl)ethylester

Analog Beispiel D erhält man die Titelverbindung ausgehend von 2-(4-Phenyl-1-piperazinyl)ethanol. Fp. 58-60°C (aus Methanol).

F. 3-Aminocrotonsäure-[3-(4-benzhydryl-1-piperazinyl)propyl]ester

Analog Beispiel D erhält man die Titelverbindung ausgehend von 3-(4-Benzhydryl-1-piperazinyl)propanol als Öl, das ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt wird.

G. 3-Aminocrotonsäure-[2-(4-benzhydryl-1-piperazinyl)ethyl]ester

Analog Beispiel D erhält man die Titelverbindung ausgehend von 2-(4-Benzhydryl-1-piperazinyl)ethanol als Öl, das ohne Reinigung weiter umgesetzt wird.

Gewerbliche Anwendbarkeit

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I und ihre Salze besitzen wertvolle Eigenschaften, die sie gewerblich verwertbar machen. Sie stellen insbesondere wirksame Vasodilatoren mit coronatherapeutischen Eigenschaften dar. Die pharmakologische Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen zeigt sich insbesondere in einer langsam eintretenden und starken Blutdrucksenkung. Darüberhinaus besitzen die erfindungsgemäßen Verbindungen hemmende Wirkung auf den Calciumeinstrom sowie fördernde Wirkung auf den Kaliumausstrom von Zellen, glattmuskulär relaxierende und peripher, coronar, cerebral und renal gefäßerweiternde sowie salidiuretische, antithrombotische und günstige hämorrheologische Eigenschaften.

In ihrer ausgezeichneten Wirksamkeit, die gepaart ist mit einer geringen Toxizität und dem Fehlen wesentlicher Nebenwirkungen, unterscheiden sich die erfindungsgemäßen Verbindungen in überraschender und vorteilhafter Weise von den Verbindungen des Standes der Technik.

Als vorteilhafte Eigenschaften der Verbindungen I sind beispielsweise zu nennen: das Ausmaß der Blutdrucksenkung, die gute Steuerbarkeit der Blutdrucksenkung, die im Vergleich zu den Verbindungen des Standes der Technik überraschend geringe Herzfrequenzsteigerung, die ausgezeichnete Bioverfügbarkeit, die große therapeutische Breite, das Fehlen zentraler Nebenwirkungen, das Fehlen kinetischer Interaktionen mit anderen Substanzen, das Ausbleiben einer Toleranzentwicklung, die ausgewogenen physikalischen Eigenschaften und die große Stabilität.

Die ausgezeichnete Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I und ihrer Salze gestattet ihren Einsatz in der Humanmedizin, wobei als Indikation insbesondere primäre (essentielle) und sekundäre, arterielle und pulmonale Hypertonien aller Schweregrade, koronare Herzkrankheiten (Koronarinsuffizienz, Angina Pectoris, Myocardinfarkt etc.), periphere und cerebrale Zirkulationsstörungen (Gehirnschlag, temporäre cerebrale Durchblutungsstörungen, Migräne, Schwindel, renale Arterienverengung etc.), hypertrophe Kardiomyopathie, Herzinsuffizienz, Krankheiten, die auf einer erhöhten Wasser- und Natriumretention beruhen

und Krankheiten, die auf einem erhöhten Calciumeinstrom beruhen, wie z.B. Spasmen glattemuskulärer Organe (Atemwege, Gastrointestinaltrakt, Urogenitaltrakt etc.) sowie Arrhythmie und Arteriosklerose, in Betracht kommen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist daher ein Verfahren zur Behandlung von Säugetieren, insbesondere Menschen, die an einer der obengenannten Krankheiten erkrankt sind. Das Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man dem erkrankten Individuum eine therapeutisch wirksame und pharmakologisch verträgliche Menge einer oder mehrerer Verbindungen der Formel I verabreicht.

Gegenstand der Erfindung sind außerdem die Verbindungen der Formel I zur Anwendung bei der Behandlung der genannten Krankheiten.

Ebenso umfaßt die Erfindung die Verwendung von Verbindungen der Formel I bei der Herstellung von Arzneimitteln, die zur Bekämpfung der genannten Krankheiten eingesetzt werden.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Arzneimittel, die eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel I enthalten.

Die Arzneimittel werden nach an sich bekannten, dem Fachmann geläufigen Verfahren hergestellt. Als Arzneimittel werden die erfindungsgemäßen pharmakologisch wirksamen Verbindungen (=Wirkstoffe) entweder als solche, oder vorzugsweise in Kombination mit geeigneten pharmazeutischen Hilfsstoffen in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Suppositorien, Pflastern (z.B. als TTS), Emulsionen, Suspensionen, Aerosolen, Sprays, Salben, Cremes, Gelen oder Lösungen eingesetzt, wobei der Wirkstoffgehalt vorteilhafterweise zwischen 0,1 und 95% beträgt.

Welche Hilfsstoffe für die gewünschten Arzneimittelformulierungen geeignet sind, ist dem Fachmann aufgrund seines Fachwissens geläufig. Neben Lösungsmitteln, Gelbildnern, Suppositoriengrundlagen, Tabletten, Hilfsstoffen und anderen Wirkstoffträgern können beispielsweise Antioxidantien, Dispergiermittel, Emulgatoren, Entschäumer, Geschmackskorrigentien, Konservierungsmittel, Lösungsvermittler, Farbstoffe oder insbesondere Permeationspromotoren und Komplexbildner (z.B. Cyclodextrine) verwendet werden.

Die Wirkstoffe können oral, rektal, per inhalationem oder parenteral (insbesondere perlingual, intravenös oder percutan) appliziert werden.

Im allgemeinen hat es sich in der Humanmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die Wirkstoffe bei oraler Gabe in einer Tagesdosis von etwa 0,01 bis etwa 10, vorzugsweise 0,05 bis 5 mg/kg Körpergewicht, gewünschtenfalls in Form mehrerer, vorzugsweise 1 bis 4 Einzelgaben zur Erzielung des gewünschten Ergebnisses zu verabreichen. Bei einer parenteralen Behandlung können ähnliche bzw. (insbesondere bei der intravenösen Verabreichung der Wirkstoffe) in der Regel niedrigere Dosierungen zur Anwendung kommen. Bei einschleichender Dosierung wird zu Beginn der Behandlung eine geringere Dosis verabreicht, dann langsam auf eine höhere Dosis übergegangen. Nach Erreichen des gewünschten Therapieerfolges wird wieder auf eine niedrigere Dosis zurückgegangen.

Die Festlegung der jeweils erforderlichen optimalen Dosierung und Applikationsart der Wirkstoffe kann durch jeden Fachmann aufgrund seines Fachwissens leicht erfolgen.

Sollen die erfindungsgemäßen Verbindungen und/oder ihre Salze zur Behandlung der genannten Krankheiten eingesetzt werden, so können die pharmazeutischen Zubereitungen auch einen oder mehrere andere pharmakologisch aktive Bestandteile anderer Arzneimittelgruppen, wie andere Vasodilatoren, Antihypertensiva, alpha-1-Rezeptorenblocker, alpha-2-Rezeptorstimulatoren, beta-1-Rezeptorenblocker, beta-2-Rezeptorstimulatoren, ACE-Hemmstoffe, Nitroverbindungen, Cardiotonika, Diuretika, Saluretika, Alkaloide, Analgetika, Lipidsenker, Antikoagulantien, Anticholinergika, Methylxanthine, Antiarrhythmika, Antihistaminika, Dopaminstimulatoren, Serotonin-Rezeptorenblocker etc., wie Nifedipin, Dihydralazin, Prazosin, Clonidin, Atenolol, Labetalol, Fenoterol, Captopril, Isosorbiddinitrat, Digoxin, Milrinon, Mefrusid, Clopamid, Spironolacton, Chlorthalidon, Furosemid, Polythiazid, Hydrochlorothiazid, Reserpin, Dihydroergocristin, Rescinnamin, Rauwolfia-Gesamtalkaloide, Acetylsalicylsäure, Bezafibrat, Warfarin, Atropin, Theophyllin, Lidocain, Astemizol, Bromocriptin, Ketanserin etc. enthalten.

Pharmakologie

Die antihypertensive Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen kann am Modell der spontan hypertonen Ratte nachgewiesen werden.

Zur Bestimmung der antihypertensiven Wirkung werden die unten aufgeführten Verbindungen in den angegebenen Dosen an vier aufeinander folgenden Tagen an je 6 männlichen Ratten (Stamm SHR/N/Ibm/8m, 250-350 g) mit genetisch bedingtem Hochdruck (systolischer Blutdruck > 180 mmHg) täglich einmal mittels Schlundsonde verabfolgt. Die Messung des Blutdrucks erfolgt jeweils 6 und gegebenenfalls 2 oder 24 Stunden nach Substanzgabe.

Die Blutdruckmessung wird in einer Wärmekammer bei 36°C vorgenommen, um eine bessere Durchblutung der Schwanzarterie zu erreichen. Hierzu werden die Tiere in perforierte Lochblechkäfige verbracht und 20 - 40 Min. nach Beginn der Aufwärmung gemessen. Zur Messung des systolischen arteriellen Drucks wird eine ringförmige Manschette mit aufblasbarer Gummimembran zur Unterbindung der Durchblutung und ein ringförmiger Piezokristallaufnehmer zur Erfassung der Pulswellen auf den Schwanz aufgeschoben. Nach erfolgter Unterbindung des Blutstroms in der Schwanzarterie wird der Manschetten- druck kontinuierlich reduziert. Die Wiederkehr der Pulswellen bei Druck- ablassen wird automatisch als systolischer Blutdruck erkannt und ausge- druckt (Bühler, R. et al.: Microprocessor-based automation of blood pressure measurement in the conscious rat. Proceedings of the 4th inter- national symposium on rats with spontaneous hypertension and related studies, Rascher, R. et al. (Eds.), Schattauer Verlag, Stuttgart, New York, 1982, S. 410-413). Pulssignale und Druckverlauf werden zur Auswer- tung graphisch aufgezeichnet.

Zur Gewöhnung an den Meßvorgang werden die Tiere vor Substanzprüfung 14 Tage trainiert. In der zweiten Trainingswoche werden Blutdruck-Vorwerte erhoben. Tiergruppen, die Substanz erhalten, werden gegen eine Kontroll- gruppe geprüft.

In der anschließenden Tabelle werden die untersuchten Verbindungen durch laufende Nummern gekennzeichnet, die den Nummern der Beispiele entspre- chen:

Tabelle I gibt für die Vertreter der erfindungsgemäßen Verbindungen die prozentuale Senkung des Blutdrucks (BP) nach oraler Verabreichung bei der Ratte wieder.

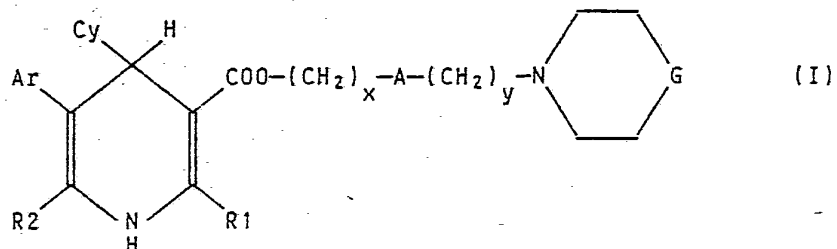
Tabelle I

%-Änderungen (BP) an genetisch hypertonen Ratten nach täglich einmaliger p.o.-Applikation an vier aufeinanderfolgenden Tagen (N=6/Dosis).

lfd. Nr.	Dosis µmol/kg	BP (% Änderung vs. Kontrolle), Mittelwert für Meßzeitpunkte: Stunden nach Gabe (Tage)		
		2h (1.+4.Tag)	6h (1.-4.Tag)	24h (1.+3.Tag)
1	5	-31	-19	- 1
	25	-42	-46	-16
2	25	-19	-14	- 2
	100	-38	-34	+ 3
3	25	-44	- 9	- 2
	100	-50	-45	-10
4	25	-48	-25	- 7
	100	-54	-49	-25
5	25	-47	-36	-17
6	25	-43	-19	- 4
	100	-50	-47	- 7
7	25	-10	-11	+ 7

Patentansprüche

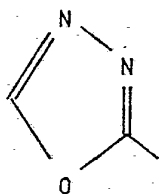
1. 1,4-Dihydropyridine der Formel I



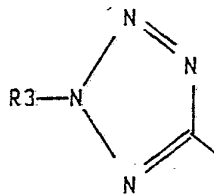
worin

R1 und R2 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, 1-6C-Alkyl oder 3-7C-Alkoxyalkyl bedeuten,

Ar einen Cyclus der Formel



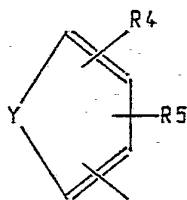
oder



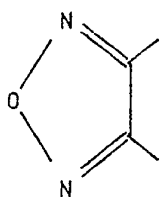
darstellt, worin

R3 1-6C-Alkyl bedeutet,

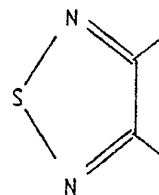
Cy einen Cyclus der Formel



darstellt, in dem Y Sauerstoff (O), Schwefel (S), Vinylen ($-\text{CH}=\text{CH}-$), Azomethin ($-\text{CH}=\text{N}-$) oder eine Gruppe der Formel



oder



bedeutet, worin

R4 und R5 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkoxy-carbonyl, 2-5C-Acyl, Amino oder Mono- oder Di-1-4C-alkylamino bedeuten,

A CH_2 (Methylen), O (Sauerstoff), S (Schwefel) oder substituiertes Methylen der Formel $\text{C}(\text{R}_6)\text{R}_7$ bedeutet, worin

R6 Wasserstoff oder 1-6C-Alkyl und

R7 1-6C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, Aryl oder Heteroaryl bedeutet,

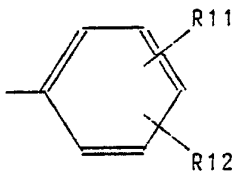
G $\text{C}(\text{R}_8)\text{R}_9$ oder $\text{N}-\text{R}_{10}$ bedeutet, wobei

R8 Aryl bedeutet,

R9 Aryl bedeutet und

R10 1-4C-Alkyl, Aryl, Aryl-1-4C-alkyl, Aryl-2-4C-alkenyl, Aryl-2-4C-alkinyl, Diaryl-1-4C-alkyl, Heteroaryl, Heteroaryl-1-4C-alkyl, Heteroaryl-aryl-1-4C-alkyl, Di-heteroaryl-1-4C-alkyl, Arylcarbonyl, Heteroarylcarbonyl, Arylsulfonyl oder Aryl-1-4C-alkylcarbonyl bedeutet, wobei

Aryl für einen Ring der Formel



steht, worin R11 und R12 gleich oder verschieden sind und die Bedeutung Wasserstoff (H), 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, Halogen, Hydroxy oder Trifluormethyl haben, und

Heteroaryl für einen 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Gruppe Sauerstoff (O), Schwefel (S) oder Stickstoff (N) steht, der ungesättigt oder teilweise oder ganz gesättigt ist und der einen oder zwei Substituenten aus der Gruppe 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, Halogen, Trifluormethyl oder Cyan tragen kann,

x eine ganze Zahl von 0 bis 4 bedeutet und

y eine ganze Zahl von 0 bis 4 bedeutet, wobei x und/oder y nicht die Bedeutung 0 oder 1 haben, wenn A O (Sauerstoff) oder S (Schwefel) bedeutet,

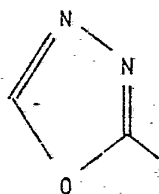
und die Salze dieser Verbindungen.

2. Verbindungen der Formel I, nach Anspruch 1, worin

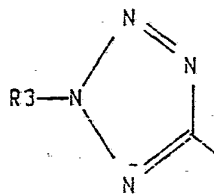
R1 Methyl bedeutet,

R2 Methyl bedeutet,

Ar einen Cyclus der Formel



oder



darstellt, worin

R3 Methyl bedeutet,

Cy 3-Nitrophenyl bedeutet,

G C(R8)R9 oder N-R10 bedeutet, wobei

R8 Phenyl bedeutet,

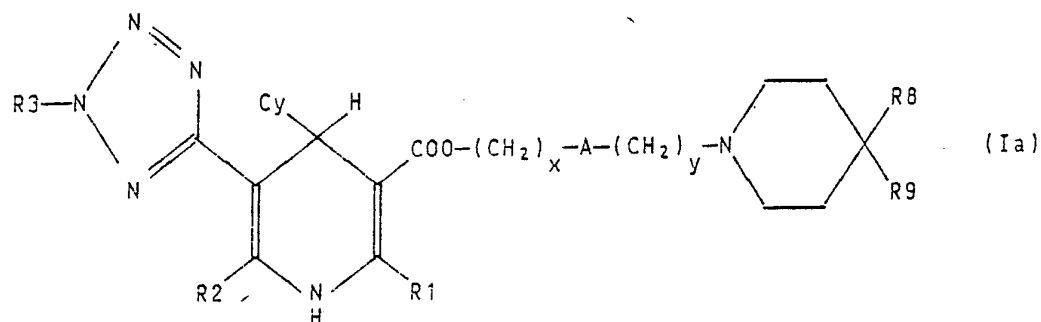
R9 Phenyl bedeutet und

R10 Phenyl, 2-Methoxyphenyl oder Benzhydryl bedeutet und

die Gruppierung $-(CH_2)_x-A-(CH_2)_y-$ Ethylen oder Propylen bedeutet,

und die Salze dieser Verbindungen.

3. Verbindungen nach Anspruch 1, charakterisiert durch die Formel Ia,



worin

R1 Methyl bedeutet,

R2 Methyl bedeutet,

R3 Methyl bedeutet,

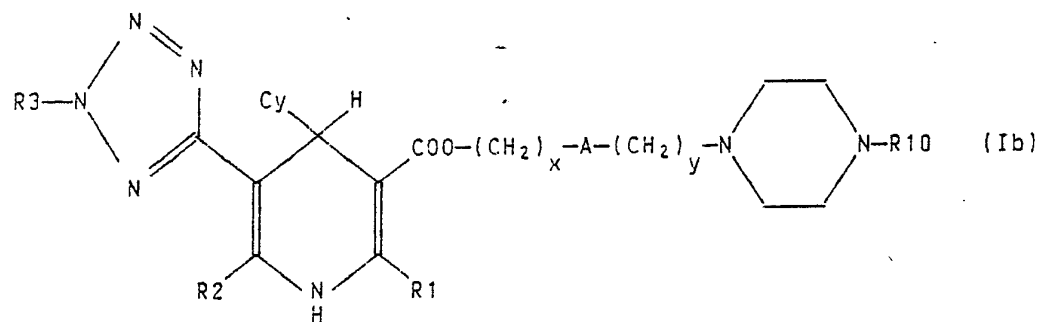
Cy 3-Nitrophenyl, 2-Chlorphenyl, 2,3-Dichlorphenyl, 2-Trifluormethylphenyl, 2-Difluormethoxyphenyl oder Benzoxdiazolyl bedeutet,

R8 Phenyl oder 4-Methoxyphenyl bedeutet,

R9 Phenyl oder 4-Methoxyphenyl bedeutet und

die Gruppierung $-(CH_2)_x-A-(CH_2)_y-$ Ethylen oder Propylen bedeutet, und die Salze dieser Verbindungen.

4. Verbindungen nach Anspruch 1, charakterisiert durch die Formel Ib,



worin

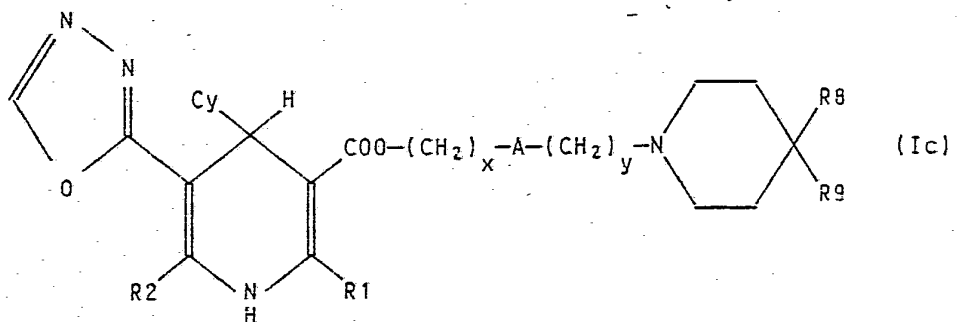
R1 Methyl bedeutet,

R2 Methyl bedeutet,

R3 Methyl bedeutet,

Cy 3-Nitrophenyl, 2-Chlorphenyl, 2,3-Dichlorphenyl, 2-Trifluormethylphenyl, 2-Difluormethoxyphenyl oder Benzoxdiazolyl bedeutet, R10 Phenyl, 2-Methoxyphenyl, 2-Pyridyl oder Benzhydryl bedeutet und die Gruppierung $-(CH_2)_x-A-(CH_2)_y-$ Ethylen oder Propylen bedeutet, und die Salze dieser Verbindungen.

5. Die Verbindungen nach Anspruch 1, charakterisiert durch die Formel Ic,



worin

R1 Methyl bedeutet,

R2 Methyl bedeutet,

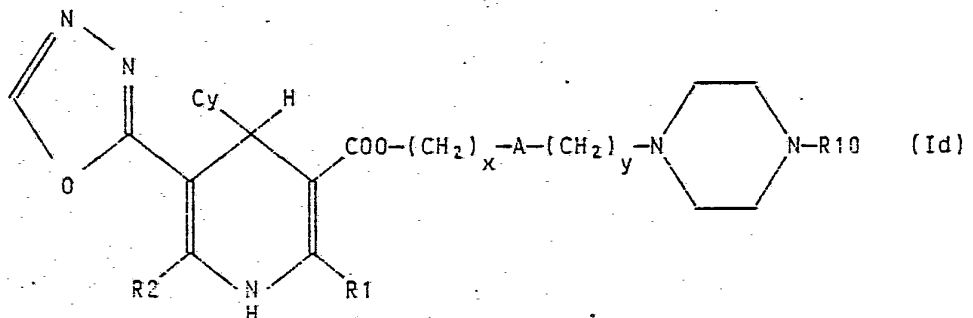
Cy 3-Nitrophenyl, 2-Chlorphenyl, 2,3-Dichlorphenyl, 2-Trifluormethylphenyl, 2-Difluormethoxyphenyl oder Benzoxdiazolyl bedeutet,

R8 Phenyl oder 4-Methoxyphenyl bedeutet,

R9 Phenyl oder 4-Methoxyphenyl bedeutet und

die Gruppierung $-(CH_2)_x-A-(CH_2)_y-$ Ethylen oder Propylen bedeutet, und die Salze dieser Verbindungen.

6. Verbindungen nach Anspruch 1, charakterisiert durch die Formel Id,



worin

R1 Methyl bedeutet,

R2 Methyl bedeutet,

Cy 3-Nitrophenyl, 2-Chlorphenyl, 2,3-Dichlorphenyl, 2-Trifluormethylphenyl, 2-Difluormethoxyphenyl oder Benzoxdiazolyl bedeutet,

R10 Phenyl, 2-Methoxyphenyl, 2-Pyridyl oder Benzhydryl bedeutet und die Gruppierung $-(CH_2)_x-A-(CH_2)_y-$ Ethylen oder Propylen bedeutet, und die Salze dieser Verbindungen.

7. Verbindung nach Anspruch 1, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-5-(2-methyl-tetrazol-5-yl)-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-3-carbonsäure-[3-(4,4-diphenyl-1-piperidiny)propyl]ester

1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-5-(2-methyl-tetrazol-5-yl)-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-3-carbonsäure-[2-(4-phenyl-1-piperaziny)ethyl]ester

1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-5-(2-methyltetrazol-5-yl)-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-3-carbonsäure-[3-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperaziny]propyl]ester

1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-5-(2-methyltetrazol-5-yl)-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-3-carbonsäure-[3-(4-benzhydryl-1-piperaziny)propyl]ester

1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-5-(2-methyltetrazol-5-yl)-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-3-carbonsäure-[2-(4-benzhydryl-1-piperaziny)ethyl]ester

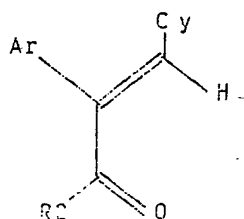
1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-5-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-pyridin-3-carbonsäure-[3-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperaziny]propyl]ester

1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-5-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-pyridin-3-carbonsäure-[2-(4-phenyl-1-piperaziny)ethyl]ester

und den Salzen dieser Verbindungen.

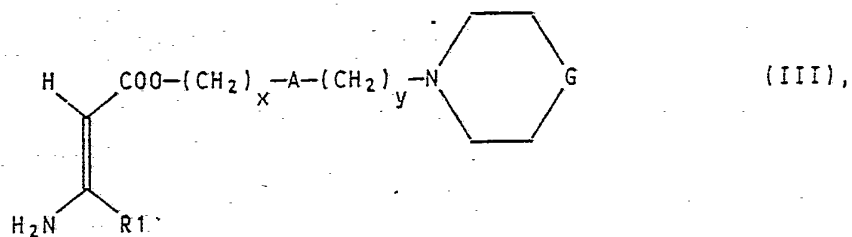
8. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihren Salzen, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) Alkenone der Formel II



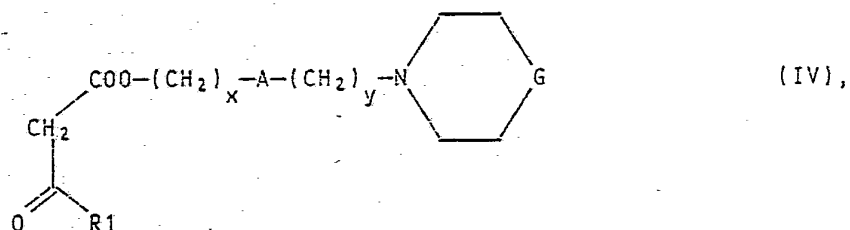
(II),

mit Enaminderivaten der Formel III



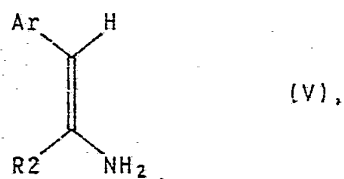
oder

b) Alkenone der Formel II mit Ammoniak und β -Ketocarbonsäure-derivaten der Formel IV

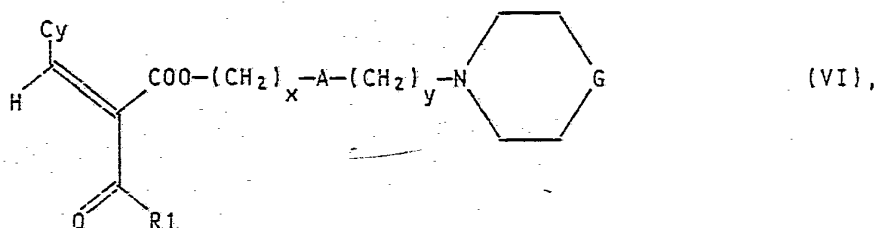


oder

c) Enamine der Formel V

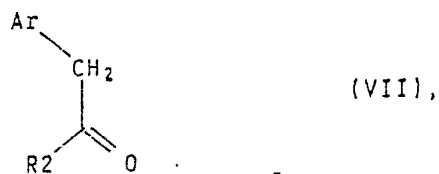


mit Benzylidencarbonsäurederivaten der Formel VI



oder

d) Ketoverbindungen der Formel VII



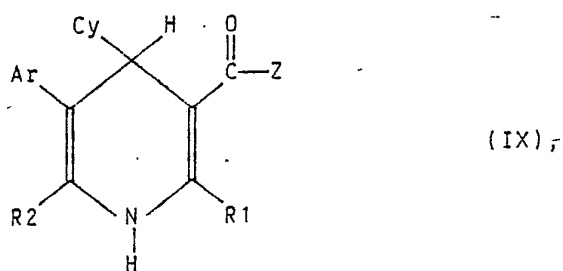
mit Ammoniak und Benzylidencarbonsäurederivaten der Formel VI, oder

e) Aldehyde der Formel VIII

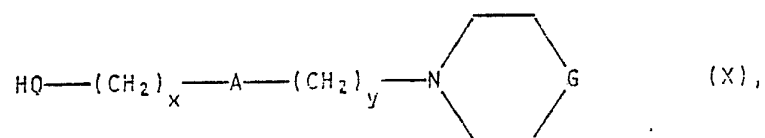
mit Enaminen der Formel V und β -Ketocarbonsäurederivaten der Formel IV, oder

f) Aldehyde der Formel VIII mit Enaminderivaten der Formel III und Ketoverbindungen der Formel VII, oder

g) 1,4-Dihydropyridine der Formel IX

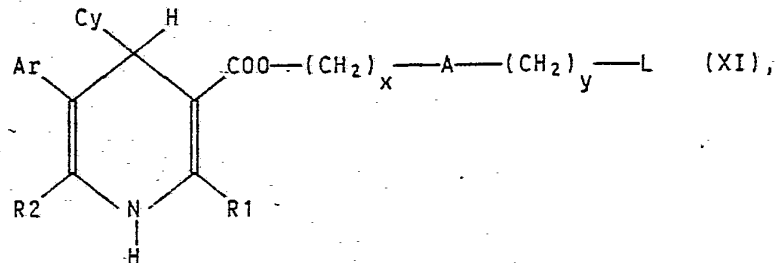


mit Aminderivaten der Formel X



oder

h) 1,4-Dihydropyridinderivate der Formel XI



mit Aminen der Formel XII



als solche(n) oder in Form ihrer Salze umgesetzt und gewünschtenfalls anschließend erhaltene Salze in die freien Basen oder erhaltene Basen in die Salze überführt, wobei R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10, R11, R12, Ar, Cy, A, G, x und y die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, Z gemeinsam mit der Carbonylgruppe, woran es gebunden ist, eine Carboxylgruppe oder ein reaktives Carbonsäurederivat (z. B. ein Carbonsäurehalogenid) und L eine Fluchtgruppe darstellt.

9. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 und/oder ihre pharmakologisch verträglichen Salze.

10. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 und/oder ihre pharmakologisch verträglichen Salze zur Anwendung bei der Behandlung und/oder Prophylaxe von Hypertonie, koronaren Herzkrankheiten, peripheren und cerebralen Zirkulationsstörungen und/oder Krankheiten, die auf einer erhöhten Wasser- oder Natriumretention beruhen.

11. Verwendung von Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 und/oder ihren pharmakologisch verträglichen Salzen zur Herstellung von Arzneimitteln für die Behandlung und/oder Prophylaxe von Hypertonie, koronaren Herzkrankheiten, peripheren und cerebralen Zirkulationsstörungen und/oder Krankheiten, die auf einer erhöhten Wasser- oder Natriumretention beruhen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/EP 87/00597

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) ⁸		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
Int. Cl. ⁴ C 07 D 401/14; C 07 D 413/14; A 61 K 31/445; A 61 K 31/495		
II. FIELDS SEARCHED		
Minimum Documentation Searched ⁷		
Classification System	Classification Symbols	
Int. Cl. ⁴	C 07 D 401/00; C 07 D 413/00	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are included in the Fields Searched ⁸		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹		
Category ⁶	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³
A	EP, A, 0128010 (TEIJIN LTD) 12 December 1984, see claims	1-11
A	EP, A, 0001769 (BAYER AG) 16 May 1979, see pages 2-5; pages 39-40	1-11

<p>⁶ Special categories of cited documents: ¹⁰</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search		Date of Mailing of this International Search Report
12 February 1988 (12.02.88)		21 March 1988 (21.03.88)
International Searching Authority		Signature of Authorized Officer
EUROPEAN PATENT OFFICE		

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

EP 8700597


SA - 19108

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 07/03/88. The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A- 0128010	12-12-84	JP-A- 59222474	14-12-84
		AU-A- 2848284	06-12-84
		US-A- 4578395	25-03-86
		AU-B- 561213	30-04-87
		JP-A- 59227859	21-12-84
		JP-A- 60104065	08-06-85
		-----	-----
EP-A- 0001769	16-05-79	DE-A- 2747513	03-05-79
		JP-A- 54070284	05-06-79
		CA-A- 1108615	08-09-81
		AT-B- 368135	10-09-82
		-----	-----

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen. PCT/EP 87/00597

I. KLASSIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) ⁶		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
Int. Cl. 4 C 07 D 401/14; C 07 D 413/14; A 61 K 31/445; A 61 K 31/495		
II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff ⁷		
Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole	
Int. Cl. 4	C 07 D 401/00; C 07 D 413/00	
Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen ⁸		
III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN⁹		
Art*	Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²	Betr. Anspruch Nr. ¹³
A	EP, A, 0128010 (TEIJIN LTD) 12. Dezember 1984, siehe Patentansprüche --	1-11
A	EP, A, 0001769 (BAYER AG) 16. Mai 1979, siehe Seiten 2-5; Seiten 39-40 -----	1-11
<p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen¹⁰:</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>		
IV. BESCHEINIGUNG		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
12. Februar 1988		21 MAR 1988
Internationale Recherchenbehörde		Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten
Europäisches Patentamt		 P.C.G. VAN DER PUTTEN

**ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT
 ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 8700597
 SA 19108

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.
 Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 07/03/88
 Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A- 0128010	12-12-84	JP-A- 59222474	14-12-84
		AU-A- 2848284	06-12-84
		US-A- 4578395	25-03-86
		AU-B- 561213	30-04-87
		JP-A- 59227859	21-12-84
		JP-A- 60104065	08-06-85
EP-A- 0001769	16-05-79	DE-A- 2747513	03-05-79
		JP-A- 54070284	05-06-79
		CA-A- 1108615	08-09-81
		AT-B- 368135	10-09-82

EPD FORM P0473