

# 1,4-Dihydropyridine: Einfluß von Chiralität und Konformation auf die Calcium-antagonistische und -agonistische Wirkung

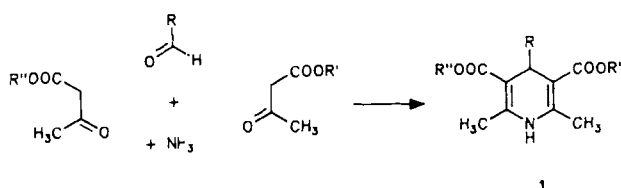
Von Siegfried Goldmann\* und Jürgen Stoltefuß

Professor Karl Heinz Büchel zum 60. Geburtstag gewidmet

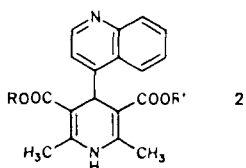
4-Aryl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäureester vom Nifedipin-Typ sind seit ihrer Einführung in den Markt im Jahre 1975 aus der Therapie der Herz-Kreislauf-Erkrankungen nicht mehr wegzudenken. Derzeit befinden sich weltweit ca. zwanzig Derivate in klinischer Entwicklung und die Forschungsaktivitäten auf diesem Gebiet halten unvermindert an. 1,4-Dihydropyridine sind die wirksamsten Calcium-Antagonisten oder Calciumkanal-Blocker und werden neben ihrer pharmakologischen Wirkung auch als Werkzeug zur Erforschung des Calciumkanals geschätzt, vor allem seit man weiß, daß es in dieser Verbindungsklasse Substanzen gibt, die ein genau entgegengesetztes Wirkprofil aufweisen und die als Calcium-Agonisten bezeichnet werden. Besonders bemerkenswert ist, daß diese Wirkungsumkehr auch bei Enantiomerenpaaren auftritt. Wegen der herausragenden Bedeutung der Chiralität für die pharmakologische Wirkung sollen in diesem Aufsatz Methoden zur Enantiomerentrennung beschrieben, die strukturelle Unterschiede zwischen Calcium-Antagonisten und Calcium-Agonisten aufgezeigt und der Versuch einer Erklärung ihres unterschiedlichen Verhaltens unternommen werden.

## 1. Einleitung

1,4-Dihydropyridine des Typs **1** wurden erstmals von *Hantzsch* 1882 aus Acetessigester, Aldehyd und Ammoniak synthetisiert<sup>[1]</sup>. Erste Hinweise auf eine pharmakologische



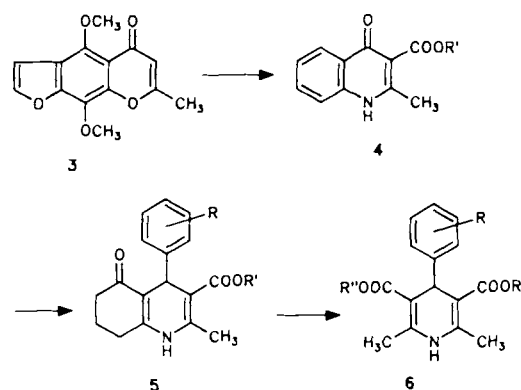
Wirksamkeit dieser Substanzklasse wurden jedoch erst 60 Jahre später erhalten. 1943 wurden in einem Patent der Firma Wellcome<sup>[2]</sup> 4-Chinolin-substituierte 1,4-Dihydropyridine **2** mit analgetischen, Morphin-agonistischen und spasmolytischen Eigenschaften beschrieben. Dieses Patent hatte jedoch keinen Einfluß auf die heutige Bedeutung der 1,4-Dihydropyridine.



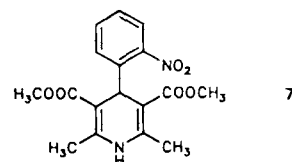
20 Jahre später untersuchten *Bossert* und *Vater* von der Bayer AG coronarwirksame Verbindungen vom Typ des *Khellins* **3**<sup>[3, 4]</sup>. Sie versuchten, durch Variation des Grundgerüsts zu wirksameren und besser löslichen Verbindungen zu kommen.

Von **3** ausgehend gelangten sie über die 4-Chinolone **4** und die anellierte Dihydropyridin-Derivate **5** zu den 1,4-Di-

hydropyridinen **6** vom *Hantzsch*-Typ<sup>[5]</sup>, die sich durch eine hervorragende coronardilatierende Wirkung auszeichneten<sup>[6]</sup>. Als erfolgversprechende Verbindung wurde das 2-Nitrophe-



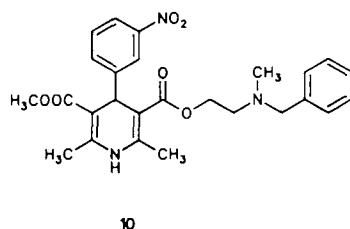
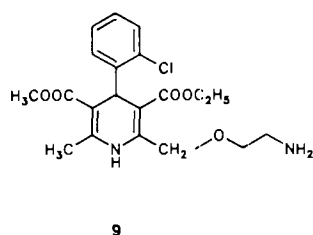
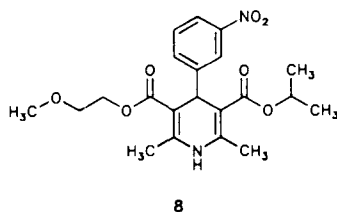
nyl-Derivat **7** zur Entwicklung ausgewählt und Anfang 1975 in Deutschland als Nifedipin (*Adalat*®) erfolgreich zur Therapie von Coronarerkrankungen eingeführt<sup>[7]</sup>. Unabhängig davon untersuchten *Loev* et al. von der Firma Smith, Kline und French ähnliche Derivate mit antihypertensiven Wirkungen<sup>[8-10]</sup>.



Sehr bald nach Entdeckung der kreislaufaktiven Eigenschaften der 1,4-Dihydropyridine wurde gefunden, daß diese Substanzen ihre Aktivität durch Hemmung des  $Ca^{2+}$ -Einstroms durch die potentialabhängigen Calciumkanäle in Herz- und Gefäßmuskelzellen entfalten<sup>[11, 12]</sup>. Bis heute sind 1,4-Dihydropyridine die wirksamste Gruppe der bekannten Calciumkanal-Blocker oder „Calcium-Antagonisten“ geblieben.

[\*] Dr. S. Goldmann, J. Stoltefuß  
Bayer AG, Pharma-Forschungszentrum  
W-5600 Wuppertal 1

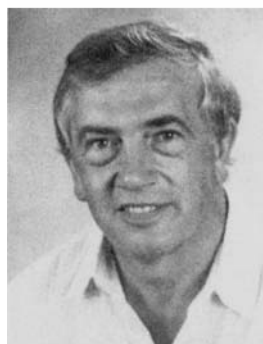
Aufbauend auf diesen grundlegenden Arbeiten wurde eine Vielzahl von Dihydropyridin-Derivaten synthetisiert<sup>[5, 13–21]</sup>, die zu zahlreichen Handelsprodukten der „zweiten Generation“<sup>[16, 22]</sup> wie Nimodipin **8**<sup>[23, 24]</sup>, Nisoldipin<sup>[25]</sup>, Nitrendipin<sup>[26]</sup>, Amlodipin **9**<sup>[27]</sup>, Felodipin<sup>[28]</sup>, Isradipin<sup>[29]</sup>, Manidipin<sup>[30]</sup>, Nicardipin **10**<sup>[31]</sup> und Nilvadipin<sup>[32]</sup> mit zum Teil längerer Bioverfügbarkeit oder größerer Gewebespezifität geführt haben.



Symmetrisch substituierte Dihydropyridine wie Nifedipin **7** sind achiral. Unsymmetrische Substitution führt zu chiralen Dihydropyridinen der zweiten Generation. Deren Enantiomere zeigen bei den Calcium-Antagonisten quantitative, bei den Calcium-Agonisten mit spezieller 3- oder 5-Substitution sogar qualitative Unterschiede in der Wirkung, d. h. ein Enantiomer hat einen agonistischen, das andere einen genau entgegengesetzten antagonistischen Effekt<sup>[33]</sup>.



Siegfried Goldmann wurde 1947 in Mölln geboren. Das Chemiestudium in Marburg schloß er 1976 mit dem Diplom ab und promovierte dort 1979 bei R. W. Hoffmann mit Auszeichnung über „Die Stereochemie der [2,3]-sigmatropen Umlagerung von Allylsulfoxiden und die Darstellung optisch aktiver Allylalkohole“. Seit 1979 ist er in der Pharma-Forschung der Bayer AG beschäftigt und arbeitet vorwiegend auf dem Gebiet der 1,4-Dihydropyridine mit den Indikationen Herz-Kreislauf und Stoffwechsel.

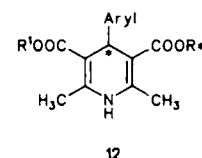
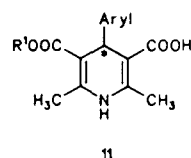


Jürgen Stoltefuß wurde 1941 in Wuppertal geboren. Nach einer Chemielaborantenausbildung bei der Bayer AG studierte er von 1966–1969 Chemie an der Fachhochschule Essen. Er ist seit 1969 bei der Bayer AG im Forschungszentrum Wuppertal als Diplom-Ingenieur beschäftigt. Schwerpunkt seiner Tätigkeit sind präparative Arbeiten auf dem Gebiet der Desoxynojirymycine und Dihydropyridine.

Wegen der herausragenden Bedeutung der Chiralität für die 1,4-Dihydropyridine soll in diesem Artikel speziell auf die Gewinnung der Enantiomere und deren unterschiedliche Wirkung eingegangen werden. Weiterhin wird diskutiert, welches die „pharmakologisch aktive“ Konformation der 1,4-Dihydropyridine sein könnte, und es soll versucht werden, das unterschiedliche pharmakologische Verhalten zu erklären.

## 2. Gewinnung enantiomerenreiner 1,4-Dihydropyridine

Die am häufigsten benutzten Methoden zur Trennung der Enantiomere sind die Racematspaltung der Monocarbonsäuren **11** über diastereomere Salze sowie die Trennung diastereomerer Ester **12** mit anschließender selektiver Esterspaltung zur Monocarbonsäure **11** oder direkter Umesterung zum gewünschten Dihydropyridin. Als enantioselektive Synthesemethoden haben sich darüber hinaus vor allem solche mit chiraler Hilfsgruppe am Stickstoffatom bewährt.



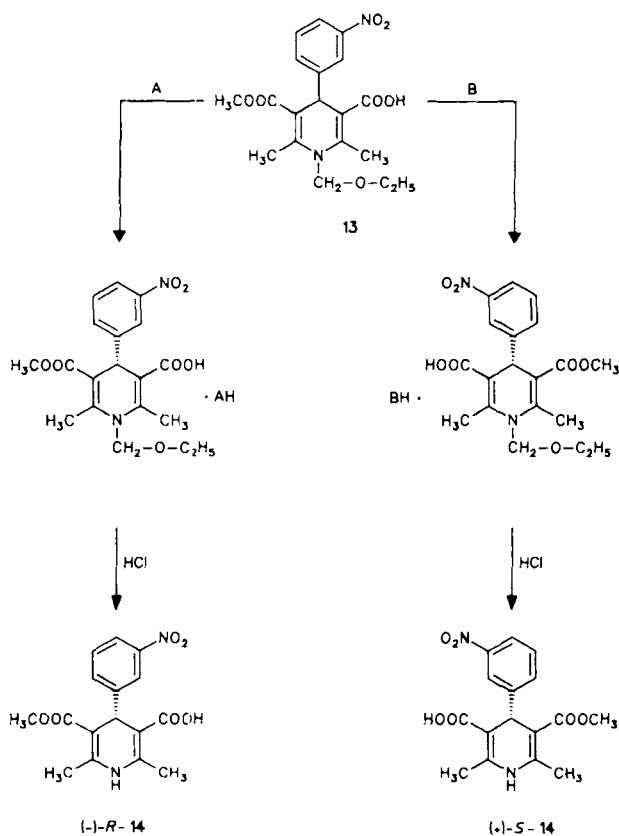
tung zur Monocarbonsäure **11** oder direkter Umesterung zum gewünschten Dihydropyridin. Als enantioselektive Synthesemethoden haben sich darüber hinaus vor allem solche mit chiraler Hilfsgruppe am Stickstoffatom bewährt.

### 2.1. Racematspaltung von Dihydropyridincarbonsäuren

Die meisten Racematspaltungen von Dihydropyridinen verlaufen über diastereomere Salze von Dihydropyridincarbonsäuren.

bonsäuren **11** mit chiralen Basen. Für die Herstellung der Dihydropyridincarbonsäuren wurde eine Anzahl spezieller Verfahren entwickelt<sup>[34-49]</sup>, die entweder über leicht abspaltbare Ester<sup>[35-48]</sup> oder über *N*-geschützte Dihydropyridindialkylester<sup>[42, 49]</sup> verlaufen. Die wichtigsten dieser Darstellungsmethoden gehen von Dihydropyridincarbonsäureestern aus, die in  $\beta$ -Position eine elektronenziehende Gruppe tragen und somit einer  $\beta$ -Eliminierung zugänglich sind<sup>[35-44]</sup>. Auf diesem Wege können auch empfindliche Monocarbonsäuren in Ausbeuten von über 70% erhalten werden.

Als chirale Basen werden Cinchonidin, Chinidin, Cinchonin und Brucin eingesetzt, jedoch können auch andere enantiomerenreine Amine verwendet werden<sup>[50]</sup>. Die erste Racematspaltung von Dihydropyridincarbonsäuren wurde mit der *N*-geschützten 3-Nitrophenyl-dihydropyridincarbonsäure **13** durchgeführt (Schema 1)<sup>[51]</sup>. **13** wird mit Cinchonidin in die diastereomeren Salze überführt. Durch mehrfaches Umkristallisieren und Spaltung mit Salzsäure erhält man das *R*-Enantiomer **14** (Weg A)<sup>[51, 52]</sup>.



Schema 1. Weg A: Zusatz von Cinchonidin (AH), Umkristallisation; Weg B: Zusatz von Cinchonin (BH), Umkristallisation.

Setzt man als chirale Base dagegen Cinchonin ein, so bildet das (+)-*S*-Enantiomer ein schwerlösliches Salz (Weg B)<sup>[52]</sup>. Auf diese Weise kann man mit der passenden chiralen Base gezielt entweder das (*R*)- oder (*S*)-Enantiomer durch einfache Reinigungsschritte in einer Gesamtausbeute von ca. 10% und hoher Enantiomerenreinheit (*ee* > 99%) gewinnen. In DMF/Wasser-Gemischen (DMF = *N,N*-Dimethylformamid) ist die Trennung von **14** auch ohne vorhergehenden Schutz der NH-Funktion möglich<sup>[50]</sup>.

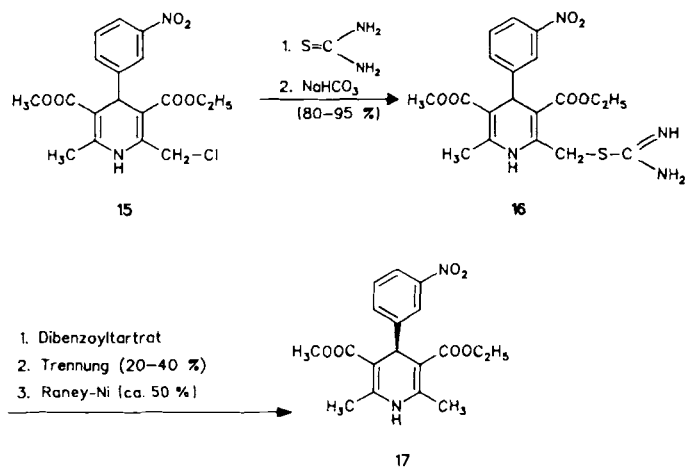
Die Racematspaltung über diastereomere Salze wurde mit Dihydropyridincarbonsäuren unterschiedlicher Struktur,

sowohl vom Calcium-Antagonist-<sup>[49, 53-61]</sup> als auch vom Calcium-Agonist-Typ<sup>[50, 62]</sup>, durchgeführt.

Die Enantiomere der Dihydropyridincarbonsäuren sind wichtige Ausgangsverbindungen für die Herstellung enantiomerenreiner Handels- und Entwicklungsprodukte sowie weiterer pharmakologisch relevanter Dihydropyridincarbonsäureester<sup>[49-77]</sup>.

## 2.2. Racematspaltung von basischen Dihydropyridin-Derivaten

Die Trennung basischer Dihydropyridin-Derivate mit chiralen Säuren wie Camphersulfonsäure oder substituierten Weinsäuren gelang in mehreren Fällen, wobei Ausbeuten bis zu 30% erzielt wurden<sup>[51, 55, 59, 67, 68, 73, 78-79]</sup>. Eine Racematspaltung mit vorübergehender Einführung einer basischen Isothioharnstoff-Gruppierung ist in Schema 2 gezeigt<sup>[45]</sup>. Die nach Trennung von **16** mit chiralen Säuren erhaltenen Enantiomere können in 2-substituierte Derivate oder in 2,6-Dimethyldihydropyridine überführt werden. Mit geeigneten Esterresten (Allyl- und *tert*-Butylester) lassen sich aus einem diastereomerenreinen Salz durch unterschiedliche Reihenfolge der Abspaltungs- und Veresterungsschritte *beide* Enantiomere in stereochemisch reiner Form gewinnen<sup>[45]</sup>.



Schema 2.

Obwohl sich diese Methode zur Enantiomerentrennung einer großen Anzahl auch neuer 2-substituierter Dihydropyridine eignet, bietet die Herstellung der Enantiomere von 2,6-Dimethyldihydropyridinen schon aufgrund der größeren Anzahl der Synthesestufen keinen Vorteil gegenüber der Racemattrennung von Dihydropyridincarbonsäuren.

Im Vergleich zur Racematspaltung von Dihydropyridincarbonsäuren spielt die von basischen Dihydropyridinen jedoch eine untergeordnete Rolle. Das liegt vor allem daran, daß Dihydropyridincarbonsäuren einfach herzustellen sind und als Ausgangsverbindungen sowohl für neutrale Alkylester als auch für saure und basische Ester dienen können.

## 2.3. Trennung über diastereomere Ester

Die Enantiomerentrennung von Dihydropyridinen über diastereomere Ester ist den anderen Trennmethode

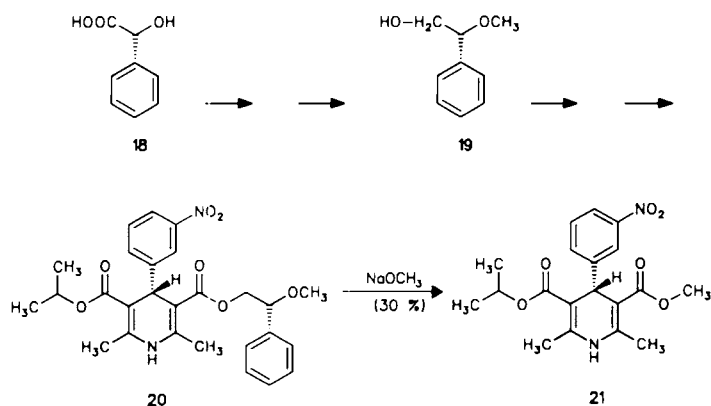
sichtlich chemischer Ausbeute und Enantiomerenreinheit überlegen. Erzeugt man durch Veresterung mit einem optisch aktiven Alkohol R\*OH Diastereomere **12**, so muß nach erfolgter Trennung der Alkohol wieder regioselektiv abgespalten werden können. Dafür sind drei Varianten bekannt:

- 1) Der chirale Ester ist aktiviert, so daß er selektiv umgesetzt werden kann.
- 2) Der chirale Ester ist so aufgebaut, daß er sich durch  $\beta$ -Eliminierung abspalten läßt.
- 3) Der chirale Ester ist durch Hydrogenolyse abspaltbar.

In besonderen Fällen verbleibt der optisch aktive Rest in der pharmakologisch wirksamen Verbindung, so daß eine Diastereomerentrennung ohne weitere Derivatisierung möglich ist<sup>[65, 80–89]</sup>.

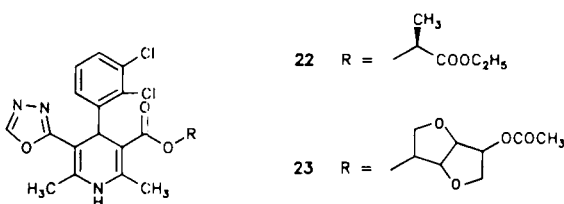
### 2.3.1. Aktivierung des Esters

Die erste Synthese enantiomerenreiner Dihydropyridine mit aktivierten chiralen Estern wurde von *Wehinger* et al. durchgeführt (Schema 3)<sup>[90]</sup>. Ausgehend von Mandelsäure **18** erhält man in zwei Stufen den Alkohol **19**, der über den Acetessigester das Dihydropyridin **20** nach Umkristallisieren diastereomerenrein ergibt. Aus dem Ester **20** kann das gewünschte Enantiomer **21** durch regioselektive Umesterung mit Natriummethylat enantiomerenrein (*ee* > 99%) gewonnen werden. Hierbei wird vermutlich die Estergruppe durch Chelatbildung mit dem Metall-Ion aktiviert, so daß die Umesterung regioselektiv erfolgt. Diese Methode wurde sowohl zur Herstellung der Enantiomere von Calcium-Antagonisten<sup>[54, 91–95]</sup> als auch von Calcium-Agonisten<sup>[96]</sup> eingesetzt.



Schema 3.

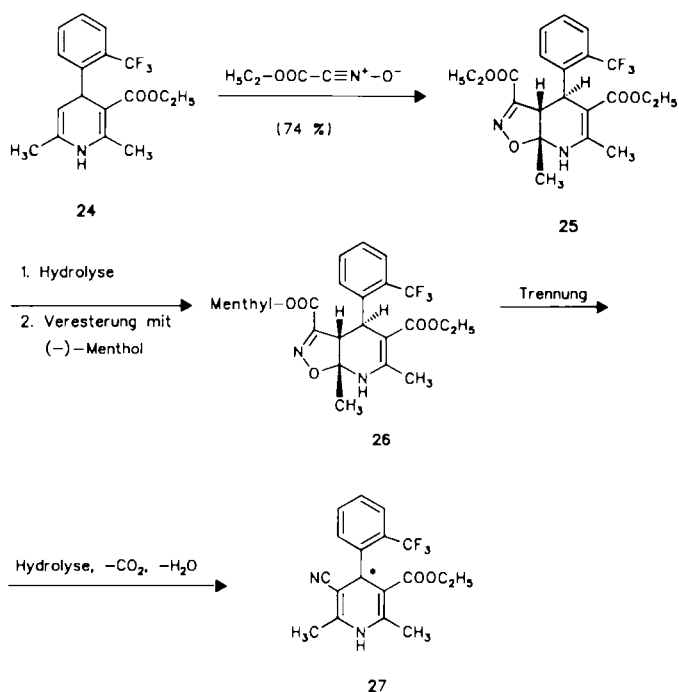
Die Verwendung von Milchsäure als Esterkomponente hat einige Vorteile. So ist Milchsäure erheblich billiger als Mandelsäure, und sie kann underivatisiert verwendet werden. Milchsäureester wurden erstmals zur Diastereomeren-



trennung von 3-(1,3,4-Oxadiazol-2-yl)dihydropyridinen wie **22** benutzt<sup>[97]</sup>. Bei der Umesterung der isolierten Diastereomere mit Natriumalkoholat konnten Ausbeuten um 30% erzielt werden.

Milchsäureester wurden auch zur Diastereomerentrennung von Dihydropyridinlactonen<sup>[98]</sup>, 3-Nitrodihydropyridinen<sup>[99, 100]</sup> und 3-Cyandihydropyridincarbonsäureestern<sup>[101]</sup> eingesetzt. Auch hier ist denkbar, daß der Ester durch mögliche Komplexbildung mit Metall-Ionen aktiviert ist. Gleiches könnte für Isosorbid-2-acetat als Alkoholkomponente wie in **23** gelten<sup>[97]</sup>.

Eine Methode zur Herstellung optisch aktiver 3-Cyandihydropyridine wurde am Beispiel der Verbindung **27** beschrieben (Schema 4)<sup>[102]</sup>. Ausgehend vom Monoester **24**



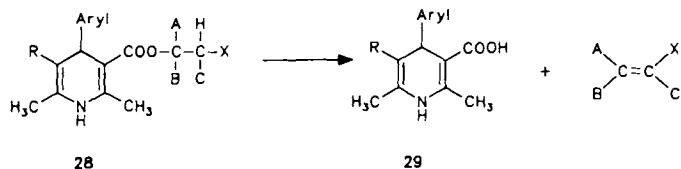
Schema 4.

wird durch 1,3-dipolare Cycloaddition mit einem Nitriloxid das Isoxazolo[5.4-*b*]tetrahydropyridin **25** als einziges Produkt erhalten. Durch Esterhydrolyse und Wiederveresterung mit (–)-Menthol werden Diastereomere erzeugt, die durch Flash-Chromatographie getrennt werden. Die Enantiomere der 3-Cyandihydropyridine gewinnt man anschließend durch Hydrolyse des Menthylesters und nachfolgender Decarboxylierung.

### 2.3.2. Abspaltung durch $\beta$ -Eliminierung

Eine prinzipiell andere Möglichkeit, den chiralen Hilfs-ester selektiv zu entfernen, besteht in der  $\beta$ -Eliminierung eines speziell aufgebauten chiralen Esters wie bei der Bildung von **29** aus **28**. Hier muß X eine elektronenziehende Gruppe sein oder sich in eine solche überführen lassen. Nachteilig ist die oft aufwendige Synthese der für die  $\beta$ -Eliminierung speziell geeigneten Alkohole, zumal der chirale Hilfsalkohol sich nicht zurückgewinnen läßt.

Zur Herstellung der Enantiomere von Felodipin **34** (Schema 5) wird aus dem optisch aktiven Diol **30** das Dihydropy-

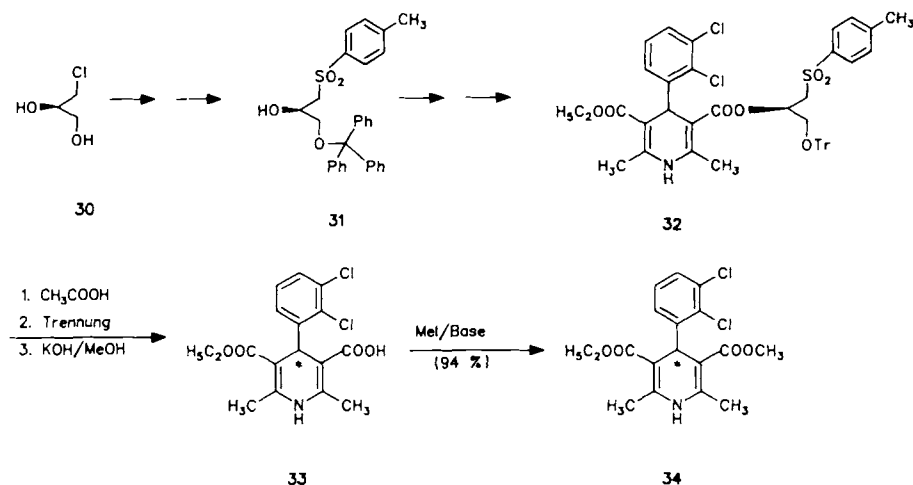


die  $\beta$ -Eliminierung geeignete Trichlorethylester wurden eingesetzt<sup>[106]</sup>.

### 2.3.3. Abspaltung durch Hydrogenolyse

ridin-Derivat **32** in einer Gesamtausbeute von 50–55 % synthetisiert<sup>[103]</sup>. Die Diastereomerentrennung durch Chromatographie erfolgt vorteilhaft nach der sauren Abspaltung der Tritylgruppe. Durch Hydrolyse und Veresterung werden die Enantiomere **34** mit einem Enantiomerenüberschuß von  $\geq 99\%$  erhalten.

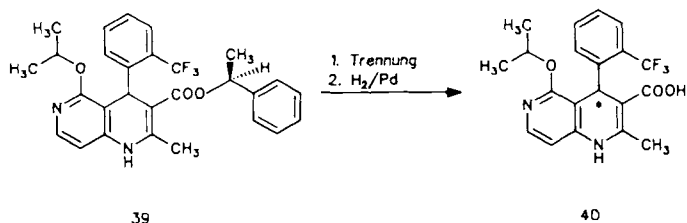
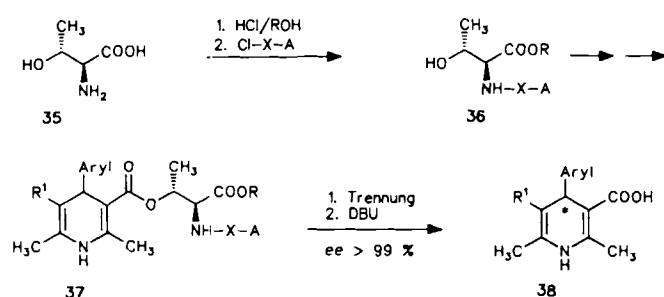
Eine weitere Herstellungsmethode enantiomerenreiner Dihydropyridine über diastereomere Ester besteht in der Verwendung chiraler Benzylester, die nach erfolgter Trennung regioselektiv hydrogenolytisch entfernt werden können<sup>[73, 107]</sup>. Nach diesem Schema wurde der 1-Phenylethylester **39** getrennt und durch Hydrierung in die chirale Carbonsäure **40** überführt<sup>[107]</sup>.



Schema 5. Tr = Trityl.

Als acidifizierende Gruppe wurden auch Ester eingesetzt<sup>[104]</sup>. Ausgehend von Threonin **35** wird nach Veresterung und Schutz der Aminogruppe der Threoninteil über den entsprechenden Acetessigester mit der Dihydropyridineinheit in **37** verknüpft.

Auch bei dieser Methode läßt sich der chirale Alkohol nicht zurückgewinnen. Außerdem ist die Verwendung hydrogenolytisch abspaltbarer Ester durch die in der Dihydropyridin-Chemie oft verwendeten Hydrogenolyse-empfindlichen Substituenten stark eingeschränkt. So gelingt es beispielsweise nicht, den Mandelsäurerest aus einer Felodipin-Vorstufe ohne Abspaltung der Chloratome durch Hydrierung zu entfernen<sup>[103]</sup>.

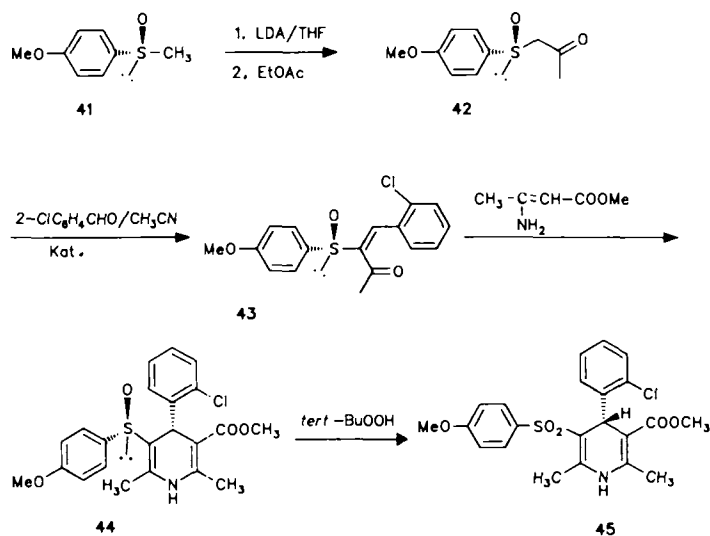


Vorteilhaft bei dieser Methode ist die Variationsbreite des chiralen Threoninrestes, die es ermöglicht, die für jedes Trennproblem optimale Substituentenkombination einzusetzen. Die Diastereomerentrennung erfolgt durch Kristallisation, Chromatographie oder Craig-Verteilung, die Abspaltung des Threoninrestes zur Dihydropyridincarbonsäure **38** wird vorzugsweise mit Basen wie 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) oder 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en (DBN) in Ausbeuten von über 70 % durchgeführt. Auf diesem Wege wurden erstmals größere Mengen der Enantiomere von Nimodipin **8** synthetisiert<sup>[105]</sup>. Auch chirale, für

### 2.4. Enantioselektive Synthesen spezieller Dihydropyridine über Sulfoxide

Dihydropyridinsynthesen nach *Hantzsch* verlaufen mit chiralen Esterresten nur selten mit ausreichender Diastereoselektivität, auch wenn in vielen Fällen ein Diastereomer im Überschuß entsteht. Kürzlich wurde jedoch eine enantioselektive Synthese des Dihydropyridinsulfons **45** beschrieben<sup>[108]</sup>.

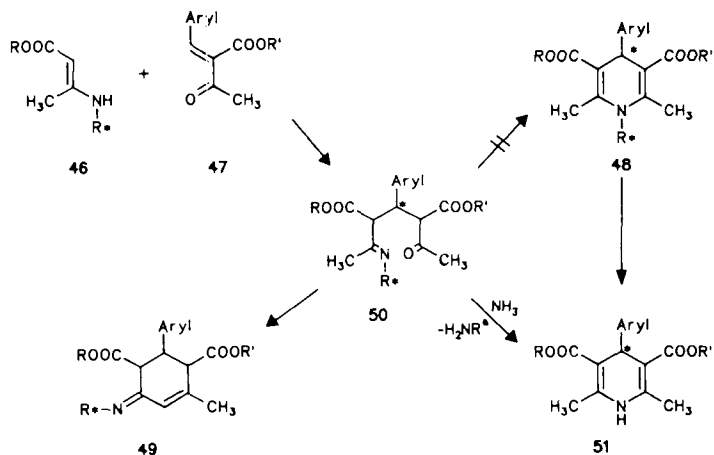
Aus dem (*R*)-Sulfoxid **41** erhält man durch C-Acetylierung (LDA = Lithiumdiisopropylamid) und anschließender Kondensation mit 2-Chlorbenzaldehyd das Knoevenagel-Produkt **43**, welches durch Umsetzung mit 3-Aminocroton-



säuremethylester das (*S,S*)-Diastereomer **44** in 48% Ausbeute (*de* = 94.0%) liefert. Oxidation des Sulfoxids führt zum gewünschten Sulfon **45**.

## 2.5. Enantioselektive Synthesen mit chiraler Hilfsgruppe am Stickstoffatom

Eine weitere Möglichkeit der enantioselektiven Synthese von Dihydropyridinen besteht darin, eine Hilfsgruppe  $R^*$  am Stickstoffatom des Dihydropyridinringes zu plazieren (Schema 6). Bei der Herstellung der *N*-Alkyldihydropyridine



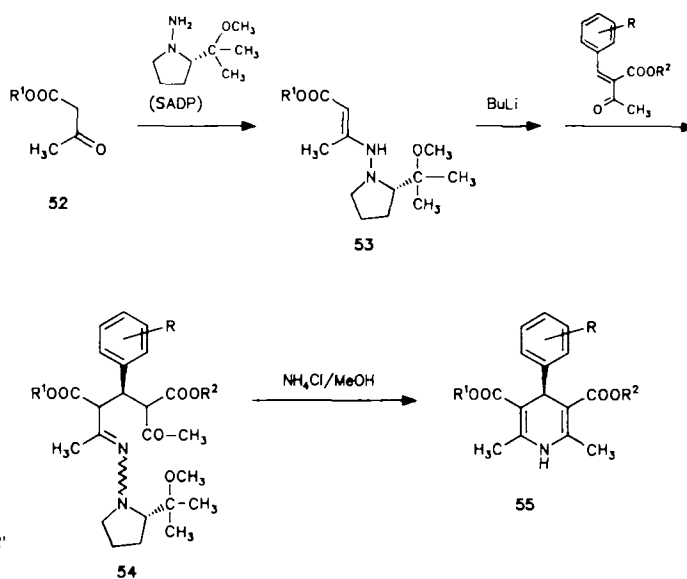
Schema 6.

**48** treten jedoch präparative Schwierigkeiten auf, da bei der Reaktion von **46** mit **47** bevorzugt die Methylgruppen der Aminocrotonsäureester reagieren und die Cyclohexen-Derivate **49** entstehen. Die Synthese der gewünschten *N*-Alkyldihydropyridine **48** gelingt nicht oder nur mit schlechten Ausbeuten<sup>[5, 10]</sup>. Dazu ergäbe sich noch das Problem der

Abspaltung der chiralen Hilfsgruppe  $R^*$ . Sowohl die erforderliche Entfernung der Hilfsgruppe  $R^*$  als auch die Herstellung von **48** kann umgangen werden, wenn nach erfolgter Michael-Addition des Enamins **46** an die Benzylidenverbindung auf der Stufe des Zwischenproduktes **50** das chirale Hilfsamin  $H_2NR^*$  durch Ammoniak ausgetauscht wird. Hierbei ist jedoch eine hohe Diastereoselektivität der Michael-Addition **46**  $\rightarrow$  **50** notwendig, da eine nachträgliche Reinigung über Diastereomere nicht möglich ist.

### 2.5.1. Verwendung von chiralen Hydrazonen

Die Umsetzung von Acetessigester **52** mit dem chiralen Hydrazin SADP ergibt das Enamin **53**, aus dem nach Metallierung mit BuLi in THF bei  $-78^\circ\text{C}$  und Addition an (*Z*)-konfigurierte Benzylidenverbindungen das Michael-Additionsprodukt **54** entsteht. Umsetzung mit Ammoniumchlorid in Methanol liefert unter Abspaltung von SADP das gewünschte Dihydropyridin **55** in Enantiomerenüberschüssen von zum Teil bis zu 90%<sup>[109, 110]</sup>.

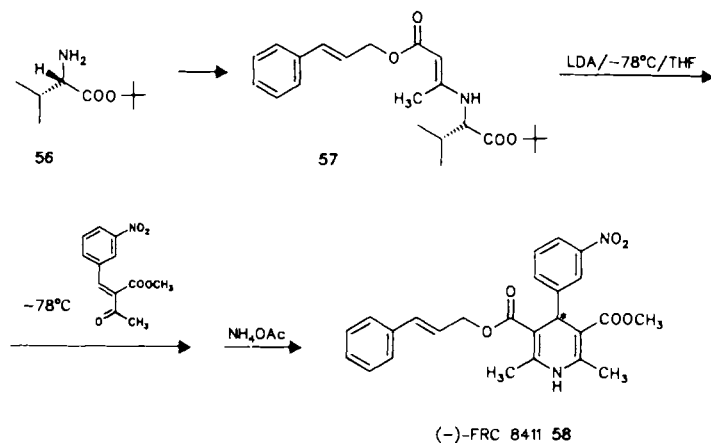


Diese Methode scheint besonders hohe Enantiomerenüberschüsse bei Methoxy-substituierten Arenen und sterisch anspruchsvollen *tert*-Butylestern zu liefern.

### 2.5.2. Verwendung von Aminosäurederivaten

Varianten dieser Methode mit Aminosäurederivaten als chiralen Hilfsaminen (Schema 7) werden beispielsweise zur enantioselektiven Synthese der Enantiomere FRC 8411 **58** beschrieben<sup>[72, 111, 112]</sup>. Valin-*tert*-butylester **56** wird in den chiralen 3-Aminocrotonsäureester **57** überführt. Metallierung mit LDA in THF unter Argon bei  $-70^\circ\text{C}$  und Umsetzung mit dem Michael-Acceptor ergibt nach Austausch des Valinesters gegen Ammoniak das (–)-Enantiomer **58** in Ausbeuten von nahezu 80% und einem Enantiomerenüberschuß von 94%<sup>[111]</sup>.

In den zuvor beschriebenen enantioselektiven Dihydropyridinsynthesen sind chirale Liganden verwendet worden, die

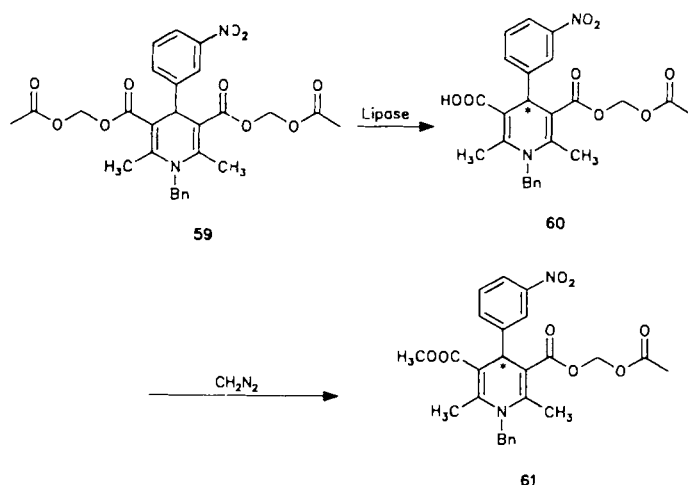


Schema 7.

einen zusätzlichen O-Liganden zur konformativen Fixierung des Anions tragen. Das könnte die Voraussetzung für eine diastereoselektive Michael-Addition sein. Dafür spricht auch, daß bei Fehlen der zusätzlichen Komplexbildungsstelle, wie es z. B. bei chiralen *N*-(1-Phenylethyl)-3-aminocrotonsäureestern der Fall ist, nur optische Ausbeuten von maximal 60% erzielt werden konnten<sup>[111, 113]</sup>.

## 2.6. Chemoenzymatische Trennung von Dihydropyridinen

Die stereoselektive Spaltung einfacher prochiraler Dihydropyridindicarbonsäurediester sollte eine effektive Methode sein, enantiomerenreine Dihydropyridine herzustellen. Erste Erfolge konnten kürzlich mit dem leicht hydrolysierbaren *N*-Benzyl(Bn)-geschützten Dihydropyridin **59** erzielt werden<sup>[114]</sup>.

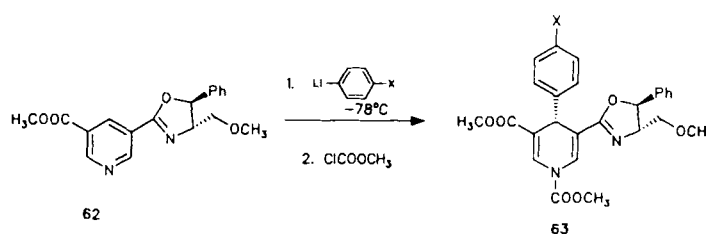


Durch enzymatische Hydrolyse von **59** mit verschiedenen Lipasen in einem *n*-Butanol/Wasser-Gemisch (10:1) wurde die Monocarbonsäure **60** erhalten, die mit Diazomethan in den Methylester **61** überführt wird. Mit der Lipase *Pseudomonas* P-30 wurden Ausbeuten bis zu 34% bei einem Enantiomerenüberschuß von 88% erzielt. Durch Verlängerung der Reaktionszeiten erhält man zwar größere Enantiomerenüberschüsse, die chemischen Ausbeuten gehen jedoch deutlich zurück.

## 2.7. Selektive Reduktion von Pyridinen

Die enantioselektive Reduktion von Pyridinen wäre ein eleganter Weg, um zu optisch aktiven 1,4-Dihydropyridinen zu gelangen. Versuche, die elektrochemische Reduktion mit Ephedriniumbromid als optisch aktivem Leitsalz enantioselektiv durchzuführen, lieferten nur racemische 1,4-Dihydropyridine<sup>[115]</sup>.

Bei einer Reduktion mit optisch aktiven komplexen Hydriden besteht prinzipiell die Möglichkeit einer unerwünschten Regioselektivität unter Bildung der 1,2-Dihydropyridine und einer Reduktion des Esters zum Alkohol als Konkurrenzreaktion<sup>[116, 117]</sup>, da gerade im Fall von 4-Aryl-substituierten Pyridinen ein Angriff der sterisch anspruchsvollen komplexen Hydride in 4-Stellung erschwert ist. Die prinzipiell ähnliche Methode der Addition von Aryl-Anionen an in 4-Stellung unsubstituierte Pyridine konnte jedoch bei einfachen Derivaten angewendet werden: So können Aryllithium-Verbindungen bei  $-78^{\circ}\text{C}$  an das am Ester chiral modifizierte **62** diastereoselektiv in 4-Stellung addiert werden<sup>[118]</sup>. Der



Diastereomerenüberschuß liegt zwischen 78% ( $X = \text{H}$ ) und 90% ( $X = \text{OMe}$ ). Auch Methylolithium addiert mit hoher Diastereoselektivität<sup>[119]</sup>. Ob die Synthese auf pharmakologisch relevantere Dihydropyridine mit Methylsubstituenten in 2- und 6-Stellung übertragbar ist, ist wegen der Acidität der Methylgruppen fraglich. Auch könnten Synthesen der pharmakologisch wichtigen 4-Aryldihydropyridine durch die Zugänglichkeit entsprechender Aryllithium-Reagentien eingeschränkt sein.

## 2.8. Chromatographische Enantiomerentrennung

Die direkte chromatographische Enantiomerentrennung von Dihydropyridinen unter Verwendung enantioselektiver, chiraler, stationärer Phasen hat sich erst in den letzten Jahren stürmisch entwickelt, gehört aber heute zu den Standardmethoden zum Nachweis der Enantiomere in Plasma und Gewebe, zur Überprüfung der Enantiomerenreinheit oder zur Bereitstellung kleiner Mengen der Enantiomere für erste pharmakologische Untersuchungen.

Bereits seit Mitte der 80er Jahre sind optisch aktive Acrylamid-Polymere bekannt<sup>[120]</sup>, die zur Racemattrennung von Mandelsäure eingesetzt wurden. Verbesserte (Meth)Acrylamid-Polymere wurden später von Grosser et al. zur Trennung von racemischen Dihydropyridinen eingesetzt<sup>[121, 122]</sup>.

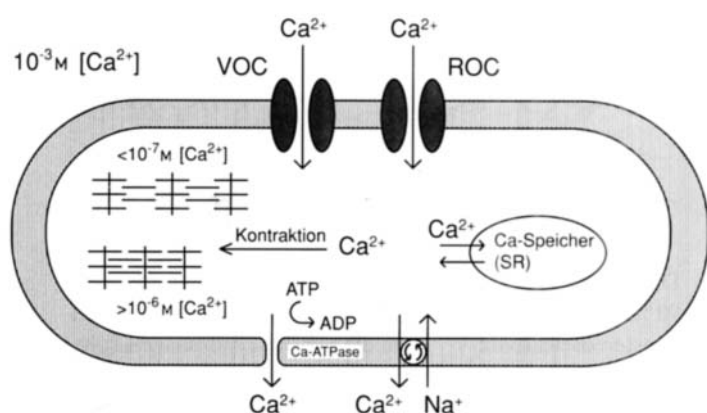
Inzwischen steht für die Enantiomerentrennung von Dihydropyridinen unterschiedlicher Struktur eine große Anzahl chiraler stationärer Phasen auf der Basis von  $\beta$ -Cyclodextrinen<sup>[123, 124]</sup>, Methacrylaten<sup>[125]</sup>, Glycoproteinen<sup>[126]</sup> sowie Amylose- und Cellulose-Derivaten<sup>[127-131]</sup> zur Verfügung,

die es ermöglichen, sowohl Enantiomere im Plasma im Nanogramm-Bereich zu bestimmen als auch Racemattrennungen im Gramm-Maßstab durchzuführen.

### 3. Einfluß von 1,4-Dihydropyridinen auf den $\text{Ca}^{2+}$ -Haushalt der Zelle

#### 3.1. Bedeutung von $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen für die Kontraktion

$\text{Ca}^{2+}$ -Ionen spielen bei der Kontraktion von Muskelzellen der Blutgefäße und des Herzens eine fundamentale Rolle. Dies konnte bereits vor über 100 Jahren von Ringer an freischlagenden Froschherzen nachgewiesen werden<sup>[132]</sup>. Er konnte zeigen, daß die Kontraktionskraft der Herzen in  $\text{Ca}^{2+}$ -freier Lösung stark abnahm, sich bei Zugabe von  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen aber wieder normalisierte. Die Bedeutung der  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen auf die Kontraktion der Zelle und die wichtigsten Mechanismen zur Regulierung der freien  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionenkonzentration illustriert Schema 8.



Schema 8. Die wichtigsten Mechanismen zur Regulierung der  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentration in der Herzzelle. SR = Sarkoplasmatisches Retikulum, ROC = Rezeptor-aktivierbare Kanäle, VOC = potentialabhängige Kanäle.

Im Vergleich zur extrazellulären  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionenkonzentration von etwa  $10^{-3} \text{ M}$  ist die intrazelluläre Konzentration ( $10^{-7}$  bis  $10^{-6} \text{ M Ca}^{2+}$ ) bis zu 10000mal niedriger. Bei intrazellulären  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentrationen von  $< 10^{-7} \text{ M}$  sind die Filamente vollständig dilatiert.

Durch kurzzeitige Öffnung spezifischer Calciumkanäle in der Zellmembran kommt es zu einer Erhöhung der  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionenkonzentration in der Zelle. Dies löst die Freisetzung von  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen aus den intrazellulären Calciumspeichern, vornehmlich dem Sarkoplasmatischen Retikulum (SR), aus. Die intrazelluläre  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionenkonzentration erhöht sich auf  $> 10^{-6} \text{ M}$ , die Filamente ziehen sich zusammen. Die  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen werden wieder intrazellulär im SR gespeichert oder in den Extrazellulärraum transportiert (Ca-ATPase,  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -Austauscher). Sinkt die  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentration unter  $10^{-7} \text{ M}$ , dilatieren die Filamente vollständig, die Ausgangssituation ist wieder erreicht. Eine Erhöhung der  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentration bewirkt physiologisch eine Steigerung der Kontraktionskraft am Herzen, während an den Gefäßen der Tonus gesteigert wird. Die Regulation der intrazellulären  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentration spielt daher für die Kontraktionskraft des Herzens und die Regulierung des Blutdrucks eine wichtige Rolle.

#### 3.2. Calciumkanäle

Calciumkanäle können nach ihrer Aktivierungsmöglichkeit eingeteilt werden (Schema 8, oben).

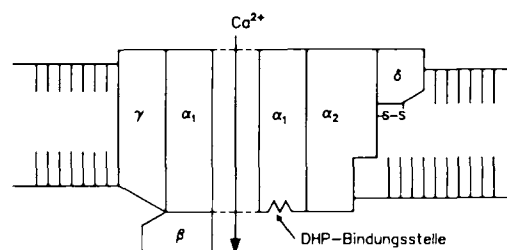
- 1) *Rezeptor-aktivierbare Kanäle* (ROC, receptor operated channels), die z. B. durch Catecholamine wie Adrenalin oder Noradrenalin zu aktivieren sind. Diese Kanäle sind durch  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Rezeptorenblocker pharmakologisch beeinflussbar.
- 2) *Potentialabhängige Kanäle* (VOC, voltage operated channels), die abhängig vom Membranpotential den Einstrom von  $\text{Ca}^{2+}$  regulieren. Diese Kanäle können pharmakologisch durch Calcium-Antagonisten aus mehreren Verbindungsklassen gehemmt werden.

Hierzu zählen 1,4-Dihydropyridine vom Nifedipin-Typ Benzylalkylamine vom Verapamil-Typ und Benzothiazepine wie Diltiazem. Die wirksamste Verbindungsklasse ist nach wie vor die der 1,4-Dihydropyridine, in der neben Derivaten, die den  $\text{Ca}^{2+}$ -Einstrom hemmen (Calcium-Antagonisten) auch solche zu finden sind, die ihn steigern (Calcium-Agonisten). Deshalb eignet sich diese Verbindungsklasse hervorragend als Werkzeug zur Erforschung des Calciumkanals.

##### 3.2.1. Charakterisierung des potentialabhängigen Calciumkanals

In den letzten Jahren sind bei der Identifizierung und Charakterisierung der Calciumkanal-Proteine große Fortschritte erzielt worden. So gelang es, mit tritiierten Dihydropyridin-Liganden die Calciumkanal-Proteine zu reinigen, zu identifizieren und ihre Primärstruktur aufzuklären<sup>[133]</sup>.

Der Kanal besteht aus vier Untereinheiten, der  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ -Untereinheit mit Molekulargewichten von 175, 170, 50 bzw. 33 kDa<sup>[134-138]</sup>. Aus der  $\alpha_2$ -Untereinheit läßt sich reaktiv eine Einheit von 30 kDa ( $\delta$ -Einheit) abspalten, die vermutlich über Disulfidbrücken an  $\alpha_2$  gebunden ist. Schema 9 zeigt, wie diese Untereinheiten organisiert sein könnten (nach Lit.<sup>[138]</sup>). Die  $\alpha_1$ -Einheit enthält die Bindungsstelle für die 1,4-Dihydropyridine<sup>[136, 138]</sup>.



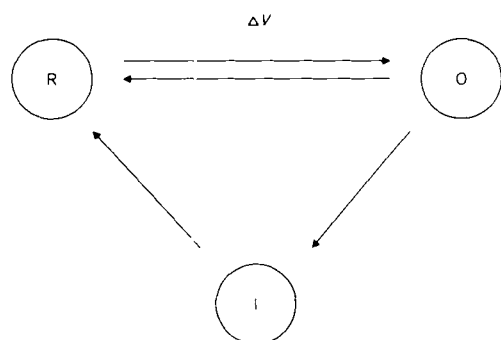
Schema 9. Mögliche Organisation der Untereinheiten des  $\text{Ca}^{2+}$ -Kanals (nach [138]). DHP = 1,4-Dihydropyridin.

Die Aminosäuresequenz der  $\alpha_1$ -Einheit zeigt Ähnlichkeiten mit der Sequenz anderer Ionenkanäle, z. B. dem gut untersuchten  $\text{Na}^+$ -Kanal<sup>[133]</sup>. Ähnlich dem  $\text{Na}^+$ -Kanal werden auch im Falle dieses Kanals mehrere Zustände diskutiert (Schema 10).

Im Ruhezustand (R) ist der Kanal nicht leitend, kann aber durch Depolarisierung in den leitenden, offenen Zustand (O) übergehen. Diese Depolarisierung kann experimentell in vi-



tro durch Erhöhung der extrazellulären  $K^+$ -Konzentration erreicht werden. Aus dem offenen Zustand kann der Kanal wieder zurück in den Ruhezustand (R) oder aber in den inaktiven Zustand (I) übergehen. Diese Inaktivierung ist ein biologisch sinnvoller Schutzmechanismus, der die Zelle vor  $Ca^{2+}$ -Überladung bewahrt. Der inaktive Zustand hat keine Ionenleitfähigkeit und ist durch Spannungsänderungen *nicht* zu aktivieren. Aus diesem Zustand geht der Kanal langsam wieder in den Ruhezustand (R) über.



Schema 10. Zustände des potentialabhängigen  $Ca^{2+}$ -Kanals (R = Ruhezustand, O = Offener Zustand, I = Inaktiver Zustand).

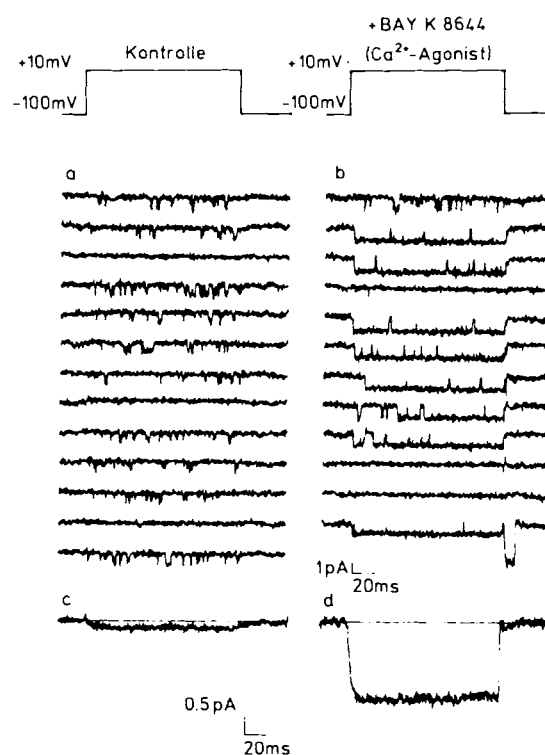
Da Membranpräparate depolarisiert vorliegen, befinden sich die  $Ca^{2+}$ -Kanäle vorwiegend im inaktiven Zustand, so daß sich Bindungsdaten von 1,4-Dihydropyridinen auf den inaktiven Zustand beziehen. Das zeigen auch Bindungsexperimente an intakten Zellen mit funktionsfähigen  $Ca^{2+}$ -Kanälen, die belegen, daß bei Depolarisierung der Zellen mit  $K^+$ -Ionen (Konzentration des inaktiven Zustand I steigt) die spezifische Bindung Calcium-antagonistischer 1,4-Dihydropyridine stark zunimmt und sich der an Membranpräparaten gemessenen angleicht<sup>[139]</sup>.

Aus diesen Untersuchungen kann abgeleitet werden, daß Calcium-antagonistische Dihydropyridine an den inaktiven Zustand des  $Ca^{2+}$ -Kanals binden, ihn stabilisieren und somit die Zahl der aktivierbaren Kanäle (R) senken. Dadurch wird der  $Ca^{2+}$ -Einstrom in die Zelle erniedrigt. Physiologisch resultiert aus dieser Senkung des  $Ca^{2+}$ -Einstroms am Herzen ein negativ inotroper Effekt (inotrop = Kontraktionskraft des Herzens beeinflussend) und an den Gefäßen eine Senkung des Tonus und somit des Blutdrucks.

Messungen von Ionenströmen einzelner  $Ca^{2+}$ -Kanäle geben Hinweise, wie Calcium-agonistische Dihydropyridine auf molekularer Ebene wirken. Schema 11 zeigt „Patch-clamp“-Registrierungen von jeweils zwölf Einzelkanalmessungen in Abwesenheit (links) und Anwesenheit von  $5\ \mu M$  des Calcium-Agonisten BAY K 8644 (rechts)<sup>[140]</sup>.

Man erkennt, daß beim Kontrollversuch (a) bei einer Membranspannung von  $-100\ mV$  der Kanal geschlossen ist. Bei Änderung der Membranspannung auf  $+10\ mV$  öffnet sich der Kanal gelegentlich für wenige Millisekunden (Ausschläge nach unten). Erst die Summation der Calciumströme vieler Kanäle ergibt einen Gesamt-Calciumstrom, wie er an intakten Zellen beobachtet wird. In Anwesenheit von BAY K 8644, dem Prototypen der Calcium-Agonisten, ist der Kanal erheblich länger offen (b), wobei im Mittel ein erhöhter Calciumstrom resultiert (d).

Diese Ergebnisse lassen sich mit einer Stabilisierung des offenen Zustands durch Calcium-Agonisten erklären.

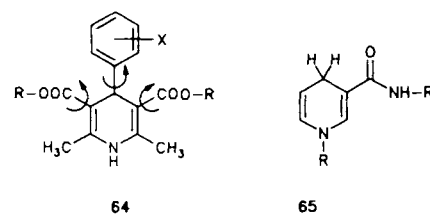


Schema 11. Patch-clamp-Registrierung einzelner  $Ca^{2+}$ -Kanäle in Abwesenheit (links) und Anwesenheit (rechts) eines Calcium-Agonisten. Oben: Verlauf der Membranspannung mit Spannungssprung von  $-100\ mV$  auf  $+10\ mV$ . a, b: gemessene Einzelkanal-Aktivitäten; c, d: gemittelte Einzelkanal-Aktivitäten aller Messungen (nach Hess et al. [140]).

Die Zustände R, O und I beschreiben nur die Funktion. Über die diesen Zuständen entsprechende räumliche Struktur kann bisher nur spekuliert werden, auch wenn dank der Aufklärung der Primärstruktur der  $\alpha_1$ -Einheit weitere Fortschritte zu erwarten sind<sup>[141]</sup>. Darüber hinaus sind in den letzten 20 Jahren eine Fülle von Dihydropyridinen synthetisiert worden, so daß über die Form des „Schlüssels“ Hinweise auf die Struktur der Bindungsstelle vorliegen. Diese Aspekte sollen in den folgenden Kapiteln beleuchtet werden.

#### 4. Konformative Aspekte bei 4-Aryl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäureestern

Das Molekülgerüst von Dihydropyridinen vom Nifedipin-Typ **64** ist flexibel. Sowohl Rotation des Arylrings und der Estergruppen als auch konformative Änderungen des Dihydropyridinrings sind möglich.



Seit der Entdeckung der pharmakologischen Wirkungen dieser Substanzklasse stellt man sich die Frage, welche Konformation für eine optimale Wirkung entscheidend ist und

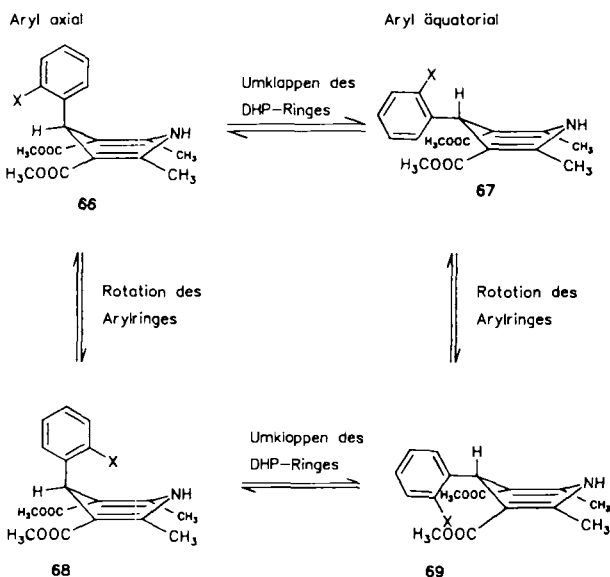
ob eine Umkehr der pharmakologischen Wirkung auf Konformationsänderungen zurückgeführt werden kann.

In den letzten Jahren sind eine Reihe von Untersuchungen an konformativ starren Dihydropyridinen unternommen worden, die Hinweise auf die aktive Konformation lieferten. Gestützt wurden diese Hinweise auch durch theoretische Berechnungen und Röntgenstrukturanalysen.

#### 4.1. Konformationen des 1,4-Dihydropyridinringes und Stellung des 4-Arylsubstituenten

Der Dihydropyridinring von in 4-Stellung unsubstituierten 1,4-Dihydropyridinderivaten wie NADH-Modellverbindungen des Typs **65** ist im Kristall nahezu planar<sup>[142–145]</sup>. Auch ab-initio-Rechnungen am unsubstituierten Dihydropyridinring zeigen nur eine minimale Bevorzugung einer sehr flachen Boot-Konformation<sup>[146]</sup>.

Anders ist die Situation bei 4-Aryl-substituierten 1,4-Dihydropyridinen vom Nifedipin-Typ **64**. Hier zeigen Rechnungen eine Bevorzugung der Boot-Konformation<sup>[147]</sup>, wie auch durch zahlreiche Röntgenstrukturuntersuchungen bestätigt wird. Eine Boot-Konformation des Dihydropyridinringes hat aber erhebliche Konsequenzen für die Bildung von Konformeren. So kann der 4-Arylsubstituent in einer pseudoaxialen Anordnung wie in **66** oder äquatorial wie in **67** stehen (Schema 12). Die beiden Formen sind durch Umklappen des Dihydropyridinringes ineinander überführbar.



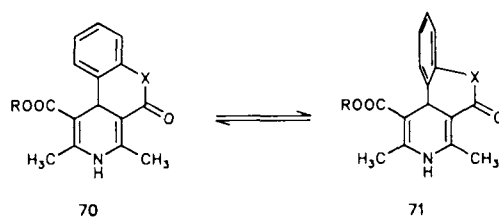
Schema 12. Boot-Konformation des 1,4-Dihydropyridinrings und Stellung des 4-Arylsubstituenten.

Weiterhin sind Rotamere denkbar, wenn der 4-Arylsubstituent in *ortho*- oder *meta*-Position substituiert ist ( $X \neq H$ ). Der Rest X kann entweder wie in **66** auf der Seite des Wasserstoffes stehen (synperiplanar, *sp*) oder nach Rotation des Phenylringes über dem Dihydropyridinring wie in **68** (antiperiplanar, *ap*). Diese Rotamere sind auch bei pseudoäquatorialer Stellung des Arylsubstituenten denkbar (**69**  $\rightleftharpoons$  **67**).

Wie bereits erwähnt, zeigen eine Vielzahl von Röntgenstrukturanalysen von Dihydropyridinen vom Nifedipin-Typ **64**, daß der Dihydropyridinring in der Tat in einer flachen

Boot-Konformation vorliegt, in der der 4-Arylsubstituent die pseudoaxiale Stellung einnimmt und orthogonal zur Ebene des Dihydropyridins steht<sup>[66, 91, 108, 148–162]</sup>, im Kristall also die Konformation **66** bevorzugt ist. Es wurde schon früh vermutet, daß diese im Kristall bevorzugte orthogonale Anordnung des 4-Phenylsubstituenten für die pharmakologische Aktivität wichtig ist<sup>[110]</sup>, da nach *ortho*-Substitution am 4-Phenylring besonders aktive Derivate resultierten, deren Struktur an Biphenyl-Derivate erinnert, bei denen die orthogonale Anordnung der Phenylringe erzwungen ist. So ließ sich auch der Raumbedarf des *ortho*-Substituenten X mit der pharmakologischen Wirkung korrelieren<sup>[163]</sup>.

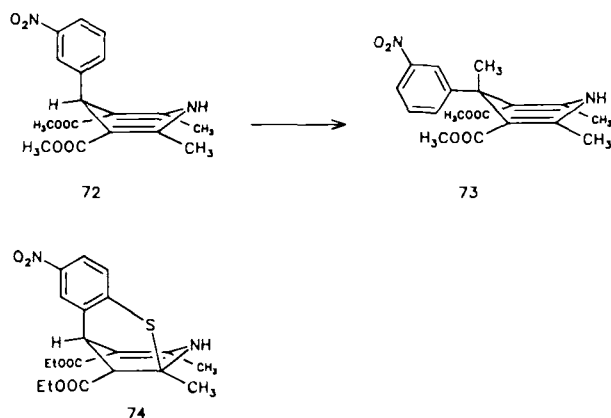
Untersuchungen an konformativ starren Dihydropyridinen zeigen, daß die orthogonale Anordnung der beiden Ringe essentiell ist<sup>[164, 165]</sup>. In **70a** wurde eine ungünstige Konformation des Arylringes erzwungen, die Verbindung ist pharmakologisch inaktiv. Erst bei Aufweitung des Lactons zum Zwölfring ist die günstige orthogonale Stellung des Arylrestes wie in **71b** möglich und man erhält pharmakologisch wirksame Verbindungen. Auch die im Kristall bevor-



a  $X = -O-$

b  $X = -O-(CH_2)_5-O-$

zugte axiale Konformation des 4-Phenylsubstituenten in **66** scheint für die Calcium-antagonistische Wirkung essentiell zu sein. So bewirkt ein Austausch des C4-Wasserstoffatoms durch eine Methylgruppe (**72**  $\rightarrow$  **73**) eine deutliche Konformationsänderung, wie durch AM-1-Rechnungen und Röntgenstrukturanalysen gezeigt werden konnte<sup>[166]</sup>. Der Phenylsubstituent in **73** liegt im Kristall nicht mehr in der axialen, sondern in der äquatorialen Konformation vor. **73** ist um drei Zehnerpotenzen schwächer antihypertensiv wirksam als **72**. Auch binden Derivate, bei denen die axiale Konformation von **72** durch eine Schwefelbrücke fixiert ist, z. B. **74**, ausgezeichnet am Dihydropyridinrezeptor und zeigen eine starke Calcium-antagonistische Wirkung<sup>[167]</sup>, obwohl

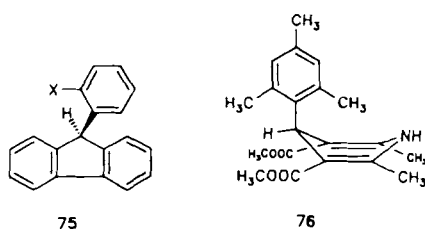


das durch intramolekulare Michael-Addition entstandene **74** kein Dihydropyridin mehr ist.

Dieses Beispiel zeigt sehr eindrucksvoll, daß bei richtiger räumlicher Anordnung der notwendigen Substituenten die Dihydropyridinstruktur für die biologische Wirkung nur eine untergeordnete Rolle spielt.

Ein weiterer bereits angesprochener Aspekt ist die Anordnung der *ortho*- oder *meta*-Substituenten X im Phenylring relativ zum Dihydropyridinring. Hier sind bei orthogonaler und axialer Anordnung des Phenylrings zwei Rotamere möglich. Im Falle des *sp*-Rotamers steht der Substituent X auf der Seite des C4-Wasserstoffatoms des Dihydropyridinringes (**66**), nach Rotation um 180° (*ap*-Rotamer) steht er über der Dihydropyridinebene, antiperiplanar zum Wasserstoffatom (Schema 12).

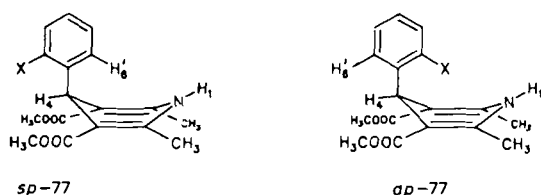
Bei den ganz analog gebauten 9-Arylfluorenen **75** lassen sich solche Rotamere nicht nur NMR-spektroskopisch nachweisen, sondern in Einzelfällen auch isolieren<sup>[168–170]</sup>. Ähnliches wird bei 1,4-Dihydropyridinen der Struktur **66** nicht beobachtet. Das spricht für ein schnelles Gleichgewicht **66** ⇌ **68** mit niedrigerer Aktivierungsbarriere als bei den Fluorenen **75**.



Bei extrem sterisch gehinderten Derivaten wie **76** konnte eine gehinderte Rotation nachgewiesen werden<sup>[171]</sup>. Das NMR-Spektrum von **76** zeigt bei Raumtemperatur für die beiden *ortho*-ständigen Methylgruppen ein breites Singulett. Bei Abkühlung tritt bei –18 °C Koaleszenz auf, bei –50 °C eine Aufspaltung in zwei Singulets. Die berechnete freie Aktivierungsenthalpie  $\Delta G^\ddagger$  von 51 kJ mol<sup>–1</sup> korreliert gut mit berechneten Werten analoger Verbindungen (44 kJ mol<sup>–1</sup>)<sup>[172]</sup>.

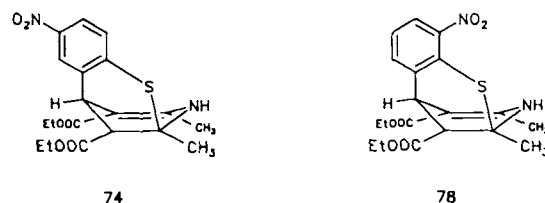
Im kristallinen Zustand wird, von einigen Ausnahmen abgesehen<sup>[148, 154]</sup>, die *sp*-Form **66** bevorzugt<sup>[66, 91, 108, 149–162]</sup>. Rechnungen<sup>[172–174]</sup> zeigen ebenfalls eine Bevorzugung des *sp*-Konformers gegenüber dem *ap*-Konformer. Die berechnete freie Aktivierungsenthalpie von 44 kJ mol<sup>–1</sup><sup>[172]</sup> spricht auch für ein schnelles Gleichgewicht **66** ⇌ **68**.

Die thermodynamische Bevorzugung der *sp*-Konformation in Lösung kann auch NMR-spektroskopisch bestätigt werden. Durch Messungen von Kern-Overhauser-Effekten des Wasserstoffatoms H<sub>6</sub> mit H<sub>4</sub> in **77** kann für Derivate des Typs **66** eine Bevorzugung der *sp*-Konformation gegenüber **68** in Lösung gezeigt werden<sup>[171–175]</sup>. Dem entgegen stehen Messungen an pharmakologisch schwächer wirksamen bicy-



clischen Dihydropyridinen, bei denen die *ap*-Form bevorzugt zu sein scheint<sup>[176]</sup>. Auch kann durch direkte Messungen beider NOE-Effekte, H<sub>6</sub>/H<sub>1</sub> und H<sub>6</sub>/H<sub>4</sub>, die thermodynamische Verteilung der beiden Konformere bestimmt und daraus der Energieunterschied erhalten werden<sup>[154]</sup>.

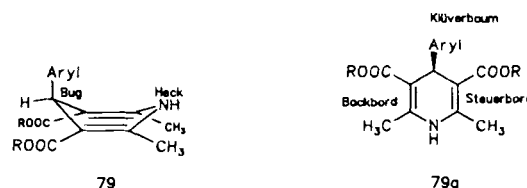
Obwohl im Kristall und auch in Lösung meist die *sp*-Form bevorzugt auftritt, sind die Energieunterschiede zu gering, um auszuschließen, daß am Wirkort Wechselwirkungen auftreten, bei denen andere Konformere bevorzugt sind. Das ist jedoch bei den überbrückten Derivaten **74** und **78** nicht mehr der Fall. Hier sind die möglichen Konformere *sp* und *ap*



durch eine Schwefelbrücke fixiert. **74** mit der erzwungenen *sp*-Form der Nitrogruppe ist um zwei Zehnerpotenzen Calcium-antagonistisch wirksamer als **78** in der *ap*-Form<sup>[167]</sup>. Das macht die *sp*-Form **66** (Schema 12) als essentielle Konformation am Wirkort wahrscheinlich, zumindest im Falle der 3-Nitrophenylderivate.

## 4.2. Einfluß des Esters auf die pharmakologische Wirkung

Die Estergruppen haben für die pharmakologische Wirkung eine entscheidende Bedeutung. Durch Variation der Estergruppen werden nicht nur quantitative Wirkungsänderungen hervorgerufen; der Ersatz eines Esters durch andere Gruppen kann auch drastische Änderungen der Wirkqualität zur Folge haben (Abschnitt 4.2.3.). Zur eindeutigen Unterscheidung der Seiten der Dihydropyridine hat sich eine Betrachtungsweise bewährt, die auf der bevorzugten Konformation des 1,4-Dihydropyridins als flaches Boot (**79**) basiert und das C4-Kohlenstoffatom als Bug mit dem axialständigen Arylring als Klüverbaum und den Stickstoff als Heck auffaßt<sup>[14]</sup>.

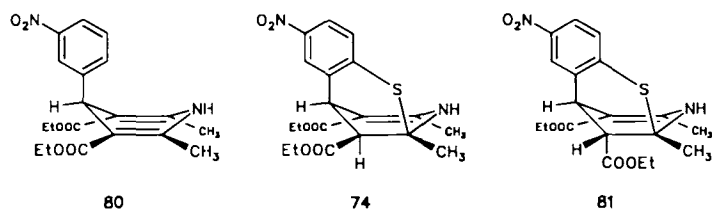


Die beiden Seiten des Dihydropyridins können dann als „Backbordseite“ (links) und „Steuerbordseite“ (rechts) aufgefaßt werden<sup>[177]</sup>. Diese Bezeichnung ist für unsere Betrachtungen zweckmäßiger und nicht so speziell wie die *pro-R*/*S*- oder die *re/si*-Nomenklatur für enantiotop Seiten<sup>[178]</sup>.

### 4.2.1. Konformation der Estergruppe

Die im Dihydropyridin **80** durch die sp<sup>2</sup>-Hybridisierung erzwungene „äquatoriale Anordnung“ der Estergruppe ist

für die pharmakologische Wirkung notwendig, wie das Beispiel **74/81** zeigt. So ist **81** mit axialer Anordnung der Estergruppe um zwei Zehnerpotenzen schwächer pharmakologisch wirksam als **74** und **80**<sup>[167]</sup>.



Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die Rotation der Estergruppe. Setzt man eine begünstigte coplanare Anordnung der Ester-Carbonylfunktion mit der Dihydropyridin-Doppelbindung voraus, so können die Estergruppen im Prinzip in drei Konformationen vorliegen: *trans/trans*, in der die Ketofunktionen der Ester *trans* zur Doppelbindung des Dihydropyridins stehen (**82a**); *cis/cis* mit *cis*-ständigen Ketogruppen (**82c**) und die unsymmetrische *cis/trans*- bzw. die dazu enantiomere *trans/cis*-Konformation (**82b**).

Die Auswertung von 26 Röntgenstrukturanalysen zeigt, daß im Kristall die *cis/trans*- und die *cis/cis*-Anordnung bevorzugt ist (Tabelle 1)<sup>[14]</sup>.

Tabelle 1. Durch Röntgenstrukturanalysen bestimmte Konformationen der Estergruppen in den Verbindungstypen **82a–82c**.

 <b>82a (trans/trans)</b>	 <b>82b (cis/trans)</b>	 <b>82c (cis/cis)</b>	
	<b>82a</b>	<b>82b</b>	<b>82c</b>
mit <i>ortho</i> -Aryl-Substituent	0	3 von 10	7 von 10
ohne <i>ortho</i> -Aryl-Substituent	0	14 von 16	2 von 16

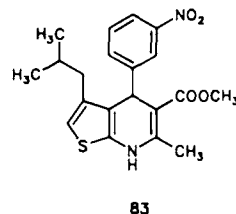
Hierbei ist bei *ortho*-substituierten Derivaten die *cis/cis*-Anordnung (die bevorzugte (7 von 10)), während nicht *ortho*-substituierte Derivate häufiger die asymmetrische *trans/cis*-Konformation einnehmen (14 von 16). Eine *trans/trans*-Anordnung der Ester wurde nicht beobachtet und ist auch nach theoretischen Berechnungen energetisch ungünstig<sup>[179]</sup>.

Untersuchungen an anellierten 1,4-Dihydropyridinen deuten darauf hin, daß zumindest ein Ester in der *cis*-Anordnung vorliegen muß, um eine signifikante Calcium-antagonistische Wirkung zu erzielen, denn die Verbindungen **83**<sup>[61]</sup>, **84**<sup>[180]</sup> und **85**<sup>[181]</sup> können als Derivate mit einer fixierten Estergruppe angesehen werden<sup>[182]</sup>.

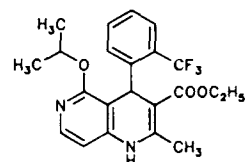
Die Annahme, die pharmakologische Wirksamkeit sei bei *cis*-Anordnung der Estergruppe auf die Bildung einer Wasserstoffbrücke zum Rezeptor (Rez) zurückzuführen, (vgl. **86**)<sup>[158, 179, 138]</sup>, kann für die *N*-Analoga **84** und **85** noch gelten, weniger jedoch für das Thiophen-Derivat **83**. Vielmehr scheint wichtiger zu sein, daß bei *cis*-Anordnung der Estergruppe die lipophile, raumerfüllende Alkylkette parallel zur Richtung des Arens liegt. Dafür spricht auch, daß das Derivat **87**, in dem die Orientierung der lipophilen Ester-

Alkylkette mehr der *trans*-Anordnung des Esters entspricht, nahezu unwirksam ist<sup>[61]</sup>.

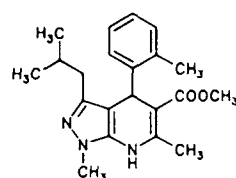
Eine ähnliche Wirkungsabschwächung wurde auch bei den entsprechenden *N*-Alkyl-Derivaten **88** von CI-951 **84** beobachtet<sup>[189]</sup>. Anhand von Verbindung **83** kann man auch erkennen, auf welcher Seite die *cis*-Konformation des Esters essentiell ist und durch den Alkylthiophenrest ersetzt werden kann, da die Absolutkonfigurationen der Enantiomere von **83** bekannt sind<sup>[61]</sup>.



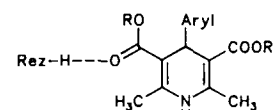
**83**



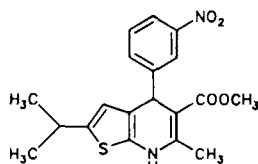
**84**



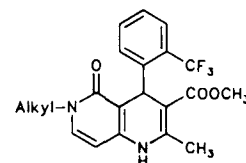
**85**



**86**



**87**



**88**

(*S*)-**83** ist im Rezeptorbindungstest 50mal aktiver und 20mal Calcium-antagonistisch wirksamer als (*R*)-**83** (Tabelle 2). Dies zeigt, daß die *cis*-Konformation des Esters an der Backbordseite des Dihydropyridins für eine gute pharmakologische Wirkung essentiell ist, während der Ersatz des Esters durch den Alkylthiophenrest an der Steuerbordseite ungünstig ist, wie der Vergleich mit dem flexiblen Diester **89** zeigt<sup>[190, 191]</sup>. Der Grund für die schwache Wirkung von (*R*)-**83** scheint nicht die erzwungene ungünstige *cis*-Anordnung des Esters zu sein, da racemisches **87** (und somit auch (*R*)-**87** mit der erzwungenen *trans*-Anordnung) inaktiv ist,

Tabelle 2. Relative Wirksamkeit der Enantiomere von **83** (fixierter Ester) im Vergleich zum flexiblen Diester **89**.

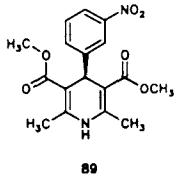
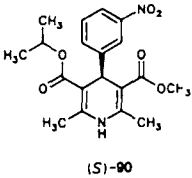
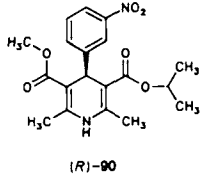
<p>Backbord</p> <p>(S)-<b>83</b></p>	<p>Steuerbord</p> <p>(R)-<b>83</b></p>	<p><b>89</b></p>	
	(S)- <b>83</b>	(R)- <b>83</b>	<b>89</b>
Verdrängung von [ <sup>3</sup> H]Nitrendipin (17)	50	1	50 [191]
Hemmung der K <sup>+</sup> -induzierten Kontraktion (Kaninchenaorta)	20	1	5

sondern die fehlende Möglichkeit, eine zusätzliche Wasserstoffbrücke auf der Steuerbordseite zu bilden.

#### 4.2.2. Einfluß der Größe der Estergruppen

Nachdem enantiomerenreine Dihydropyridine gut zugänglich geworden waren, zeigte es sich rasch, daß unsymmetrische Dihydropyridine mit unterschiedlichen Estergruppen in der Regel pharmakologisch aktiver sind als symmetrische, wobei die Steigerung der Wirkung vornehmlich auf die Vergrößerung der Estergruppe an der Backbordseite zurückzuführen ist, wie Tabelle 3 zeigt.

Tabelle 3. Einfluß der Estergröße auf die Calcium-antagonistische Wirkung.

Verbindung	Relative Wirkstärke [a]
 89	1
 (S)-90	15
 (R)-90	1.6

[a] Hemmung der  $Ba^{2+}$ -induzierten Kontraktion von Ileumringen.

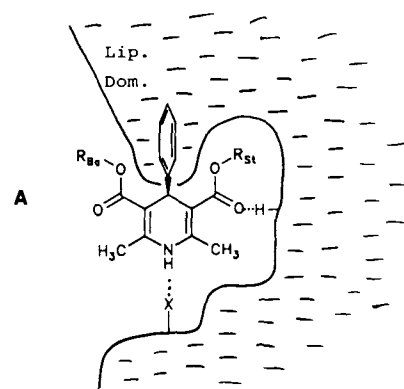
So führt beim flexiblen Diester **89** der Ersatz des Methylrests der linken Estergruppe durch einen Isopropylrest ((S)-**90**) zu einer 15fachen Steigerung der Wirkung, während bei entsprechendem Ersatz auf der rechten Seite die Wirkung nahezu gleich bleibt ((R)-**90**)<sup>[192]</sup>. Der Befund, daß bei unterschiedlich substituierten Dihydropyridinen das Enantiomer mit dem größeren Esterrest an der Backbordseite stärker wirkt, wurde in der Folgezeit durch eine Vielzahl von enantiomerenreinen Dihydropyridinen mit bekannter Absolutkonfiguration bestätigt<sup>[193]</sup>. So sind bei weiteren gemischten Methyl-Isopropylestern wie **91** und **92** (Tabelle 4) die Enantiomere wirksamer, die den größeren Isopropylester auf der Backbordseite haben; gleiches gilt für das Dihydropyridin-Analogon **94**. Auch bei Ersatz eines Esters durch einen Oxadiazolrest wie in **93** oder Amidrest wie in **95** liegt der größere Rest beim aktiveren Enantiomer auf der Backbordseite.

Bei Nicardipin **10** und einer Reihe von Analoga, die einen lipophilen stickstoffhaltigen Ester tragen wie **96**–**101**, wird diese Regel ebenfalls eingehalten. Verbindung **102** schien eine schwerverständliche Ausnahme zu sein, da das (R)-

Enantiomer als das wirksamere beschrieben ist<sup>[174]</sup>. Beim Nacharbeiten stellte sich jedoch ein Fehler in der Zuordnung heraus<sup>[202]</sup>.

Eine wichtige Verbindung wurde publiziert, die nicht in dieses Schema paßt. Demnach hat das wirksamere Amlodipin(9)-Enantiomer **103** die größeren Reste auf der Steuerbordseite<sup>[191]</sup>. Eine mögliche Erklärung könnte die bereits diskutierte essentielle Bildung einer Wasserstoffbrücke des „Steuerbord-Esters“ sein, die beim Amlodipin durch die freie Aminogruppe so verstärkt wird, daß dadurch die relative Größe der beiden Ester nicht mehr relevant ist. Trifft dies zu, sollte die Wirkung von Amlodipin-Derivaten weitgehend unabhängig von der Größe der Estergruppe sein. Ähnliches könnte auch für das Phenylsulfon **104** gelten<sup>[108]</sup>.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß bei Calcium-Antagonisten beide Ester unterschiedliche Funktionen am Wirkort ausüben haben. Während der kleinere Steuerbord-Ester ( $R_{St}$ ) in **A** wichtig für die Bildung einer Wasser-



stoffbrücke mit der Bindungsstelle ist, belegt der größere „Backbord-Ester“ mit seinem lipophilen Rest ( $R_{Ba}$ ) möglicherweise eine lipophile Domäne (Lip. Dom.) an der Bindungsstelle. Diese scheint allerdings keine sehr spezifische Struktur aufzuweisen, da sehr unterschiedliche Reste toleriert werden.

#### 4.2.3. Umkehr der pharmakologischen Wirkung durch Ersatz der Estergruppe

Während bei den in Abschnitt 4.1.2 besprochenen Dihydropyridincarbonsäureestern die Enantiomere zwar unterschiedlich stark, jedoch qualitativ gleich wirken, gibt es eine Gruppe von Derivaten, bei denen sich das pharmakologische

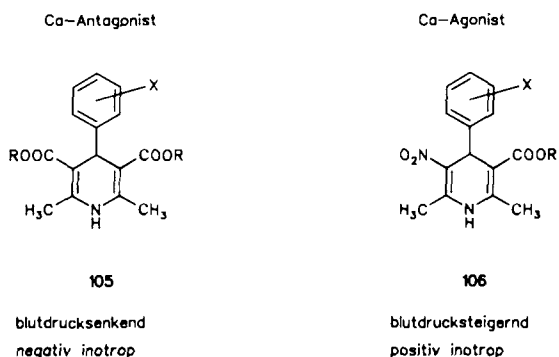
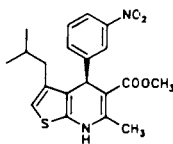
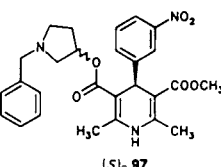
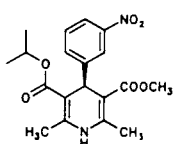
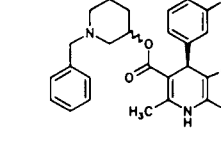
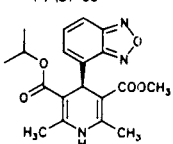
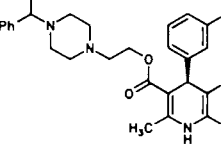
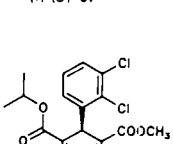
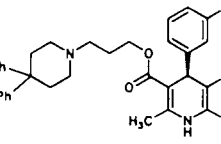
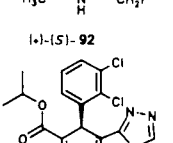
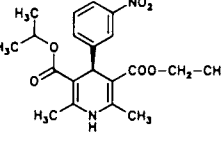
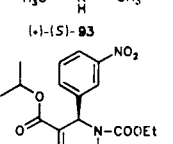
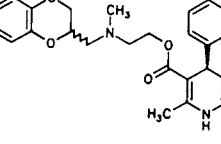
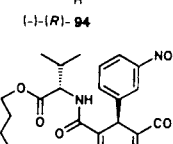
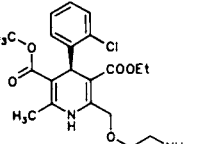
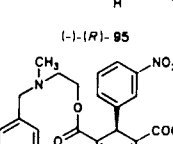
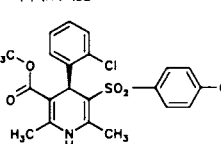
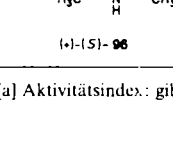
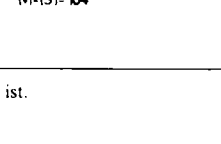
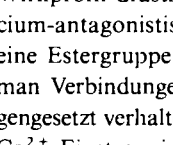
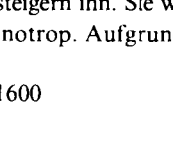



Tabelle 4. Vergleich von Wirkungen Calcium-antagonistischer Enantiomere mit bekannter Absolutkonfiguration.

Wirksames Enantiomer	Test	Aktivitätsindex [a]	Lit.	Wirksames Enantiomer	Test	Aktivitätsindex [a]	Lit.
 (+)-(S)- 83	Verdrängung von [ <sup>3</sup> H]-Liganden vom DHP-Rezeptor	55	[61]	 (S)- 97	Verdrängung von [ <sup>3</sup> H]-Liganden vom DHP-Rezeptor	20–70	[66]
 (-)-(S)- 90	Kontraktionshemmung K <sup>+</sup> -stimulierter Aortenstreifen (Kaninchen)	100	[192]	 (S)- 98	Blutdruck (Ratte)	ca. 30	100 [65]
 (-)-(S)- 91	Kontraktionshemmung Ba <sup>2+</sup> -stimulierter Ileumringe (Meerschweinchen)	10		 (+)-(S)- 99	Blutdruck (Ratte)	30	[52]
 (+)-(S)- 92	Blutdruck (Katze)	100	[194]	 (+)-(S)- 99	Verdrängung von [ <sup>3</sup> H]-Liganden vom DHP-Rezeptor	80	
 (+)-(S)- 93	Kontraktionshemmung K <sup>+</sup> -stimulierter Aortenstreifen (Kaninchen)	160	[194]	 (+)-(S)- 100	Verdrängung von [ <sup>3</sup> H]-Liganden vom DHP-Rezeptor	40	[75] [201]
 (+)-(S)- 94	Inhibierung der durch K <sup>+</sup> induzierten Inositol-Bildung in Hirnmembranen (Ratten)	20	[195]	 (+)-(S)- 101	Kontraktionshemmung K <sup>+</sup> -stimulierter Aortenstreifen (Kaninchen)	5	[203]
 (+)-(S)- 95	Blutdruck (Hund)	(S) aktiver als (R)	[196]	 (+)-(S)- 102	Verdrängung von [ <sup>3</sup> H]-Liganden vom DHP-Rezeptor	55	[74]
 (+)-(S)- 96	Verdrängung von [ <sup>3</sup> H]-Liganden vom DHP-Rezeptor	(S) aktiver als (R)	[197] [97]	 (+)-(S)- 103	Kontraktionshemmung K <sup>+</sup> -stimulierter Aortenstreifen (Ratte)	800	[91]
 (+)-(S)- 97	Kontraktionshemmung K <sup>+</sup> -stimulierter Aortenstreifen (Kaninchen)	ca. 1000	[198]	 (+)-(S)- 104	Blutdruck (Ratte)	10	[108]
 (+)-(S)- 98	Verdrängung von [ <sup>3</sup> H]-Liganden vom DHP-Rezeptor	(R) aktiver als (S)	[199] [200]				
 (+)-(S)- 99	Blutdruck (Hund)	14	[66]				
 (+)-(S)- 100	Blutdruck (Hund)	3	[51]				

[a] Aktivitätsindex: gibt an, wievielfach aktiver das stärker wirksame Enantiomer ist.

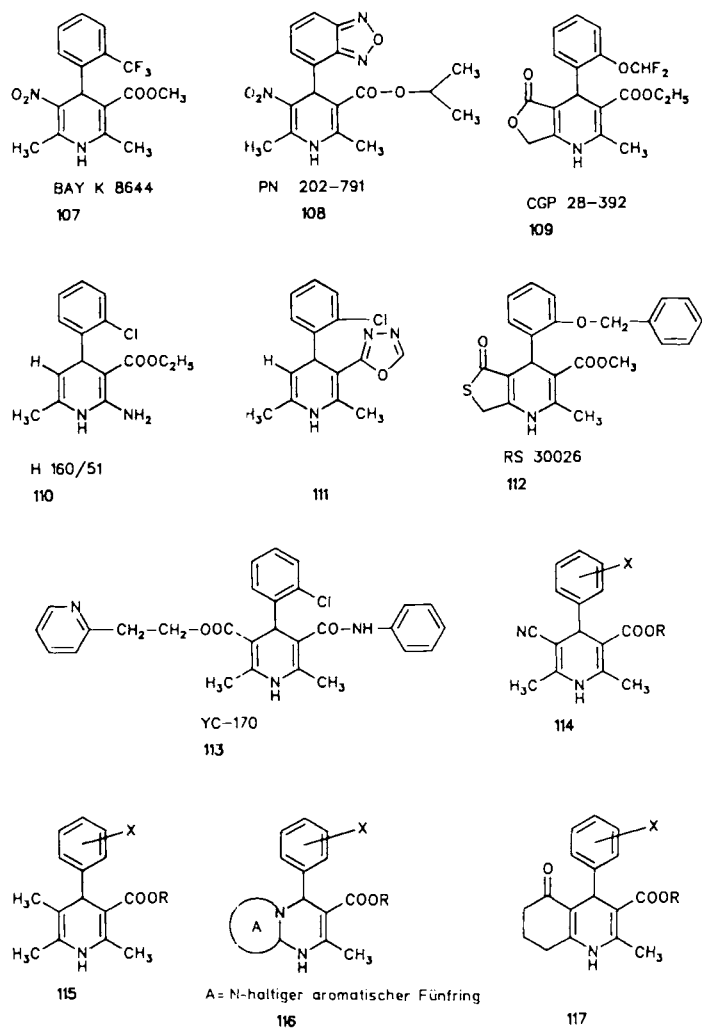
Wirkprofil drastisch ändern läßt<sup>[36]</sup>: Tauscht man in Calcium-antagonistisch wirksamen 3,5-Diestern des Typs **105** eine Estergruppe gegen eine Nitrogruppe aus (**106**), erhält man Verbindungen, die sich pharmakologisch genau entgegengesetzt verhalten<sup>[204]</sup>. Diese Derivate blockieren nicht den Ca<sup>2+</sup>-Einstrom in die Herz- und Gefäßmuskulatur, sondern steigern ihn. Sie wirken daher blutdrucksteigernd und positiv inotrop. Aufgrund dieses entgegengesetzten Verhaltens wer-

den sie Calcium-Agonisten oder Calciumkanal-Aktivatoren genannt.

Neben dem bekanntesten Prototyp BAY K 8644 **107** wurden diese Effekte auch an einem weiteren Nitroderivat, der Verbindung PN 202-791 **108**, beschrieben (Schema 13)<sup>[39]</sup>.

Auch bei Fünfringlactonen können ähnliche Effekte auftreten<sup>[36, 205]</sup>, wobei CGP 28-392 **109** das am besten untersuchte Beispiel aus dieser Verbindungs-kategorie ist<sup>[206]</sup>. Ähnli-

ches gilt für RS 30026 **112**, ein Thiolacton-Derivat<sup>[207, 208]</sup>. Dihydropyridine, bei denen eine Estergruppe durch ein Wasserstoffatom ersetzt worden ist, sind weitere Calcium-Agonist-Prototypen, beispielsweise H 160/51 **110**<sup>[36, 209]</sup> und Verbindung **111**<sup>[210]</sup>. Das gemischte Ester/Amid YC-170 **113**<sup>[211]</sup> hat ebenfalls Calcium-agonistische Eigenschaften; diese sind jedoch erheblich schwächer ausgeprägt als bei den vorher genannten Prototypen. Calcium-agonistische Wirkungen zeigen auch Verbindungen des Typs **114**<sup>[36, 212]</sup>, **115**<sup>[36]</sup>, **116**<sup>[213]</sup> und **117**<sup>[214]</sup>.

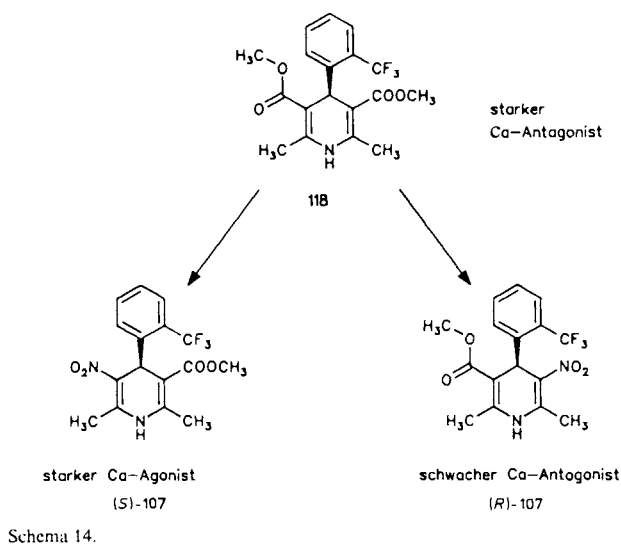


Schema 13. Calcium-agonistische Dihydropyridine.

Vergleicht man diese Strukturen mit denen der klassischen Calcium-Antagonisten, so fällt auf, daß jeweils eine Estergruppe durch relativ kleine Reste ersetzt worden ist (Ausnahme das schwach wirksame **113**). Da bei den Calcium-antagonistisch wirksamen Diestern an beide Estergruppen beim Binden an den Rezeptor unterschiedliche Anforderungen gestellt werden, liegt die Frage nahe, welche der beiden Estergruppen nach Ersatz durch eine Nitrogruppe die Calcium-agonistische Wirkung hervorruft.

So stellte sich nach Trennung der Enantiomere von **107**<sup>[33]</sup>, **108**<sup>[39]</sup> und **110**<sup>[215]</sup> heraus, daß nur ein Enantiomer Calcium-agonistische Eigenschaften aufweist, das andere dagegen klassische Calcium-antagonistische Wirkungen zeigt. Die Bestimmung der Absolutkonfiguration von **107** und **108** ergab,

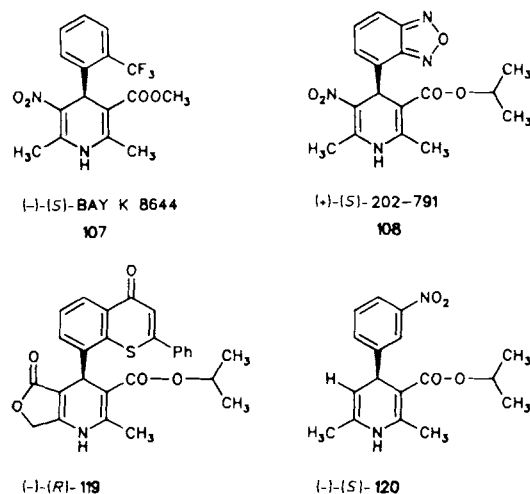
daß nur der Ersatz des Backbord-Esters durch NO<sub>2</sub> diese Wirkungsumkehr hervorruft, während der Ersatz des Steuerbord-Esters durch NO<sub>2</sub> die Calcium-antagonistische Wirkung lediglich abschwächt (Schema 14).



Schema 14.

Das gleiche gilt für Fünfringlactone. So ist (*R*)-**119** (Schema 15) das Calcium-agonistische Enantiomer, während (*S*)-**119**, wie erwartet, ein schwacher Calcium-Antagonist ist<sup>[212]</sup>.

Auch beim agonistisch wirksamen Enantiomer von **110** sollte sich der kleinere Rest auf der Backbordseite befinden.



Schema 15. Calcium-agonistische Dihydropyridine mit bekannter röntgenstrukturanalytisch bestimmter Absolutkonfiguration.

Die Absolutkonfigurationen der Enantiomere von **110** sind zwar nicht bekannt, jedoch die vom analogen Derivat **120**<sup>[216]</sup>, bei dem erwartungsgemäß das (*S*)-Enantiomer agonistisch wirksam ist. Das gleiche gilt für die Enantiomere der Nitrile **114**<sup>[217, 218]</sup>.

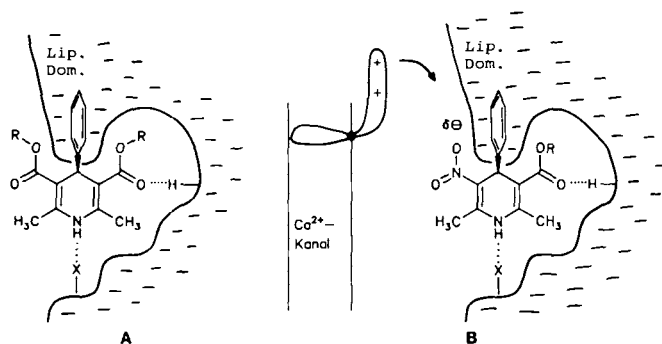
#### 4.2.4. Mögliche Gründe für den Calcium-Agonismus

Vergleicht man die strukturellen Erfordernisse eines Calcium-Antagonisten - auf der Backbordseite eine größere

Estergruppe in *cis*-Konformation (Schema 16, A) – mit denen eines Calcium-Agonisten (Schema 16, B), so fallen zwei Unterschiede auf: Agonisten fehlt der lipophile große Alkylrest auf der Backbordseite, stattdessen ist eine negative Partialladung an der Nitrogruppe vorhanden. Daher können drei mögliche Wechselwirkungen diskutiert werden:

- 1) Der Agonist kann keine lipophile Domäne besetzen.
- 2) Der Agonist kann aufgrund der negativen Ladung des *trans*-Sauerstoffatoms der Nitrogruppe positiv geladene Bereiche eines Proteins anziehen (z. B. auch unter Wasserstoffbrückenbildung).
- 3) Der Agonist kann negativ geladene Bereiche im Protein abstoßen.

Vorstellbar wäre zum Beispiel, daß beim Öffnen des Calciumkanals eine positiv geladene Proteindomäne in die Nähe der negativen Ladung kommt (Schema 16, B), wodurch der



Schema 16. Mögliche Wechselwirkungen eines typischen Calcium-Antagonisten (Fall A) und eines typischen Calcium-Agonisten (Fall B) mit einer lipophilen Domäne sowie einer positiv geladenen Proteindomäne (Fall B).

offene Zustand stabilisiert und damit die Verweildauer im offenen Zustand verlängert wird, während sie bei den Calcium-Antagonisten unverändert bleibt oder eher verkürzt werden sollte. Der lipophile Rest der Antagonisten könnte eine stärkere Bindung an den inaktiven Zustand und somit dessen Stabilisierung bewirken.

Eine negative Ladung auf der Backbordseite in der Nähe des Arylsubstituenten liegt bei den Nitroverbindungen **107**, den Lactonen **109** und den Thiolactonen **112** auf der Hand, ist jedoch bei den unsubstituierten Derivaten **110**, **111** oder den Methylverbindungen **115** auf den ersten Blick nur schwer zu erkennen. Potentialflächenberechnungen dieser Moleküle zeigen jedoch, daß auch hier negative Potentiale auftreten<sup>[173]</sup>. Der Grund dafür ist, daß das negative Potential des aromatischen Ringes durch den fehlenden Steuerbord-Ester nicht mehr abgeschirmt wird.

Schema 17 zeigt die Potentialflächen (blau = negativ, rot = positiv) dreier Dihydropyridine aus Blickrichtung der Pfeile.

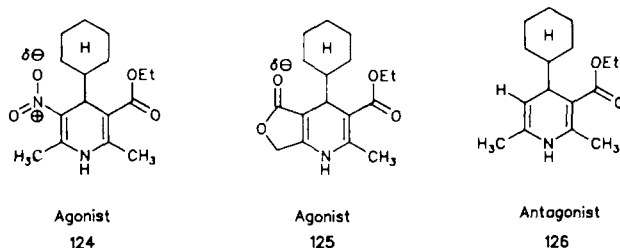
Das Lacton **121** zeigt rechts ein ausgeprägtes negatives Potential der Ketogruppe des Lactons, die H-Verbindung **122** ein kleineres negatives Potential auf der gleichen Seite, während beim Calcium-Antagonisten **123** rechts unten das positive Potential des Isopropylesters zu erkennen ist, das die negative Ladung von unten abschirmt<sup>[219]</sup>.

Calcium-agonistische Dihydropyridine lassen sich somit in zwei Klassen einteilen:

1) *Aktive Calcium-Agonisten*, die die negative Ladung im Backbordsubstituenten tragen (Nitrogruppe, Lacton-, Thiolacton-Einheit).

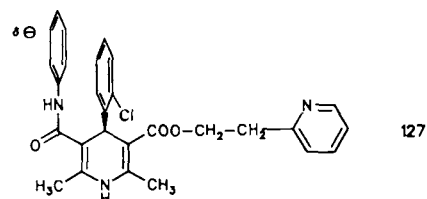
2) *Passive Calcium-Agonisten*, bei denen die vorhandene negative Ladung des 4-Arylsubstituenten nicht mehr abgeschirmt wird (H, CH<sub>3</sub>).

Konsequenz aus 2) wäre, daß bei fehlender negativer Ladung des Arylsubstituenten im Falle der *passiven* Calcium-Agonisten die agonistische Wirkung verloren ginge. Diese Hypothese sollte sich anhand der Cyclohexylderivate **124**–**126** überprüfen lassen.

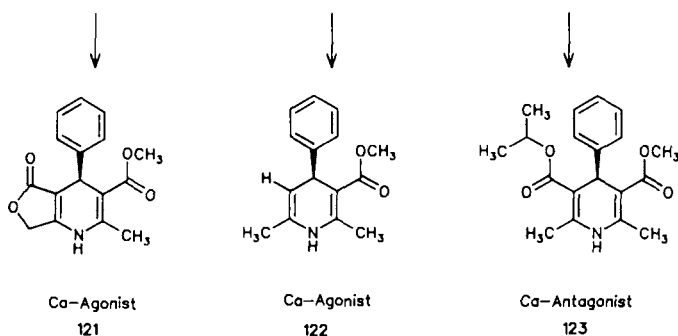
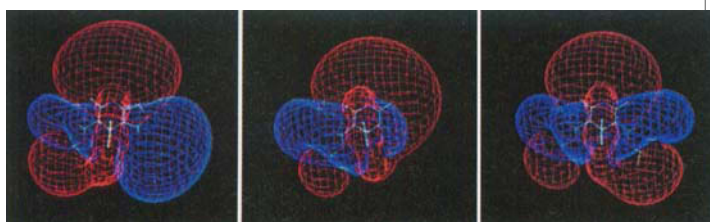


So sind in der Tat nur **124** und **125** Calcium-Agonisten, während **126** ein klassisches Calcium-antagonistisches Verhalten aufweist<sup>[216]</sup>.

Auch die sehr schwache Calcium-agonistische Wirkung von YC-170 **127** könnte befriedigend erklärt werden.



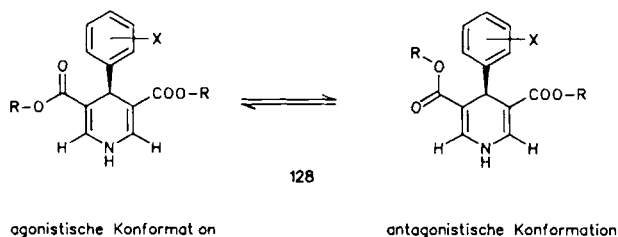
Liegt das Amid, wie die Ester auch, in der *cis*-Konformation vor, so könnte die schwache agonistische Wirkung auf die negative Partialladung des Anilids zurückzuführen sein. Das Calcium-agonistisch wirksame Enantiomer von **127** sollte somit (*R*)-Konfiguration haben.



Schema 17. Potentialoberflächen eines aktiven und eines passiven Calcium-Agonisten sowie eines Calcium-Antagonisten. Blau = negativ, rot = positiv.



Kürzlich wurde erwähnt, daß auch bei in 2- und 6-Position unsubstituierten Dihydropyridinen **128** Calcium-agonistisches Verhalten auftritt<sup>[208]</sup>. Hier könnte wegen der fehlenden sterischen Wechselwirkung mit der Methylgruppe die *trans*-Konformation des Esters energieärmer sein, womit sich dieses Verhalten erklären ließe.



Durch Rotation des Backbord-Esters von der möglichen „agonistischen“ *trans*-Konformation in die am Rezeptor stabilere *cis*-Konformation ließe sich auch erklären, daß einige Calcium-antagonistisch wirksame Diester bei niedrigeren Konzentrationen schwaches Calcium-agonistisches Verhalten zeigen können<sup>[220]</sup>. Trifft diese Annahme zu, dann dürfte dieses Phänomen bei Derivaten mit fixiertem Esterrest wie **83** nicht beobachtet werden.

Mit dieser Modellvorstellung lassen sich die Calcium-agonistischen Wirkungen der bisher synthetisierten Dihydropyridine qualitativ erklären.

## 5. Zusammenfassung und Ausblick

4-Arylsubstituierte 1,4-Dihydropyridin-3,5-dicarbonsäureester vom Nifedipin-Typ sind seit 15 Jahren fester Bestandteil der Therapie von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Wegen der außerordentlichen Bedeutung, die den Enantiomeren der 1,4-Dihydropyridine zukommt, wurden die etablierten Methoden zur Gewinnung von Enantiomeren vorgestellt. Klassische Racematspaltung von Dihydropyridinmonocarbonsäuren und Spaltung diastereomerer Ester stehen dabei im Vordergrund. Vielversprechend sind einige diastereoselektive Michael-Additionen mit Valinestern als optisch aktivem Enamin, die mit hoher Diastereoselektivität ablaufen. Enantiomerenpaare von 1,4-Dihydropyridindicarbonsäurediestern sind unterschiedlich stark, aber qualitativ gleich wirksam.

Ersetzt man eine Esterfunktion durch eine Nitrogruppe, so entstehen Derivate mit pharmakologisch genau entgegengesetztem Verhalten. Durch Vergleich der Absolutkonfigurationen konnte gezeigt werden, daß es wichtig ist, welcher der beiden Esterfunktionen des Calcium-Antagonisten durch eine Nitrogruppe ersetzt werden muß, um diese Umkehr der Wirkung zu erhalten. Statt der Nitrogruppe können diesen Effekt auch andere Substituenten hervorrufen, allerdings in abgeschwächter Form.

Die Umkehr von antagonistischer zu agonistischer Wirkung wird durch Ersatz einer lipophilen größeren Esterfunktion durch kleinere Reste mit negativem Potential hervorgerufen (aktiver Agonist). Auch Substituenten ohne eigenes negatives Potential können diese Effekte hervorrufen, dadurch, daß sie das vorhandene negative Potential des 4-Aryl-

substituenten nicht mehr nach außen abschirmen können (passive Agonisten). Damit lassen sich viele Calcium-agonistische Effekte qualitativ erklären. Inwieweit diese Effekte auch auf molekularbiologischer Ebene gedeutet werden können, muß die Zukunft zeigen.

*Unser Dank gilt allen Kollegen, die seit 25 Jahren die Dihydropyridinchemie bei Bayer geprägt haben, insbesondere H. Meyer, E. Wehinger und G. Franckowiak sowie H. Böshagen, E. Schwenner, W. Seidel und A. Straub. Für die analytischen und spektroskopischen Untersuchungen danken wir L. Born, R. Grosser, J. Kurz, V. Muschalek, P. Schmitt und C. Wünsche; für die pharmakologischen Prüfungen und Beratungen M. Bechem, R. Groß, S. Hebisch, J. Hütter, M. Kayser, S. Kazda, A. Knorr, M. Schramm und G. Thomas. C. Lettner und E. Sauer danken wir für die Geduld bei der Erstellung des Manuskriptes. Unser besonderer Dank aber gilt F. Bossert und W. Vater für die Erschließung der Dihydropyridine als Wirkstoffe vor genau 25 Jahren.*

Eingegangen am 24. April 1991 [A 845]

- [1] A. Hantzsch, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 215 (1882) 1–82.
- [2] A. P. Philipps, L. D. Randall, US 2359329 (1943), Wellcome.
- [3] C. P. Huttner, E. Dale, *Chem. Rev.* 48 (1951) 543–579.
- [4] H. Haas, *Pharm. Ztg.* 49 (1964) 1855–1862.
- [5] F. Bossert, W. Vater, *Med. Res. Rev.* 9 (1989) 291–324.
- [6] F. Bossert, W. Vater, DE 1493677 (1964), Bayer AG.
- [7] F. Bossert, W. Vater, *Naturwissenschaften* 58 (1971) 578.
- [8] B. Loev, R. E. Tedeschi, US 3511847 (1970), Smith Kline and French.
- [9] B. Loev, S. J. Ehrreich, R. E. Tedeschi, *J. Pharm. Pharmacol.* 24 (1972) 917–918.
- [10] B. Loev, M. M. Goodman, K. M. Snader, R. Tedeschi, E. Macko, *J. Med. Chem.* 17 (1974) 956–965.
- [11] A. Fleckenstein, H. Tritthart, H. J. Döring, K. Y. Byon, *Arzneim. Forsch.* 22 (1972) 22–33.
- [12] A. Fleckenstein, G. Grün, *Arzneim. Forsch.* 22 (1972) 334–344.
- [13] V. Kastrons, R. Vitols, G. Duburs, *Khim. Farm. Zh.* 24 (1990) 14–21.
- [14] D. J. Triggle, D. A. Langs, R. A. Janis, *Med. Res. Rev.* 9 (1989) 123–180.
- [15] „Drug action and cellular calcium regulation“: R. A. Janis, P. Silver, D. J. Triggle, *Adv. Drug Res.* 16 (1987) 309–591.
- [16] M. Ohtsuka, M. Yokota, I. Kodama, K. Yamada, S. Shibata, *Gen. Pharmacol.* 20 (1989) 539–556.
- [17] A. Sausins, G. Duburs, *Heterocycles* 27 (1988) 269–314.
- [18] F. Bossert, H. Meyer, E. Wehinger, *Angew. Chem.* 93 (1981) 755–763; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 20 (1981) 762.
- [19] D. M. Stout, A. I. Meyers, *Chem. Rev.* 82 (1982) 223–243.
- [20] J. Kuthan, A. Kurfürst, *Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Dev.* 21 (1982) 191–261.
- [21] U. Eisner, J. Kuthan, *Chem. Rev.* 72 (1972) 1–42.
- [22] D. D. Freedman, D. D. Waters, *Drugs* 34 (1987) 578–598.
- [23] S. Kazda, R. Towart, *Br. J. Pharmacol.* 72 (1981) 582P–583P.
- [24] K. Tanaka, F. Gotoh, F. Muramatsu, Y. Fukuchi, H. Okayasu, N. Suzuki, M. Kobari, *Arzneim. Forsch.* 32 (1982) 1529–1534.
- [25] S. Kazda, B. Garthoff, H. Meyer, K. Schloßmann, K. Stoepel, R. Towart, W. Vater, E. Wehinger, *Arzneim. Forsch.* 30 (1980) 2144–2162.
- [26] K. Stoepel, A. Heise, S. Kazda, *Arzneim. Forsch.* 31 (1981) 2056–2064.
- [27] J. E. Arrowsmith, S. F. Campbell, P. E. Cross, J. K. Stubbs, *Pharmacologist* 27 (1985) 290; M. G. Dodd, I. Machin, J. R. C. Baird, *ibid.* 27 (1985), 290; R. A. Burges, A. J. Carter, A. J. Higgins, D. G. Gardiner, K. J. Blackburn, *ibid.* 27 (1985) 290.
- [28] N. C. B. Nyborg, M. J. Mulvany, *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 6 (1984) 499–505.
- [29] R. P. Hof, G. Scholtysik, R. Loutzenhiser, H. J. Vuorela, P. Neumann, *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 6 (1984) 399–406.
- [30] K. Meguro, M. Aizawa, T. Sohda, Y. Kawamatsu, A. Nagaoka, *Chem. Pharm. Bull.* 33 (1985) 3787–3797.
- [31] T. Takenaka, S. Usuda, T. Nomura, H. Maeno, T. Sado, *Arzneim. Forsch.* 26 (1976) 2172–2178.
- [32] T. Furuta, S. Shibata, I. Kodama, K. Yamada, *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 5 (1983) 836–841.
- [33] G. Franckowiak, M. Bechem, M. Schramm, G. Thomas, *Eur. J. Pharmacol.* 114 (1985) 223–226.
- [34] B. Loev, M. M. Goodman, *J. Heterocycl. Chem.* 12 (1975) 363–365.
- [35] E. Wehinger, F. Bossert, DE 2847237 (1980), Bayer AG.
- [36] G. Franckowiak, H. Böshagen, F. Bossert, S. Goldmann, H. Meyer, E. Wehinger, J. Stoltefuß, M. Schramm, G. Thomas, R. Towart, DE 3130041 (1981), Bayer AG.

- [37] H. Kühnis, DE 3445356 (1985), Ciba-Geigy AG.
- [38] H. Meyer, E. Wehinger, F. Bossert, D. Scherling, *Arzneim. Forsch.* 33 (1983) 106–112.
- [39] R. P. Hof, U. T. Rüegg, A. Hof, A. Vogel, *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 7 (1985) 689.
- [40] K. Suzuki, T. Shiraishi, Y. Yoshida, T. Matsumoto, M. Iwamoto, Y. Motoyoshi, H. Niwa, Y. Inoue, EP 118120 (1984), Nikken Chem.
- [41] A. Vogel, DE 3320616 (1983), Sandoz.
- [42] B. Kohl, W. R. Ulrich, D. Flockerzi, EP 394243 (1987), Byk Gulden Lomberg.
- [43] J. J. Suh, Y. H. Hong, *Yakhak Hoechi* 33 (4) (1989) 219–225; siehe auch *Chem. Abstr.* 112 (1990) 235135.
- [44] J. J. Suh, Y. H. Hong, *Yakhak Hoechi* 33 (2) (1989) 80–86; siehe auch *Chem. Abstr.* 112 (1990) 76894.
- [45] C. A. Gandolfi, M. Frigerio, C. Riva, A. Zaliani, G. Long, R. Di Domenico, EP 383320 (1990), Boehringer Biochemia Robin.
- [46] Y. K. Shim, S. H. Lee, J. S. Kang, W. J. Kim, *Tuehan Hwahakhoe Chi* 32 (2) (1988) 144–148; siehe auch *Chem. Abstr.* 110 (1989) 8013.
- [47] „Hydrierung von Benzylestern“: E. Schwenner, J. Stoltefuß, unveröffentlicht.
- [48] „Abspaltung von  $\beta$ -Silylethylestern mit Fluorid-Ionen“: S. Goldmann, unveröffentlicht.
- [49] M. Iwanami, T. Shibamura, M. Fujimoto, R. Kawai, K. Tamazawa, T. Takenaka, K. Takahashi, M. Murakami, *Chem. Pharm. Bull.* 27 (1979) 1426–1440.
- [50] G. Genair, EP 273349 (1987), Syntex.
- [51] T. Shibamura, M. Iwanami, K. Okuda, T. Takenaka, M. Murakami, *Chem. Pharm. Bull.* 28 (1980) 2809–2812.
- [52] M. Kajino, Y. Wada, Y. Nagai, A. Nagaoka, K. Meguro, *Chem. Pharm. Bull.* 37 (1989) 2225–2228.
- [53] K. Kagara, S. Goshima, K. Mukai, JP 02117658 (1990), Fujisawa; siehe auch *Chem. Abstr.* 113 (1990) 132020.
- [54] J. E. Arrowsmith, EP 331315 (1989), Pfizer Ltd.
- [55] K. Tamazawa, T. Kojima, H. Arima, Y. Murakami, Y. Isomura, M. Okada, K. Takanobu, T. Takenaka, EP 160451 (1985), Yamanouchi.
- [56] W. R. Ulrich, D. Flockerzi, K. Sanders, N. Kolassa, K. Klemm, H. Amschler, M. Eltze, C. Schudt, K. Eistetter, WO 8807531 (1988), Byk Gulden.
- [57] Y. Shiokawa, K. Okumura, Y. Sato, JP 01052757 (1987), Fujisawa Pharm.; siehe auch *Chem. Abstr.* 111 (1989) 115050.
- [58] K. Seto, R. Sakota, S. Tanaka, JP 62169796 (1987), Nissan Chem. Ind.; siehe auch *Chem. Abstr.* 107 (1987) 237011.
- [59] D. Flockerzi, W. R. Ulrich, US 4975440 (1987), Byk Gulden.
- [60] Y. Nakajima, T. Ogawa, A. Nakazato, M. Kawase, K. Soda, JP 63295560 (1988), Taisho Pharm.; siehe auch *Chem. Abstr.* 111 (1989) 39198.
- [61] I. Adachi, T. Yamamori, Y. Hiramatsu, K. Sakai, S. Mihara, M. Kawakami, M. Masui, O. Uno, M. Ueda, *Chem. Pharm. Bull.* 36 (1988) 4389–4402.
- [62] J. P. Carter, W. J. Rzeszutarski, US 4975437 (1989), Marion Lab.
- [63] K. Klemm, W. R. Ulrich, D. Flockerzi, K. Sanders, K. D. Beller, C. Schudt, R. Boer, K. Gietzen, WO 8907443 (1989), Byk Gulden.
- [64] E. Wehinger, unveröffentlicht.
- [65] K. Muto, T. Kuroda, H. Kawato, A. Karasawa, K. Kubo, N. Nakamizo, *Arzneim. Forsch.* 38 (1988) 1662–1665.
- [66] K. Tamazawa, H. Arima, T. Kojima, Y. Isomura, M. Okada, S. Fujita, T. Furuya, T. Takenaka, O. Inagaki, M. Terai, *J. Med. Chem.* 29 (12) (1986) 2504–2511.
- [67] H. Amschler, K. Eistetter, M. Eltze, D. Flockerzi, K. Klemm, N. Kolassa, K. Sanders, C. Schudt, W. R. Ulrich, EP 242829 (1987), Byk Gulden.
- [68] D. Flockerzi, W. R. Ulrich, K. Sanders, K. D. Beller, K. Eistetter, M. Eltze, R. Boer, B. Kohl, H. Amschler, K. Klemm, EP 314038 = EP 393074 (1989), Byk Gulden.
- [69] D. Flockerzi, W. R. Ulrich, K. Sanders, K. D. Beller, R. Boer, M. Eltze, K. Klemm, EP 336132 (1989), Byk Gulden.
- [70] H. Amschler, D. Flockerzi, K. Klemm, B. Kohl, K. Eistetter, M. Eltze, N. Kolassa, K. Sanders, C. Schudt, W. R. Ulrich, EP 343193 (1988), Byk Gulden.
- [71] H. Arima, K. Tamazawa, JP 62174071 (1987), Yamanouchi; siehe auch *Chem. Abstr.* 108 (1988) 131587.
- [72] H. Ikawa, A. Kadoiri, Y. Sekine, EP 403957 (1990), Fujirebio.
- [73] W. Herrmann, J. Kleinschroth, K. Steiner, EP 385423 (1990), Gödecke AG.
- [74] G. Marciniak, A. Delgado, G. Leclerc, J. Velly, N. Decker, J. Schwartz, *J. Med. Chem.* 32 (1989), 1402–1407.
- [75] H. Amschler, B. Kohl, M. Eltze, D. Flockerzi, K. Klemm, N. Kolassa, K. Sanders, C. Schudt, W. R. Ulrich, EP 240828 (1987), Byk Gulden.
- [76] H. Yamaguchi, H. Sugano, M. Hasegawa, K. Kataoka, Y. Okamya, S. Kishimoto, JP 01104046 (1989), Teijin Ltd.; siehe auch *Chem. Abstr.* 111 (1989) 173992.
- [77] K. Muto, T. Kuroda, A. Karasawa, K. Yamada, N. Nakamizo, EP 106275 (1984), Kyowa Hakko Kogyo.
- [78] C. Semeraro, D. Micheli, D. Pieraccioli, G. Gaviraghi, A. D. Borthwick, DE 3628215 (1987), Glaxo.
- [79] K. Cooper, J. Steele, M. J. Fray, K. Richardson, EP 365140 (1990), Pfizer.
- [80] B. Kamber, T. Leutert, H. Kühnis, K. Eichenberger, US 4616002 (1986), Ciba-Geigy.
- [81] J. Stoltefuß, E. Schwenner, M. Bechem, C. Hirth, M. Kayser, M. Schramm, J. P. Stasch, EP 288758 (1988), Bayer AG.
- [82] K. Tamazawa, H. Arima, M. Okada, Y. Isomura, K. K. Schmiegell, J. H. Wikel, CA 1273931 (1990), E. Lilly, Yamanouchi.
- [83] D. R. Holland, J. H. Wikel, R. F. Kauffman, J. K. Smallwood, K. M. Zimmerman, B. G. Utterback, J. A. Turk, M. I. Steinberg, *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 14 (3) (1989) 483–491.
- [84] K. Seto, R. Sakoda, H. Matsumoto, Y. Kamikawaji, S. Tanaka, EP 260605 (1988), Nissan Chem. Ind.
- [85] J. Robin, D. Pruneau, A. Bonenfant, FR 2577552 (1986), SORI; siehe auch *Chem. Abstr.* 107 (1987) 39787.
- [86] H. Sugano, H. Yamaguchi, JP 61158962 (1986), Teijin Ltd.; siehe auch *Chem. Abstr.* 106 (1987) 32851.
- [87] J. R. Kern, D. M. Lokensgard, T. Yang, *J. Chromatogr.* 457 (1988) 309–316.
- [88] P. J. Gris Seoane, J. M. Gonzalez Bosch, J. Boget Alemany, ES 2005543 (1989), Laboratorios Menarini; siehe auch *Chem. Abstr.* 113 (1990) 40468.
- [89] M. Frigerio, A. Zaliani, C. A. Gandolfi, M. Germini, O. Tofanetti, S. Tognella, EP 272693 (1988), Boehringer Biochemia Robin.
- [90] E. Wehinger, H. Meyer, F. Bossert, W. Vater, R. Towart, K. Stoepel, S. Kazda, DE 2935451 (1981), Bayer AG.
- [91] J. E. Arrowsmith, S. F. Campbell, P. E. Cross, J. K. Stubbs, R. A. Burges, D. G. Gardiner, K. J. Blackburn, *J. Med. Chem.* 29 (1986) 1696–1702.
- [92] M. Kamikawaji, K. Seto, R. Sakota, JP 01113398 (1989), Nissan Chem. Ind.; siehe auch *Chem. Abstr.* 112 (1990) 25675.
- [93] J. L. Peglion, Y. M. Gargouil, J. P. Vilaine, EP 406502 (1991), ADIR et Comp.
- [94] A. Vogel, DE 3305577 (1983), Sandoz.
- [95] H. Matsumoto, M. Kamikawa, K. Seto, R. Sakota, S. Tanaka, JP 02011592 (1990), Nissan Chem. Ind.; siehe auch *Chem. Abstr.* 113 (1990) 59536.
- [96] G. Franckowiak, R. Grosser, G. Thomas, M. Schramm, R. Groß, DE 3447169 (1986), Bayer AG.
- [97] K. Schönafinger, H. Bohn, P. A. Martorana, R. E. Nitz, DE 3431152 (1986), Cassella AG.
- [98] S. Goldmann, H. Böhagen, DE 3714438 (1988), Bayer AG.
- [99] G. Franckowiak, J. Stoltefuß, M. Bechem, R. Groß, M. Kayser, S. Heibisch, M. Schramm, EP 315018 (1989), Bayer AG.
- [100] G. Franckowiak, J. Stoltefuß, M. Bechem, R. Groß, M. Kayser, S. Heibisch, M. Schramm, EP 315019 (1989), Bayer AG.
- [101] S. Goldmann, J. Stoltefuß, unveröffentlicht.
- [102] M. D. Taylor, R. J. Himmelsbach, B. E. Kornberg, J. Quin III, E. Lunney, A. Michel, *J. Org. Chem.* 54 (1989) 5585–5590.
- [103] B. Lamm, R. Simonsson, S. Sundell, *Tetrahedron Lett.* 30 (1989) 6423–6426.
- [104] J. Stoltefuß, M. Bechem, R. Groß, S. Heibisch, M. Schramm, EP 347678 (1989), Bayer AG.
- [105] J. Stoltefuß, unveröffentlicht.
- [106] A. J. G. Baxter, J. Dixon, K. J. Gould, T. McNally, A. C. Tinker, EP 125803 (1984), Fisons.
- [107] H. Yamaguchi, M. Hasegawa, H. Sugano, JP 01029359 (1989), Teijin Ltd.; siehe auch *Chem. Abstr.* 111 (1989) 97095.
- [108] R. Davis, J. R. Kern, L. J. Kurz, J. R. Pfister, *J. Am. Chem. Soc.* 110 (1988) 7873–7874.
- [109] E. Wehinger, H. Meyer, DE 3423105 (1986), Bayer AG.
- [110] D. Enders, S. Müller, A. S. Demir, *Tetrahedron Lett.* 29 (1988) 6437–6440.
- [111] A. Kakui, H. Ikawa, N. Kobayashi, Y. Isowa, JP 63208573 (1988), Fujirebio; siehe auch *Chem. Abstr.* 110 (1989) 95014.
- [112] K. Kataoka, H. Sugano, H. Yamaguchi, JP 2212474 (1990), Teijin Ltd.; siehe auch *Chem. Abstr.* 114 (1991) 143156.
- [113] S. Goldmann, unveröffentlicht.
- [114] X. K. Holdgrün, C. J. Sih, *Tetrahedron Lett.* 32 (1991) 3465–3468.
- [115] E. Wehinger, unveröffentlicht.
- [116] E. Booker, U. Eisner, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1975, 929–931.
- [117] S. Yamada, Y. Kikugawa, *Chem. Ind. (London)* 1966, 2169–2170.
- [118] A. I. Meyers, T. Oppenlaender, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1986, 920–921.
- [119] A. I. Meyers, T. Oppenlaender, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 1989–1996.
- [120] G. Blaschke, F. Donow, DE 2500523 (1976), Merck Patent GmbH.
- [121] U. Schwartz, R. Grosser, K. E. Piejko, B. Bömer, D. Arlt, DE 3532356 (1987), Bayer AG.
- [122] R. Grosser (Bayer AG), persönliche Mitteilung.
- [123] D. W. Armstrong, T. J. Ward, R. D. Armstrong, T. E. Beesley, *Science (Washington DC)* 232 (1986) 1130–1135.
- [124] A. M. Stalcup, S. C. Chang, D. W. Armstrong, J. Pitha, *J. Chromatogr.* 513 (1990) 181–194.
- [125] Y. Tokuma, T. Fujiwara, H. Noguchi, *J. Pharm. Sci.* 76 (1987) 310–313.
- [126] E. Delee, I. Jullien, L. Le Garrec, *J. Chromatogr.* 450 (1988) 191–197.
- [127] Y. Okamoto, R. Aburatani, K. Hatano, K. Hatada, *J. Liq. Chromatogr.* 11 (1988) 2147–2163.

- [128] Y. Okamoto, K. Hatano, R. Aburatani, K. Hatada, *Chem. Lett.* 1989, 715–719.
- [129] Y. Okamoto, R. Aburatani, K. Hatada, M. Honda, N. Inotsume, M. Nakano, *J. Chromatogr.* 513 (1990) 375–378.
- [130] V. Muschalek, V. Nickel, Bayer AG, unveröffentlicht.
- [131] P. A. Soons, M. C. M. Roosemalen, D. D. Breimer, *J. Chromatogr.* 528 (1990) 343–356.
- [132] S. Ringer, *J. Physiol.* 2 (1882) 380.
- [133] T. Tanabe, H. Takeshima, A. Mikami, V. Flockerzi, H. Takahashi, K. Kangawa, M. Kojima, H. Matsuo, T. Hirose, S. Numa, *Nature (London)* 328 (1987) 313–318.
- [134] J. Galizzi, M. Borsotto, J. Barhanin, M. Fosset, M. Lazdunski, *J. Biol. Chem.* 261 (1986) 1393.
- [135] A. H. Sharp, T. Imagawa, A. T. Leung, K. P. Campbell, *J. Biol. Chem.* 262 (1987) 12309.
- [136] H. Glossmann, J. Striessnig, *ISI Atlas Sci. Pharmacol.* 2 (1988) 202.
- [137] P. L. Vaghy, E. McKenna, K. Itagaki, A. Schwartz, *Trends Pharmacol. Sci.* 9 (1988) 398–402.
- [138] W. A. Catterall, M. J. Seagar, M. Takahashi, *J. Biol. Chem.* 263 (1988) 3535.
- [139] X. Y. Wei, A. Rutledge, D. J. Triggle, *Mol. Pharmacol.* 35 (1989) 541.
- [140] P. Hess, J. B. Lansman, R. W. Tsien, *Nature (London)* 311 (1984) 538.
- [141] D. A. Langs, P. D. Strong, D. J. Triggle, *J. Comput.-Aided Mol. Des.* 4 (1990) 215.
- [142] I. L. Karle, *Acta Crystallogr.* 14 (1961) 497.
- [143] H. Koyama, *Z. Kristallogr.* 118 (1963) 51.
- [144] A. T. H. Lenstra, G. H. Petit, R. A. Domisse, F. C. Alderweireldt, *Bull. Soc. Chim. Belg.* 88 (1979) 133.
- [145] A. Glasfeld, P. Zbinden, M. Dobler, S. A. Benner, J. D. Dunitz, *J. Am. Chem. Soc.* 110 (1988) 5152–5157.
- [146] H. J. Hofmann, R. Cimbriglia, *FEBS Lett.* 241 (1988) 38.
- [147] H. J. Hofmann, R. Cimbriglia, *J. Mol. Struct. THEOCHEM* 205 (1990) 1.
- [148] R. Fosshem, K. Svarteng, A. Mostad, C. Romming, E. Shefter, D. J. Triggle, *J. Med. Chem.* 25 (1982) 126.
- [149] A. Mishnev, A. E. Shvets, J. Bleidelis, G. Duburs, A. Sausins, V. Lasis, *Khim. Geterotsikl. Soedin* 9 (1977) 1229.
- [150] J. W. Krajewski, Z. Urbanczyk-Lipkowska, P. Gluzinski, *Cryst. Struct. Commun.* 6 (1977) 787.
- [151] A. Hempel, M. P. Gupta, *Acta Crystallogr. Sect. B34* (1978) 3815.
- [152] A. M. Triggle, E. Shefter, D. J. Triggle, *J. Med. Chem.* 23 (1980) 1442.
- [153] R. Tacke, A. Bentlage, W. S. Sheldrick, L. Ernst, R. Towart, K. Stoepel, *Z. Naturforsch. B37* (1982) 443–450.
- [154] G. Rovnyak, N. Andersen, J. Gougoutas, A. Hedberg, S. D. Kimball, M. Malley, S. Moreland, M. Porubcan, A. Pudzianowski, *J. Med. Chem.* 31 (1988) 936–944.
- [155] R. Fosshem, A. Joslyn, A. J. Solo, E. Luchowski, A. Rutledge, D. J. Triggle, *J. Med. Chem.* 31 (1988) 300.
- [156] A. Miyamae, S. Koda, Y. Morimoto, *Chem. Pharm. Bull.* 34 (1986) 3071–3078.
- [157] P. Berntsson, S. Wold, *Quant. Struct.-Act. Relat.* 5 (1986) 45.
- [158] R. Fosshem, *J. Med. Chem.* 29 (1986) 305.
- [159] R. Fosshem, *Acta Chem. Scand. Ser. B41* (1987) 581; *ibid.* 40 (1986) 776–778.
- [160] J. I. McKenna, L. Schlicksupp, N. R. Natale, R. D. Willett, B. E. Maryanoff, S. F. Flaim, *J. Med. Chem.* 31 (1988) 473–476.
- [161] D. A. Langs, P. D. Strong, D. J. Triggle, *Acta Crystallogr. Sect. C34* (1987) 707.
- [162] D. A. Langs, D. J. Triggle, *Mol. Pharmacol.* 27 (1985) 544.
- [163] R. Rodenkircher, R. Bayer, R. Steiner, F. Bossert, H. Meyer, E. Möller, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 310 (1979) 69–78.
- [164] W. Seidel, H. Meyer, L. Born, S. Kazda, W. Dompert, *ACS 187th Natl. Meet. St. Louis 1984*, April 8–14, Med. Chem. Abstr. 14.
- [165] W. Seidel, H. Meyer, L. Born, S. Kazda, W. Dompert in J. Seydel (Hrsg.): *QSAR Strategie: Des. Bioact. Compd. Proc. Eur. Symp. Quant. Struct.-Act. Relat. 5th 1984*, VCH, Weinheim 1985, S. 366–369.
- [166] S. Goldmann, L. Born, S. Kazda, B. Pittel, M. Schramm, *J. Med. Chem.* 33 (1990) 1413–1418.
- [167] J. J. Baldwin, D. A. Claremont, P. K. Lumma, D. E. McClure, S. A. Rosenthal, R. J. Winquist, E. P. Faison, G. J. Kaczorowski, M. J. Trumble, G. M. Smith, *J. Med. Chem.* 30 (1987) 690–695.
- [168] T. H. Siddall III, W. E. Stewart, *J. Org. Chem.* 34 (1969) 233–237.
- [169] R. Saito, M. Oki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 55 (1982) 3273–3276.
- [170] M. Nakamura, N. Nakamura, U. Oki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 50 (1977) 1097–1101.
- [171] S. Goldmann, W. Geiger, *Angew. Chem.* 96 (1984) 302; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23 (1984) 301.
- [172] H. J. Hofmann, R. Cimbriglia, *Z. Chem.* 28 (1988) 326–327.
- [173] H. D. Höltje, S. Marrer, *J. Comput.-Aided Mol. Des.* 1 (1987) 23.
- [174] P. Kovacic, W. D. Edwards, N. R. Natale, R. Sridhar, P. F. Kiser, *Chem. Biol. Interact.* 75 (1990) 61.
- [175] P. Berntsson, R. E. Carter, *Acta Pharm. Suec.* 18 (1981) 221.
- [176] U. Rose, *Chem. Ztg.* 113 (1989) 85–86.
- [177] H. Beard, R. McKie: *Segeln, ein Wörterbuch für Landratten*, Tomus, München 1983.
- [178] V. Prelog, G. Helmchen, *Helv. Chim. Acta* 55 (1972) 2581–2598.
- [179] M. Mahmoudian, W. G. Richards, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1986, 739–741.
- [180] G. Satzinger, J. Hartenstein, K. Mannhardt, J. Kleinschroth, E. Fritsch, H. Obwald, G. Weinheimer, DE 3431303 (1986), Goedecke AG.
- [181] G. F. DiFrancesco, M. A. Petty, EP 355234 (1990), Merrell Dow.
- [182] Weitere Derivate dieser Strukturklassen sind bekannt: S 830327 [183], MDL 143 [184], S 8363 [185], S 830256 [185], Goe 6070 [186], Y-19638 [187].
- [183] I. Adachi, Y. Hiramatsu, M. Ueda, M. Kawakami, EP 207345 (1987), Shionogi Co.
- [184] JP 59118786 (1984), Gruppo Lepetit SpA.
- [185] I. Adachi, T. Yamamori, Y. Hiramatsu, K. Sakai, H. Sato, M. Kawakami, O. Uno, M. Ueda, *Chem. Pharm. Bull.* 35 (1987) 3235–3252.
- [186] G. Weinheimer, H. Osswald, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 340 (1989) R55.
- [187] N. Tsuda, T. Mishina, M. Obata, A. Inui, JP 61263977 (1986), Yoshitomi Pharm. Ind.; siehe auch *Chem. Abstr.* 106 (1987) 119901.
- [188] D. A. Langs, D. J. Triggle, *Mol. Pharmacol.* 27 (1985) 546.
- [189] J. Kleinschroth, K. Mannhardt, J. Hartenstein, G. Satzinger, *IXth Int. Symp. Med. Chem. Berlin 1986*, Abstr. 2.1.6, S. 175.
- [190] G. T. Bolger, P. Gengo, R. Klockowski, E. Luchowski, H. Siegel, R. A. Janis, A. M. Triggle, D. J. Triggle, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 225 (1983) 291.
- [191] Die Untersuchungen sind leider nicht exakt am gleichen Modell und parallel durchgeführt worden und deshalb unter Vorbehalt zu sehen.
- [192] R. Towart, E. Wehinger, H. Meyer, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 317 (1981) 183–185.
- [193] S. Goldmann, Vortrag auf der Tagung *Neuere Entwicklungen in der Medizinischen Chemie*, Freiburg, Oktober 1987.
- [194] R. P. Hof, A. Hof, U. T. Rügge, N. S. Cook, A. Vogel, *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 8 (1986) 221–226.
- [195] G. Zernig, T. Moshhammer, H. Glossmann, *Eur. J. Pharmacol.* 128 (1986) 221–229.
- [196] A. J. G. Baxter, J. Dixon, J. Fuher, K. J. Gould, T. McNally, C. N. Manns, D. W. Payling, *IXth Int. Symp. Med. Chem. Berlin 1986*, Abstr. 2.5.2, S. 310.
- [197] K. Schönafinger, H. Bohn, Vortrag auf der Tagung *Neuere Entwicklungen in der Medizinischen Chemie*, Freiburg, Oktober 1987.
- [198] K. S. Atwal, G. C. Rovnyak, S. D. Kimball, D. M. Floyd, S. Moreland, B. N. Swanson, J. Z. Gougoutas, J. Schwartz, K. M. Smillie, M. F. Malley, *J. Med. Chem.* 33 (1990) 2629–2635.
- [199] T. Leutert, B. Kamber, H. Fallert, M. Meier, H. Rogg, Vortrag auf der Tagung *Neuere Entwicklungen in der Medizinischen Chemie*, Freiburg, Oktober 1987.
- [200] B. Kamper, T. Leutert, H. Kühnis, K. Eichenberger, EP 145956 (1985), Ciba-Geigy; siehe auch *Chem. Abstr.* 105 (1986) 43330; siehe auch *Chem. Abstr.* 106 (1987) 102094.
- [201] R. Boer, A. Grassegger, C. Schudt, H. Glossmann, *Eur. J. Pharmacol. Mol. Pharmacol. Sect.* 172 (1989) 131.
- [202] Aus (–)-(R)-14 wurde (+)-(S)-118 erhalten. Somit muß in Lit. [74] 6a (S,R)-Konfiguration haben. S. Goldmann, J. Stoltefuß, unveröffentlicht.
- [203] R. Towart, E. Wehinger, H. Meyer, S. Kazda, *Arzneim. Forsch.* 32 (1982) 338.
- [204] M. Schramm, G. Thomas, R. Towart, G. Franckowiak, *Nature (London)* 303 (1983) 535.
- [205] S. Goldmann, F. Bossert, M. Schramm, G. Thomas, *VIIIth Int. Symp. Med. Chem. Uppsala 1984*, Proc. Vol. 1, S. 318.
- [206] P. Erne, E. Bürgisser, F. R. Bühler, B. Dubach, H. Kühnis, M. Meier, H. Rogg, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 118 (1984) 842–847.
- [207] S. Goldmann, M. Schramm, G. Thomas, R. Gross, US 4642310 (1987), Bayer AG.
- [208] L. Patmore, G. P. Duncan, B. Clarke, A. J. Anderson, R. Greenhouse, J. R. Pfister, *Br. J. Pharmacol.* 99 (1990) 687–694.
- [209] T. Beyer, P. Gjørstrup, U. Ravens, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 330 (1985) R34.
- [210] K. Schönafinger, H. Bohn, P. Martorana, R. E. Nitz, EP 183091 (1986), Cassella AG.
- [211] H. Nakaya, Y. Hattori, N. Tohse, M. Kanno, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 333 (1986) 421–430.
- [212] S. Goldmann, M. Schramm, G. Thomas, L. Born, unveröffentlicht.
- [213] Y. Tsuda, T. Mishina, M. Obata, K. Araki, J. Inui, T. Nakamura, EP 217142 (1987), Yoshitomi Pharm. Ind.
- [214] U. Rose, *Arch. Pharm.* 323 (1990) 281.
- [215] P. Gjørstrup, H. Harding, R. Isaksson, C. Westerlund, *Eur. J. Pharmacol.* 122 (1986) 357–361.
- [216] S. Goldmann, J. Stoltefuß, M. Bechem, S. Heibisch, unveröffentlicht.
- [217] S. Goldmann, J. Stoltefuß, M. Bechem, M. Schramm, S. Heibisch, G. Thomas, unveröffentlicht.
- [218] S. Goldmann, L. Born, unveröffentlicht.
- [219] S. Goldmann, W. Röhen, unveröffentlicht.
- [220] G. Thomas, R. Groß, M. Schramm, *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 6 (1984) 1170–1176.