



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

5(51) A 61 K 31/33

DEUTSCHES PATENTAMT

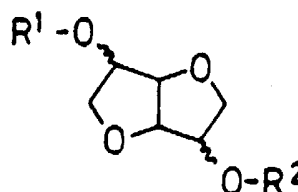
In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	DD A 61 K / 332 807 2	(22)	19.09.89	(44)	21.11.90
(31)	P3831949.7	(32)	20.09.88	(33)	DE

(71) siehe (73)
(72) Stoss, Peter, Dr. Dipl.-Chem.; Leitold, Matyas, Dr., DE
(73) Heinrich Mack Nachf., Illertissen, DE
(74) Internationales Patentbüro Berlin, Wallstraße 23/24, Berlin, 1020, DD

(54) Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels

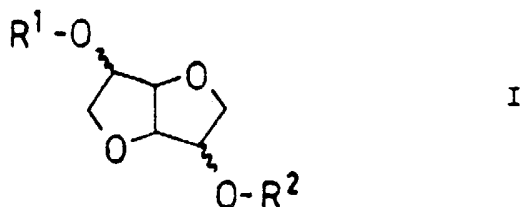
(55) Verfahren; Arzneimittel; Wirkstoffkombination;
Isosorbid-5-mononitrat; Glycerol-trinitrat; Isomannid;
Isosorbid; Isolidid
(57) Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur
Herstellung eines neuen Arzneimittels, bestehend aus einer
Verbindung der allgemeinen Formel I, in welcher R¹ und R²
die in der Beschreibung angegebene Bedeutung besitzen
und aus Isosorbid-5-mononitrat oder
Isosorbid-2-mononitrat oder Glycerol-trinitrat oder
Glycerol-1-mononitrat oder Glycerol-2-mononitrat, welche
zur Bekämpfung von Herz- und Kreislauferkrankungen,
insbesondere zur Prophylaxe und Therapie von Angina
Pectoris und Herzinfarkt eingesetzt werden können. Formel I



I

Patentanspruch

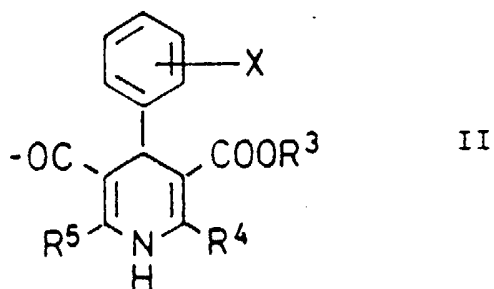
Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels, dadurch gekennzeichnet, daß man a) eine Verbindung der allgemeinen Formel I



worin

R¹ für Wasserstoff, einen niederen Acylrest mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, einen Pyridylcarbonylrest oder NO₂ steht und

R² für einen 1,4-Dihydropyridyl-carbonylrest der allgemeinen Formel II steht,



worin

X für Wasserstoff oder 1, 2 oder 3 gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Gruppe Alkoxy, Alkyl, Cyano, Dialkylamino, Halogen, Nitro oder Trifluormethyl oder für eine Methylendioxy-Gruppe steht,

R³ einen geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, wobei gegebenenfalls die Kette durch ein Sauerstoffatom unterbrochen und/oder der Kohlenwasserstoffrest gegebenenfalls durch eine Cyanogruppe substituiert sein kann, bedeutet,

R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sind und jeweils für eine niedere Alkylgruppe stehen,

oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz einer solchen Verbindung

mit

- b) Isosorbid-5-mononitrat (5-ISM) oder Isosorbid-2-mononitrat (2-ISM) oder Glycerol-trinitrat (GTN) oder Glycerol-1-mononitrat (1-GMN) oder Glycerol-2-mononitrat (2-GMN),

in einem Gewichtsverhältnis von a:b von 8:1 bis 1:80, vorzugsweise 3:1 bis 1:8 unter Verwendung von c) üblichen Hilfs- und Trägerstoffen in eine geeignete, vorzugsweise feste Applikationsform überführt.

Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Arzneimittel zur Behandlung von Herz- und Kreislauferkrankungen, insbesondere zur Vorbeugung und Behandlung des Herzinfarktes.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

In der DE-OS 32 48 548 (= EP-A-114 270) werden neue Acyllderivate von 1,4 : 3,6-Dianhydro-hexiten offenbart, die als periphere und zentrale Vasodilatoren sowie als Coronartherapeutika Verwendung finden können. Bei diesen Verbindungen handelt es sich um Dihydropyridylcarbonyl-Derivate.

Seit langer Zeit sind Nitroderivate, wie Isosorbid-5-mono-nitrat (5-ISM), Isosorbid-2-mononitrat (2-ISM), Glycerol-tri-nitrat (GTN), Glycerol-1-mononitrat (1-GMN) und Glycerol-2-mononitrat (2-GMN) als gefäßdilatierende und coronartherapeutische Arzneimittel bekannt.

Es wurde nun gefunden, daß die speziellen, vorstehend genannten Acyllderivate von 1,4 : 3,6-Dianhydro-hexiten kombiniert mit den coronartherapeutischen Nitroderivaten überraschende, bisher nicht beobachtete, therapeutisch höchst bedeutsame und erwünschte Effekte aufweisen, insbesondere die Herzinfarktrate signifikant reduzieren.

Aus der DE-OS 3 523 544 (= EP-A-207 398) ist ein festes Kombinationspräparat bekannt, welches Nifedipin und Isosorbid-5-mononitrat (5-ISM) enthält und zur Langzeitbehandlung von Herzerkrankungen, insbesondere von Erkrankungen der Coronarien und des Herzmuskels eingesetzt werden kann. Eine Reduzierung der Herzinfarktrate wird darin nicht erwähnt.

In der DE-OS 3 523 540 (= EP-A-207 397) werden Kombinationspräparate bestimmter Dihydropyridine mit 5-ISM offenbart, die ebenfalls zur Bekämpfung von Herzerkrankungen geeignet sind.

Als bevorzugte Dihydropyridine werden darin Nisoldipin und Nitrendipin offenbart. Mit diesen bekannten Kombinationen sollen die Toleranzentwicklung gegenüber der Nitratkomponente verhindert und unerwünschte Nebenwirkungen reduziert werden. Eine gezielte Verminderung der Herzinfarktrate wird nicht offenbart.

Ziel der Erfindung

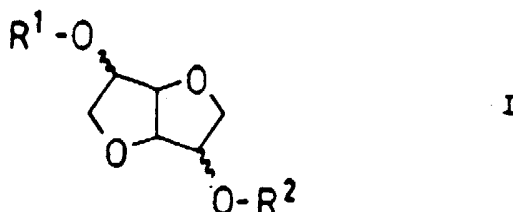
Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es ein Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verfügung zu stellen, das zur Vorbeugung und Behandlung von Herz- und Kreislauferkrankungen, insbesondere von Herzinfarkten, dient.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Die in den erfindungsgemäßen Kombinationspräparaten eingesetzten Acylderivate enthalten zwar auch den Dihydropyridylrest, unterscheiden sich aber strukturell wesentlich von Nifedipin einerseits und den Dihydropyridinen wie Nisoldipin und Nitrendipin andererseits.

Gegenstand der Erfindung sind Arzneimittel, bestehend aus

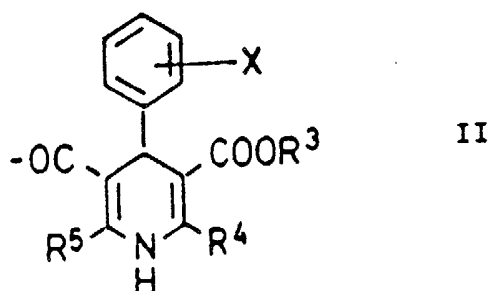
a) einer Verbindung der allgemeinen Formel I,



worin

R^1 für Wasserstoff, einen niederen Acylrest mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, einen Pyridylcarbonylrest oder NO_2 steht und

R^2 für einen 1,4-Dihydropyridyl-carbonylrest der allgemeinen Formel II steht,



worin

X für Wasserstoff oder 1, 2 oder 3 gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Gruppe Alkoxy, Alkyl, Cyano, Dialkylamino, Halogen, Nitro oder Trifluormethyl oder für eine Methylendioxy-Gruppe steht,

R³ einen geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, wobei gegebenenfalls die Kette durch ein Sauerstoffatom unterbrochen und/oder der Kohlenwasserstoffrest gegebenenfalls durch eine Cyanogruppe substituiert sein kann, bedeutet,

R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sind und jeweils für eine niedere Alkylgruppe stehen,

oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz einer solchen Verbindung,

und

b) aus Isosorbid-5-mononitrat (5-ISM) oder Isosorbid-2-mononitrat (2-ISM) oder Glycerol-trinitrat (GTN) oder Glycerol-1-mononitrat (1-GMN) oder Glycerol-2-mononitrat (2-GMN),

sowie gegebenenfalls

c) üblichen Hilfs- und Trägerstoffen.

Die Erfindung umfaßt ferner das Verfahren zur Herstellung dieser Arzneimitteln, welches darin besteht, daß man a) eine Verbindung der allgemeinen Formel I, gemäß Anspruch 1 mit b) 5-ISM oder 2-ISM oder GTN oder 1-GMN oder 2-GMN in einem Gewichtsverhältnis von a:b von 8:1 bis 1:80, vorzugsweise 3:1 bis 1:8 unter Verwendung von c) üblichen Hilfs- und Trägerstoffen in eine geeignete, vorzugsweise feste Applikationsform überführt.

Weiterhin betrifft die Erfindung die Verwendung einer Wirkstoffkombination aus a) einer Verbindung der allgemeinen Formel I gemeinsam mit b) 5-ISM oder 2-ISM oder GTN oder 1-GMN oder 2-GMN zur Vorbeugung und Behandlung von Herz- und Kreislauferkrankungen; insbesondere von Angina Pectoris und Herzinfarkt und zur Herstellung von Arzneimitteln für diese Indikation.

Die Erfindung umfaßt auch die Behandlung eines Tieres oder eines Menschen durch gleichzeitige oder aufeinanderfolgende Verabreichung einer wirksamen Menge von a) einer Verbindung der allgemeinen Formel I und b) 5-ISM oder 2-ISM oder GTN oder 1-GMN oder 2-GMN.

Die Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I wird in der DE-OS 3 248 548 beschrieben.

In den Verbindungen der allgemeinen Formel I können die Substituenten $-OR^1$ und OR^2 sowohl exo- als auch endständig mit dem Ringsystem verknüpft sein. Dies ist in der Formel I durch eine Wellenlinie ($\sim$) zum Ausdruck gebracht, womit sowohl Derivate des Isomannids (endo/endo), als auch des Isosorbids (endo/exo), als auch des Isoidids (exo/exo) eingeschlossen sind.

Kationen für pharmazeutisch annehmbare Salze umfassen Natrium, Kalium, Lithium, Calcium, Magnesium, Ammonium und organische Amine.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel können in einer Dosierung von 1-400 mg bezogen auf die Verbindung der Formel I je Dosis ein- oder mehrfach täglich verabreicht werden. Die Dosierung sollte jedoch im Einzelfall abhängig von der Schwere der Erkrankung, dem Gewicht und der Konstitution des Patienten sowie von anderen relevanten Faktoren, vom verabreichenden Arzt festgelegt werden. Von besonderem Interesse sind solche

Kombinationen, die 5-40 mg der Verbindungen der allgemeinen Formel I und 10-40 mg 5-ISM oder 10-40 mg 2-ISM oder 5-20 mg GTN oder 20-100 mg 1-GMN oder 50-400 mg 2-GMN enthalten.

Unter Arzneimitteln sind solche zu verstehen, welche den Wirkstoff oder die Wirkstoffkombination, gegebenenfalls mit üblichen Hilfs- und Trägerstoffen, in einer den Patienten applizierbaren Form enthalten. Besonders bevorzugt werden im vorliegenden Fall feste und flüssige, oral applizierbare Arzneimittelzubereitungen.

Die Wirkstoffe gemäß der Erfindung können für sich allein verabreicht werden, in der Regel werden sie aber in Mischung mit einem geeigneten pharmazeutischen Träger oder Diluenten, der unter Berücksichtigung des Verabreichungsweges ausgewählt ist, verabreicht. Vorzugsweise werden die Wirkstoffe oral verabreicht, beispielsweise in Form von Tabletten enthaltend Trägerstoffe wie beispielsweise Stärke oder Lactose, oder in Kapseln in Form von Lösungen oder Suspensionen in üblichen galenischen Hilfsstoffen, die zusätzlich Geschmacksstoffe oder Farbstoffe enthalten können. Bei der Verabreichung an Tiere werden die Wirkstoffe üblicherweise dem Tierfutter oder dem Trinkwasser beigegeben.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel sind hervorragend geeignet zur Bekämpfung von Herz- und Kreislauf-erkrankungen verschiedenster Art. Zwar wirken bekanntlich auch die Einzelkomponenten, nämlich sowohl die Verbindungen der allgemeinen Formel I, als auch 5-ISM, 2-ISM, GTN, 1-GMN, 2-GMN, auf diesem Gebiet. Mit den neuen Wirkstoffkombinationen wird jedoch ein unerwarteter Fortschritt dadurch erzielt, daß neue Wirkungsqualitäten auftreten, die den Einzelkomponenten nicht innewohnen, erwünschte Eigenschaften verstärkt und unerwünschte unterdrückt werden, und somit einerseits ein verändertes Wirkungsspektrum, andererseits ein therapeutisch höchst bedeutsamer synergistischer Effekt erreicht wird.

Insbesondere zeigt sich, daß es überraschenderweise gelingt, mit den erfindungsgemäßen Arzneimitteln eine deutliche Reduzierung der Herzinfarktrate zu bewirken. Damit können diese Kombinationen als Arzneimittel zur Prophylaxe und Therapie des Herzinfarkts Verwendung finden. Es eröffnet sich dadurch eine neue Anwendung zur Vorbeugung und Behandlung von Angina Pectoris, bei der Kalziumantagonisten vom 1,4-Dihydropyridin-Typ, wegen fehlender Wirkung, bisher nicht eingesetzt werden konnten.

Zusätzlich zu dem synergistischen Effekt und der neuen Herzinfarkt-verhindernden Wirkung zeichnen sich die Verbindungen der allgemeinen Formel I durch günstige Toxizitätsdaten aus. So ist die in dem Beispiel verwendete Verbindung A dem Nifedipin deutlich überlegen, wie aus der nachfolgenden Tabelle 2 hervorgeht.

Bedingt durch die deutlich geringere Toxizität sowie den Synergismus sind die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen insbesondere auch zur Langzeitbehandlung der oben genannten Erkrankungen geeignet. Darüber hinaus bewirken sie sowohl eine Senkung der Vorlast, als auch der Nachlast des Herzens, was therapeutisch ebenfalls einen großen Vorteil und einen bedeutenden Fortschritt darstellt. Eine weitere überraschende, aber äußerst erwünschte Eigenschaft der erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen liegt in der kaum auftretenden Herzfrequenzsteigerung. In dieser Hinsicht besteht eine deutliche Überlegenheit z. B. gegenüber Nifedipin und Nitrendipin, wo diese unerwünschte Nebenwirkung deutlich vorhanden ist. Gegenüber den Einzelsubstanzen wird mit den erfindungsgemäßen Kombinationen auch eine deutliche Verlängerung der Wirkungsdauer erzielt.

Um den therapeutischen Effekt zu demonstrieren, werden nachfolgend in Tabelle 1 die Ergebnisse einiger pharmakologischer Versuche aufgeführt. Dabei wird beispielhaft als Verbindung der allgemeinen Formel I (-)-5- β -1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-3-

methoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-pyridyl-carbonyl]-isoborbid (als Verbindung A bezeichnet) verwendet:

TABELLE 1

Wirkung verschiedener Substanzen auf die Überlebensrate von Ratten zu verschiedenen Zeiten nach Ligatur der linken Coronararterie. Verabreichung der Substanz oral 5 Minuten vor der Coronarligatur.

Substanz	Dosis mg/kg p.o.	Anzahl überlebender Ratten		
		1 h	24 h	7 d
Kontrolle	0,5 ml/100 g Ratte 1 % CMC	28/98	26/98	22/98
5-ISM	200	13/20*	13/20*	13/20*
GTN	200	14/20*	14/20*	14/20*
Verbindung A	18,75	17/20*	16/20*	15/20*
5-ISM	200	20/20***	20/20***	19/20***
+ Verbindung A	+ 18,75			
GTN	200	20/20***	20/20***	19/20***
+ Verbindung A	+ 18,75			
Signifikanz gegenüber Kontrolle: $p < 0,05^*$				
$p < 0,001^{***}$				

CMC = Carboxymethylcellulose

TABELLE 2

Akute Toxizität nach oraler Einmalapplikation

Substanz	Tierart	LD ₅₀ mg/kg
Verbindung A	Maus	1250
Nifedipin*	Maus	494
Verbindung A	Ratte	>4000
Nifedipin*	Ratte	1022

* Literaturwert

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

10 g einer Verbindung der allgemeinen Formel I werden mit 10 g 5-ISM (50-proz. in Lactose), weiteren 20 g Lactose sowie 25 g Maisstärke und 15 g mikrokristalliner Cellulose vermischt und wie üblich granuliert. Das erhaltene Granulat wird zu Tabletten verschiedener Größe und damit verschiedenem Wirkstoffgehalt verpreßt oder in Gelatine-kapseln mit verschiedenem Inhalt und damit unterschiedlichem Wirkstoffgehalt abgefüllt.

Beispiel 2

15 g einer Verbindung der allgemeinen Formel I werden mit 100 g einer 5-proz. Verreibung von GTN in Lactose und 50 g Maisstärke gemischt und, wie jedem Fachmann geläufig, granuliert. Das getrocknete und gesiebte Granulat wird mit 10 g Natriumstearylformarat und 50 g Talkum vermischt und zu Tabletten verschiedener Größe verpreßt oder in Gelatine-kapseln verschiedener Größe abgefüllt.