



Republik
Österreich
Patentamt

(11) Nummer:

AT 399 873 B

(12)

PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 1339/91

(51) Int.Cl.⁶ : C07D 211/90

(22) Anmeldetag: 8. 3.1989

(42) Beginn der Patentdauer: 15.12.1994

(45) Ausgabetag: 25. 8.1995

(62) Ausscheidung aus Anmeldung Nr.: 525/89

(30) Priorität:

8. 3.1988 HU 1111/88 beansprucht.
8. 3.1988 HU 1112/88 beansprucht.
2. 8.1988 HU 4055/88 beansprucht.

(56) Entgegenhaltungen:

DE 2335466A DE 2210667A

(73) Patentinhaber:

EGIS GYOGYSZERGYAR
BUDAPEST X (HU).

(72) Erfinder:

BENKO PAL CHEM.ING. DR.
BUDAPEST (HU).
BOZSING DANIEL CHEM.ING. DR.
BUDAPEST (HU).
LEVAI LASZLO CHEM.ING.
BUDAPEST (HU).
KOVANYI GYÖRGYI CHEM.ING. DR.
BUDAPEST (HU).
MIKITE GYULA CHEM.ING. DR.
BUDAPEST (HU).

(72) Erfinder:

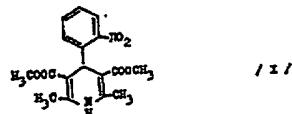
DINNYES ILONA
BUDAPEST (HU).
TÖMPE PETER CHEM.ING. DR.
BUDAPEST (HU).
POCZIK EVA
BUDAPEST (HU).
ZALAVARI GYÖRGYI
BUDAPEST (HU).
FURDYGA EVA
BUDAPEST (HU).
BECK IVAN DR.CHEM.
BUDAPEST (HU).
SIMONYI ISTVAN DR.CHEM.
BUDAPEST (HU).
NAGY KALMAN CHEM.ING. DR.
BUDAPEST (HU).
IMRE JÁNOS CHEM.ING.
BUDAPEST (HU).
KISS ERZSEBET CHEM.ING.
BUDAPEST (HU).
TAJTHY EVA JUDIT CHEM.ING.
BUDAPEST (HU).
MANDI ATTILA CHEM.ING. DR.
BUDAPEST (HU).
GÖRGENYI FRIGYES DR.
BUDAPEST (HU).

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG EINES 1,4-DIHYDRO-PYRIDIN-DERIVATES

(57) Zur Herstellung des 1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(2'-nitro-phenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-dimethylesters ("Nifedipin") der Formel I

wird
2-Nitro-benzaldehyd mit Methyl-acetoacetat der Formel III

und eine wässrige Ammoniumhydroxidlösung bei einer Temperatur von 101 bis 120°C, unter einem Druck von 2,0 bis 6,0 bar, in einer Stufe umgesetzt.
Die erhaltene Verbindung ist ein Calciumantagonist.



CH₃-CO-CO-CH₂-COOC₂H₅

(III)

AT 399 873 B

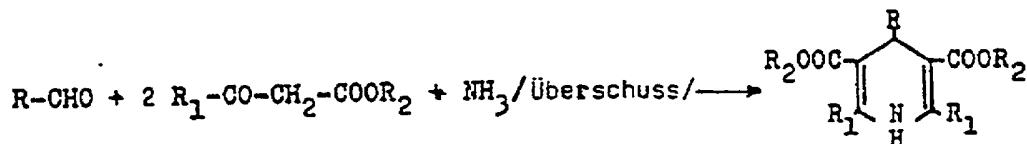
Die Erfindung betrifft ein neues und verbessertes Verfahren zur Herstellung des 1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(2'-nitro-phenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäuredimethylesters (weiterhin "Nifedipin" genannt).

Es ist bekannt, dass Nifedipin ein wertvoller Kalziumantagonist ist und bei der Behandlung von Hochblutdruck aller Art und Herzmuskelkrankheiten verbreitete Verwendung findet (US Patentschrift Nr. 3 485 847).

Zur Herstellung von Nifedipin sind aus der Fachliteratur mehrere Verfahren bekannt geworden. A. Hantzsch [Justus Liebig: Annalen der Chemie 215, 1 (1882)] beschrieb die Umsetzung von Aldehyden und 3-Ketocarbonsäureestern in Gegenwart eines Überschusses an Ammoniak. Das Verfahren wird am Reaktionsschema A

10

15



Reaktionsschema A

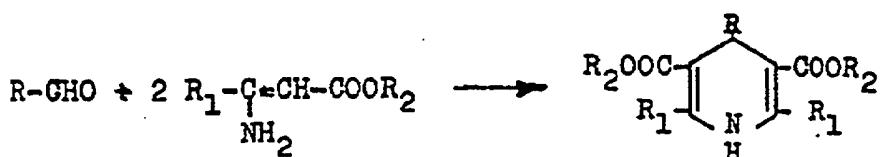
20

gezeigt.

Nach der Methode von A. Hantzsch-Bayer [C. Bayer. Ber. Dtsch. Chem. Ges. 24, 1662 (1891)] wird ein Aldehyd mit 2 Äquivalenten eines 3-Amino-carbonsäureesters umgesetzt. Das Verfahren wird am Reaktionsschema B

25

30



35

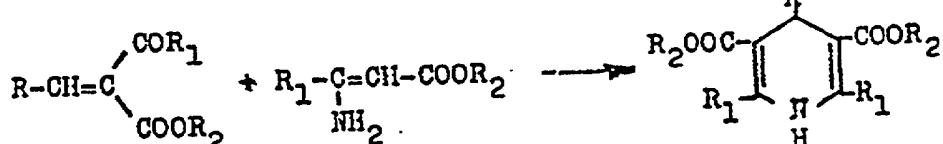
Reaktionsschema B

illustriert.

E. Knoevenagel [Ber. Dtsch. Chem. Ges. 31, 743 (1898)] berichtete über die Umsetzung von Ylidencarbonsäureestern und Enamino-carbonsäureestern. Das Verfahren ist am Reaktionsschema C

50

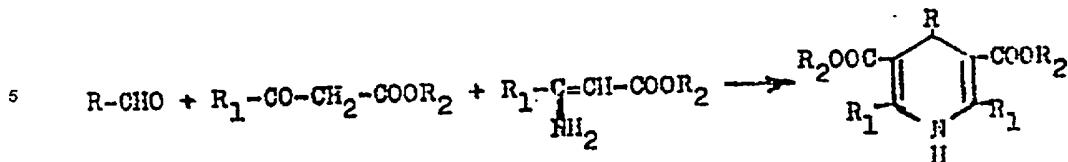
45



Reaktionsschema C

55 ersichtlich.

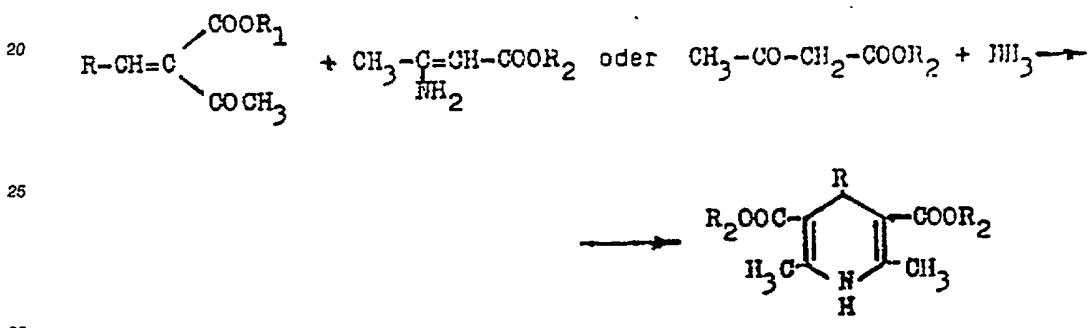
H.H. Fox und Mitarbeiter [J.Org.Chem. 16, 1259 (1951)] studierte die Reaktion von Aldehyden, 3-Keto-carbonsäureestern und Enamino-carbonsäureestern. Das Verfahren wird im Reaktionsschema D



10 Reaktionsschema D

geschildert.

Nach der DOS Nr. 2 117 571 werden Dihydropyridine so hergestellt, dass man Nitrophenyl-benzyliden-acetessigsäureester mit β -Amino-crotonsäureestern oder Ammoniak und Acetessigsäureestern umsetzt. Das Verfahren wird am Reaktionsschema E



Reaktionsschema E

35 illustriert.

Nach der Literatur wurden die obigen Methoden auch auf die Herstellung von Nifedipin bestimmt. Nach DPS Nr. 1 620 827 wird Nifedipin durch Umsetzung von 2-Nitro-benzaldehyd und Acetessigsäuremethylester in Methanol in Gegenwart eines Überschusses an Ammoniak hergestellt. Der Nachteil dieses Verfahrens liegt darin, dass das so erhaltene Nifedipin durch mehrere Nebenprodukte verunreinigt ist. In der ungarischen Patentschrift Nr. 192 546 wird das in der DPS Nr. 1 620 827 beschriebene Verfahren kritisch diskutiert. In dieser ungarischen Patentschrift wird bei der Reproduzierbarkeit des Beispiels 1 der DPS Nr. 1 620 827 darüber berichtet, dass das erhaltene Nifedipin durch 7 Nebenprodukte verunreinigt ist.

Nach der ungarischen Patentschrift Nr. 192 546 wird eine verbesserte Modifizierung der obenerwähnten Knoevenagel-Synthese zur Herstellung von symmetrischen 1,4-Dihydro-pyridin-dicarbonsäureestern - u.a. Nifedipin - beschrieben. Nach der ersten Stufe der Synthese wird 2-Nitro-benzaldehyd mit Methyl-acetoacetat in Gegenwart einer katalytischen Menge - 0,01-0,7 Mol, auf 1 Mol Methyl-acetoacetat berechnet - Piperidin-acetat mit einer sehr hohen Ausbeute von 97 % zum 2-Nitro-benzyliden-acetessigsäuremethylester umgesetzt, wonach dieser Ester unmittelbar oder nach Isolierung mit 3-Amino-crotonsäuremethylester umgesetzt wird. Die Ausbeute der zweiten Stufe beträgt 87 %, wobei die Gesamtausbeute der beiden Stufen 84,4 % ist. Nach der Lehre der Offenbarung dieser ungarischen Patentschrift zeigt das Dünnschicht-chromatogramm (mit Kieselgel überzogene Merckfertigplatten; zur Entwicklung wird ein 3:2:5 Gemisch von Chloroform, Aceton und Petroläther verwendet) des erhaltenen Nifedipins keine Nebenprodukte.

Nach den obenerwähnten bekannten Verfahren - insbesondere bei den Synthesen des Hantzsch-Typs - ist während der ganzen Reaktionsdauer freier Ammoniak anwesend, wobei unerwünschte Nebenreaktionen stattfinden und das Endprodukt verunreinigende Nebenprodukte gebildet werden können. Mit Rücksicht darauf, dass die verschiedenen Pharmakopöen gegenüber dem in der Therapie zu verwendenden Nifedipin immer steigernde Forderungen stellen, besteht ein grosses Bedürfnis nach der Herstellung von hochreinem,

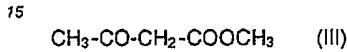
von Nebenprodukten freiem Nifedipin.

Die Verwirklichung des in der ungarischen Patentschrift Nr. 192 546 beschriebenen Verfahrens im Betrieb hat ökonomische Nachteile. Es ist nämlich von ökonomischer Hinsicht nicht günstig, dass der kostspielige 3-Amino-crotonsäuremethylester die Hälfte der verwendeten Esterkomponente ausmacht. Ein

5 weiterer Nachteil liegt in der langen Gesamtreaktionszeit. In der ersten Stufe nimmt die Bildung des 2-Nitrobenzyliden-acetessigsäuremethylesters 16 Stunden in Anspruch, wobei in der zweiten Stufe die genannte Yliderverbindung mit einer Reaktionszeit von 36 Stunden zu Nifedipin überführt wird. Die Gesamtreaktionszeit beträgt also 52 Stunden. Der als Ausgangsstoff verwendete 3-Amino-crotonsäuremethylester muss in einem separaten Schritt hergestellt werden und dieser Ester ist verhältnismässig kostspielig.

10 Ziel der Erfindung ist die Ausarbeitung eines auch im Betrieb wirtschaftlich durchführbaren Herstellungsverfahrens von Nifedipin, wobei die Reaktionsdauer verkürzt und ein von Verunreinigungen freies reines Produkt erhalten wird.

Dieses Ziel wird erfindungsgemäß erreicht, indem man 2-Nitro-benzaldehyd mit Methyl-acetoacetat der Formel III



und eine wässrige Ammoniumhydroxidlösung bei einer Temperatur von 101 bis 120 °C, unter einem Druck von 2,0 bis 6,0 bar, in einer Stufe umsetzt.

20 Das erfindungsgemäße Verfahren läuft binnen sehr kurzer Zeit ab, es wird ein hochreines, den Kriterien der Pharmakopöen ohne weitere Reinigung entsprechendes Produkt erhalten.

Es war auf Grund der Lehre der Fachliteratur nicht zu erwarten, dass die Durchführung der Umsetzung mit Ammoniak unter Druck bei einer Temperatur von 101--120 °C ein so reines Nifedipin liefert. Es wurde nämlich erfindungsgemäss gefunden, dass falls man die Temperatur auf das Intervall von 101-120 °C erhöht, die zu Nifedipin führende Hauptreaktion mit sehr grosser Geschwindigkeit abläuft, wobei die Geschwindigkeit der zu der Bildung von unerwünschten Nebenprodukten führenden Nebenreaktionen nicht zunimmt, und diese Nebenreaktionen treten binnen der verwendeten kurzen Reaktionszeit sogar nicht einmal auf. Es ist besonders überraschend, dass in Gegenwart von Ammoniak Nebenprodukte der sogenannten Diamid- und Monoamidstruktur nicht gebildet werden und zwar nicht einmal in Gegenwart eines grossen Ammoniaküberschusses (2,0 Mole).

30 Nach dem erfindungsgemäßen Verfahren werden vorteilhaft 2-4 Mole Acetessigsäuremethylester und 1-3 Mole von wässrigem Ammoniumhydroxyd, auf 1 Mol 2-Nitro-benzaldehyd berechnet, verwendet. Die besonders vorteilhaften Molverhältnisse betragen 2,2-3,5 Mole Acetessigsäuremethylester und 1,04-2,00 Mole Ammoniak (in Form einer wässrigen Ammoniumhydroxidlösung), auf 1 Mol 2-Nitro-Benzaldehyd berechnet. Die Konzentration der Ammoniumhydroxidlösung beträgt 20-30 Gew.-%, vorzugsweise 25 Gew.-%.

35 Das Verfahren ist ein Einstufenverfahren und die Herstellung des bei den bekannten Verfahren als Ausgangsstoff verwendeten 3 Aminocrotonsäuremethylesters erübrigts sich. Die Reaktion wird in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels durchgeführt. Als Reaktionsmedium eignen sich vorteilhaft niedere aliphatische Alkohole, insbesondere Methanol.

40 Nach einer vorteilhaften Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens wird eine Mischung von 2-Nitro-benzaldehyd, Acetessigsäuremethylester, einer wässrigen Ammoniumhydroxidlösung und einem inertem organischen Lösungsmittel - vorzugsweise Methanol - unter Druck auf 101-120 °C erhitzt. Der Reaktionsdruck beträgt 2,0-6,0 bar, vorteilhaft 2,0-2,3 bar. Die Reaktion läuft sehr schnell ab, die Reaktionszeit beträgt etwa 2-5 Stunden.

45 Die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches geschieht nach einfachen Methoden. Nach Beendigung der bei 101-120 °C einige Stunden lang durchgeführten Reaktion wird das Reaktionsgemisch abgekühlt - im allgemeinen auf 0-5 °C -, das ausgeschiedene Nifedipin wird durch Filtrieren oder Zentrifugieren abgetrennt und mit Methanol gewaschen.

50 Das erhaltene Produkt entspricht den Kriterien der Pharmakopöen und bedarf keiner weiteren Reinigung.

55 Die Vorteile des erfindungsgemässen Verfahrens können nachstehend wie folgt zusammengefasst werden:

- Einstufenverfahren;
- sehr kurze Reaktionsdauer (einige Stunden);
- die Anwendung von 3-Amino-crotonsäuremethylester wird vermieden;
- sehr gute Ausbeute;
- grosse Reinheit.

Es war nicht vorauszusehen, dass unter der verwendeten Reaktionsbedingungen der anwesende Ammoniak keine unerwünschten Nebenreaktionen hervorruft und keine Nebenprodukte der Diamid- bzw. Monoamidstruktur gebildet werden. Die erwähnten Nebenreaktionen werden auch dann zurückgedrängt, falls die Reaktion in Anwesenheit eines grossen Ammoniaküberschusses (2 Mole) durchgeführt wird.

- 5 Mit den nachfolgenden Beispielen wird die Erfindung weiter erläutert.

Beispiel 1

In einen Glasreaktor werden 60,4 g (0,4 Mol) 2-Nitro-benzaldehyd, 102,1 g (0,88 Mol) Methyl-acetoacetat, 28,25 g (0,415 Mol) einer 25 %-igen wässrigen Ammoniumhydroxydlösung und 150 ml Methanol eingewogen. Der Reaktor wird abgeschlossen und das Reaktionsgemisch unter Rühren bei einer Temperatur von 101–103 °C, unter einem Druck von 2,0-2,2 bar 5 Stunden lang erhitzt. Nach Abkühlen auf 0-5 °C wird das ausgeschiedene Produkt filtriert und mit Methanol gewaschen. Es werden 110,5 g von Nifedipin erhalten, Ausbeute 19,8 %, F.: 171,5-175 °C.

10 Nach Dünnenschichtchromatographie ist das Produkt einheitlich. Am Dünnenschichtchromatogramm (mit Kieselgel überzogene Merck-Platten; zur Entwicklung wird eine 3:2:5 Mischung von Chloroform, Aceton und Petroläther verwendet) können keine Nebenprodukte nachgewiesen werden. Nach moderner HPLC-Analyse (USP XXI, Supplement 3, Seite 2018; gültig ab 1. Januar 1986) beträgt der Nifedipingehalt des Produktes 98,39 %. Das so erhaltene Produkt entspricht den Kriterien der obigen Pharmakopöen ohne weitere Reinigung.

Beispiel 2

Man verfährt wie im Beispiel 1, mit dem Unterschied, dass man die Reaktion bei einer Temperatur von 120 °C, unter einem Druck von 6,0 bar 3 Stunden lang durchführt. Es werden 110,7 g von Nifedipin erhalten, Ausbeute 80,0 %. Das Produkt entspricht den Kriterien der USP XXI ohne Reinigung, F.: 172-175 °C.

Beispiel 3

20 Man verfährt wie im Beispiel 1, mit dem Unterschied, dass man 0,4 Mol 2-Nitro-benzaldehyd, 0,8 Mol einer 25 %-igen wässrigen Ammoniumhydroxydlösung und 0,88 Mol Methyl-acetoacetat verwendet. Es werden 111,4 g von Nifedipin erhalten, Ausbeute 80,5 %. Das Produkt entspricht den Kriterien von USP XXI ohne weitere Reinigung. F.: 172-175 °C.

35

Beispiel 4

Man verfährt wie im Beispiel 1, mit dem Unterschied, dass man 0,4 Mol 2-Nitro-benzaldehyd, 0,415 Mol einer 25 %-igen wässrigen Ammoniumhydroxydlösung und 1,40 Mol Methyl-acetoacetat verwendet. Es werden 112,1 g von Nifedipin erhalten, Ausbeute 81 %, F.: 172-175 °C.

Das Produkt entspricht den Kriterien der USP XXI ohne weitere Reinigung.

Beispiel 5

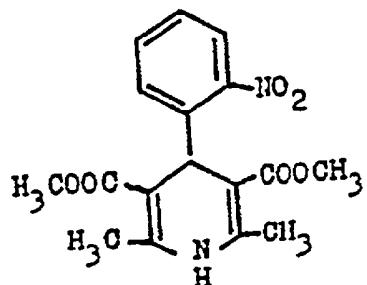
45 In einen emaillierten 250-Liter Autoklaven werden 25 kg (0,165 KMol) 2-Nitro-benzaldehyd, 53 kg (0,456 KMol) Methyl-acetoacetat, 16 kg (0,235 KMol) einer 25 %-igen Ammoniumhydroxydlösung und 80 Liter Methanol eingewogen. Der Apparat wird abgeschlossen und bei einer Temperatur von 101-103 °C, unter einem Druck von 2,0-2,2 bar 5 Stunden lang gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf 0-5 °C gekühlt, das ausgeschiedene Nifedipin filtriert und mit Methanol gewaschen. Es werden 44,4 kg Nifedipin erhalten, Ausbeute 77,5 %. Nach Dünnenschichtchromatographie ist das Produkt einheitlich, gemäss HPLC beträgt der Nifedipingehalt 98,24 %. Die Qualität des Produktes entspricht den Kriterien der USP XXI ohne weitere Reinigung, F.: 171,5-175 °C.

Patentansprüche

55

1. Verfahren zur Herstellung des 1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(2'-nitro-phenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-dimethylesters der Formel I,

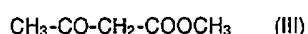
5



/ I /

10

dadurch gekennzeichnet, dass man 2-Nitro-benzaldehyd mit Methyl-acetoacetat der Formel III



und eine wässrige Ammoniumhydroxydlösung bei einer Temperatur von 101 bis 120°C, unter einem Druck von 2,0 bis 6,0 bar, in einer Stufe umsetzt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Reaktion bei einer Temperatur von 101-105 °C, unter einem Druck von 2,0-2,5 bar durchführt.
3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man eine 20-30 gew.-%-ige wässrige Ammoniumhydroxydlösung verwendet.
4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass man eine 25 gew.-%-ige wässrige Ammoniumhydroxydlösung verwendet.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 2-4, dadurch gekennzeichnet, dass man 2-4 Mole Methyl-acetoacetat und 1-3 Mole einer wässrigen Ammoniumhydroxydlösung, auf 1 Mol 2-Nitro-Benzaldehyd berechnet, verwendet.
6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass man 2,2-3,5 Mole Methyl-acetoacetat und 1,04-2,00 Mole einer wässrigen Ammoniumhydroxyd, auf 1 Mol 2-Nitro-benzaldehyd berechnet, verwendet.
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 2-6, dadurch gekennzeichnet, dass man die Reaktion 2-5 Stunden lang durchführt.

30

40

50

55