

CH 677 189 A5



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

①

⑪ **CH 677 189 A5**

⑤① Int. Cl.⁵: **A 61 K 31/385**
A 61 K 31/44

// C 07 D 495/10

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑳ Gesuchsnummer:	4224/87	㉗ Inhaber:	Sandoz AG, Basel
㉒ Anmeldungsdatum:	28.10.1987		
㉓ Priorität(en):	03.11.1986 GB 8626217 08.06.1987 GB 8713349		
㉔ Patent erteilt:	30.04.1991		
㉕ Patentschrift veröffentlicht:	30.04.1991	㉘ Erfinder:	Siegl, Helene, Dr., Basel Hof, Robert Paul, Dr., Gelterkinden

⑤④ **Pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend einen Calciumantagonisten und einen ACE-Hemmer.**

⑤⑦ Eine pharmazeutische Zusammensetzung als Mittel gegen erhöhten Blutdruck und chronische Herzinsuffizienz enthält

- a) eine Calcium Antagonisten und
- b) den ACE-Hemmer

7-(N-[1-(S)-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl]-(S)-alanyl-1,4-dithia-7-azaspiro[4,4]nonan-8-(s)-carbonsäure oder deren Salze.

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft eine neue pharmazeutische Zusammensetzung die die Komponenten a) und b) gemäss Patentanspruch 1 enthält, als auch die Zusammensetzung als Mittel zur Behandlung des erhöhten Blutdrucks und der chronischen Herzinsuffizienz gemäss den Patentansprüchen 1 bis 9.

Die Calciumantagonisten gemäss Komponente a) umfassen eine bekannte Klasse von physiologisch aktiven Substanzen, die charakterisiert sind durch ihre calciumantagonistische oder Calcium-Kanal blockierende Wirkung. Eine grosse Anzahl dieser Verbindungen hat eine weite therapeutische Anwendung gefunden, insbesondere bei der Behandlung von kardiovaskulären Störungen oder Krankheiten, beispielsweise bei der Behandlung von Herz-Insuffizienz, Störungen der cerebralen Zirkulation, Hypertension und bei der Behandlung anderer Störungen der peripheren Zirkulation. Bevorzugt werden die Calciumantagonisten als Vasodilatoren, beispielsweise bei der Behandlung der Hypertension, verwendet.

Die Komponente b) ist ein bekannter ACE (Angiotensin converting enzym)-Hemmer dessen pharmakologisch und biopharmazeutischen Eigenschaften bekannt sind. ACE-Hemmer beeinflussen die Umwandlung von Angiotensin I in Angiotensin II und sind ebenfalls wirksam bei der Erniedrigung des erhöhten Blutdruckes, falls dieser durch die Einwirkung von Angiotensin II zustandekommt. Falls die Komponente b) zur Blutdrucksenkung allein verabreicht wird, muss dies in vergleichsweise hohen Dosen erfolgen, was zu unerwünschten Nebeneffekten führt.

Gemäss der vorliegenden Erfindung wurde gefunden, dass eine pharmazeutische Zusammensetzung, die

a) aus einem Calciumantagonisten und

b) der 7-(N-[1-(S)-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl]-(S)-alanyl)-1,4-dithia-7-azaspiro[4,4]nonan-8-(S)-carbonsäure oder deren Salzen besteht,

sowohl in Form der fixen Kombination als auch bei gleichzeitiger Verabreichung der Komponenten überraschenderweise unerwartet günstige Eigenschaften mit einem besonders günstigen oder verbesserten pharmakologisch/therapeutischen Profil besitzt. Insbesondere wurde gefunden, dass die gemeinsame Verabreichung einer Komponente a) und der Komponente b) sowohl in Form einer fixen Kombination als auch in freier Kombination eine unerwartete Verbesserung der antihypertensiven Wirkung und eine überraschenderweise starke Wirkung gegen chronische Herzinsuffizienz ergibt.

Die Komponente a) bewirkt eine Erhöhung des zentralen, venösen Druckes, wodurch die Erhöhung des Herzminutenvolumens bei mit der Komponente b) vorbehandelten Tieren gebremst wird. Die Erhöhung des zentralen, venösen Druckes bei Abwesenheit einer Reduktion der Herzleistung (das Kontraktionsvermögen des Herzens wurde mittels eines Belastungs-Messinstrumentes, das in den Myocard eingeführt wurde, gemessen) bewirkt einen erhöhten Rückfluss des venösen Blutes, der durch eine Erweiterung der Arterien hervorgerufen wird. Die bremsende Wirkung der Komponente a) zeigt eine erhöhte venöse Verträglichkeit nach ACE-Hemmung an.

Besonders geeignete Calciumantagonisten zur Verwendung in der pharmazeutischen Zusammensetzung gemäss der Erfindung besitzen die Formel I und sind im Anspruch 2 beschrieben.

In der Formel I enthält Alkyl 1–6 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 1–4 Kohlenstoffatome, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatome, vorzugsweise bedeutet es Methyl. Eine Alkyl-, Alkoxy-, Alkylthio- oder Alkylsulfonylgruppe mit 1–4 Kohlenstoffatomen besitzt vorzugsweise 1 oder 2 Kohlenstoffatome. Die Hydroxy-, Alkoxy-, Hydroxyalkoxy-, Amino oder Alkylaminoreste der Hydroxyalkyl-, Alkoxyalkyl-, Hydroxyalkoxyalkyl-, Aminoalkyl- oder Alkylaminoalkylgruppen R₇ im Rest COOR₇ sind vorzugsweise nicht an das α -Kohlenstoffatom, sondern vorzugsweise an das terminale Kohlenstoffatom gebunden. Bevorzugte Alkylengruppen der Hydroxyalkyl-, Alkoxyalkyl-, Hydroxyalkoxyalkyl-, Aminoalkyl- oder Alkylaminoalkylreste sind Ethylen und Propylen. Der Alkylrest der Cycloalkylalkylgruppe ist zweckmässigerweise Methyl. Der Cycloalkylrest einer Cycloalkylalkylgruppe ist zweckmässigerweise Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl. Halogen bedeutet Fluor, Chlor oder Brom, im besonderen Chlor.

Die Mehrfachbindungen im Alkenyl-, Akinyl- und Phenylalkenyl-Rest in R₁ oder COOR₇ befinden sich vorzugsweise nicht in α -Stellung. Alkenyl- und Alkylgruppen besitzen vorzugsweise 3 bis 5 Kohlenstoffatome. Alkenyl steht vorzugsweise für Allyl oder 2-Meth-allyl. Alkyl bedeutet zweckmässigerweise Propargyl. Phenylalkenyl besitzt vorzugsweise die Trans-Konfiguration und ist zum Beispiel Cinnamyl. Falls R₁ Phenylalkyl oder -alkenyl bedeutet, so ist der Phenylring vorzugsweise unsubstituiert. Falls der Phenylring di- oder trisubstituiert ist, so sind die Substituenten vorzugsweise gleich und bedeuten Halogen oder Alkyl. Falls R₇, R₈ oder R₉ einen heterocyclischen Ring bedeuten, so ist dieser zum Beispiel Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Thiadiazolyl, Oxazolyl, Isooxazolyl, Oxadiazolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Piperidinyl, Morpholinyl und Triazinyl. Heterocyclische Ringe, die R₁₀ und R₁₁ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, umfassen, sind vorzugsweise gesättigt und umfassen beispielsweise Pyrrolidin, Piperidin, Piperazin, N-Alkylpiperazin und Morpholin. Ganz besonders bevorzugt ist jedoch Diphenylmethylpiperazin, das in den Phenylringen wie oben beschrieben substituiert sein kann. R₂ und R₅ sind vorzugsweise identisch. R₆ steht zweckmässigerweise für Halogen, Alkyl, Alkoxy, Nitro oder Trifluormethyl

und befindet sich vorzugsweise in der Ortho- oder Metastellung in bezug auf die Bindung des Dihydropyridinrestes. Falls A für den Rest der Formel (a) steht, so ist R₆ vorzugsweise Wasserstoff.


in COOBNR₁₀R₁₁ steht B für eine Alkylenkette mit 1 bis 14 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise mit 5 bis 14 Kohlenstoffatomen insbesondere 10 Kohlenstoffatomen.

- 5 Bevorzugt zur Verwendung in der Zusammensetzung gemäss der vorliegenden Erfindung sind diejenigen Verbindungen, die in der nachfolgenden Tabelle angegeben sind.

10 Verbindungen der Formel I, worin A den Rest a) bedeutet. (Y bedeutet die Position im Rest a), an den der Dihydropyridinrest gebunden ist).

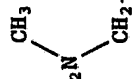
Verbindung No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	X	Y
1	H	CH ₃	CN	COO-i-Bu	CH ₃	H	O	4
2	H	CH ₃	COOC ₂ H ₅	SO ₂ CH ₃	CH ₃	H	O	4
3	H	CH ₃	CN	COOC ₂ H ₅	CH ₃	H	O	4
4	H	CH ₃	CN	COOC ₂ H ₅	CH ₃	H	S	4
5	H	CH ₃	CN	COOCH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	S	4
6	H	CH ₃	COOCH ₃	COC ₆ H ₅	CH ₃	H	O	4
7	H	CH ₃	COO(CH ₂) ₂ N(CH ₃)CH ₂ C ₆ H ₅	COOC ₂ H ₅	CH ₃	H	O	4
8	H	CH ₃	COO(CH ₂) ₂ N(CH ₃)CH ₂ C ₆ H ₅	COOC ₂ H ₅	CH ₃	H	S	4
9	H	CH ₃	COO(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	COO(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	CH ₃	H	O	4
10	H	CH ₃	COO(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	COO(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	CH ₃	H	S	4
11	H	CH ₃	COO(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	COOC ₂ H ₅	CH ₃	H	O	4
12	H	CH ₃	COO(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	COOC ₂ H ₅	CH ₃	H	S	4
13	H	CH ₃	COO(CH ₂) ₂ N(CH ₃)CH ₂ C ₆ H ₅	COOC ₂ H ₅	CH ₃	H	S	5

Verbindung No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	X	Y
14	H	CH ₃	COO(CH ₂) ₂ N(CH ₃)(CH ₂ C ₆ H ₅)	COOC ₂ H ₅	CH ₃	H	0	5
15	H	CH ₃	COO(CH ₂) ₂ N(CH ₃)(CH ₂ C ₆ H ₅)	COOCH ₃	CH ₃	H	0	4
16	H	△	COOC ₂ H ₅	COOC ₂ H ₅	CH ₃	H	0	4
17	H	△	COOCH ₃	COOCH ₃	CH ₃	H	0	4
18	H	△	COOCH ₃	COOCH ₃	△	H	0	4
19	H	△	COOC ₂ H ₅	COOC ₂ H ₅	△	H	0	4
20	H	CH ₃	COO(CH ₂) ₂ -C ₆ H ₅	COOCH ₃	CH ₃	H	0	4
21	H	CH ₃	COOCH ₃	COOCH ₂ -C ₆ H ₅	CH ₃	H	0	4
22	H	CH ₃	COOC ₂ H ₅	COOC ₂ H ₅	CH ₃	H	0	4
23	H	CH ₃	COOC ₂ H ₅	COOC ₂ H ₅	CH ₃	H	S	4
24	H	CH ₃	COOC(CH ₃) ₃	COOC(CH ₃) ₃	CH ₃	H	S	4
25	H	CH ₃	COOCH ₃	COOCH ₃	CH ₃	7-Cl	0	4
26	H	CH ₃	COOCH ₃	COOCH ₃	CH ₃	H	S	4
27	H	CH ₃	COOC ₂ H ₅	COOC ₂ H ₅	CH ₃	5-OCH ₃	S	4
28	H	CH ₃	COOC ₂ H ₅	COOC ₂ H ₅	CH ₃	7-Cl	S	4
29	H	CH ₃	COOC ₂ H ₅	COOC ₂ H ₅	CH ₃	H	S	5
30	H	CH ₃	COOC ₂ H ₅	COOC ₂ H ₅	CH ₃	4-Cl	S	5
31	H	CH ₃	COC(CH ₃) ₃	COC(CH ₃) ₃	CH ₃	H	S	4
32	H	CH ₃	COCH ₃	COCH ₃	CH ₃	7-Cl	0	4
33	H	CH ₃	COCH ₃	COCH ₃	CH ₃	H	S	4
34	H	CH ₃	COC ₂ H ₅	COC ₂ H ₅	CH ₃	5-OCH ₃	S	4

Verbindung No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	X	Y
35	H	CH ₃	COC ₂ H ₅	COC ₂ H ₅	CH ₃	7-Cl	S	4
36	H	CH ₃	COC ₂ H ₅	COC ₂ H ₅	CH ₃	H	S	5
37	H	CH ₃	COC ₂ H ₅	COC ₂ H ₅	CH ₃	4-Cl	S	5
38	H	CH ₃	COCH ₃	COCH ₃	CH ₃	H	O	4
39	H	CH ₃	COCH ₃	COOC ₂ H ₅	CH ₃	H	O	4
40	H	CH ₃	COCH ₃	COOC ₂ H ₅	CH ₃	H	S	4
41	H	CH ₃	COOCH ₂ CH(CH ₃) ₂	COOCH ₃	CH ₃	H	O	4
42	H	CH ₃	COOCH ₃	COOCH ₃	CH ₃	H	O	4
43	H	CH ₃	COOC ₂ H ₅	COOC ₂ H ₅	CH ₃	H	O	5
44	H	CH ₃	COOCH ₂ CH(CH ₃) ₂	COOC ₂ H ₅	CH ₃	H	S	4
45	H	CH ₃	COOCH ₂ CH(CH ₃) ₂	COOC ₂ H ₅	CH ₃	H	O	4
46	H	CH ₃	COOC(CH ₃) ₃	COOC(CH ₃) ₃	CH ₃	H	O	4
47	H	CH ₃	COOCH ₂ CH(CH ₃) ₂	COOCH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	O	4
48	H	CH ₃	COO(CH ₂) ₂ OC ₂ H ₅	COOC ₂ H ₅	CH ₃	H	O	4
49	H	CH ₃	COO(CH ₂) ₂ OC ₂ H ₅	COOC ₂ H ₅	CH ₃	H	S	4
50	H	CH ₃	COO(CH ₂) ₂ OC ₂ H ₅	COOC ₂ H ₅	CH ₃	H	S	5
51	H	CH ₃	COOCH(CH ₃) ₂	COOCH ₃	CH ₃	H	O	4
52	H	CH ₃	COO(CH ₂) ₂ OCH ₃	COOCH ₃	CH ₃	H	O	4
53	H	CH ₃	COO(CH ₂) ₂ OCH(CH ₃) ₂	COOCH ₃	CH ₃	H	O	4
54	H	CH ₃	COO(CH ₂) ₂ OC ₂ H ₅	COOCH ₃	CH ₃	H	O	4
55	H	CH ₃	COO- 	COOCH ₃	CH ₃	H	O	4
56	H	CH ₃	COO(CH ₂) ₂ OCH ₃	COOCH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	O	4
57	H	CH ₃	COOCH ₃	COOC ₂ H ₅	CH ₃	H	O	4
58	CH ₃	CH ₃	COOC ₂ H ₅	COOC ₂ H ₅	CH ₃	H	O	4
59	n-C ₃ H ₇	CH ₃	COOC ₂ H ₅	COOC ₂ H ₅	CH ₃	H	O	4

Verbindung No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	X	Y
60	H	CH ₃	COO(CH ₂) ₁₀ N- 	COOCH ₃	CH ₃	H	0	4

Geeignete Verbindung der Formel I, worin A den Rest (b) bedeutet sind in der nachfolgenden Tabelle aufgelistet:

Verbindung No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	X	Y	m
61	H	CH ₃	COOCH ₂ CF ₃	COOCH ₃	CH ₃	o-Cl	-	-	1
62	H	CH ₃	COOCH ₃	COOC ₂ H ₅	CH ₃	2,3-di-Cl	-	-	2
63	H	CH ₃	COOC ₂ H ₅	COOC ₂ H ₅	CH ₂ OH	m-NO ₂	-	-	1
64	H	CH ₃	COOCH(CH ₃) ₂	COOCH ₃	-CN	m-NO ₂	-	-	1
65	H	CH ₃	COO(CH ₂) ₂ N- 	COOCH ₃	CH ₃	m-NO ₂	-	-	1
66	H	CH ₃	COOCH ₃	COOCH ₃	CH ₃	o-NO ₂	-	-	1
67	H	CH ₃	COO(CH ₂) ₂ OC ₃ H ₇	COO(CH ₂) ₂ OC ₃ H ₇	CH ₃	m-NO ₂	-	-	1
68	H	CH ₃	COO(CH ₂) ₂ OC ₃ H ₇	COOCH(CH ₃) ₂	CH ₃	m-NO ₂	-	-	1
69	H	CH ₃	COOCH ₃	COOCH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃	o-NO ₂	-	-	1
70	H	CH ₃	COOC ₂ H ₅	COOCH ₃	CH ₃	m-NO ₂	-	-	1
71	H	CH ₃	COOC ₂ H ₅	COOC ₂ H ₅	CH ₃	o-CF ₃	-	-	1

Eine geeignete Verbindung der Formel I, worin A den Rest (c) bedeutet, ist die Verbindung 72, worin

R₁ = H, R₂ = CH₃, R₃ = COOC₂H₅, R₄ = COOC₂H₅, R₅ = CH₃ und R₆ = o-SCH₃

Besonders bevorzugte Calciumantagonisten gemäss a) des Patentanspruches 1 besitzen die Formel (Ia) gemäss Patentanspruch 3.

Die Kombination der Komponenten a) und b) wird nachfolgend als die Kombination gemäss der Erfindung bezeichnet.

Die Calciumantagonisten, die als Komponente a) in einer Kombination gemäss der Erfindung enthalten sind, sind bekannt und zusammen mit ihren calciumantagonistischen, das heisst antihypertensiven Wirkungen in früheren Publikationen beschrieben. In diesen Patenten wird ebenfalls die Salzform der Calciumantagonisten der Formel (I) besprochen, die anstelle der freien Basen verwendet werden können. Überdies wird erwähnt, dass falls die Substituenten in den 2- und 6-Stellungen und/oder 3- und 5-Stellungen des 1,4-Dihydropyridinringes verschieden sind, die erhaltenen Calciumantagonisten ebenfalls in racemischer oder in enantiomerer Form auftreten können.

Besonders interessante Calciumantagonisten der Formel (I) resp. der Formel (Ia) in der Zusammensetzung gemäss der Erfindung sind 4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-pyridin-3,5-dicarbonsäurediethylester nachfolgend bezeichnet als Verbindung 1; 4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-3-methoxycarbonyl-pyridin-5-carbonsäureisopropylester, nachfolgend bezeichnet als Verbindung 2; 4-(2,1,3-Benzothiadiazol-4-yl)-2,6-dimethyl-1,4-dihydro-pyridin-3,5-dicarbonsäuredimethylester, nachfolgend bezeichnet als Verbindung 3 und (+)-(S)-4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl)-1,4-dihydro-5-methoxycarbonyl-2,6-dimethyl-3-pyridin carbonsäure-[10-[4-(diphenylmethyl)-piperazin-1-yl]-decyl]ester, nachfolgend bezeichnet als Verbindung 4. Besonders interessant sind die Verbindungen 2 und 4.

Die Komponente b) gemäss Patentanspruch 1, die den chemischen Namen 7-(N-[1(S)-Ethoxy-carbonyl-3-phenylpropyl]-(S)alanyl)-1,4-dithia-7-azaspiro[4,4]nonan-8-(S)-carbonsäure oder [8S-[7(R*,- 8R*)]]-7-[2-[(1-Ethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl]amino]-1-oxopropyl]-1,4-dithia-7-azaspiro[4,4]nonan-8-carbonsäure besitzt, wird von der Firma Schering ebenfalls als Verbindung SCH-338 44 bezeichnet und besitzt die Generikabezeichnung «Spirapril». Diese Verbindung wird im Beispiel 3 der US-Patentschrift Nr. 4 470 972 beschrieben. In diesem US-Patent ist ebenfalls ausgeführt, dass die Verbindung antihypertensive Wirkung besitzt. Überdies werden in diesem US-Patent verschiedene Salzformen der Verbindung beschrieben, die anstelle der freien Basen verwendet werden können, beispielsweise ist in Beispiel 4 dieses Patents das Mono-hydrochlorid und in Beispiel 5 das Hemimaleat der Verbindung erwähnt. Die bevorzugte Form ist das Monohydrochlorid monohydrat.

Die gemeinsame Verabreichung eines Calciumantagonisten als Komponente a) und der beschriebenen Komponente b) führt zu einer überraschenden antihypertensiven Wirkung sowie einer Wirkung gegen chronische Herzinsuffizienz, wie dies Resultaten von pharmakologischen Untersuchungen zu entnehmen ist.

Beispielsweise wurde in Tierversuchen gefunden, dass in der Kombination gemäss der Erfindung die natriuretische und diuretische Wirkung des Calciumantagonisten erhalten bleibt. Bei Kombination von Calciumantagonisten insbesondere von Verbindungen der Formel I mit der obigen Komponente b) ist es überflüssig, weitere Diuretika und/oder β -Blocker hinzuzufügen. Das zeigt sich im Test mit der hydratisierten Ratte (Methode von Flückiger et al. in Schweiz. Hed. Wochenschrift 93, No. 35 (1963) Seiten (1232-7), der wie folgt durchgeführt wird:

Ratten werden in Gruppen von jeweils 12 Tieren eingeteilt. Die Komponente a) wird in eine Diurese bewirkenden Dosen von 0,3 mg/kg p.o. und 3 mg/kg p.o. allein oder zusammen mit der obigen Komponente b), die in einer Dosis von 3 mg/kg s.c. gegeben wird, untersucht. Die Verbindungen werden gleichzeitig verabreicht, und der Urin wird während 3 Stunden gesammelt und sein Volumen und die Natriumabscheidung gemessen. Die erhaltenen Resultate zeigen die überlegene Wirkung der Kombination gemäss der Erfindung.

Die obige Wirkung wurde in einem Test bestätigt, wobei Ratten Natrium entzogen wird. Hierbei wird Ratten während 2 Tagen Trinkwasser vorgesetzt, worin sich Furosemid (50 mg/kg/Tag) befindet. Die Ratten werden in Gruppen von 6 Tieren aufgeteilt. Die Komponente a) insbesondere die Verbindung 2 wird in, eine Diurese bewirkenden, Dosen von 0,3 mg/kg p.o. und 3 mg/kg p.o. allein und zusammen mit der obigen Komponente b) in einer Dosis von 3 mg/kg s.c. untersucht. Die Verbindungen werden zur gleichen Zeit verabreicht. Urin wird während 3 Stunden gesammelt und dessen Volumen und Natriumabscheidung gemessen. Es werden ähnliche Resultate wie im Test mit der hydratisierten Ratte erhalten.

Gemäss den obigen Resultaten wurde unerwarteterweise gefunden, dass bei Verabreichung der Kombination gemäss der Erfindung die diuretische und natriuretische Aktivität der Komponente a) im weitesten Sinne beibehalten wird.

Dies ist überraschend und gestattet die Verwendung der Kombination gemäss der Erfindung insbesondere zur Behandlung des erhöhten Blutdruckes und der chronischen Herzinsuffizienz und reduziert die Notwendigkeit der Zugabe von Diuretika.

Die Wichtigkeit dieses Effektes wird betont durch die zunehmende Besorgnis informierter Kreise über die metabolischen Konsequenzen einer Diuretika-Verabreichung während längerer Zeiträume. Die antihypertensive Wirkung der Kombination gemäss der Erfindung kann überdies durch deren renale Wirkung unterstützt werden.

Beide der o.e. Komponenten d.i. sowohl die Calciumantagonisten als Komponente a) als auch die Komponente b) können sich in Form der freien Basen oder in Form von deren Salzen beispielsweise Säuread-

ditionssalzen befinden. Die Kombination gemäss der Erfindung kann auf an sich bekannte Weise durch Vermischen der Komponenten d.i. des Calciumantagonisten als Komponente a) insbesondere der Formel I und der Komponente b) gegebenenfalls in Form von deren Salzen in genügender Reinheit für pharmazeutische Zwecke hergestellt werden. Geeignete pharmazeutische Zusätze, insbesondere Träger und Verdünnungsmittel, können ebenfalls zugefügt werden.

Die Kombination gemäss der Erfindung ist deshalb angezeigt zur Verwendung bei der Behandlung des erhöhten Blutdruckes und der chronischen Herzinsuffizienz.

Die Komponente a), der Calciumantagonist kann in Dosen, die 33 bis 100% der Normaldosis zur Behandlung des erhöhten Blutdruckes und der chronischen Herzinsuffizienz ausmachen, verabreicht werden. Die empfohlenen täglichen, oral zu verabreichenden Dosen des Calciumantagonisten, d.i. der Komponente a), insbesondere der Verbindungen der Formel I betragen von ca. 0,2 mg bis ca. 350 mg insbesondere von 1 bis 70 mg, die zweckmässigerweise in Einzeldosen 2- bis 4mal täglich oder in Einheitsdosenform enthaltend 0,05 mg bis 175 mg beispielsweise 1 bis 20 mg der Verbindungen oder in Retardform verabreicht werden. Die bevorzugte Komponente a) ist die Verbindung 2. Eine angezeigte Dosis dieser Verbindung beträgt von 2,0 bis 10 mg ein oder mehrmals täglich. Die Komponente b) kann verabreicht werden beispielsweise zwischen 33 und 100% der normalen oralen Dosis, die zur Behandlung des erhöhten Blutdruckes und der chronischen Herzinsuffizienz verwendet wird. Geeignete Dosierungen betragen 3 mg, 6 mg, 12 mg und 24 mg.

Ein angezeigtes, bevorzugtes Gewichtsverhältnis der Komponente a) d.i. der Verbindungen der Formel (I) bzw. (Ia) zur Komponente b) bezogen auf die freien Basen beträgt von ca. 50:1 bis ca. 1:10, insbesondere von ca. 10:1 bis ca. 1:5, vorzugsweise von ca. 5:1 bis ca. 1:3.

Für die Verbindung 2 und die Komponente b) beträgt das bevorzugte Verhältnis von ca. 50:1 bis ca. 1:5, insbesondere ca. 5:1 bis 1:1, wie 1:1, 4:1, 3:1 oder 2:1.

Zweckmässigerweise werden die Komponenten a) und b) in Form von pharmazeutischen Zusammensetzungen zusammen mit pharmazeutischen Trägern oder Verdünnungsmitteln verabreicht. Solche Zusammensetzungen können auf an sich bekannte Weise hergestellt werden und können sich beispielsweise ebenfalls in Form einer Lösung wie beispielsweise einer Injektionslösung oder Suspension, aber ebenfalls in fester Form als Tablette oder Kapsel befinden. Falls erwünscht, können sich die Verbindungen Nos 1 und 2 in Retardform befinden wie in den britischen Patentanmeldungen 2 181 053A oder 2 160 100A beschrieben wird.

Falls erwünscht, können die Wirkstoffe in einer Packung z.B. «blisterpack» angeboten werden, was die Verabreichung erleichtert.

Eine geeignete Zusammensetzung kann ebenfalls aus einer Doppelpackung bestehen, worin ein Teil aus der Komponente a) d.i. Verbindungen der Formel (I) bzw. (Ia) und der andere Teil aus der Komponente b) besteht und eine Anweisung zur Verwendung enthält.

Die günstige Wirkung der pharmazeutischen Zusammensetzung enthaltend Calciumantagonisten als Komponenten a), insbesondere der Formel (I) bzw. der Formel (Ia) und der Komponente b) bei der Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz zeigt sich in einer Untersuchung, die unter Verwendung der von Salzmann et al., in Journal of Cardiovascular Pharmacology 7 (1985) 588–596, beschriebenen Methode durchgeführt wird.

Die nachfolgenden Beispiele beschreiben die Komponenten der erfindungsgemässen pharmazeutischen Zusammensetzung.

BEISPIEL 1

HARTGELATINEKAPSEL ZUR ORALEN VERABREICHUNG

Eine Hartgelatinekapsel, die die unten aufgeführten Bestandteile enthält, kann auf an sich bekannte Weise hergestellt werden und einmal täglich zur Behandlung des erhöhten Blutdruckes und der chronischen Herzinsuffizienz verabreicht werden.

Bestandteil	Gewicht
Verbindung 2	10 mg
Komponente b)	2 mg
Lactose	167,0 mg
Natriumlaurylsulfat	5,5 mg
Maisstärke	128,0 mg
Aerosil 200	1,5 mg
Polyäthylenglykol 6000	8 mg
	322,0 mg

BEISPIEL 2TABLETTEN, DIE FÜR ORALE VERABREICHUNG GEEIGNET SIND

- 5 Eine genügende Menge der Bestandteile wird auf die an sich bekannte Weise vermischt und in Gelatinekapseln gefüllt oder zu Tabletten verpresst. Diese werden einmal täglich zur Behandlung des erhöhten Blutdruckes und der chronischen Herzinsuffizienz verabreicht.

10	Bestandteil	Gewicht
	Verbindung 2	10,0 mg
	Komponente b)	2,0 mg
	Lactose	224,0 mg
15	Natriumlaurylsulfat	2,0 mg
	Polyvinylpyrrolidon	8,4 mg
	Maisstärke	13,0 mg
20	Magnesiumstearat	2,6 mg
		262,0 mg

BEISPIEL 3

25

GEMEINSAME VERABREICHUNG DER GETRENNTEN BESTANDTEILEZUSAMMENSETZUNG 1:

30	Bestandteil	Gewicht
	Verbindung 2	10,0 mg
	Mikrokristalline Cellulose (AVACEL)	47,0 mg
35	Cetylpalmitat	10,0 mg
	Hydroxypropylmethylcellulose (METHOCEL E4M)	90,0 mg
	Kolloidales Silicium	1,0 mg
40	Magnesiumstearat	2,0 mg
		160,0 mg

45 ZUSAMMENSETZUNG 2:

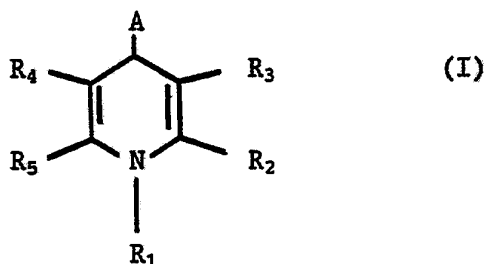
	Bestandteil	Gewicht
50	Komponente b)	12,0 mg
	Laktose	349,0 mg
	Kolloidales Silicium	8,0 mg
	Gemahlene Maleinsäure	5,0 mg
55	Stearinsäure	16,0 mg
		400,0 mg

60 Diese Zusammensetzungen können gemeinsam verpackt und gemeinsam verabreicht werden.

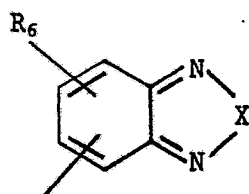
65

Patentansprüche

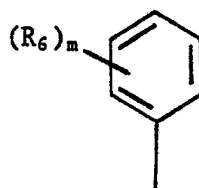
1. Pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend
 - a) einen Calciumantagonisten und
 - b) 7-(N-[1(S)-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl]-(S)-alanyl)-1,4-dithia-7-azaspiro[4,4]nonan-8-(S)-carbonsäure und deren pharmazeutisch annehmbaren Salze
2. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Komponente a) die Formel (I)



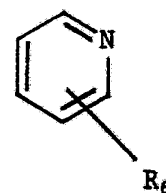
besitzt, worin A für einen Rest der Formeln (a), (b) oder (c)



(a)



(b)



(c)

steht, worin

R₁ Wasserstoff, (C₁₋₆)Alkyl, Hydroxy(C₂₋₆)alkyl, (C₃₋₆)Alkoxyalkyl, (C₃₋₆)Alkenyl, (C₃₋₆)Alkynyl, (C₃₋₇)Cycloalkyl oder (C₄₋₈)Cycloalkylalkyl oder (C₇₋₉)Phenylalkyl oder (C₉₋₁₂)Phenylalkenyl, worin der Phenylring unsubstituiert oder mono-, di- oder tri-substituiert ist durch Halogen, Hydroxy, (C₁₋₄)Alkyl oder (C₁₋₄)Alkoxy bedeutet,

R₂ und R₅ jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C₁₋₆)Alkyl, (C₇₋₁₀)Phenylalkyl, (C₃₋₇)Cycloalkyl oder (C₄₋₈)Cycloalkylalkyl stehen, wobei falls A den Rest (b) bedeutet, eines von R₂ und R₅ ebenfalls (C₁₋₄)Hydroxyalkyl oder Cyano bedeuten kann,

R₃ und R₄ unabhängig voneinander -CN, COOR₇, -COR₈, -S(O)_nR₉ oder -COO-B-NR₁₀R₁₁ bedeuten, n für 0, 1 oder 2 steht,

R₆ Wasserstoff, Halogen, (C₁₋₄)Alkyl, (C₁₋₄)Alkoxy, (C₁₋₄)Alkylthio, (C₁₋₄)Alkylsulfonyl, Trifluormethyl, Nitro, Hydroxy, Azido, Amino, (C₁₋₄)Alkylamino, Di[(C₁₋₄)alkyl]amino, (C₁₋₅)Alkanoylamino, (C₂₋₅)Carbalkoxy, Aminocarbonyl, Trifluormethoxy, Cyano, Sulfamoyl, (C₁₋₄)Alkylsulfamoyl oder Di[(C₁₋₄)alkyl]sulfamoyl bedeutet,

X für Sauerstoff oder Schwefel steht,

m 0; 1 oder 2 bedeutet,

R₇, R₈ und R₉ unabhängig voneinander für (C₁₋₆)Alkyl, (C₃₋₆)Alkenyl, (C₃₋₆)Alkynyl, (C₃₋₇)Cycloalkyl, (C₄₋₈)Cycloalkylalkyl, Hydroxy(C₂₋₆)alkyl, (C₃₋₆)Alkoxyalkyl, Hydroxy(C₄₋₈)alkoxyalkyl, Amino(C₂₋₆)alkyl, (C₁₋₄)Alkylamino(C₂₋₆)alkyl, Di[(C₁₋₄)alkyl]aminoalkyl, Phenyl, (C₇₋₁₀)Phenylalkyl, einen 5- oder 6gliedrigen heterocyclischen Ring enthaltend ein Stickstoff- oder Sauerstoff- oder Schwefelatom, der ebenfalls 1, 2 oder 3 zusätzlich Ringstickstoffatome enthalten kann oder (C₁₋₄)Alkyl substituiert durch einen 5- oder 6gliedrigen heterocyclischen Ring, der ein Stickstoff- oder Sauerstoff- oder Schwefelatom als Heteroatom enthält, und worin 1, 2 oder 3 weitere Ringstickstoffatome vorhanden sein können, wobei falls A den Rest (b) bedeutet, R₇ ebenfalls Trifluoroethyl bedeuten kann, stehen,

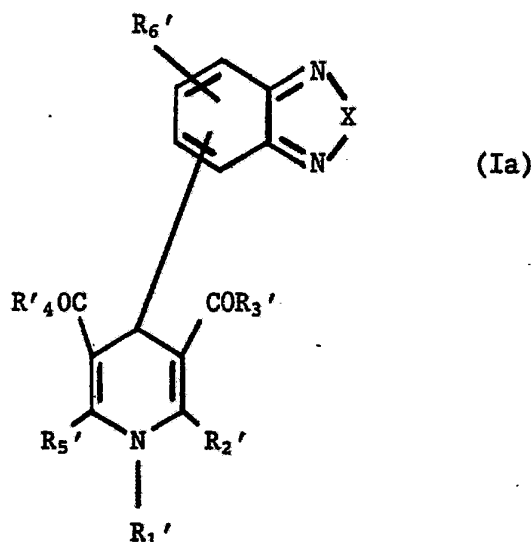
B für (C₁₋₁₄)Alkylen steht,

R₁₀ und R₁₁ jeweils unabhängig voneinander (C₁₋₆)Alkyl, (C₃₋₆)Akenyl, (C₃₋₆)Alkynyl, (C₃₋₇)Cycloalkyl, (C₄₋₈)Cycloalkylalkyl, Hydroxy(C₂₋₆)alkyl, (C₃₋₆)Alkoxyalkyl, Hydroxy(C₄₋₈)alkoxyalkyl, Amino(C₂₋₆)alkyl, (C₁₋₄)Alkylamino(C₂₋₆)alkyl, Di[(C₁₋₄)alkyl]amino(C₁₋₄)alkyl, Phenyl oder (C₇₋₁₀)Phenylalkyl bedeuten oder

R₁₀ und R₁₁ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-, 6- oder 7gliedrigen heterocyclischen Ring bilden, der gegebenenfalls noch ein weiteres Heteroatom enthält, das ausgewählt ist aus Sauerstoff oder Schwefel oder einer Gruppe =N-R₁₂, worin

R₁₂ für (C₁₋₄)Alkyl, Benzyl oder Bis-phenylmethyl, das gegebenenfalls mono- oder unabhängig voneinander in den Phenylringen durch Halogen mit einer Atomzahl von 9 bis 35 oder (C₁₋₄)Alkoxy disubstituiert ist, steht.

3. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss einem der Ansprüche 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Komponente a) die Formel (Ia)



besitzt, worin

R₁' Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkenyl oder Alkynyl mit jeweils 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, Cycloalkylalkyl mit 4 bis 8 Kohlenstoffatomen, Phenylalkyl mit 7 bis 9 Kohlenstoffatomen oder Phenylalkenyl mit 9 bis 12 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei die Phenylringe unsubstituiert oder unabhängig voneinander mono-, di- oder tri-substituiert sind durch Halogen, Hydroxy oder Alkyl oder Alkoxy mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,

R₂' und R₅' unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen stehen,

R₃' und R₄' unabhängig voneinander Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkenyl oder Alkynyl mit jeweils 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, Cycloalkylalkyl mit 4 bis 8 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Hydroxyalkoxy mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkoxyalkoxy mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Hydroxyalkoxyalkoxy mit 4 bis 8 Kohlenstoffatomen, Alkenyloxy oder Alkynyloxy mit jeweils 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyloxy mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkylalkoxy mit 4 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeuten oder R₃' die Bedeutung O-B'-R₇' besitzt, worin B' eine Alkylkette mit 9 bis 14 Kohlenstoffatomen bedeutet und R₇' für Piperidin oder Piperazin steht, wobei beide in der 4-Stellung durch Methyl, Benzyl oder Bis-Phenylmethyl substituiert sind, wobei die Phenylringe gegebenenfalls mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert sind durch Halogen mit einer Atomzahl von 9 bis 35 oder Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und R₄' die obige Bedeutung besitzt,

R₆' für Wasserstoff, Halogen, Alkyl oder Alkoxy oder Alkylthio oder Alkylsulfonyl jeweils mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Trifluormethyl, Nitro und Hydroxy steht und

X die im Anspruch 2 angegebene Bedeutung besitzt.

4. Zusammensetzung gemäss einem der vorigen Ansprüche 1 bis 3, worin die Komponente a) ausgewählt ist aus 4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-pyridin-3,5-dicarbonsäurediethylester; 4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-3-methoxycarbonyl-pyridin-5-carbonsäureisopropylester; 4-(2,1,3-Benzothiadiazol-4-yl)-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäuredimethylester und (+)-(S)-4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl)-1,4-dihydro-5-methoxycarbonyl-2,6-dimethyl-3-pyridin-carbonsäure-[10[4-(diphenylmethyl)piperazin-1-yl]decyl]ester.

5. Zusammensetzung gemäss einem der vorhergehenden Ansprüche 1 bis 4 als Mittel für die Behandlung der Hypertension und der chronischen Herzinsuffizienz.

6. Zusammensetzung gemäss einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass als Komponente a) der 4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-3-methoxycarbonyl-pyridin-5-carbonsäureisopropylester verwendet wird.

5 7. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Verhältnis der Komponente a) zur Komponente b) von 50:1 bis 1:10 beträgt.

8. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Verhältnis der Komponente a) zur Komponente b) von 10:1 bis 1:5 beträgt.

9. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Verhältnis der Komponente a) zur Komponente b) von 5:1 bis 1:3 beträgt.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65