PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 5 : C07D 401/12, A61K 31/455

A1

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 91/15485

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 17. Oktober 1991 (17.10.91)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP91/00663

(22) Internationales Anmeldedatum: 8. April 1991 (08.04.91)

(30) Prioritätsdaten:
1223/90-0 10. April 1990 (10.04.90) CH

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten ausser US):* BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH [DE/DE]; Byk-Gulden-Str. 2, Postf. 100310, D-7750 Konstanz (DE).

(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US) :* ULRICH, Wolf-Rüdiger [DE/DE]; Hebelstr. 2, D-7750 Konstanz (DE). FLOK-KERZI, Dieter [DE/DE]; Ackerweg 26, D-7753 Allensbach (DE). ZIMMERMANN, Peter [DE/DE]; Turnierstr. 2a, D-7750 Konstanz (DE).

(72) Erfinder *(für alle Bestimmungsstaaten ausser CA US):* KLEMM, Kurt ; Im Weinberg 2, D-7753 Allensbach (DE). SANDERS, Karl ; Felchengang 23, D-7750 Konstanz (DE). BOER, Rainer ; Löhrystr. 4, D-7750 Konstanz (DE). BOSS, Hildegard ; Staader-Thalweg 4, D-7750 Konstanz (DE). BELLER, Klaus-Dieter ; Franz-Moser-Str. 5, D-7750 Konstanz 16 (DE).

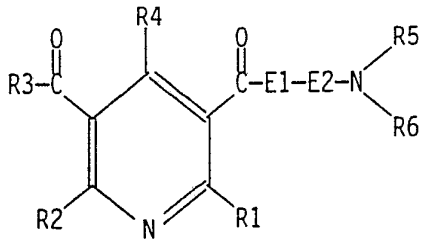
(74) Anwalt: BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH; Byk-Gulden-Str. 2, Postfach 100310, D-7750 Konstanz (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), AU, BE (europäisches Patent), CA, CH (europäisches Patent), DE, DE (europäisches Patent), DK (europäisches Patent), ES (europäisches Patent), FI, FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), GR (europäisches Patent), HU, IT (europäisches Patent), JP, KR, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), NO, PL, SE (europäisches Patent), SU, US.

Veröffentlicht
Mit internationalem Recherchenbericht.
Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.

(54) Title: NOVEL PYRIDINE ESTERS

(54) Bezeichnung: NEUE PYRIDINESTER



(I)

(57) Abstract

Pyridine esters of formula (I) in which the substituents and symbols have the meaning given in the description are novel substances with interesting pharmacological properties.

(57) Zusammenfassung

Pyridinester der Formel (I), worin die Substituenten und Symbole die in der Beschreibung angegebene Bedeutung haben, sind neue Substanzen mit interessanten pharmakologischen Eigenschaften.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

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

AT	Österreich	**ES**	Spanien	**ML**	Mali
AU	Australien	**FI**	Finnland	**MN**	Mongolei
BB	Barbados	**FR**	Frankreich	**MR**	Mauritanien
BE	Belgien	**GA**	Gabon	**MW**	Malawi
BF	Burkina Faso	**GB**	Vereinigtes Königreich	**NL**	Niederlande
BG	Bulgarien	**GN**	Guinea	**NO**	Norwegen
BJ	Benin	**GR**	Griechenland	**PL**	Polen
BR	Brasilien	**HU**	Ungarn	**RO**	Rumänien
CA	Kanada	**IT**	Italien	**SD**	Sudan
CF	Zentrale Afrikanische Republik	**JP**	Japan	**SE**	Schweden
CG	Kongo	**KP**	Demokratische Volksrepublik Korea	**SN**	Senegal
CH	Schweiz	**KR**	Republik Korea	**SU**	Soviet Union
CI	Côte d'Ivoire	**LI**	Liechtenstein	**TD**	Tschad
CM	Kamerun	**LK**	Sri Lanka	**TG**	Togo
CS	Tschechoslowakei	**LU**	Luxemburg	**US**	Vereinigte Staaten von Amerika
DE	Deutschland	**MC**	Monaco		
DK	Dänemark	**MG**	Madagaskar		

Neue Pyridinester

Anwendungsgebiet der Erfindung

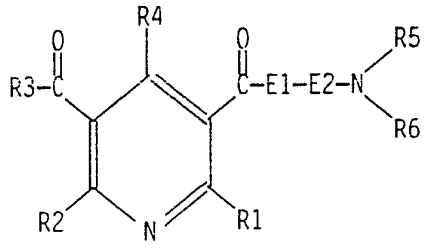
Die Erfindung betrifft neue Pyridinester, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung und sie enthaltende Arzneimittel. Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden in der pharmazeutischen Industrie zur Herstellung von Arzneimitteln eingesetzt.

Bekannter technischer Hintergrund

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

Beschreibung der Erfindung

Gegenstand der Erfindung sind neue Pyridinester der Formel I



(I)

worin

R1 Wasserstoff oder 1-6C-Alkyl bedeuten,

R2 Wasserstoff, 1-6C-Alkyl oder gemeinsam mit R3 2-3C-Alkylen bedeutet,

R3 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, 3-5C-Alkoxyalkyl, 3-5C-Alkoxyalkoxy oder gemeinsam mit R2 2-3C-Alkylen bedeutet,

R4 durch R41 und R42 substituiertes Phenyl bedeutet,

R41 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkoxycarbonyl, 2-5C-Acyl, Amino oder Mono- oder Di-1-4C-alkylamino bedeutet,

R42 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkoxycarbonyl, 2-5C-Acyl, Amino oder Mono- oder Di-1-4C-alkylamino bedeutet,

E1 Sauerstoff (O) oder Imino (NH) bedeutet,

E2 geradkettiges oder verzweigtes 1-5C-Alkylen, die Gruppierung $-(CH_2)_m-E-(CH_2)_n-$ oder die Gruppierung -A1-O-A2- bedeutet,

E Vinylen (-CH=CH-) oder Ethinylen (-C≡C-) bedeutet,

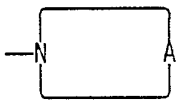
m die Zahl 1 oder 2 bedeutet,

n die Zahl 1 oder 2 bedeutet,

A1 2-4C-Alkylen bedeutet,

A2 2-4C-Alkylen oder 2C-Alkylenoxy-2C-alkylen bedeutet,

R5 und R6 gemeinsam und unter Einschluß des Stickstoffatoms, an das beide gebunden sind, einen Rest der Formel



darstellen, worin

A $-CH_2-CH_2-C(R7)R8-CH_2-CH_2-$,
$-CH_2-CH_2-CHR9-CH_2-CH_2-$ oder
$-CH_2-CH_2-CH_2-CHR10-$ bedeutet,

R7 Wasserstoff (H) oder Aryl und

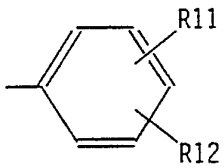
R8 Aryl bedeutet,
oder

R7 und R8 gemeinsam Diarylmethylen bedeuten,

R9 Diaryl-1-4C-alkyl bedeutet und

R10 Aryl-1-4C-alkyl bedeutet,
wobei

Aryl für einen Ring der Formel



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

und die Salze dieser Verbindungen.

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

2-3C-Alkylen ist Ethylen oder Propylen, so daß R2 und R3, wenn sie gemeinsam diese Bedeutung haben, zusammen mit der Carbonylgruppe einen an den Dihydropyridinring ankondensierten 5- oder 6-Ring bilden.

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

1-4C-Alkoxy enthält neben dem Sauerstoffatom einen der vorstehend genannten 1-4C-Alkylreste. Bevorzugte 1-4C-Alkoxyreste R41, R42, R11 und R12 sind der Methoxy- und der Ethoxyrest. Bevorzugte 1-4C-Alkoxyreste R3 sind der Isopropoxy- und der t-Butoxyrest.

3-5C-Alkoxyalkyl steht beispielsweise für einen Methoxyethyl-, Ethoxyethyl-, Propoxyethyl- oder Ethoxymethylrest.

3-5C-Alkoxyalkoxy steht beispielsweise für einen Methoxyethoxy-, Ethoxyethoxy- oder Propoxyethoxyrest.

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

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

1-4C-Alkoxycarbonyl enthält neben der Carbonylgruppe einen der vorstehend genannten 1-4C-Alkoxyreste.

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

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

Geradkettiges oder verzweigtes 1-5C-Alkylen ist beispielsweise Methylen ($-CH_2-$), Ethylen ($-CH_2-CH_2-$), Trimethylen ($-CH_2-CH_2-CH_2-$), Tetramethylen ($-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$), 1,2-Dimethylethylen [$-CH(CH_3)-CH(CH_3)-$], 1,1-Dimethylethylen [$-C(CH_3)_2-CH_2-$], 1,1-Dimethylpropylen [$-C(CH_3)_2-CH_2-CH_2-$], 2,2-Dimethylethylen [$-CH_2-C(CH_3)_2-$], Isopropyliden [$-C(CH_3)_2-$] und 1-Methylethylen [$-CH(CH_3)-CH_2-$].

2-4C-Alkylen steht für Ethylen ($-CH_2-CH_2-$), Trimethylen ($-CH_2-CH_2-CH_2-$) und Tetramethylen ($-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$), wobei Ethylen bevorzugt ist.

2C-Alkylenoxy-2C-alkylen steht für Ethylen, das durch Ethylenoxy substituiert ist ($-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$).

Aryl steht für durch R11 und R12 substituiertes Phenyl. Als beispielhafte Arylreste seien genannt die Reste: Phenyl, 4-Methoxyphenyl, 4-Chlorphenyl, 4-Methylphenyl, 4-Fluorphenyl, 3-Fluorphenyl, 3-Chlorphenyl, 2-Chlorphenyl, 3-Methoxyphenyl, 2-Methoxyphenyl, 2-Ethoxyphenyl, 2-Methylphenyl, 3-Chlor-4-methylphenyl, 3,4-Dichlorphenyl, 3,6-Dichlorphenyl, 2,4-Dimethylphenyl, 2,6-Dimethylphenyl, 3,4-Dimethylphenyl, 3,4-Methylendioxyphenyl, 2-Trifluormethylphenyl und 3-Trifluormethylphenyl.

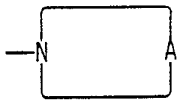
Diaryl-1-4C-alkyl ist 1-4C-Alkyl, das durch zwei Arylreste substituiert ist. Diaryl-1-4C-alkyl ist insbesondere Diphenylmethyl (Benzhydryl), oder substituiertes Benzhydryl, wie z.B. 4,4'-Difluorbenzhydryl, 4,4'-Dimethylbenzhydryl, 4,4'-Dimethoxybenzhydryl oder 4,4'Dichlorbenzhydryl.

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

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

Hervorzuhebender Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formel I, worin

R1 1-6C-Alkyl bedeutet,
R2 1-4C-Alkyl bedeutet,
R3 1-4C-Alkyl oder verzweigtkettiges 3-4C-Alkoxy bedeutet,
R4 durch R41 und R42 substituiertes Phenyl bedeutet,
R41 Wasserstoff, Chlor oder Nitro bedeutet,
R42 Wasserstoff oder Chlor bedeutet,
E1 Sauerstoff bedeutet,
E2 Ethylen oder Propylen bedeutet,
R5 und R6 gemeinsam und unter Einschluß des Stickstoffatoms, an das beide gebunden sind, einen Rest der Formel



darstellen, worin
A $-CH_2-CH_2-C(R7)R8-CH_2-CH_2-$,
$-CH_2-CH_2-CHR9-CH_2-CH_2-$ oder
$-CH_2-CH_2-CH_2-CHR10-$ bedeutet,
R7 Wasserstoff oder Phenyl und
R8 Phenyl bedeutet, oder
R7 und R8 gemeinsam Diphenylmethylen bedeuten,
R9 Diphenylmethyl (Benzhydryl) und
R10 Benzyl oder 4-Chlorbenzyl bedeutet,
und die Salze dieser Verbindungen.

Bevorzugter Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formel I, worin

R1 1-4C-Alkyl bedeutet,

R2 1-4C-Alkyl bedeutet,

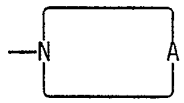
R3 1-4C-Alkyl oder verzweigtkettiges 3-4C-Alkoxy bedeutet,

R4 3-Nitrophenyl bedeutet,

E1 Sauerstoff bedeutet,

E2 Ethylen oder Propylen bedeutet

R5 und R6 gemeinsam und unter Einschluß des Stickstoffatoms, an das beide gebunden sind, einen Rest der Formel



darstellen, worin

A $-CH_2-CH_2-C(R7)R8-CH_2-CH_2-$ bedeutet,

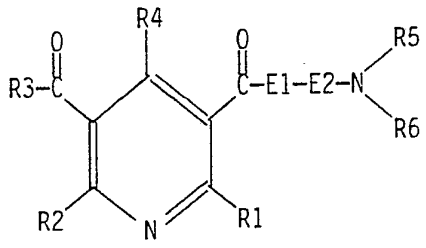
R7 Phenyl und

R8 Phenyl bedeutet,

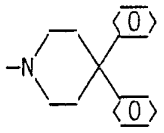
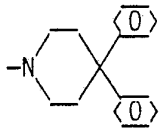
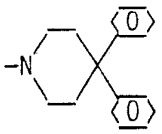
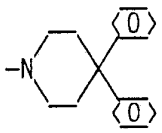
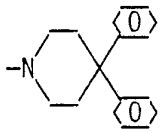
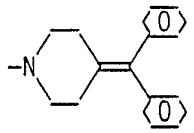
und die Salze dieser Verbindungen.

Beispielhafte ausgewählte erfindungsgemäße Verbindungen der Formel I sind mit ihren jeweiligen Substituentenbedeutungen in der folgenden Tabelle I wiedergegeben:

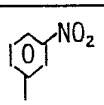
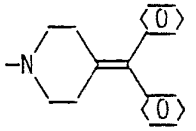
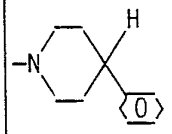
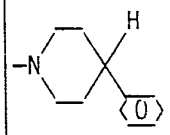
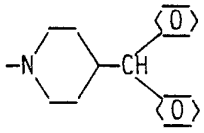
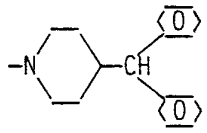
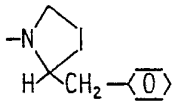
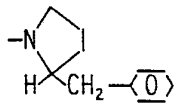
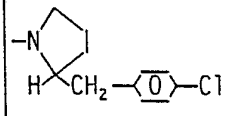
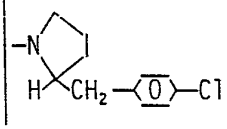
Tabelle I



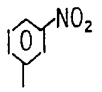
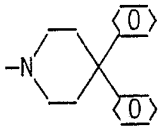
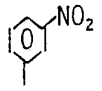
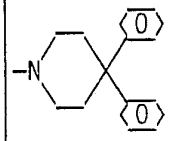
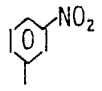
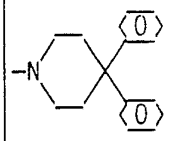
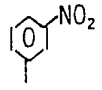
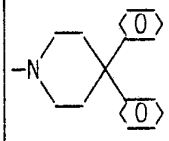
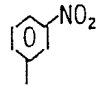
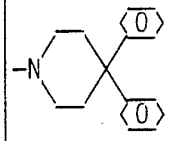
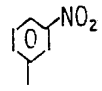
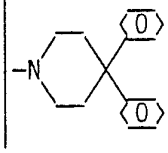
(I)

R1	R2	R3	R4	-E1-E2-	
CH_3	CH_3	CH_3		-O-CH_2-CH_2-CH_2-	
CH_3	CH_3	$(CH_3)_3CO$		-O-CH_2-CH_2-CH_2-	
CH_3	CH_3	CH_3		-O-CH_2-CH_2-CH_2-	
CH_3	CH_3	CH_3		-O-CH_2-CH_2-CH_2-	
CH_3	CH_3	CH_3		-O-CH_2-CH_2-	
CH_3	CH_3	CH_3		-O-CH_2-CH_2-CH_2-	

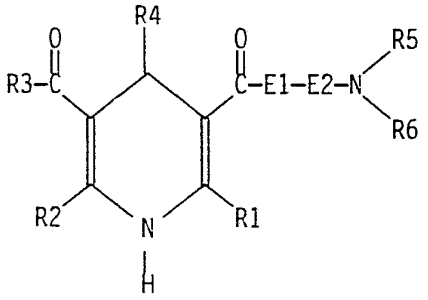
Fortsetzung Tabelle I

R1	R2	R3	R4	-E1-E2-	$-N^{R5}_{R6}$
CH_3	CH_3	$(CH_3)_3CO$		$-O-CH_2-CH_2-CH_2-$	
CH_3	CH_3	CH_3		$-O-CH_2-CH_2-CH_2-$	
CH_3	CH_3	$(CH_3)_3CO$		$-O-CH_2-CH_2-CH_2-$	
CH_3	CH_3	CH_3		$-O-CH_2-CH_2-CH_2-$	
CH_3	CH_3	$(CH_3)_3CO$		$-O-CH_2-CH_2-CH_2-$	
CH_3	CH_3	CH_3		$-O-CH_2-CH_2-CH_2-$	
CH_3	CH_3	$(CH_3)_3CO$		$-O-CH_2-CH_2-CH_2-$	
CH_3	CH_3	CH_3		$-O-CH_2-CH_2-CH_2-$	
CH_3	CH_3	$(CH_3)_3CO$		$-O-CH_2-CH_2-CH_2-$	

Fortsetzung Tabelle I

R1	R2	R3	R4	-E1-E2-	$-N\begin{matrix}R5\\R6\end{matrix}$
CH_3	CH_3	$(CH_3)_2CHO$		$-O-CH_2-CH_2-CH_2-$	
CH_3	CH_3	CH_3CH_2		$-O-CH_2-CH_2-CH_2-$	
CH_3	CH_3	CH_3		$-NH-CH_2-CH_2-CH_2-$	
CH_3	CH_3	CH_3		$-O-CH_2-CH=CH-CH_2-$	
CH_3	CH_3	CH_3		$-O-CH_2-C\equiv C-CH_2-$	
CH_3	CH_3	CH_3		$-O-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$	

Weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I, und ihrer Salze. Das Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel II



(II)

oxidiert und gewünschtenfalls anschließend erhaltene freie Verbindungen in ihre Salze oder erhaltene Salze in die freien Verbindungen überführt, wobei R1, R2, R3, R4, R5, R6, E1 und E2 die oben angegebenen Bedeutungen haben.

Die Oxidation wird in einer dem Fachmann an sich vertrauten Weise in inerten Lösungsmitteln, wie beispielsweise Dichlormethan, bei Temperaturen zwischen 0^{o} und 200^{o}C, vorzugsweise zwischen 0^{o} und 50^{o}C vorgenommen.

Für die Oxidation (Dehydrierung) kommen anorganische und organische Oxidationsmittel, wie beispielsweise Mangandioxyd, Salpetersäure, Chrom-(VI)-oxid oder Alkalidichromat, Stickoxide, Chloranil, Tetracyanobenzochinon oder die anodische Oxidation in Gegenwart eines geeigneten Elektrolytsystems in Frage.

Die Dihydropyridine der Formel II sind z.B. aus den Patentanmeldungen EP-A-176 956, EP-A-138 505, EP-A-242 829, EP-A-314 038 oder DE-OS 36 27 742 bekannt bzw. sie können auf analoge Weise hergestellt werden.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung näher, ohne sie einzuschränken. Die in den Beispielen namentlich aufgeführten Verbindungen der allgemeinen Formel I sowie die Salze dieser Verbindungen sind bevorzugter Gegenstand der Erfindung. Schmp. bedeutet Schmelzpunkt, für Stunde(n) wird die Abkürzung h und für Minuten die Abkürzung Min. verwendet. Zers. steht für Zersetzung. Unter "Ether" wird Diethylether verstanden.

B E I S P I E L

2,6-Dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-methyl-5-[3-(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)-propyl]-ester

10 g (±)-1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-methyl-5-[3-(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)propyl]-ester-hydrochlorid werden in 150 ml Dichlormethan gelöst. Die Lösung wird mit 10 g Mangandioxid versetzt, 6 h bei Raumtemperatur gerührt, mit weiteren 10 g Mangandioxid versetzt und über Nacht gerührt. Nach Zugabe von weiteren 2 g Mangandioxid und zweistündigem Rühren wird das Reaktionsgemisch über Kieselgur filtriert, das Filtrat mit 2N Ammoniaklösung gewaschen und eingeengt. Das zurückbleibende hellgelbe Öl wird über eine Kieselgelsäule mit Dichlormethan/Methanol 9:1 chromatografiert. Die chromatografisch einheitlichen Fraktionen werden eingeengt und der zurückbleibende hellgelbe Schaum mit Diisopropylether verrieben. Es wird abgesaugt, mit Diisopropylether gewaschen und getrocknet. Man erhält 5,1 g der Titelverbindung vom Fp. 60-62 °C. Das Fumarat der Titelverbindung zeigt einen Fp. von 175-176 °C.

Gewerbliche Anwendbarkeit

Die Verbindungen der Formel I und ihre Salze besitzen wertvolle Eigenschaften, die sie gewerblich verwertbar machen. Sie stellen in erster Linie antineoplastisch wirksame Agenzien mit interessanter cytostatischer Aktivität dar. Sie können bei der Behandlung von Tumorerkrankungen eingesetzt werden, beispielsweise zur Verringerung oder Verhinderung der Metastasenbildung und des Tumorwachstums bei Säugern. Dabei können sie nicht nur in Kombination mit anderen Cytostatika zur Überwindung der sogenannten 'drug resistance' oder 'multidrug resistance' eingesetzt werden. Vielmehr eignen sie sich aufgrund ihrer antineoplastischen Eigenschaften per se zur Behandlung selbst als therapieresistent geltender Tumoren.

In ihrer ausgezeichneten Wirksamkeit, die in einer selektiven, kontrollierten Proliferationshemmung zum Ausdruck kommt und die gepaart ist mit geringer Toxizität, einer guten Bioverfügbarkeit und dem Fehlen unerwünschter Nebenwirkungen, unterscheiden sich Verbindungen der Formel I und ihre Salze in überraschender und vorteilhafter Weise von bekannten Krebschemotherapeutika. Obwohl die Verbindungen der Formel I und ihre Salze nur eine geringe calciumkanalblokkierende Wirkung aufweisen, besitzen sie die ausgeprägte Fähigkeit, das Wachstum von Tumorzellen in vitro zu hemmen, woraus auf eine entsprechende in vivo-Wirkung geschlossen werden kann.

Die geringe calciumkanal-blockierende Aktivität von Verbindungen der Formel I kommt in dem vergleichsweise geringen Einfluß dieser Verbindungen auf das cardiovaskuläre System, z.B. auf den Blutdruck und die Herzfrequenz, zum Ausdruck. Diese schwache cardiovaskuläre Aktivität von Verbindungen der Formel I und ihren Salzen gestattet ihren Einsatz in der Humanmedizin als potente Mittel zur Tumorwachstumshemmung und Verhinderung der Metastasenbildung, da sie in therapeutisch wirksamen Dosen ohne Gefahr unerwünschter Nebenwirkungen auf das cardiovaskuläre System verabfolgt werden können.

Die ausgezeichnete Wirksamkeit von Verbindungen der Formel I und ihren Salzen gestattet ihren Einsatz in der Humanmedizin als Chemotherapeutika für die Behandlung von Tumoren, z.B. von Ovarialkarzinomen, Hodentumoren, Prostatakarzinomen, Blasentumoren, Ösophaguskarzinomen und anderen bösartigen Gewebsneubildungen, insbesondere von Darmkrebs, Brustkrebs, Bronchialcarcinomen und Lungencarcinomen.

In gleicher Weise, wie die erfindungsgemäßen Verbindungen die "drug resistance" von Tumorzellen überwinden können, kann auch die Resistenz gegen bestimmte Malariamittel, wie z.B. Chloroquin, durch die erfindungsgemäßen Verbindungen aufgehoben werden.

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

Gegenstand der Erfindung sind außerdem die Verbindungen der Formel I und ihre pharmakologisch verträglichen Salze zur Anwendung bei der Behandlung der genannten Krankheiten.

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

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Arzneimittel, die eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel I und/oder ihre pharmakologisch verträglichen Salze enthalten.

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

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

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

Im allgemeinen hat es sich in der Humanmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die Wirkstoffe bei oraler Gabe in einer Tagesdosis von etwa 0,5 bis 30 mg/kg Körpergewicht, gewünschtenfalls in Form mehrerer, vorzugsweise 1 bis 4 Einzelgaben zur Erzielung des gewünschten Ergebnisses zu verabreichen. Bei einer parenteralen Behandlung können ähnliche bzw. (insbesondere bei der intravenösen Verabreichung der Wirkstoffe) in der Regel niedrigere Dosierungen zur Anwendung kommen.

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

Sollen die erfindungsgemäßen Verbindungen und/oder ihre pharmakologisch verträglichen Salze zur Behandlung der genannten Krankheiten eingesetzt werden, so können die pharmazeutischen Zubereitungen auch einen oder mehrere andere pharmakologisch aktive Bestandteile anderer Arzneimittelgruppen enthalten.

Wie bei der internistischen Tumortherapie üblich, kann zur Reduzierung des Nebenwirkungsrisikos die Behandlung mit den erfindungsgemäßen Arzneimitteln kombiniert werden mit der Verabreichung anderer Cytostatica mit unterschiedlichen Wirkungsspektren. Es kann auch zweckmäßig sein, die Behandlung nach dem Prinzip der zyklischen Cytostaticatherapie durchzuführen. Hierbei wird nach jeder Behandlung eine Erholungsphase eingelegt. Man macht sich dabei die Erfahrung zunutze, daß gesundes Gewebe der meisten Organe schneller regeneriert als malignes Gewebe.

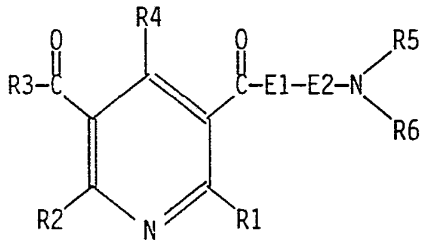
Messung der Proliferationshemmung

Die jeweilige Zellsuspension - ZR-75 bzw. Amnion - (50000 Zellen/ml in RIMEN + 10 % FCS + Insulin) wird in Kulturschälchen 24 h im Brutschrank inkubiert. Nach dieser Zeit sind die Zellen angewachsen, das Medium wird abgesaugt und durch neues Medium ohne (Kontrolle) oder mit Testsubstanz ersetzt. Das für die Messung der Substanzeffekte verwendete Medium (RIMEN) enthält 2 % östrogenfreies FCS (östrogenfrei durch Dextran/Aktivkohle-Behandlung) und kein Insulin. Die Zellinien werden jeweils 6 Tage mit Testsubstanz behandelt. Nach 72 h wird das Medium ausgetauscht. Nach 6-tägiger Substanz-Inkubation wird das Zellwachstum durch Bestimmung des DNA-Gehalts nach BURTON (J. Steroid Biochem. 20, 1083-1088, 1984) quantifiziert.

Die Verbindung 2,6-Dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-methyl-5-[3-(4,4-diphenyl-1-piperidinyl)-propyl]-ester hemmt die Zellproliferation mit einem IC_{50}-Wert von 0,4 µM (ZR-75) bzw. 1,5 µM (Amnion).

PATENTANSPRÜCHE

1. Pyridinester der Formel I



(I)

worin

R1 Wasserstoff oder 1-6C-Alkyl bedeuten,

R2 Wasserstoff, 1-6C-Alkyl oder gemeinsam mit R3 2-3C-Alkylen bedeutet,

R3 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, 3-5C-Alkoxyalkyl, 3-5C-Alkoxyalkoxy oder gemeinsam mit R2 2-3C-Alkylen bedeutet,

R4 durch R41 und R42 substituiertes Phenyl bedeutet,

R41 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkoxycarbonyl, 2-5C-Acyl, Amino oder Mono- oder Di-1-4C-alkylamino bedeutet,

R42 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkoxycarbonyl, 2-5C-Acyl, Amino oder Mono- oder Di-1-4C-alkylamino bedeutet,

E1 Sauerstoff (O) oder Imino (NH) bedeutet,

E2 geradkettiges oder verzweigtes 1-5C-Alkylen, die Gruppierung $-(CH_2)_m-E-(CH_2)_n-$ oder die Gruppierung -A1-O-A2- bedeutet,

E Vinylen (-CH=CH-) oder Ethinylen (-C≡C-) bedeutet,

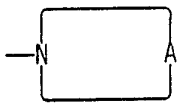
m die Zahl 1 oder 2 bedeutet,

n die Zahl 1 oder 2 bedeutet,

A1 2-4C-Alkylen bedeutet,

A2 2-4C-Alkylen oder 2C-Alkylenoxy-2C-alkylen bedeutet,

R5 und R6 gemeinsam und unter Einschluß des Stickstoffatoms, an das beide gebunden sind, einen Rest der Formel



darstellen, worin

A $-CH_2-CH_2-C(R7)R8-CH_2-CH_2-$,
$-CH_2-CH_2-CHR9-CH_2-CH_2-$ oder
$-CH_2-CH_2-CH_2-CHR10-$ bedeutet,

R7 Wasserstoff (H) oder Aryl und

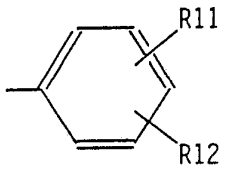
R8 Aryl bedeutet,
oder

R7 und R8 gemeinsam Diarylmethylen bedeuten,

R9 Diaryl-1-4C-alkyl bedeutet und

R10 Aryl-1-4C-alkyl bedeutet,
wobei

Aryl für einen Ring der Formel



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

und die Salze dieser Verbindungen.

2. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin

R1 1-6C-Alkyl bedeutet,

R2 1-4C-Alkyl bedeutet,

R3 1-4C-Alkyl oder verzweigtkettiges 3-4C-Alkoxy bedeutet,

R4 durch R41 und R42 substituiertes Phenyl bedeutet,

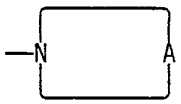
R41 Wasserstoff, Chlor oder Nitro bedeutet,

R42 Wasserstoff oder Chlor bedeutet,

E1 Sauerstoff bedeutet,

E2 Ethylen oder Propylen bedeutet,

R5 und R6 gemeinsam und unter Einschluß des Stickstoffatoms, an das beide gebunden sind, einen Rest der Formel



darstellen, worin

A $-CH_2-CH_2-C(R7)R8-CH_2-CH_2-$,
$-CH_2-CH_2-CHR9-CH_2-CH_2-$ oder
$-CH_2-CH_2-CH_2-CHR10-$ bedeutet,

R7 Wasserstoff oder Phenyl und

R8 Phenyl bedeutet, oder

R7 und R8 gemeinsam Diphenylmethylen bedeuten,

R9 Diphenylmethyl (Benzhydryl) und

R10 Benzyl oder 4-Chlorbenzyl bedeutet,

und die Salze dieser Verbindungen.

3. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin

R1 1-4C-Alkyl bedeutet,

R2 1-4C-Alkyl bedeutet,

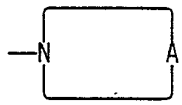
R3 1-4C-Alkyl oder verzweigtkettiges 3-4C-Alkoxy bedeutet,

R4 3-Nitrophenyl bedeutet,

E1 Sauerstoff bedeutet,

E2 Ethylen oder Propylen bedeutet

R5 und R6 gemeinsam und unter Einschluß des Stickstoffatoms, an das beide gebunden sind, einen Rest der Formel



darstellen, worin

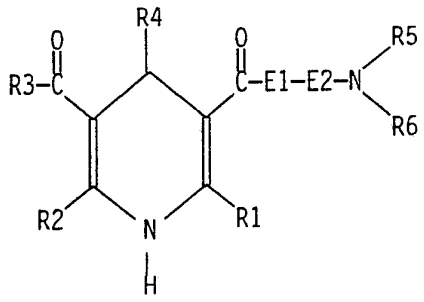
A $-CH_2-CH_2-C(R7)R8-CH_2-CH_2-$ bedeutet,

R7 Phenyl und

R8 Phenyl bedeutet,

und die Salze dieser Verbindungen.

4. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, und ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel II



(II)

oxidiert und gewünschtenfalls anschließend erhaltene freie Verbindungen in ihre Salze oder erhaltene Salze in die freien Verbindungen überführt, wobei R1, R2, R3, R4, R5, R6, E1 und E2 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben.

5. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere Verbindungen nach Anspruch 1, 2 oder 3 und/oder ihre pharmakologisch verträglichen Salze.

6. Verbindungen nach Anspruch 1, 2 oder 3 und/oder ihre pharmakologisch verträglichen Salze zur Anwendung bei der Behandlung von Tumorerkrankungen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/EP 91/00663

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) [6]

According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC

Int.Cl[5] : C 07 D 401/12, A 61 K 31/455

II. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched [7]

Classification System	Classification Symbols
Int.Cl[5]	C 07 D 401/00, C 07 D 213/00, C 07 D 211/00, A 61 K 31/00

Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are included in the Fields Searched [8]

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT [9]

Category *	Citation of Document, [11] with indication, where appropriate, of the relevant passages [12]	Relevant to Claim No [13]
A	EP, A, 0285267 (YAMANOUCHI) 5 October 1988 ---	1
A	Chemical Abstracts, vol. 112, 1990 (Columbus, Ohio, US) T. Miyabayashi et al. "Determination of Manidipine and its Pyridine Metabolite in Human Serum by High-Performance Liquid Chromatography with Ultraviolet, Detection and Column Switching", see page 5, abstract 89s, & J. CHROMATOGR 1989, 494, 209-17 ---	1
A	EP, A, 0176956 (BYK-GULDEN) 9 April 1986 cited in the application ------	1

* Special categories of cited documents: [10]

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

IV. CERTIFICATION

Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report
24 June 1991 (24.06.91)	29 August 1991 (29.08.91)
International Searching Authority	**Signature of Authorized Officer**
European Patent Office	

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO. EP 9100663 SA 46244

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 21/08/91
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A- 0285267	05-10-88	AU-A- 1275188	08-09-88
		JP-A- 1207267	21-08-89
EP-A- 0176956	09-04-86	AU-B- 574842	14-07-88
		AU-A- 4794885	10-04-86
		JP-A- 61085362	30-04-86
		US-A- 4975440	04-12-90
		US-A- 4707486	17-11-87

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 91/00663

I. KLASSIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben)[6]

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

Int.Cl.[5] C 07 D 401/12, A 61 K 31/455

II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff[7]

Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole
Int.Cl.[5]	C 07 D 401/00 C07 D 213/00, C 07 D 211/00, A 61 K 31/00

Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen[8]

III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN[9]

Art*	Kennzeichnung der Veröffentlichung[11], soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile[12]	Betr. Anspruch Nr.[13]
A	EP, A, 0285267 (YAMANOUCHI) 5. Oktober 1988	1
A	Chemical Abstracts, Band 112, 1990 (Columbus, Ohio, US) T. Miyabayashi et al."Determination of Manidipine and its Pyridine Metabolite in Human Serum by High-Performance Liquid Chromatography with Ultraviolet, Detection and Column Switching ", Siehe Seite 5, Zusammenfassung 89s, & J. CHROMATOGR. 1989, 494, 209-17	1
A	EP, A, 0176956 (BYK-GULDEN) 9. April 1986 In der Anmeldung erwähnt	1

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen[10]:

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tatigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung fur einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

IV. BESCHEINIGUNG

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
24. Juni 1991	29. 08. 91
Internationale Recherchenbehorde	**Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten**
Europäisches Patentamt	F.W. HECK

ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.

EP 9100663
SA 46244

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.
Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 21/08/91
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A- 0285267	05-10-88	AU-A- 1275188	08-09-88
		JP-A- 1207267	21-08-89
EP-A- 0176956	09-04-86	AU-B- 574842	14-07-88
		AU-A- 4794885	10-04-86
		JP-A- 61085362	30-04-86
		US-A- 4975440	04-12-90
		US-A- 4707486	17-11-87

EPO FORM P0473

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82