ETH-BIBLIOTHEK ZÜRICH

CH 622 779 A5

(19) SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(51) Int. Cl.³: C 07 D 211/90

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

(12) **PATENTSCHRIFT** A5

(11) **622 779**

(21) Gesuchsnummer: 5678/80

(62) Teilgesuch von: 13819/76

(22) Anmeldungsdatum: 02.11.1976

(30) Priorität(en): 05.11.1975 DE 2549568

(24) Patent erteilt: 30.04.1981

(45) Patentschrift veröffentlicht: 30.04.1981

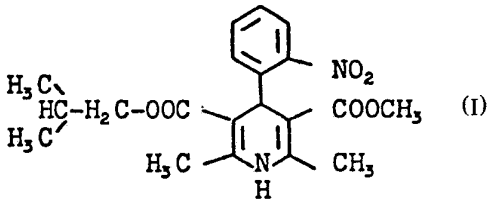
(73) Inhaber:
Bayer Aktiengesellschaft, Leverkusen (DE)

(72) Erfinder:
Dr. Egbert Wehinger, Velbert (DE)
Dr. Friedrich Bossert, Wuppertal (DE)
Dr. Arend Heise, Wuppertal (DE)
Dr. Kurt Kazda, Wuppertal (DE)
Dr. Kurt Stoepel, Wuppertal (DE)
Dr. Wulf Vater, Leverkusen (DE)

(74) Vertreter:
E. Blum & Co., Zürich

(54) Verfahren zur Herstellung des neuen 2.6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(2'-nitrophenyl)-1.4-dihydropyridin-5-carbonsäureisobutylesters.

(57) Der neue 2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(2'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-5-carbonsäureisobutylester der Formel



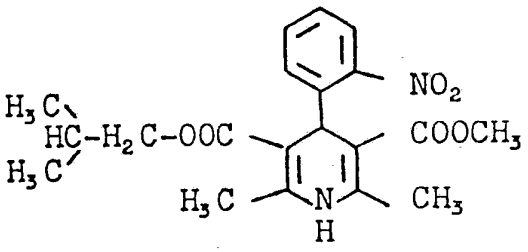
(I)

wird hergestellt, indem man 2'-Nitrobenzylidenacetessigsäuremethylester entweder mit β-Aminocrotonsäureisobutylester oder mit Acetessigsäureisobutylester und Ammoniak umsetzt.

Die neue Verbindung kann als Coronatherapeutikum verwendet werden.

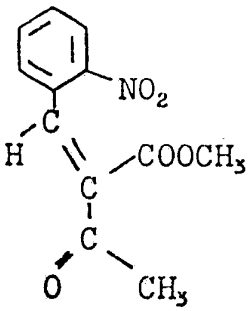
PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung des neuen 2,6-Dimethyl-3--methoxycarbonyl-4-(2'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-5--carbonsäureisobutylesters der Formel



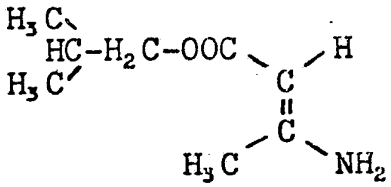
(I)

dadurch gekennzeichnet, dass man 2'-Nitrobenzylidenacetessigsäuremethylester der Formel



(V)

mit β-Aminocrotonsäureisobutylester der Formel

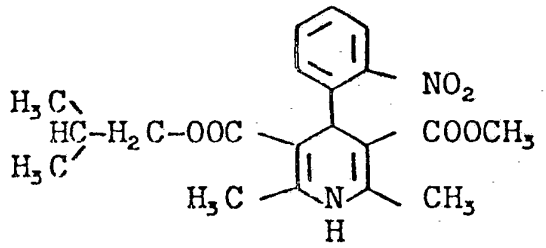


(VI)

umsetzt.

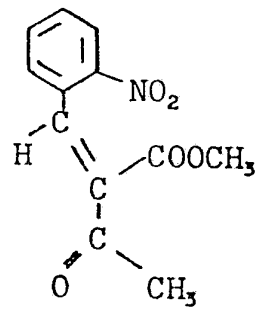
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung in Gegenwart von Wasser oder inerten Lösungsmitteln vornimmt.

3. Verfahren zur Herstellung des neuen 2,6-Dimethyl-3--methoxycarbonyl-4-(2'nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-5-carbonsäureisobutylesters der Formel



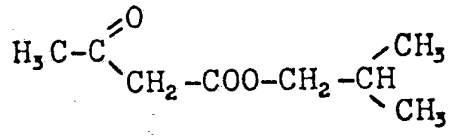
(I)

dadurch gekennzeichnet, dass man 2'-Nitrobenzylidenacetessigsäuremethylester der Formel



(V)

mit Acetessigsäureisobutylester der Formel



(VII)

und ammoniak umsetzt.

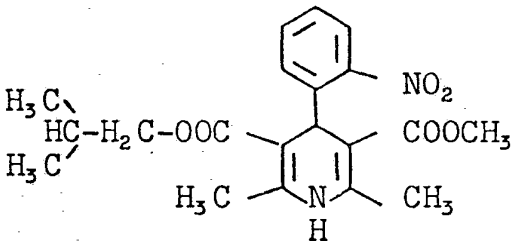
4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung in Gegenwart von Wasser oder inerten Lösungsmitteln vornimmt.

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung des neuen 2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(2'--nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-5-carbonsäure-isobutylesters, der als Coronartherapeutikum verwendet werden kann.

Es ist bereits bekannt geworden, dass man 2,6-Dimethyl--4-phenyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediäthylester erhält, wenn man Benzylidenacetessigsäureäthylester mit β-Amino-crotonsäureäthylester oder Acetessigsäureäthylester und Ammoniak umsetzt (Knoevenagel, Ber. dtsch. chem. Ges. *31*, 743 (1898). Weiterhin ist bekannt, dass bestimmte 1,4-Dihydropyridine interessante pharmakologische Eigenschaften aufweisen (F. Bossert, W. Vater, Die Naturwissenschaften *58*, 578 (1971).

Weiterhin ist durch die älteren Deutschen Offenlegungsschriften 2 117 571 und 2 117 573 der Anmelderin bekannt geworden, dass ähnliche Dihydropyridine als Coronarmittel verwendet werden können. Die neu gefundene starke und langanhaltende Coronarwirkung der erfindungsgemässen Verbindung war nach dem Stand der Technik jedoch nicht zu erwarten.

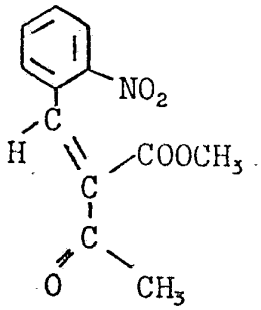
Es wurde gefunden, dass der neue 2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl 4-(2'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-5-carbonsäureisobutylester der Formel



(I)

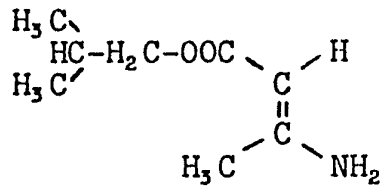
eine sehr starke und langanhaltende Coronarwirkung zeigt.

Das erste Verfahren zur Herstellung der neuen Verbindung ist dadurch gekennzeichnet, dass man 2'-Nitrobenzylidenacetessigsäuremethylester der Formel



(V)

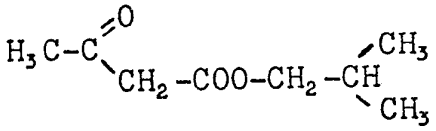
mit β-Aminocrotonsäureisobutylester der Formel



(VI)

gegebenenfalls in Gegenwart von Wasser oder inerten Lösungsmitteln, umsetzt.

Ein weiteres Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, dass man den 2'-Nitrobenzylidenacetessigsäuremethylester der Formel V mit Acetessigsäureisobutylester der Formel



(VIII)

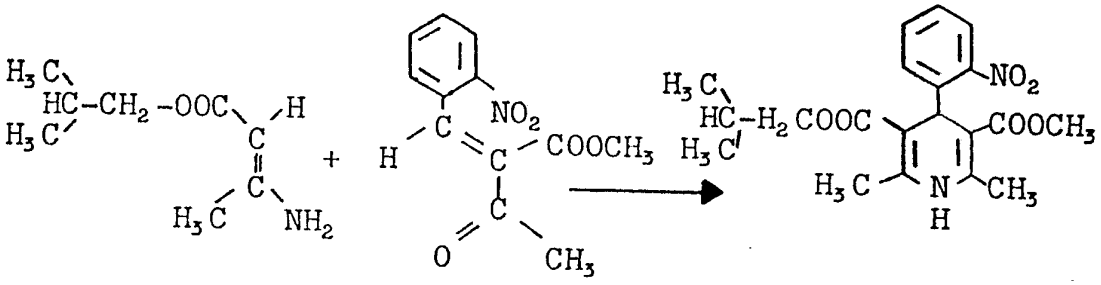
und Ammoniak, gegebenenfalls in Gegenwart von Wasser oder inerten organischen Lösungsmitteln, umsetzt.

Überraschenderweise ist die erfindungsgemäss hergestellte Substanz der Formel I besonders stark coronar wirksam.

In der Reihe der aus dem Stand der Technik bekannten ähnlichen 1,4-Dihydropyridin-Derivate ist bisher eine derartige starke und langanhaltende Coronarwirkung, gesonders nach enteraler Applikation, nicht nachgewiesen worden. Darüberhinaus ist die erfindungsgemässe Verbindung weniger lichtinstabil als entsprechende Dihydropyridine, die aus dem Stand der Technik bekannt sind. Sie stellt somit hinsichtlich dieser speziellen Eigenschaften eine Bereicherung der Pharmazie dar.

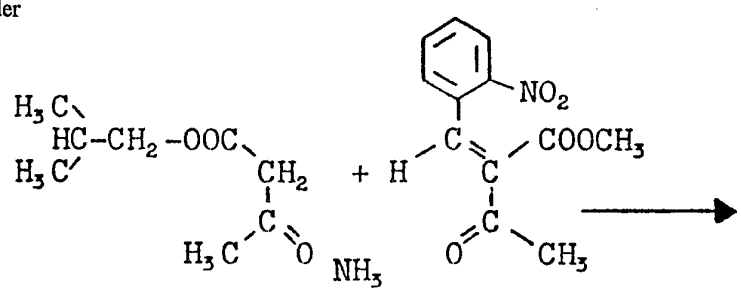
Die erfindungsgemäss erhaltene Verbindung ist chiral und kann in stereoisomeren Formen existieren, die sich wie Bild und Spiegelbild verhalten (Enantiomere, Antipoden). Diese können ihrerseits wieder in verschiedenen Konformationen auftreten, nämlich die Racemform als auch in Form der Antipoden.

Je nach der Art der verwendeten Ausgangsstoffe wird die Synthese der neuen Verbindung durch folgende Formelschemata wiedergegeben:



VI V

oder



VII V

(I)

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Substanzen der Formel V, VI und VII sind literaturbekannt oder können nach literaturbekannten Methoden hergestellt werden [Lit.: Org. Reactions XV, 204 ff (1967); A. C. COPE J. Amer. chem. Soc. *67*, 1017 (1945); und Houben-Weyl, Methoden der Organ. Chemie VII/4, 230 ff (1968)].

Bei der Durchführung der beiden erfindungsgemässen Verfahren werden die an der Reaktion beteiligten Stoffe vorzugsweise jeweils etwa in molaren Mengen eingesetzt. Das verwendete Ammoniak wird zweckmässig im Überschuss zugegeben.

Als Verdünnungsmittel kommen Wasser und alle inerten organischen Lösungsmittel in Frage. Hierzu gehören vorzugsweise Alkohole wie Äthanol, Methanol, Äther wie Dioxan, Diäthyläther oder Eisessig, Pyridin, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid oder Acetonitril.

Die Reaktionstemperaturen können in einem grösseren Bereich variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man etwa zwischen 20 und 200°C, vorzugsweise bei 50 bis 120°C und insbesondere bei Siedetemperatur des Lösungsmittels.

Die Umsetzung kann bei Normaldruck, aber auch bei erhöhtem Druck durchgeführt werden. Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Die erfindungsgemäss erhaltene Verbindung ist eine als Arzneimittel verwendbare Substanz. Sie bewirkt bei enteraler oder parenteraler Anwendung eine starke und langanhaltende Erhöhung der myokardialen Durchblutung und kann daher zur Prophylaxe und Behandlung von ischämischen Herzkrankheiten, besonders dann, wenn sie mit einem Hochdruck kombiniert sind, eingesetzt werden.

Der neue Wirkstoff kann in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen übergeführt werden, wie Tabletten, Kapseln, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nichttoxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösungsmittel. Hierbei soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer bevorzugten Konzentration von etwa 0,5 bis 90 Gewichtsprozent der Gesamtmischung vorhanden sein, d.h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

Die Formulierung werden beispielsweise hergestellt durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, wobei z.B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Hilfslösungsmittel verwendet werden können.

Als Hilfsstoffe seien beispielshaft aufgeführt: Wasser, nichttoxische organische Lösungsmittel, wie Paraffine (z.B. Erdölfraktionen), pflanzliche Öle (z.B. Erdnuss-Sesamöl), Alkohole (z.B. Äthylalkohol, Glycerin), Glykole (z.B. Propylenglykol, Polyäthylenglykol); feste Trägerstoffe, wie z.B. natürliche Gesteinsmehle (z.B. Kaoline, Tonerden, Talkum, Kreide), synthetische Gesteinsmehle (z.B. hochdisperse Kieselsäure, Silikate), Zucker (z.B. Roh-, Milch- und Traubenzucker); Emulgiermittel, wie nichtionogene und anionische Emulgatoren (z.B. Polyoxyäthylen-Fettsäure-Ester, Polyoxyäthylen-Fettalkohol-Äther, Alkylsulfonate und Arylsulfonate), Dispergiermittel (z.B. Lignin, Sulfitablaugen, Methylencellulose, Stärke und Polyvinylpyrolidon) und Gleitmittel (z.B. Magnesiumstearat, Talkum, Stearinsäure und Natriumlaurylsulfat).

Die Applikation kann in üblicher Weise erfolgen, vorzugsweise enteral oder parenteral, insbesondere perlingual oder intravenös.

Im Falle der enteralen Anwendung können Tabletten selbstverständlich ausser den genannten Trägerstoffen auch Zusätze, wie Natriumcitrat, Calciumcarbonat und Dicalciumphosphat zusammen mit verschiedenen Zuschlagstoffen, wie Stärke, vorzugsweise Kartoffelstärke, Gelatine und dergleichen enthalten. Weiterhin können Gleitmittel, wie Magnesiumstearat, Natriumlaurylsulfat und Talkum zum Tablettieren mitverwendet werden. Im Falle wässriger Suspensionen und/oder Elixieren, die für orale Anwendungen gedacht sind, können die Wirkstoffe ausser mit den obengenannten Hilfsstoffen mit verschiedenen Geschmacksaufbesserern oder Farbstoffen versetzt werden.

Für den Fall der parenteralen Anwendung können Lösungen der Wirkstoffe unter Verwendung geeigneter flüssiger Trägermaterialien eingesetzt werden.

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei intravenöser Applikation Mengen von etwa 0,0001 bis 1 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,0005 bis 0,01 mg/kg Körpergewicht pro Tag zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen, und bei enteraler Applikation beträgt die Dosierung etwa 0,0005 bis 10 mg/kg, vorzugsweise 0,001 bis 0,1 mg/kg Körpergewicht pro Tag.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht des Versuchstierers bzw. der Art des Applikationsweges, aber auch aufgrund der Tierart und deren individuellem Verhalten gegenüber dem Medikament bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fälle die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Fall der Applikation grösserer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehrere Einzelgaben über den Tag zu verteilen. Für die Applikation in der Humanmedizin ist der gleiche Dosierungsspielraum vorgesehen.

Sinngemäss gelten hierbei auch die obigen Ausführungen.

Zur Demonstration der durchblutungsfördernden Wirkung im Herzmuskel wurde die Substanz Hunden verabreicht und die myokardiale Durchblutung mit Hilfe eines elektromagnetischen Durchströmungsmessers gemessen.

Die Substanz erhöht die Durchblutung des Herzens nach intravenöser und enteraler Applikation. Ein besonderer Vorteil ist ihre rasche und vollständige Resorption nach perlingualer Applikation, so dass sie auch bei dieser Anwendung in sehr niedrigen Dosen stark und langanhaltend wirksam ist.

Die Ergebnisse der Untersuchungen am Hund nach sublingualer Applikation sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

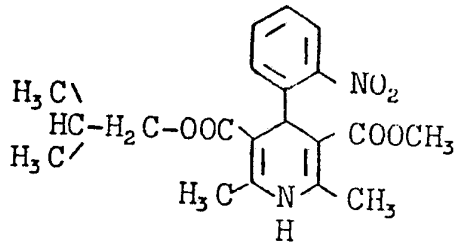
Dosis mg/kg sublingual	Erhöhung der Herzdurchblutung um %	Halbwertszeit der Wirkungsdauer in min	Blutdruckerniedrigung in %
0,003	23	100	Ø
0,01	46	133	5
0,1	142	184	13

Man sieht, dass die erfindungsgemäss erhaltene Verbindung die Durchblutung des Herzmuskels dosenabhängig erhöht, wobei überraschenderweise die effektiven Dosen sehr niedrig sind. Die Wirkung der Substanz beginnt nach sublingualer Applikation in wenigen Minuten und dauert je nach Dosis 2 bis 6 Stunden (in der Tabelle ist als genauerer Massstab der Wirkungsdauer die Halbwertszeit der Wirkung angegeben). Gleichzeitig ruft sie eine leichte und ebenso langandauernde Blutdruckerniedrigung hervor, was bei der Therapie von Coronarerkrankungen in der Regel einen zusätzlichen Vorteil darstellt.

Die erfindungsgemäss hergestellte Verbindung eignet sich daher zur Phophylaxe und Therapie akuter und chronischer, ischämischer Herkkrankheiten im weitesten Sinne. Die Substanz kann als Mittel zur Vorbeugung und Therapie von pektanginösen Beschwerden und Anfällen und zur Therapie von Zuständen nach einem Herzinfarkt angewandt werden. Besonders geeignet ist sie zur Therapie solcher Fälle, in denen eine der obengenannten Hrezerkrankungen mit einem Hochdruck kombiniert ist.

Herstellungsbeispiele

2,6-Dimethyl-3-methoxycarbonyl-4-(2'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-5-carbonsäureisobutylester



1. 12,5 g (50 mMol) 2'-Nitrobenzylidenacetessigsäuremethylester wurden zusammen mit 7,85 g (50 mMol) β-Aminocrotonsäureisobutylester in 80 ml Äthanol 20 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Erkalten der Reaktionsmischung wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, der feste Rückstand mit Äther verrieben, abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert.

Schmelzpunkt: 140-142°C, Ausbeute: 14,5 g (74%).

2. 12,5 g (50 mMol) 2'-Nitrobenzylidenacetessigsäuremethylester wurden zusammen mit 7,85 g (50 mMol) Acetessigsäureisobutylester und 6 ml (88 mMol) einer 25 proz. wässrigen Ammoniaklösung in 80 ml Isobutanol 15 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Erkalten der Reaktionsmischung wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Der ölige Rückstand kristallisierte über Nacht durch, wurde mit Äther verrieben, abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert.

Schmelzpunkt: 140-142°C, Ausbeute: 10,9 g (56%).