



⑪

633 265

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

⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑬ Gesuchsnummer: 12982/77

⑭ Inhaber:
Bayer Aktiengesellschaft, Leverkusen (DE)

⑬ Anmeldungsdatum: 25.10.1977

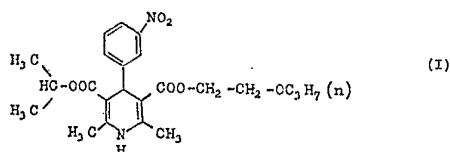
⑭ Erfinder:
Dr. Egbert Wehinger, Velbert 15 (DE)
Dr. Friedrich Bossert, Wuppertal 1 (DE)
Dr. Horst Meyer, Wuppertal 1 (DE)
Dr. Arend Heise, Wuppertal 11 (DE)
Dr. Stanislav Kazda, Wuppertal 1 (DE)
Dr. Kurt Stoepel, Wuppertal 1 (DE)
Dr. Wulf Vater, Leverkusen 3 (DE)

⑬ Patent erteilt: 30.11.1982

⑭ Vertreter:
E. Blum & Co., Zürich

⑮ Verfahren zur Herstellung des neuen
1.4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-3,5-pyridindicarbonsäure-isopropyl-(2-propoxy-äthyl)-esters.

⑯ Der neue 1.4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitro-phenyl)-3,5-pyridindicarbonsäure-isopropyl-(2-propoxy-äthyl)-ester der Formel

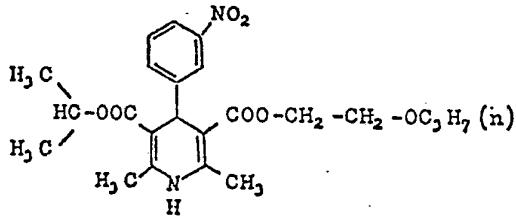


wird hergestellt. Diese Verbindung wird erhalten, indem man 3'-Nitrobenzylidenacetessigsäureisopropylester entweder mit β -Aminocrotonsäure-(2-propoxyäthyl)-ester oder mit Acetessigsäure-(2-propoxyäthyl)-ester und Ammoniak umsetzt.

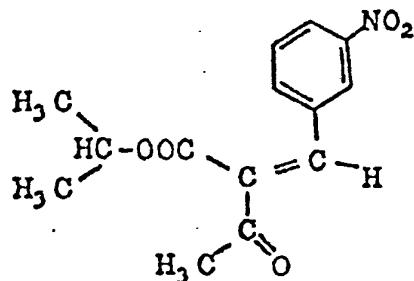
Die neue Verbindung kann als peripherer Vasodilator verwendet werden.

PATENTANSPRÜCHE

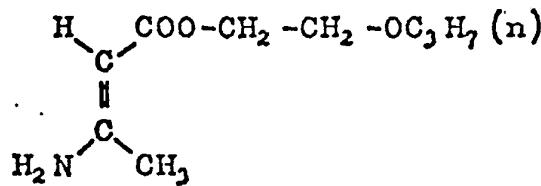
1. Verfahren zur Herstellung des neuen 1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-3,5-pyridindicarbonsäure-isopropyl-(2-propoxyäthyl)-esters der Formel



dadurch gekennzeichnet, dass man 3'-Nitrobenzylidenacetessigsäureisopropyl-ester der Formel



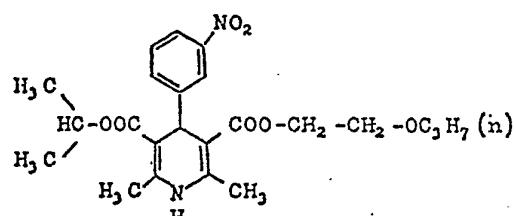
mit β -Aminocrotonsäure-(2-propoxyäthyl)-ester der Formel



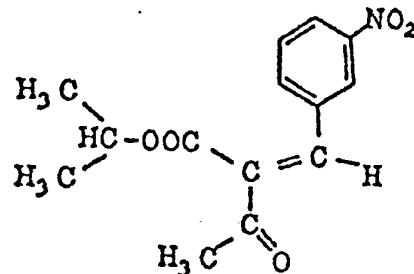
umsetzt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzungen in Gegenwart von Wasser und/oder inerten organischen Lösungsmitteln durchführt.

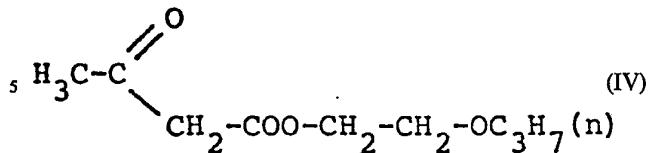
3. Verfahren zur Herstellung des neuen 1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-3,5-pyridindicarbonsäure-isopropyl-(2-propoxyäthyl)-esters der Formel



dadurch gekennzeichnet, dass man 3'-Nitrobenzylidenacetessigsäureisopropyl-ester der Formel



mit Acetessigsäure-(2-propoxyäthyl)-ester der Formel



und Ammoniak umsetzt.

4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzungen in Gegenwart von Wasser und/oder inerten organischen Lösungsmitteln durchführt.

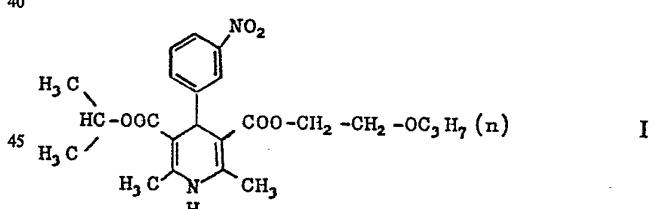
15

Die vorliegende Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung des neuen 1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-3,5-pyridindicarbonsäure-isopropyl-(2-propoxyäthyl)-esters, der als peripherer Vasodilatator verwendet werden kann.

Es ist bereits bekannt geworden, dass man 1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-phenyl-3,5-pyridin-dicarbonsäure-diäthylester erhält, wenn man Benzylidenacetessigsäureäthylester mit β -Aminocrotonsäureäthylester oder Acetessigsäureäthylester und Ammoniak umsetzt [E. Knoevenagel, Ber. dtsch. chem. Ges. 31, 743 (1898)]. Weiterhin ist bekannt, dass bestimmte 1,4-Dihdropyridine interessante pharmakologische Eigenschaften aufweisen [F. Bossert, W. Vater, Naturwissenschaften 58, 578 (1971)].

Weiterhin ist durch die älteren Deutschen Offenlegungsschriften 2 117 571 und 2 117 573 der Anmelderin bekannt geworden, dass ähnliche Dihdropyridine als Coronarmittel verwendet werden können. Die neu gefundene, starke peripher-vasodilatierende Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindung war nach dem Stand der Technik jedoch nicht zu erwarten.

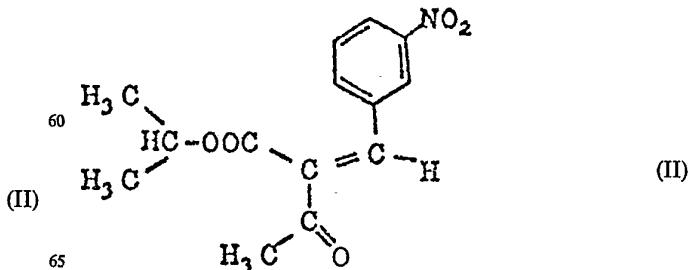
Es wurde gefunden, dass der neue 1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-3,5-pyridindicarbonsäure-isopropyl-(2-propoxyäthyl)-ester der Formel I



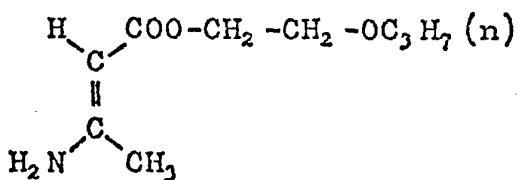
40

(I) sehr stark und langanhaltend peripher-vasodilatierend wirksam ist.

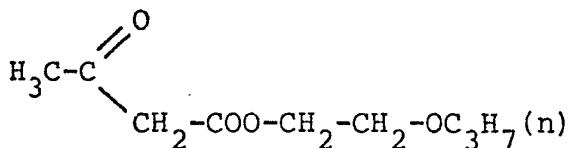
Weiterhin wurde gefunden, dass man den neuen Wirkstoffe der Formel I erfindungsgemäß erhält, wenn man 3'-Nitrobenzylidenacetessigsäureisopropylester der Formel



mit β -Aminocrotonsäure-(2-propoxyäthyl)-ester der Formel



umsetzt. Ein weiteres Verfahren beruht auf der Umsetzung des 3'-Nitrobenzylidenacetessigsäureisopropylesters der Formel II mit Acetessigsäure-(2-propoxyäthyl)-ester der Formel



und Ammoniak.

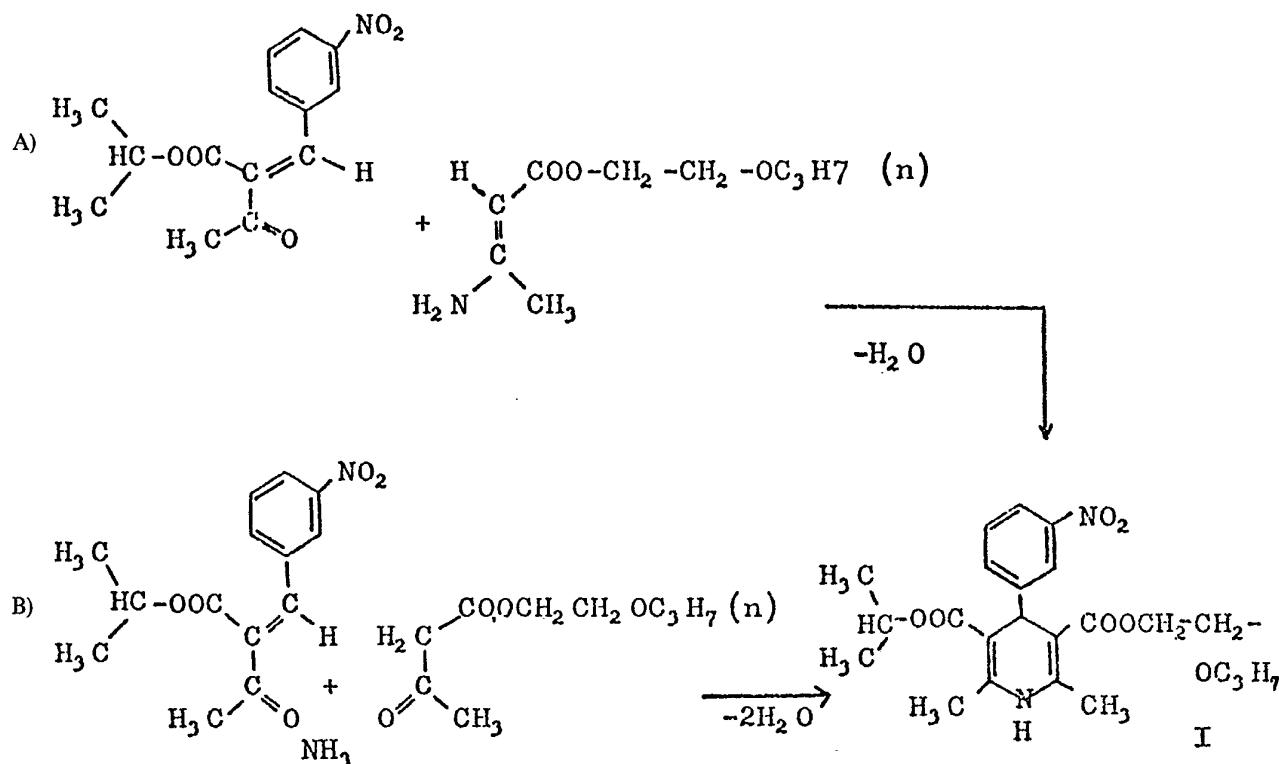
Die beiden Umsetzungen können in Gegenwart von Wasser und/oder inerten organischen Lösungsmitteln vorgenommen werden.

(III) ⁵ Substanz der Formel I besonders stark peripher vasodilatierend wirksam.

In der Reihe der aus dem Stand der Technik bekannten ähnlichen 1,4-Dihydropyridin-Derivate ist bisher eine derart starke und langanhaltende periphere Vasodilatation ¹⁰ nicht gefunden worden, so dass die genannte neue Verbindung hinsichtlich dieser speziellen Eigenschaft eine Bereicherung der Pharmazie darstellt.

(IV) ¹⁵ Die neue 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. Sowohl die Racemform als auch die Antipoden sind Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Je nach der Art der verwendeten Ausgangsstoffe kann ²⁰ die Synthese der neuen Verbindung durch folgende Formelschemata wiedergegeben werden:



Die als Ausgangsstoffe verwendeten Substanzen der Formel II bis IV sind literaturbekannt oder können nach literatur-⁵⁵ bekannten Methoden hergestellt werden [s. z.B. G. Jones «The Knoevenagel Condensation» in Org. Reactions, Vol. XV, 204 ff (1967); A.C. Cope, J. Amer. chem. Soc. 67, 1017 (1945); D. Borrmann, «Umsetzung von Diketen mit Alkoholen, Phenolen und Mercaptanen» in Houben-Weyl, Methoden ⁶⁰ der Organischen Chemie Vol. VII/4, 230 ff (1968)].

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

⁶⁵ Als Verdünnungsmittel kommen Wasser und alle inerten organischen Lösungsmittel in Frage. Dazu gehören vorzugsweise Alkohole wie Äthanol, Methanol oder Propanol oder Äther wie Diäthyläther, Tetrahydrofuran oder Dioxan oder

Eisessig, Pyridin, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Acetonitril oder Hexamethylphosphorsäuretriamid.

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 oder insbesondere bei der Siedetemperatur des jeweiligen Lösungsmittels.

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

Die erfundungsgemäss erhaltene Verbindung ist eine als Arzneimittel verwendbare Substanz. Sie bewirkt bei enteraler und parenteraler Anwendung eine starke und lang anhaltende periphere Vasodilatation und kann daher zur Therapie und Prophylaxe peripherer Durchblutungsstörungen eingesetzt werden.

Der neue Wirkstoff kann in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen übergeführt werden, wie Tabletten, Kapseln, Dragées, 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 Konzentration von etwa 0,5 bis 90 Gewichtsprozent der Gesamtmasse vorhanden sein, d.h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

Die Formulierungen 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 beispielhaft 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. hoch-disperse 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, Sulfitablauen, Methylcellulose, Stärke und Polyvinylpyrrolidon) und Gleitmittel (z.B. Magnesiumstearat, Talkum, Stearinäure und Natriumlaurylsulfat).

Die Applikation kann in üblicher Weise erfolgen, vorzugsweise enteral oder parenteral, insbesondere oral 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 Tabletieren mitverwendet werden. Im Falle wässriger Suspensionsen und/oder Elixieren, die für orale Anwendungen gedacht

sind, können die Wirkstoffe außer mit den obengenannten Hilfsstoffen mit verschiedenen Geschmacksaufbüßern 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 0,0014 bis 0,10 mg/kg Körpergewicht pro Tag zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen, und bei enteraler Applikation beträgt die Dosierung etwa 0,01 bis 10 mg/kg, vorzugsweise 0,1 bis 1,0 mg/kg Körpergewicht pro Tag.

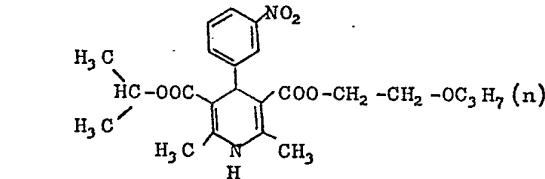
Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht des Versuchstieres bzw. der Art des Applikationsweges, aber auch aufgrund der Tierart und deren individuellem Verhalten gegenüber dem Medikament bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt.

So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen 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.

Herstellungsbeispiele

30 1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-3,5-pyridin-dicarbonsäure-isopropyl-(2-propoxyäthyl)-ester



40 A) 27,7 g (0,1 Mol) 3'-Nitrobenzylidenacetessigsäureisopropylester wurden zusammen mit 18,7 g (0,1 Mol) β -Aminocrotonsäure-(2-propoxyäthyl)-ester in 160 ml Äthanol 20 Stunden in einer Stickstoffatmosphäre unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Erkalten der Reaktionsmischung wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der ölige Rückstand in 50 ml eines Äther/Athanol Gemisches (2:1) aufgenommen. Das Rohprodukt kristallisierte nach einiger Zeit aus, es wurde abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert.

Schmelzpunkt: 87-89°C, Ausbeute: 29 g (65%).

50 B) 27,7 g (0,1 Mol) 3'-Nitrobenzylidenacetessigsäureisopropylester wurden zusammen mit 18,8 g (0,1 Mol) Acetessigsäure-(2-propoxyäthyl)-ester und 12 g (0,18 Mol) einer 25 proz. wässrigen Ammoniaklösung in 160 ml Isopropanol 24 Stunden in einer Stickstoffatmosphäre unter Rückfluss erhitzt. Anschliessend wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der ölige Rückstand mit wenig Äthanol durchmischt. Nach Animpfen mit einer authentischen Probe wurde das Rohprodukt fest. Es wurde abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert.

65 Schmelzpunkt: 86-88°C, Ausbeute: 21 g (47%).