



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 216 009 A5

3(51) C 07 D 211/90

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

---

(21)	AP C 07 D / 264 588 0	(22)	20.05.83	(44)	28.11.84
(31)	8203176-6	(32)	21.05.82	(33)	SE

---

(71) siehe (73)  
(72) Berntsson, Peder B., Dr. phil.; Carlsson, Stig A. I., Dr. phil.; Ljung, Bengt R., Dr. med., SE  
(73) Aktiebolaget Hässle, 431 83 Mölndal, SE

---

(54) Verfahren zur Herstellung von Dihydropyridinen

---

(57) Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung therapeutisch wirksamer Dihydropyridine. Dihydropyridine der allgemeinen Formel IA werden hergestellt, indem eine Verbindung mit einer COOAR<sup>2</sup>-Gruppe anstelle der -COOA-H-Gruppe in einem Lösungsmittel mit einem Raney-Katalysator behandelt wird. Die hergestellten Verbindungen sind antihypertensiv wirksam. Formel IA

Berlin, den 17.05.1984  
Ausscheidungsanmeldung aus  
AP C 07 D/251 135.3  
(62 521/12)

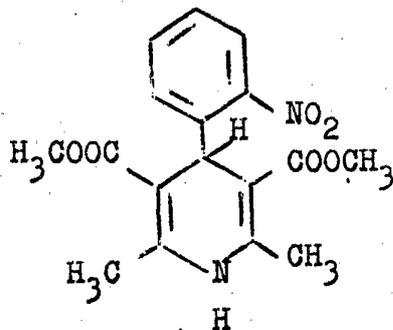
## Verfahren zur Herstellung von Dihydropyridinen

### Anwendungsgebiet der Erfindung

Die durch das erfindungsgemäße Verfahren hergestellten Dihydropyridine können für die Verwendung in der Humanmedizin und Veterinärmedizin zu Mitteln für die Behandlung von Herzgefäßerkrankungen und anderen Störungen, wo eine Entspannung der glatten Muskulatur therapeutisch wichtig ist, für Säugetiere einschließlich Menschen verarbeitet werden,

### Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Die Verbindung der Formel



die in der DE-PS 1 670 827 beschrieben ist, besitzt bekanntermaßen eine zerebral gefäßerweiternde Wirkung, eine Wirkung gegen Angina pectoris sowie blutdrucksenkende Wirkung.

Mitte, die die glatte Muskulatur der Gefäße entspannen, können für die Behandlung arterieller Hypertension verwendet werden, da solche Patienten an erhöhtem peripherem Widerstand gegen die Durchblutung leiden. Verbindungen, die die Aktivität der glatten Gefäßmuskulatur stören, wurden kli-

nisch seit mehreren Jahren verwendet. Ihre Brauchbarkeit war jedoch oftmals infolge der unzureichenden Wirksamkeit und/oder infolge schädlicher Nebenwirkungen begrenzt. Nebenwirkungen (außerhalb des Herzgefäßsystems) waren oftmals mit Eigenschaften des Mittels verbunden, die nicht für den die glatte Muskulatur entspannenden Effekt relevant sind. Manchmal zeigten die gefäßerweiternden Mittel auch eine negative Wirkung auf die Kontraktionsfähigkeit des Herzens.

Es scheint so, daß die Entwicklung spezifischer Entspannungsmittel für die glatte Muskulatur ohne nachteilige Wirkungen einen therapeutischen Vorteil bei arterieller Hypertension und für die Behandlung iskämischer Herzerkrankungen und des akut versagenden Herzens bieten können. Außerdem können solche Mittel auch brauchbar bei der Behandlung anderer Bedingungen mit übermäßiger Aktivierung der glatten Muskulatur der Eingeweide sein.

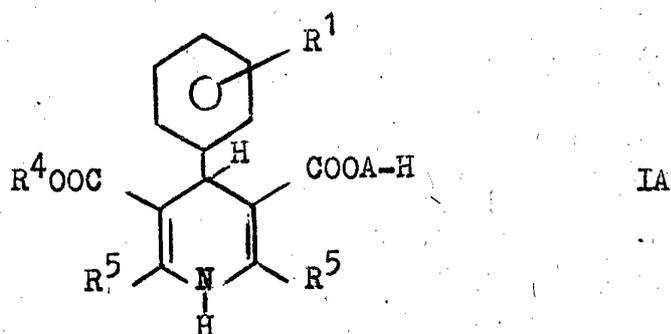
#### Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung eines neuen besseren Verfahrens zur Herstellung von Verbindungen mit einer die glatte Muskulatur entspannenden Wirkung.

#### Wesen der Erfindung

Erfindungsaufgabe ist es, ein neues Verfahren zur Herstellung von Dihydropyridine zu entwickeln.

Erfindungsgemäß hergestellt werden Verbindungen der allgemeinen Formel IA



worin A eine geradkettige oder verzweigt-kettige Alkylengruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen und  $R^1$  ein oder zwei (gleiche oder verschiedene) Substituenten am Phenylring aus der Gruppe der niedermolekularen Alkylgruppen,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{Cl}$  oder  $\text{Br}$  bedeutet,  $R^4$  eine geradkettige oder verzweigt-kettige Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder eine in der Kohlenstoffkette durch ein Sauerstoffatom unterbrochene geradkettige oder verzweigt-kettige Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen bedeutet und  $R^5$  eine niedermolekulare Alkylgruppe ist, oder ein physiologisch verträgliches Salz oder optisches Isomeres derselben.

Das Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I in einem Lösungsmittel mit einem Raney-Katalysator behandelt, wobei man eine Verbindung der obigen Formel IA erhält. Geeignete Lösungsmittel sind Methanol, Äthanol, Dioxan, Tetrahydrofuran, Benzol, Toluol, Aceton, Methyläthylketon und Äthylacetat. Als Raney-Katalysatoren können Raney-Nickel und Raney-Kobalt verwendet werden. Das Verfahren wird zweckmäßig bei einer Temperatur von 15 bis 100 °C durchgeführt.

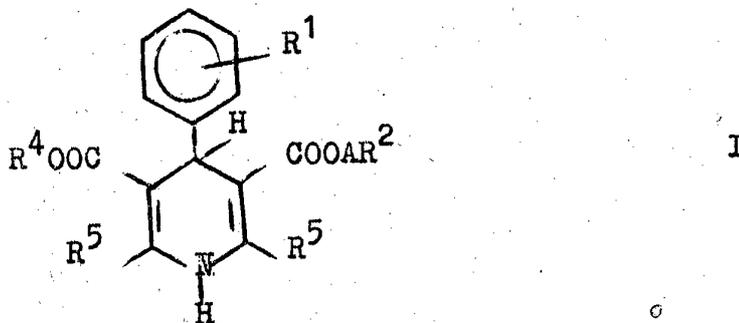
Verbindungen der Formel IA sind bereits als antihypertensive Mittel bekannt. Dies trifft beispielsweise zu für die Verbindung 2,6-Dimethyl-4-(2,3-dichlorphenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäure-3-äthyl-5-methylester (Felodipin), die

in der US-PS 4 264 611 beschrieben ist.

Die allgemein angewendeten Verfahren zur Herstellung einer speziellen Verbindung der Formel IA führen zu einem Gemisch von Verbindungen bezüglich der Substituenten an den Estergruppen. Dieses Gemisch symmetrischer und etwas unsymmetrischer Substanzen ist sehr schwierig in seine verschiedenen Komponenten zu trennen, so daß man ein äußerst unreines Herstellungsprodukt bekommt.

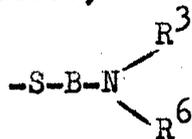
Nach der Erfindung wird dieses Problem gelöst, indem man ein offenbar äußerst unsymmetrisches Zwischenprodukt der Formel I herstellt, welches eine organische monofunktionelle Base ist. Durch Verwendung ihrer Eigenschaften als eine organische Base kann sie leicht von unerwünschten Nebenprodukten getrennt und danach in die reine Substanz der Formel IA überführt werden. Das neue Verfahren führt zu Endprodukten von sehr hohem Reinheitsgrad und besonders mit geringer Verunreinigung nahe verwandter Dihydropyridindicarbonsäureester.

Die genannten Dihydropyridine der Formel I weisen die folgende Struktur auf:



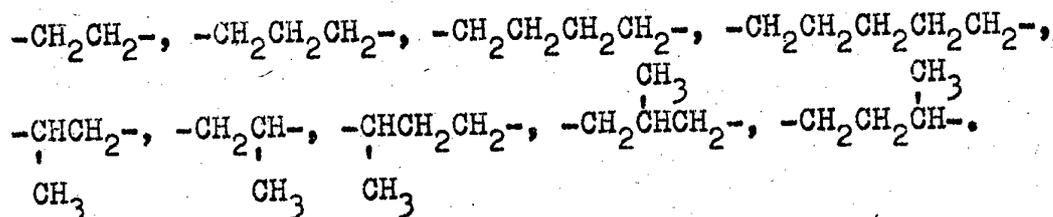
worin R<sup>1</sup> ein oder zwei (gleiche oder verschiedene) Substituenten am Phenylring aus der Gruppe der niedermolekularen Alkylreste, NO<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, Cl oder Br bedeutet, A eine geradkettige oder verzweigt-kettige Alkylengruppe mit 2 bis 5 Koh-

lenstoffatomen bedeutet,  $R^2$  die Gruppe



ist, worin B eine geradkettige oder verzweigt-kettige Alkylengruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen bedeutet und  $R^3$  und  $R^6$  gleich oder verschieden sind und jeweils eine geradkettige oder verzweigt-kettige Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Alkylarylgruppe bedeuten oder beide zusammen Teil eines fünf- bis siebengliedrigen heterozyklischen Ringes bilden,  $R^4$  eine geradkettige oder verzweigt-kettige Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen bedeutet, in welcher die Kohlenstoffkette durch ein Sauerstoffatom unterbrochen sein <sup>kann</sup> und  $R^5$  eine niedermolekulare Alkylgruppe bedeutet, oder physiologisch verträgliche Salze oder optische Isomere dieser Verbindungen. Alle diese Verbindungen besitzen eine spezifische muskelentspannende Wirkung.

Geradkettige oder verzweigt-kettige Alkylengruppen mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen können sein:



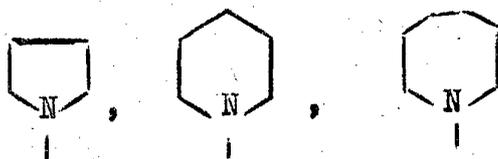
Niedermolekulare Alkylgruppen sind Alkylgruppen mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Sekundärbutyl, Isobutyl, Tertiärbutyl.

Alkylarylgruppen sind beispielsweise  $\text{-CH}_3\text{Ar}$ ,  $\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-Ar}$ ,  $\text{-(CH}_2)_2\text{-Ar}$  oder  $\text{-CH}(\text{CH}_3\text{-Ar)}$ , worin Ar

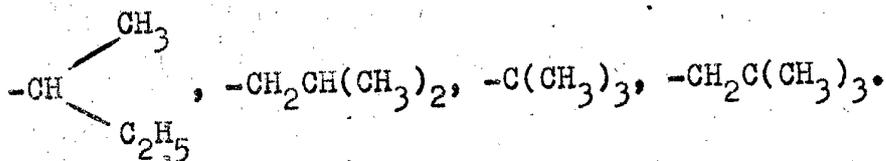
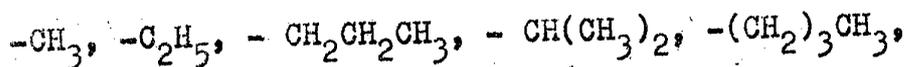


bedeutet, worin R<sup>1</sup> wie oben definiert ist.

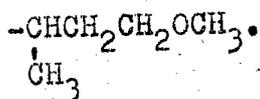
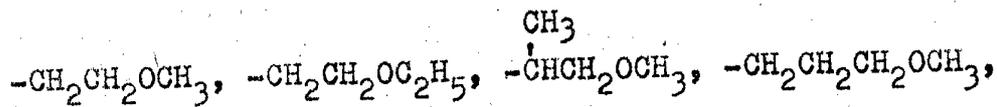
R<sup>3</sup> und R<sup>6</sup> bilden gegebenenfalls zusammen den Teil eines fünf- bis siebengliedrigen heterozyklischen Ringes, der beispielsweise wie folgt definiert ist:



Geradkettige oder verzweigt-kettige Alkylgruppen mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen können sein:



Geradkettige oder verzweigt-kettige Alkylgruppen mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, worin die Kohlenstoffkette durch ein Sauerstoffatom unterbrochen ist, können sein:



- 6a -

Die neuen Verbindungen können je nach der Auswahl der Ausgangsmaterialien und des Verfahrens als optische Antipoden oder Racemat vorliegen oder, wenn sie wenigstens zwei asymmetrische Kohlenstoffatome enthalten, als ein Isomerengemisch (Racematgemisch) vorliegen.

Die erhaltenen Isomerengemische (Racematgemische) können je nach den physikalisch-chemischen Unterschieden der Komponenten in die beiden stereoisomeren (diastereomeren) reinen Racemate aufgetrennt werden, wie beispielsweise durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation.

Das erhaltene Racemat kann nach bekannten Methoden aufgetrennt werden, wie durch Umkristallisation aus einem optisch aktiven Lösungsmittel, mit Hilfe von Mikroorganismen, durch Chromatographie oder durch eine Umsetzung mit optisch aktiven Säuren, die Salze der Verbindungen bilden, und Trennung der so erhaltenen Salze, wie aufgrund der unterschiedlichen Löslichkeit der diastereomeren Salze, aus denen die Antipoden durch die Wirkung eines geeigneten Mittels freigesetzt werden können. Zweckmäßig verwendbare optisch aktive Säuren sind beispielsweise die L- und D-Formen von Weinsäure, Di-o-tolylweinsäure, Apfelsäure, Mandelsäure, Kampfersulfonsäure oder Chininsäure. Vorzugsweise wird der aktivere Teil der beiden Antipoden isoliert.

Zweckmäßig werden solche Ausgangsmaterialien für die Durchführung der Umsetzungen nach der Erfindung verwendet, die zu besonders erwünschten Gruppen von Endprodukten führen, speziell zu solchen Produkten, die besonders beschrieben und bevorzugt sind.

Die Ausgangsmaterialien sind bekannt oder können, wenn sie

- 6b -

neu sind, nach an sich bekannten Methoden erhalten werden.

Die Erfindung betrifft auch die pharmazeutisch verträglichen, nichtgiftigen Salze dieser basischen Verbindungen. Solche Salze sind beispielsweise jene, die sich von organischen oder anorganischen Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure, Weinsäure, Milchsäure, Bernsteinsäure, Zitronensäure, Apfelsäure, Maleinsäure, Sorbinsäure, Aconitsäure, Salicylsäure, Phthalsäure, Embonsäure, Önanthsäure oder irgendeiner Säure, die als Lebensmittelzusatz erlaubt ist, herleiten.

Bei der klinischen Verwendung werden die Verbindungen nach der Erfindung gewöhnlich oral oder rektal in der Form pharmazeutischer Präparate verabreicht, die die aktive Komponente als freie Base in Kombination mit einem pharmazeutisch verträglichen Trägermaterial enthalten.

Somit bezieht sich die Erwähnung der neuen Verbindungen nach der Erfindung auf die freie Aminbase und deren Salze, selbst wenn die Verbindungen allgemein oder speziell beschrieben sind, vorausgesetzt daß der Kontext, in dem solche Ausdrücke verwendet werden, etwa in den Ausführungsbeispielen, diese Bedeutung zuläßt. Das Trägermaterial kann ein festes, halbfestes oder flüssiges Verdünnungsmittel oder eine Kapsel sein. Diese pharmazeutischen Präparate sind auch ein Aspekt der Erfindung.

Gewöhnlich liegt die Menge an aktiver Verbindung zwischen 0,1 und 99 Gewichts-% des Präparates, zweckmäßig zwischen 0,5 und 20 Gewichts-% in Präparaten für Injektion und zwischen 2 und 50 Gewichts-% in Präparaten für orale Verabreichung.

- 6c -

Bei der Herstellung pharmazeutischer Präparate, die eine Verbindung nach der Erfindung enthalten, in der Form von Dosierungseinheiten für orale Verabreichung kann die ausgewählte Verbindung mit einem festen, pulverförmigen Trägermaterial, wie Lactose, Saccharose, Sorbit, Mannit, Stärke, z. B. Kartoffelstärke, Maisstärke, Amylopectin, Cellulosederivaten oder Gelatine, sowie mit einem Antireibungsmittel, wie Magnesiumstearat, Calciumstearat, Polyäthylenglycolwachsen oder dergleichen, vermischt und zu Tabletten verpreßt werden. Wenn überzogene Tabletten erwünscht sind, kann der wie oben hergestellte Tablettenkern mit konzentrierter Zuckerklösung überzogen werden, die beispielsweise Gummi arabicum, Gelatine, Talkum, Titandioxid oder dergleichen enthalten kann. Außerdem können die Tabletten mit einem in einem leicht flüchtigen organischen Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch gelösten Lack überzogen werden. Zu diesem Überzug kann ein Farbstoff zugegeben werden, um leicht zwischen Tabletten mit unterschiedlichen aktiven Verbindungen oder mit unterschiedlichen Mengen der aktiven Verbindung zu unterscheiden.

Bei der Herstellung weicher Gelatine kapseln (perlförmiger geschlossener Kapseln, die aus Gelatine und beispielsweise Glycerin bestehen, oder bei der Herstellung ähnlicher geschlossener Kapseln wird die aktive Verbindung mit einem Pflanzenöl vermischt. Harte Gelatine kapseln können Granalien der aktiven Verbindung in Kombination mit einem festen pulverförmigen Trägermaterial, wie Lactose, Saccharose, Sorbit, Mannit, Stärke (wie z. B. Kartoffelstärke, Maisstärke oder Amylopectin), Cellulosederivaten oder Gelatine, enthalten.

Dosierungseinheiten für rektale Verabreichung können in der Form von Suppositorien hergestellt werden, die die aktive Substanz in einem Gemisch mit einer neutralen Fettbase ent-

- 6a -

halten, oder sie können in der Form von Gelatinerektalkapseln hergestellt werden, die die aktive Substanz in einem Gemisch mit einem Pflanzenöl oder Paraffinöl enthalten.

Flüssige Präparate für orale Verabreichung können in der Form von Sirupen oder Suspensionen vorliegen, wie als Lösungen, die etwa 0,2 Gewichts-% bis etwa 20 Gewichts-% der beschriebenen aktiven Substanz, Glycerin und Propylenglycol enthalten. Wenn erwünscht, können solche flüssigen Präparate Farbstoffe, Geschmacksstoffe, Saccharin und Carboxymethylcellulose als Verdichtungsmittel enthalten.

Die Tagesdosis der aktiven Substanz variiert und hängt von der Verabreichungsart ab, doch liegt sie nach einer Faustregel bei 10 bis 1000 mg je Tag aktiver Substanz bei peroraler Verabreichung.

Die Herstellung der Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel I ist Gegenstand der Stammanmeldung AP C07D/251 135.3

Ausführungsbeispiel

Die Erfindung wird durch ein Beispiel näher erläutert.

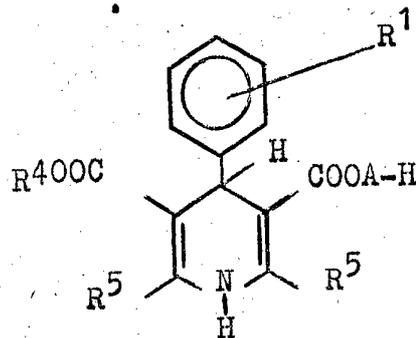
Beispiel 1

Herstellung von 2,6-Dimethyl-4-(2,3-dichlorphenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäure-3-äthyl-5-methylester

1,95 g 2,6-Dimethyl-4-(2,3-dichlorphenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäure-3-[2-(2-N,N-dimethylaminoäthylthio)-äthyl]-5-methylester wurden in 50 ml Äthanol gelöst. Raney-Nickel wurde zugegeben, und das Gemisch wurde 10 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Das Gemisch wurde dann filtriert und eingedampft. Zu dem Rückstand wurden dann 50 ml 1 M HCl zugegeben, und das Gemisch wurde mit Äther extrahiert. Die Ätherphase wurde getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde aus Isopropyläther umkristallisiert. Die in der Überschrift angegebene Verbindung wurde erhalten. F. = 145 °C. Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum war in Übereinstimmung mit der angegebenen Struktur. Ausbeute 73 %.

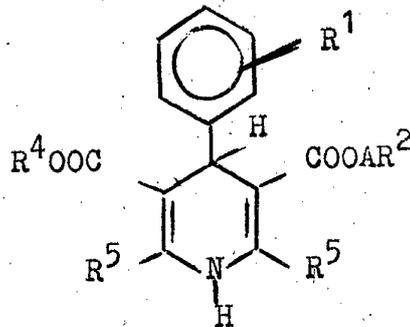
Erfindungsanspruch

Verfahren zur Herstellung von Dihydropyridinen der allgemeinen Formel

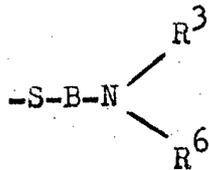


worin R<sup>1</sup> ein oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten am Phenylring aus der Gruppe der niedermolekularen Alkylreste, NO<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, Cl und Br bedeutet, A eine geradkettige oder verzweigt-kettige Alkylengruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen bedeutet, R<sup>4</sup> eine geradkettige oder verzweigt-kettige Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder eine in der Kohlenstoffkette durch ein Sauerstoffatom unterbrochene geradkettige oder verzweigt-kettige Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen bedeutet und R<sup>5</sup> eine niedermolekulare Alkylgruppe bedeutet, oder eines physiologisch verträglichen Salzes oder optischen Isomers hiervon,

gekennzeichnet dadurch, daß man ein Dihydropyridin der allgemeinen Formel



worin  $R^1$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  und A die obengenannte Bedeutung haben und  $R^2$  den Rest



bedeutet, worin B eine geradkettige oder verzweigt-kettige Alkylengruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen bedeutet, und  $R^3$  und  $R^6$  gleich oder verschieden sind und jeweils eine geradkettige oder verzweigt-kettige Alkylgruppe mit 1 bis 5 C-Atomen, eine Alkylarylgruppe bedeuten oder beide zusammen Teil eines fünf- bis siebengliedrigen heterozyklischen Ringes bilden, oder ein physiologisch verträgliches Salz oder optisches Isomeres der allgemeinen Formel I in einem Lösungsmittel mit einem Raney-Katalysator behandelt.