



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑪ CH 651 297 A5

⑤① Int. Cl.⁴: C 07 D 211/90
C 07 D 211/02

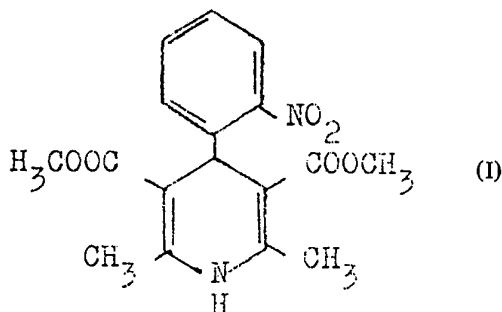
// A 61 K 31/455

⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑳ Gesuchsnummer:	4929/82	㉗ Inhaber:	LEK, tovarna farmacevtskih in kemskih izdelkov, n.s.o., Ljubljana (YU)
㉑ Anmeldungsdatum:	17.08.1982		
㉓ Priorität(en):	19.08.1981 YU 2005/81	㉘ Erfinder:	Jenko, Branko, Ljubljana (YU) Langof, Igor, Ljubljana (YU)
㉔ Patent erteilt:	13.09.1985		
㉕ Patentschrift veröffentlicht:	13.09.1985	㉙ Vertreter:	Patentanwalts-Bureau Isler AG, Zürich

⑤④ Verfahren zur Herstellung eines 1,4-Dihydropyridin-Derivats.

⑤⑦ Im Verfahren zur Herstellung von 4-(2'-Nitrophenyl)-2,6-dimethyl-3,5-dicarbomethoxy-1,4-dihydropyridin der Formel

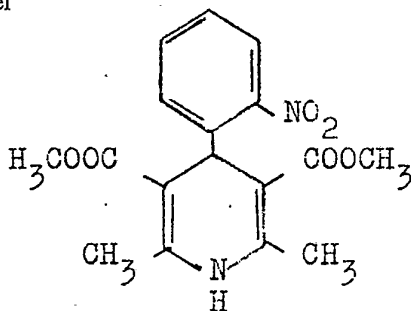


werden 2-Nitrobenzaldehyd-diacetat, Acetessigsäuremethylester und Ammoniak in Anwesenheit eines inerten organischen Lösungsmittels, wie Methanol, und in An- oder Abwesenheit einer organischen Base, wie Pyridin, bei Temperaturen zwischen 20°C und 150°C umgesetzt.

Die Verbindung ist ein wertvolles Arzneimittel zur Behandlung von Angina pectoris.

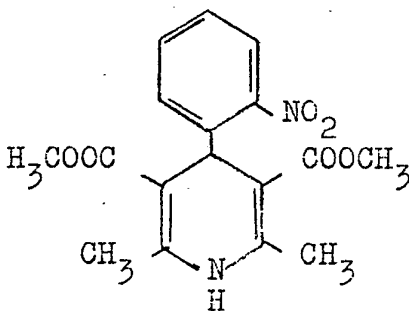
PATENTANSPRUCH

Verfahren zur Herstellung von 4-(2'-Nitrophenyl)-2,6-dimethyl-3,5-dicarbomethoxy-1,4-dihydropyridin der Formel



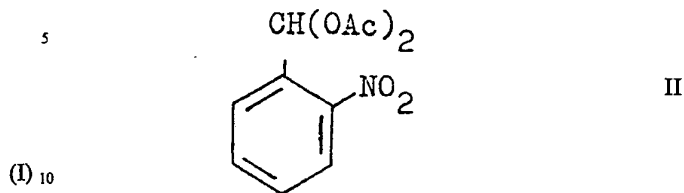
dadurch gekennzeichnet, dass man 2-Nitrobenzaldehyd-diacetat, Acetessigsäuremethylester und Ammoniak in Anwesenheit eines inerten organischen Lösungsmittels und bei Temperaturen zwischen 20°C und 150°C umsetzt.

Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von 4-(2'-Nitrophenyl)-2,6-dimethyl-3,5-dicarbomethoxy-1,4-dihydropyridin der Formel



bekannt auch unter dem Namen Nifedipin, welches wegen seiner koronar-vasodilatatorischen Wirkung ein wertvolles Arzneimittel zur Behandlung von Angina pectoris ist. 4-(2'-Nitrophenyl)-2,6-dimethyl-3,5-dicarbomethoxy-1,4-dihydropyridin ist bekannt und wurde zum ersten Mal in DE-PS 1 670 827 beschrieben. Nach der darin beschriebenen Methode wird die Verbindung durch Umsetzung zwischen 2-Nitrobenzaldehyd, Acetessigsäuremethylester und Ammoniak in einem inerten organischen Lösungsmittel, wie Methanol, hergestellt. Die Methode beruht auf der Hantzschschen Synthese von Pyridinen, da das erwähnte 1,4-Dihydropyridin-3,5-dicarbonsäureester eine nach dieser Methode synthetisierte stabile Zwischenverbindung ist. Es ist bekannt, dass die für diese Synthese benötigte Ausgangsverbindung 2-Nitrobenzaldehyd durch Oxydation von 2-Nitrotoluol mittels Chromsäure in Anwesenheit von Schwefelsäure und Acetanhydrid erhalten wird (Houben-Weyl, Methoden der

organischen Chemie, Band VII, Teil I, Sauerstoffverbindungen II., 1954, 143). Die Zwischenverbindung 2-Nitrobenzaldehyd-diacetat der Formel



das bei der Umsetzung gebildet wird, ist eine beständige Substanz, die zu 2-Nitrobenzaldehyd weiter hydrolysiert werden kann. Die Ausbeute bei dieser Synthese beträgt um 60% d. Th.

Im erfindungsgemässen Verfahren wird als Ausgangsstoff das in der Synthese von 4-(2'-Nitrophenyl)-2,6-dimethyl-3,5-dicarbomethoxy-1,4-dihydropyridin zum ersten Mal verwendete Reagens, d.h. 2-Nitrobenzaldehyd-diacetat der Formel II, verwendet. Dadurch wird der teure Ausgangsstoff 2-Nitrobenzaldehyd durch das preiswertere 2-Nitrobenzaldehyd-diacetat, welches auf oben beschriebene Weise erhältlich ist, ersetzt. Die Verbindung reagiert mit Acetessigsäuremethylester und Ammoniak in Anwesenheit eines inerten organischen Lösungsmittels, wie Methanol, und in An- oder Abwesenheit einer organischen Base, wie Pyridin, bei Temperaturen zwischen 20° und 150°C. Dieses Verfahren, bei welchem eine Stufe der Synthese eingespart wird, da sich eine vorherige Hydrolyse von 2-Nitrobenzaldehyd-diacetat der Formel II zum entsprechenden 2-Nitrobenzaldehyd erübrigt, stellt eine neue und vereinfachte Methode der Synthese von Pyridinen nach Hantzsch dar.

Die Erfindung wird durch folgende nicht einschränkende Beispiele erläutert.

Beispiel 1

0,1 Mol (25,4 g) 2-Nitrobenzaldehyd-diacetat, 0,2 Mol (23,2 g) Acetessigsäuremethylester und 12 ml NH₄OH werden in 20 ml Methanol in Anwesenheit von Pyridin mehrere (7) Stunden erhitzt. Es wird auf 15°C abgekühlt und das ausgefallene Produkt wird abfiltriert. Das Rohprodukt wird aus Essigsäure umkristallisiert und ergibt 21,7 g (62% d. Th.) 4-(2'-Nitrophenyl)-2,6-dimethyl-3,5-dicarbomethoxy-1,4-dihydropyridin, Smp. 172-174°C.

Beispiel 2

0,1 Mol (25,4 g) 2-Nitrobenzaldehyd-diacetat, 0,21 Mol (26 g) Acetessigsäuremethylester, 12 ml NH₄OH und 45 ml Methanol werden bei Rückflusstemperatur des Reaktionsgemisches 5 Stunden erhitzt. Es wird auf 15°C abgekühlt und das ausgefallene Produkt wird abfiltriert. Nach Umkristallisation des Rohproduktes aus Essigsäure werden 19,0 g (55% d. Th.) 4-(2'-Nitrophenyl)-2,6-dimethyl-3,5-dicarbomethoxy-1,4-dihydropyridin, Smp. 173-174°C, erhalten.