

PATENTSCHRIFT 144 667

Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

| | | | | | |
|------|---------------------|------|----------|-----------------------|---------------------|
| (11) | 144 667 | (44) | 29.10.80 | Int. Cl. ³ | 3(51) C 07 D 211/90 |
| (21) | AP C 07 D / 213 967 | (22) | 28.06.79 | | |
| (31) | 78.07404-4 | (32) | 30.06.78 | (33) | SE |

(71) siehe (73)

(72) Berntsson, Peder B., Dr.; Carlsson, Stig A. I., Dr.;
Gaarder, Jan Ö.; Ljung, Bengt R., Dr., SE

(73) Aktiebolaget Hässle, Mölndal, SE

(74) Internationales Patentbüro Berlin, 1020 Berlin,
Wallstraße 23/24

(54) Verfahren zur Herstellung von
2,6-Dimethyl-4-phenyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäure-
diestern

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von
2,6-Dimethyl-4-phenyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediestern,
die für die Verwendung in der Humanmedizin und
Veterinärmedizin für therapeutische Zwecke zu Präparaten verarbeitet
werden. Durch das erfindungsgemäße Verfahren werden
2,6-Dimethyl-4-phenyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediester
der allgemeinen Formel, worin R¹ eine der Gruppen -CH₃,
-C₂H₅, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂-CH₂OC₂H₅
oder -(CH₂CH₂O)₂CH₃ bedeutet, R² eine der
Gruppen -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃,
-CH(CH₃)C₂H₅, -CH₂-CH₂OCH(CH₃)₂, -CH(CH₃)CH₂OCH₃,
-(CH₃)₂CH₂OCH₃, -CH₂C≡CH oder -CH₂C(CH₃)=CH₂
bedeutet, wobei R¹ und R² nicht die gleiche Gruppe sind,
R³ ein Chloratom oder eine Methoxygruppe bedeutet und R⁴
ein Chloratom, eine Methylgruppe oder eine Methoxygruppe bedeutet,
hergestellt. - Formel -

- 1 -

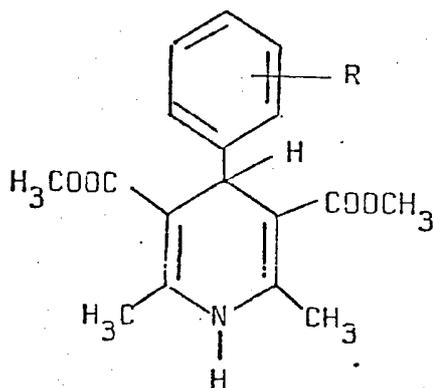
213 967

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die durch das erfindungsgemäße Verfahren hergestellten 2,6-Dimethyl-4-phenyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediester können für die Verwendung in der Humanmedizin und Veterinärmedizin zu antihypertensiv wirkenden Präparaten verarbeitet werden.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Verbindungen der allgemeinen Formel



worin R eine Nitro- oder Trifluormethylgruppe in 2- oder 3-Stellung bedeutet, besitzen bekanntermaßen eine cerebral gefäßerweiternde Wirkung, eine Wirkung gegen Angina pectoris
5 oder eine Blutdruck senkende Wirkung.

Mittel, die die glatte Gefäßmuskulatur entspannen, können für die Behandlung von Arterienhypertensionen verwendet werden, da solche Patienten an erhöhtem peripheren Widerstand gegen Blutdurchfluß leiden. Verbindungen, die die Aktivität der
10 glatten Gefäßmuskulatur stören, wurden seit mehreren Jahren klinisch verwendet. Ihre Brauchbarkeit war jedoch oftmals infolge unzureichender Wirksamkeit und/oder wegen nachteiliger Wirkungen begrenzt. Nebenwirkungen (außerhalb des Herzgefäßsystems) waren oftmals mit Eigenschaften des Mittels verbunden,
15 die für den die glatte Muskulatur entspannenden Effekt nicht relevant waren. Manchmal zeigten die gefäßerweiternden Mittel auch eine negative Wirkung auf die Kontraktilität des

Herzens.

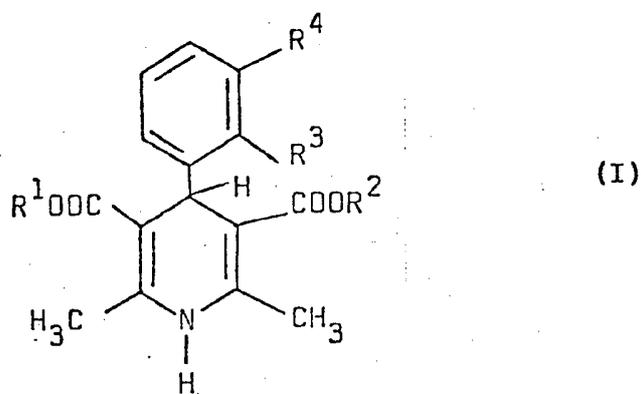
Es ist ersichtlich, daß die Entwicklung spezifischer Entspannungsmittel für die glatte Muskulatur, welche keine nachteiligen Effekte haben, einen therapeutischen Vorteil bei 5 arteriellen Hypertensionen und für die Behandlung ischämischer Herzerkrankungen und des akut gestörten Herzens bieten kann. Außerdem können solche Mittel auch brauchbar bei der Behandlung anderer Bedingungen mit übermäßiger Aktivierung glatter Muskulatur vom visceralen Typ sein.

10 Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Herstellung neuer besserer Verbindungen mit Blutdruck senkender Wirkung.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Die Aufgabe der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung 15 neuer antihypertensiver Verbindungen, die den Blutdruck in den peripheren Blutgefäßen in geringeren Dosen als den Blutdruck in den Herzgefäßen durch selektive Erweiterung peripherer Blutgefäße senken und dabei möglichst geringe unerwünschte Nebenwirkungen haben. Diese Verbindungen sind 2,6-Dimethyl- 20 4-phenyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediester der allgemeinen Formel I



worin R^1 eine der Gruppen $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OC_2H_5$ oder $-(CH_2CH_2O)_2CH_3$ und R^2 eine der Gruppen $-C_2H_5$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH(CH_3)C_2H_5$, $-CH_2CH_2OCH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)CH_2OCH_3$, $-C(CH_3)_2CH_2OCH_3$, $-CH_2C\equiv CH$ oder $-CH_2C(CH_3)=CH_2$, wobei R^1 und R^2 untereinander nicht gleich sind, R^3 ein Chloratom oder eine Methoxygruppe bedeutet und R^4 ein Chloratom, eine Methylgruppe oder eine Methoxygruppe bedeutet.

Diese Verbindungen besitzen überraschenderweise eine spezifische muskelentspannende Wirkung auf das periphere Blutgefäßsystem, wobei die Verbindungen keine nachteiligen Wirkungen haben.

Speziell bevorzugte Verbindungen innerhalb der Formel I sind folgende:

- 1) 2,6-Dimethyl-4-(2,3-dichlorphenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonensäure-3-methylester-5-äthylester,
- 2) 2,6-Dimethyl-4-(2,3-dichlorphenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-

- dicarbonsäure-3-äthylester-5-(2-methoxyäthylester),
- 3) 2,6-Dimethyl-4-(2,3-dichlorphenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5
-dicarbonsäure-3-methylester-5-isopropylester,
- 4) 2,6-Dimethyl-4-(2,3-dichlorphenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-
5 dicarbonsäure-3-methylester-5-(1-methylpropylester),
- 5) 2,6-Dimethyl-4-(2,3-dichlorphenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-
dicarbonsäure-3-methyl-5-tertiärbutylester,
- 6) 2,6-Dimethyl-4-(2,3-dichlorphenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-
dicarbonsäure-3-methylester-5-(2-methoxy-1-methyläthyl-
10 ester),
- 7) 2,6-Dimethyl-4-(2-methoxy-3-chlorphenyl)-1,4-dihydropyri-
din-3,5-dicarbonsäure-3-methylester-5-äthylester,
- 8) 2,6-Dimethyl-4-(2,3-dichlorphenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-
dicarbonsäure-3-(2-methoxyäthyl)-ester-5-isopropylester,
- 15 9) 2,6-Dimethyl-4-(2,3-dichlorphenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-
dicarbonsäure-3-(2-äthoxyäthyl)-ester-5-äthylester,
- 10) 2,6-Dimethyl-4-(2,3-dichlorphenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-
dicarbonsäure-3-2-(2-methoxyäthoxy)-äthyl7ester-5-isopro-
pylester,

- 11) 2,6-Dimethyl-4-(2,3-dichlorphenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäure-3-methylester-5-(2-isopropoxyäthyl)-ester,
- 12) 2,6-Dimethyl-4-(2,3-dichlorphenyl)-1,4-dihydropyridin-5 3,5-dicarbonsäure-3-methylester-5-(2-methoxy-1,1-dimethyläthyl)-ester,
- 13) 2,6-Dimethyl-4-(2,3-dichlorphenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäure-3-methylester-5-(2-äthoxyäthyl)-ester,
- 14) 2,6-Dimethyl-4-(2,3-dichlorphenyl)-1,4-dihydropyridin-10 3,5-dicarbonsäure-3-(2-methoxy)-äthylester-5-propargylester,
- 15) 2,6-Dimethyl-4-(2,3-dichlorphenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäure-3-methylester-5-(2-methyl)-allylester,
- 16) 2,6-Dimethyl-4-(2-methoxy-3-chlorphenyl)-1,4-dihydro-15 pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-methylester-5-isopropylester,
- 17) 2,6-Dimethyl-4-(2-methoxy-3-chlorphenyl)-1,4-dihydro-pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-(2-methoxyäthyl)-ester-5-äthylester,
- 20 18) 2,6-Dimethyl-4-(2-methoxy-3-chlorphenyl)-1,4-dihydro-pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-(2-methoxyäthyl)-ester-5-isopropylester,

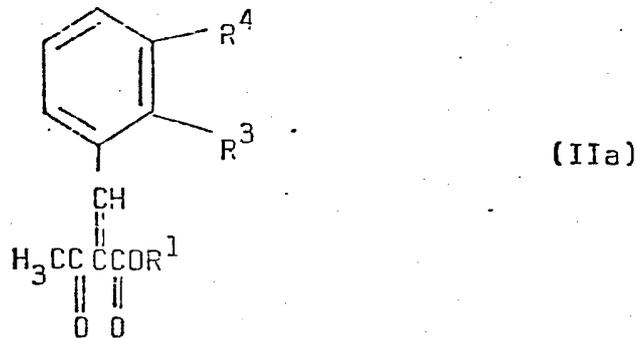
- 19) 2,6-Dimethyl-4-(2-chlor-3-methoxyphenyl)-1,4-dihydro-
pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-methylester-5-(1-methyl)-
n-propylester,
- 20) 2,6-Dimethyl-4-(2-chlor-3-methoxyphenyl)-1,4-dihydro-
5 pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-äthylester-5-isopropylester
- 21) 2,6-Dimethyl-4-(2-chlor-3-methylphenyl)-1,4-dihydro-
pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-methylester-5-äthylester,
- 22) 2,6-Dimethyl-4-(2-chlor-3-methoxyphenyl)-1,4-dihydro-
pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-methylester-5-äthylester.

10 Die Substanzen sind dazu bestimmt, oral oder parenteral
für akute und chronische Behandlung der oben erwähnten
Herzgefäßerkrankungen verabreicht zu werden.

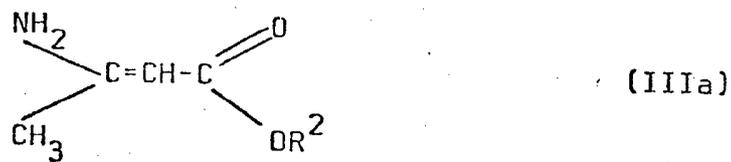
Die biologischen Wirkungen der neuen Verbindungen wurden
getestet. Die durchgeführten verschiedenen Tests sind nach-
15 folgend gezeigt und erklärt.

Die neuen Verbindungen werden nach den folgenden Methoden
erhalten.

a¹) eine Verbindung der allgemeinen Formel IIa

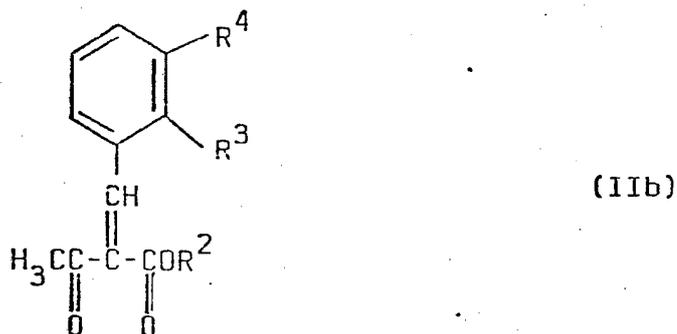


worin R^1 , R^2 und R^4 die obige Bedeutung haben, wird mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IIIa

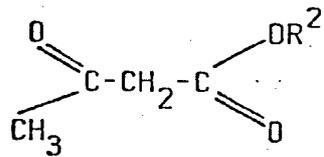


worin R^2 die obige Bedeutung hat, unter Bildung einer Verbindung der Formel I umgesetzt oder

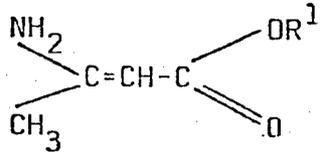
5 a²) eine Verbindung der allgemeinen Formel IIb



worin R^2 , R^3 und R^4 die obige Bedeutung haben, wird mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IIIb



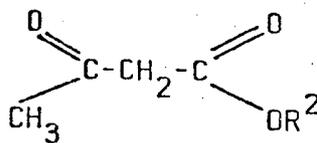
(Vb)



(VIb)

worin R^1 und R^2 die obige Bedeutung haben, unter Bildung einer Verbindung der Formel I umgesetzt oder

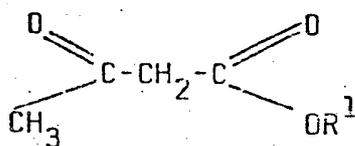
c¹) eine Verbindung der allgemeinen Formel IIa, worin R^1 , R^3 und R^4 die obige Bedeutung haben, wird mit einer Verbindung 5 der allgemeinen Formel VIa



(VIa)

worin R^2 die obige Bedeutung hat, in Gegenwart von Ammoniak unter Bildung einer Verbindung der Formel I umgesetzt oder

c²) eine Verbindung der allgemeinen Formel IIb, worin R^2 , R^3 und R^4 die obige Bedeutung haben, wird mit einer Verbindung der 10 allgemeinen Formel VIb



(VIb)

worin R^1 die obige Bedeutung hat, in Gegenwart von Ammoniak unter Bildung einer Verbindung der Formel I umgesetzt oder

d) eine Verbindung der obigen allgemeinen Formel IV, worin R^3 und R^4 die obige Bedeutung haben, wird mit den Verbindungen der obigen Formeln Va und Vb, worin R^1 und R^2 die obige Bedeutung haben, in Gegenwart von Ammoniak unter Bildung einer Verbindung der Formel I umgesetzt.

Die Erfindung betrifft auch eine Ausführungsform des Verfahrens, bei der man von irgendeiner Verbindung ausgeht, die als ein Zwischenprodukt in irgendeiner Verfahrensstufe erhalten wurde, und bei der man die fehlende Verfahrensstufe durchführt, oder bei der man das Verfahren in irgendeiner Stufe abbricht oder bei der man ein Ausgangsmaterial unter den Reaktionsbedingungen bildet oder bei der eine Reaktionskomponente möglicherweise in der Form ihres Salzes vorliegt.

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 mit Hilfe der Chromatographie

und/oder der fraktionierten Kristallisation.

- Die erhaltenen Racemate können nach bekannten Methoden aufgetrennt werden, wie beispielsweise durch Umkristallisation aus einem optisch aktiven Lösungsmittel, mit Hilfe von Mikro-
- 5 organismen oder durch Umsetzung mit optisch aktiven Säuren, die Salze der Verbindung bilden, und Trennung der so erhaltenen Salze, wie beispielsweise mit Hilfe der unterschiedlichen Löslichkeit der diastereomeren Salze, aus welchen die Antipoden durch Einwirkung eines geeigneten Mittels
- 10 freigesetzt werden können. Geeignet brauchbare optisch aktive Säuren sind beispielsweise die L- und D-Form von Weinsäure, Di-o-tolylweinsäure, Apfelsäure, Mandelsäure, Kampfersulfonsäure oder Chininsäure. Vorzugsweise wird der aktivere Teil der beiden Antipoden isoliert.
- 15 Zweckmäßig werden zur Durchführung der Reaktionen nach der Erfindung solche Ausgangsmaterialien verwendet, die zu Gruppen von vorzugsweise erwünschten Endprodukten und besonders zu den speziell beschriebenen und bevorzugten Endprodukten führen.
- 20 Die Ausgangsmaterialien sind bekannt oder können, wenn sie neu sind, nach ansich bekannten Verfahren erhalten werden.
- Bei der klinischen Verwendung werden die Verbindungen nach der Erfindung gewöhnlich oral oder rektal in der Form eines pharmazeutischen Präparates verabreicht, welches die aktive
- 25 Komponente als freie Base in Verbindung mit einem pharma-

zeitisch verträglichen Trägermaterial enthält.

So meint die Erwähnung der neuen Verbindungen nach der Erfindung hier die freie Aminbase, selbst wenn die Verbindungen allgemein oder speziell beschrieben sind, vorausgesetzt, daß der Begleittext, worin solche Ausdrücke vorkommen, wie in den Beispielen, mit dieser breiten Bedeutung nicht verträglich ist.

Das Trägermaterial kann ein festes, halbfestes oder flüssiges Verdünnungsmittel oder eine Kapsel sein. Gewöhnlich liegt die Menge an aktiver Verbindung zwischen 0,1 und 99 Gew.-% des Präparates, zweckmäßig zwischen 0,5 und 20 Gew.-% in Präparaten für Injektion und zwischen 2 und 50 Gew.-% in Präparaten für orale Verabreichung.

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 beispielsweise mit Lactose, Saccharose, Sorbit, Mannit, Stärke, wie Kartoffelstärke, Getreidestärke, Amylopectin, Cellulosederivaten oder Gelatine sowie mit einem Antireibungsmittel, wie Magnesiumstearat, Calciumstearat, Polyäthylenglykolwachsen oder dergleichen vermischt und zu Tabletten gepreßt werden. Wenn überzogene Tabletten erwünscht sind, kann der oben hergestellte Kern mit konzentrierter Zuckerslösung überzogen werden, die beispielsweise Gummiarabicum, 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. Diesem Überzug kann ein Farbstoff zugesetzt werden, um leicht zwischen Tablet-

5 ten mit unterschiedlichen aktiven Verbindungen oder mit unterschiedlichen Mengen der vorhandenen aktiven Verbindung zu unterscheiden.

Bei der Herstellung weicher Gelatine kapseln (perlförmiger geschlossener Kapseln), die aus Gelatine und beispielsweise

10 Glycerin bestehen, oder bei der Herstellung ähnlicher geschlossener Kapseln wird die aktive Verbindung mit einem pflanzlichen Öl vermischt. Harte Gelatine kapseln können Granalien der aktiven Verbindung in Kombination mit einem festen pulverförmigen Träger, wie Lactose, Saccharose, Sorbit,

15 Mannit, Stärke (beispielsweise Kartoffelstärke, Getreidestärke oder Amylopectin), Cellulosederivaten oder Gelatine enthalten.

Dosierungseinheiten für rektale Verabreichung können in der Form von Suppositorien hergestellt werden, die die aktive Sub-

20 stanz in einem Gemisch mit einer neutralen Fettbase enthalten, oder sie können in der Form von Gelatine-Rektalkapseln hergestellt werden, die die aktive Substanz in einem Gemisch mit einem pflanzlichen Öl oder Paraffinöl enthalten.

Flüssige Präparate für orale Verabreichung können in der Form

25 von Sirupen oder Suspensionen vorliegen, wie beispielsweise

als Lösungen, die etwa 0,2 Gew.-% bis etwa 20 Gew.-% der beschriebenen aktiven Substanz, Glycerin und Propylenglykol enthalten. Wenn erwünscht, können solche flüssigen Präparate Färbemittel, geschmacksverbessernde Mittel, Saccharin und Carboxymethylcellulose als Verdickungsmittel
5 enthalten.

Die Herstellung von pharmazeutischen Tabletten für perorale Verwendung erfolgt gemäß der nachfolgenden Methode:

Die enthaltenen festen Substanzen werden auf eine bestimmte
10 Teilchengröße gemahlen oder gesiebt. Das Bindemittel wird in einer bestimmten Lösungsmittelmenge homogenisiert und suspendiert. Die therapeutische Verbindung und erforderliche Hilfsstoffe werden unter kontinuierlichem und konstantem Mischen mit der Bindemittellösung vermischt und so befeuchtet, daß
15 die Lösung gleichförmig in der Masse ohne Überfeuchtung irgendwelcher Teile verteilt wird. Die Lösungsmittelmenge ist gewöhnlich so, daß die Masse eine Konsistenz erhält, welche an feuchten Schnee erinnert. Das Befeuchten des pulverförmigen Gemisches mit der Bindemittellösung bewirkt, daß die
20 Teilchen leicht zu Aggregaten aneinanderhaften, und das wirkliche Granulierverfahren wird in solcher Weise durchgeführt, daß die Masse durch ein Sieb in der Form eines Netzes aus rostfreiem Stahl mit einer Maschengröße von etwa 1 mm gepreßt wird. Die Masse wird dann in dünnen Schichten auf einen Boden
25 gelegt, um in einer Trockenkammer getrocknet zu werden. Dieses Trocknen erfolgt während 10 Stunden und muß sorgfältig

standardisiert werden, da der Feuchtigkeitsgrad des Granulates von äußerster Wichtigkeit für das folgende Verfahren und für die Merkmale der Tabletten ist. Trocknen in einer Wirbelschicht kann möglicherweise erfolgen. In diesem Fall
5 wird die Masse nicht auf einen Boden gelegt, sondern in einen Behälter mit einem Netzboden geschüttet.

Nach der Trockenstufe werden die Granalien derart gesiebt, daß die erwünschte Teilchengröße erhalten wird. Unter bestimmten Umständen muß Pulver entfernt werden.

10 Zu dem sogenannten Endgemisch werden zerlegende Antireibungsmittel und Antihafmittel zugesetzt. Nach diesem Zumischen soll die Masse ihre richtige Zusammensetzung für die Tablet-
tierungsstufe haben.

Die gereinigte Tablettiermaschine wird mit einem bestimmten
15 Satz von Stempeln und Mundstücken versehen, worauf die geeignete Einstellung für das Gewicht der Tabletten und den Kompressionsgrad ausgetestet wird. Das Gewicht der Tablette ist entscheidend für die Größe der Dosierung in jeder Tablette und wird errechnet ausgehend von der Menge an therapeu-
20 tischem Mittel in den Granalien. Der Kompressionsgrad beeinflusst die Größe der Tablette, ihre Festigkeit und ihre Fähigkeit, in Wasser zu zergehen. Besonders bezüglich der beiden letzteren Eigenschaften stellt die Auswahl des Kompressionsdruckes (0,5 bis 5 Tonnen) etwas von einem Kompromiß dar.
25 Wenn die richtige Einstellung erreicht ist, wird mit der

Herstellung von Tabletten begonnen und mit einer Geschwindigkeit von 20 000 bis 200000 Tabletten je Stunde durchgeführt. Das Pressen der Tabletten erfordert unterschiedliche Zeiten und hängt von der Größe des Ansatzes ab.

- 5 Die Tabletten werden von anhaftendem Pulver in einer speziellen Apparatur befreit und dann in geschlossenen Packungen gelagert, bis sie ausgeliefert werden.

Viele Tabletten, besonders jene, die rauh oder bitter sind, werden mit einem Überzug beschichtet. Dies bedeutet, daß sie
10 mit einer Zuckerschicht oder irgendeinem anderen geeigneten Überzug versehen werden.

Die Tabletten werden gewöhnlich mit Maschinen mit einem elektronischen Zählwerk verpackt. Die unterschiedlichen Typen von Verpackungen bestehen aus Glas- oder Kunststoff-
15 töpfchen, doch auch aus Schachteln, Röhrchen und ^{an} spezielle Dosierungen angepaßten Verpackungen.

Die Tagesdosis der aktiven Substanz variiert und hängt von der Verabreichungstypen ab, doch läßt sich als Faustregel sagen, daß sie bei 100 bis 1000 mg/Tag aktiver Substanz bei
20 peroraler Verabreichung liegt.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1 (Methode a¹, a²)

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

2,87 g 2,3-Dichlorbenzylidenäthylester und 1,3 g 3-Aminocrotonsäureäthylester wurden in 10 ml Tertiärbutanol gelöst. Das Reaktionsgemisch ließ man bei Umgebungstemperatur 4 Tage stehen, worauf das Tertiärbutanol verdampft und der Rückstand mit einer kleinen Menge Isopropyläther verrührt und gelöst wurde, wobei die Verbindung kristallisierte. Nach dem Umkristallisieren aus Isopropyläther wurde eines 2,6-Dimethyl-4-(2,3-dichlorphenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäure-3-methylester-5-äthylester erhalten. F.=145 °C, Ausbeute 75 %.

Beispiel 2 (Methode b¹, b²)

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

4,4 g 2,3-Dichlorbenzaldehyd, 3,2 g 3-Aminocrotonsäureäthylester, 4,0 g Acetylessigsäure-2-methoxyäthylester und 25 ml Äthanol wurden über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Eiswasser gegossen, wobei die Verbindung kristallisierte. Nach der Filtration erfolgte Umkristallisation aus Äthanol, wobei reiner 2,6-Dimethyl-4-(2,3-dichlorphenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäure-3-äthyl-

ester-5-(2-methoxyäthyl)-ester erhalten wurde. F. = 139 °C,
Ausbeute 36 %.

Beispiele 3 - 22

Die Verbindungen der nachfolgenden Tabelle I wurden gemäß
5 den obigen Beispielen 1 und 2 hergestellt.

T A B E L L E I

| Bsp. Nr. | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | Hergest. nach Beisp. | F., °C | Ausbeute % | | |
|----------|----------------|---|---|---|----------------------|--------|------------|-----|----|
| 10 | 3 | -CH ₃ | -CH(CH ₃) ₂ | Cl | Cl | 2 | 148 | 47 | |
| | 4 | -CH ₃ | -CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃ | Cl | Cl | 1 | 123 | 54 | |
| | 5 | -CH ₃ | -C(CH ₃) ₃ | Cl | Cl | 1 | 156 | 32 | |
| | 6 | -CH ₃ | -CH(CH ₃)CH ₂ OCH ₃ | Cl | Cl | 2 | 160 | 44 | |
| | 7 | -CH ₃ | -CH ₂ CH ₃ | -OCH ₃ | Cl | 1 | 148 | 29 | |
| | 15 | 8 | -CH ₂ CH ₂ OCH ₃ | -CH(CH ₃) ₂ | Cl | Cl | 1 | 132 | 31 |
| | | 9 | -CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₃ | -CH ₂ CH ₃ | Cl | Cl | 1 | 118 | 44 |
| 10 | | -(CH ₂ CH ₂ O) ₂ CH ₃ | -CH(CH ₃) ₂ | Cl | Cl | 1 | 116 | 26 | |
| 11 | | -CH ₃ | -CH ₂ CH ₂ OCH(CH ₃) ₂ | Cl | Cl | 1 | 110 | 28 | |
| 12 | | -CH ₃ | -C(CH ₃) ₂ CH ₂ OCH ₃ | Cl | Cl | 1 | 120 | 17 | |
| 20 | | 13 | -CH ₃ | -CH ₂ CH ₂ OC ₂ H ₅ | Cl | Cl | 1 | 150 | 29 |
| | 14 | -C ₂ H ₄ OCH ₃ | -CH ₂ C≡CH | Cl | Cl | 1 | 149 | 32 | |
| | 15 | -CH ₃ | -CH ₂ C(CH ₃)=CH ₂ | Cl | Cl | 1 | 152 | 26 | |
| | 16 | -CH ₃ | -CH(CH ₃) ₂ | -OCH ₃ | Cl | 1 | 141 | 21 | |
| | 17 | -C ₂ H ₄ OCH ₃ | -C ₂ H ₅ | -OCH ₃ | Cl | | | | |
| 25 | 18 | -C ₂ H ₄ OCH ₃ | -CH(CH ₃) ₂ | -OCH ₃ | Cl | | | | |
| | 19 | -CH ₃ | -CH(CH ₃)C ₂ H ₅ | Cl | -OCH ₃ | 1 | 135 | 11 | |
| | 20 | -C ₂ H ₅ | -CH(CH ₃) ₂ | Cl | -OCH ₃ | | 163 | 17 | |
| | 21 | -CH ₃ | -C ₂ H ₅ | Cl | -CH ₃ | | 150 | 18 | |
| | 22 | -CH ₃ | -C ₂ H ₅ | Cl | -OCH ₃ | 1 | 190-192 | | |

Beispiel 23 (Methode c¹, c²)

5,74 g 2,3-Dichlorbenzylidenacetylessigsäuremethylester,
2,6 g Äthylacetoacetat und 2,8 ml konzentriertes NH₃ wur-
den in 25 ml Tertiärbutanol gelöst. Das Reaktionsgemisch
5 ließ man bei Umgebungstemperatur 5 Tage stehen, wonach
das Tertiärbutanol verdampft und der Rückstand in Isopro-
pyläther gelöst wurde. Nach dem Kühlen kristallisierte die
Verbindung, und nach Umkristallisation aus Isopropyläther
wurde reiner 2,6-Dimethyl-4-(2,3-dichlorphenyl)-1,4-dihydro-
10 pyridin-2,5-dicarbonensäure-3-methylester-5-äthylester erhal-
ten. F. = 145 °C, Ausbeute: 59 %.

Beispiel 24 (Methode d)

10,7 g 2-Brom-3-chlorbenzaldehyd, 6,3 g Äthylacetoacetat,
5,7 g Methylacetoacetat und 5 ml konzentriertes NH₃ wurden
15 in 25 ml Äthanol gelöst. Das Reaktionsgemisch wurde über
Nacht unter Rückfluß erhitzt, worauf es auf Eiswasser ge-
gossen wurde. Dabei kristallisierte die Verbindung, und nach
Umkristallisation aus Äthanol wurde reiner 2,6-Dimethyl-4-
(2-brom-3-chlorphenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonensäure-
20 3-methylester-5-äthylester erhalten. F. = 159 °C, Ausbeute:
48 %.

Beispiel 25

Ein Sirup, der 2 % (Gewicht pro Volumen) aktiver Substanz
enthielt, wurde aus den folgenden Bestandteilen hergestellt:

| | | |
|---|---|--------------|
| | 2,6-Dimethyl-4-(2,3-chlorphenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbon- säure-3-methylester-5-äthylester | 2,0 g |
| | Saccharin | 0,6 g |
| | Zucker | 30,0 g |
| 5 | Glycerin | 5,0 g |
| | Geschmacksstoff | 0,1 g |
| | Äthanol 96 %ig | 10,0 g |
| | Destilliertes Wasser | auf 100,0 ml |

Zucker, Saccharin und die aktive Substanz wurden in 60 g
10 warmem Wasser gelöst. Nach dem Kühlen wurden Glycerin und
eine Lösung von in Äthanol gelösten Geschmacksstoffen zuge-
setzt. Zu dem Gemisch wurde dann Wasser auf 100 ml zugegeben.

Die oben genannte aktive Substanz kann durch andere thera-
peutisch aktive Substanzen nach der Erfindung ersetzt werden.

15 Beispiel 26

2,6-Dimethyl-4-(2-methoxy-3-chlorphenyl)-1,4-dihydropyridin-
3,5-dicarbon-
säure-3-methylester-5-äthylester (250 g) wurde
mit Lactose (175,8 g) Kartoffelstärke (169,7 g) und kolloida-
ler Kieselsäure (32 g) vermischt. Das Gemisch wurde mit einer
20 10 %igen Gelatinelösung befeuchtet und durch ein 12-Maschen-
sieb granuliert. Nach dem Trocknen wurden Kartoffelstärke
(160 g), Talkum (50 g) und Magnesiumstearat (5 g) zugemischt,
und das so erhaltene Gemisch wurde zu Tabletten (10 000) ge-
preßt, von denen jede 25 mg aktive Substanz enthielt.

Die Tabletten wurden auf dem Markt mit Bruchlinien versehen verkauft, um beim Zerschneiden eine andere Dosierung als 25 mg oder ein Mehrfaches hiervon zu ergeben.

Beispiel 27

- 5 Granalien wurden aus 2,6-Dimethyl-4-(2,3-dichlorphenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäure-3-methylester-5-(1-methyl-2-methoxyäthyl)-ester (250 g), Lactose (175,9 g) und einer alkoholischen Lösung von Polyvinylpyrrolidon (25 g) hergestellt. Nach der Trockenstufe wurden die Granalien mit Talkum (25 g), Kartoffelstärke (40 g) und Magnesiumstearat (2,50 g) vermischt und zu 10 000 bikonvexen Tabletten gepreßt. Diese Tabletten wurden mit einer 10 %igen alkoholischen Lösung von Shellac überzogen und darauf mit einer wässrigen Lösung, die Saccharose (45 %), Gummiarabicum (5 %),
15 Gelatine (4 %) und Farbstoff (0,2 %) enthielt, überzogen. Nach den ersten fünf Überzügen wurden Talkum und Puderzucker für das Bepudern verwendet. Der Grundierüberzug wurde dann mit einem 66 %igen Zuckersirup überzogen und mit einer 10 %igen Carnaubawachslösung in Tetrachlorkohlenstoff poliert.

20 Biologische Tests

Die antihypertensive Wirkung der Verbindungen wurde an zwei bei Bewußtsein befindlichen, nicht zurückgehaltenen spontanhypertensiven Arten (SHR) vom Okamoto Stamm getestet. Die Tiere waren hierauf durch vorherige Einpflanzung von bleibenden

Kathetern in die Bauchaorta über die Oberschenkelarterie
vorbereitet worden. Der mittlere Arterienblutdruck (MABP)
und die Herzgeschwindigkeit wurden kontinuierlich abgele-
sen. Nach einer 2stündigen Kontrollperiode wurde die zu
5 untersuchende Verbindung durch orale Intubation mit 2stün-
digen Intervallen verabreicht, wobei die Verbindung in
Methocellösung (5 mk/kg Körpergewicht) suspendiert war.
Die kumulierten Dosen waren 1,5 und 25 μ Mol je kg Körper-
gewicht. Das antihypertensive Ansprechen, d. h. die BP-Ver-
10 minderung, auf jede Dosis wurde als ein Prozentsatz des an-
fänglichen BP-Kontrollgehaltes ausgedrückt und gegen die
Dosis auf einer logarithmischen Skala aufgetragen. Die Dosis,
die 20 % BP-Verminderung ergab, wurde dann durch Interpo-
lation bestimmt. Die Ergebnisse sind in der Tabelle II ge-
15 zeigt.

Die Spezifischheit gegen Entspannung der glatten Muskulatur
wurde folgendermaßen geprüft: Das isolierte Pfortaderpräparat
von Wistarratten wurde in einem Organbad zusammen mit einem
mit Schrittmacher versehenen isolierten papillaren Herzmuskel-
20 präparat des gleichen Tiers befestigt. Die integrierte kontra-
hierende Aktivität der glatten Muskulatur der Pfortader und
die Spitzenkraftamplitude des kapillaren Herzmuskelpräpara-
tes wurden aufgezeichnet. Die betreffenden Aktivitäten wäh-
rend einer 30minütigen Kontrollperiode wurden als 100 % ange-
25 nommen, und die unter dem Einfluß eines zu untersuchenden
Mittels folgenden Aktivitäten wurden als ein Prozentsatz der
ersteren ausgedrückt. Das Mittel wurde in 10minütigen Inter-

vallen verabreicht, und die Stärke der Gefäßerweiterung
($-\log ED_{50}$ der Pfortader) und jene der Herzmuskeldepression
($-\log ED_{50}$ des Papillarmuskels) wurden durch Inter-
polation aus den Konzentrations-Wirkungsverhältnissen, die
5 in jedem Experiment bestimmt wurden, ermittelt. Ein "Tren-
nungs"-Wert wurde für jede Verbindung durch Ermittlung der
Unterschiede der $-\log ED_{50}$ -Werte für Gefäßerweiterung und
Herzmuskeldepression, die in den Experimenten erhalten wur-
de, bestimmt. Dieser logarithmische Trennungswert wurde in
10 numerische Form überführt und in die Tabelle II eingetragen.

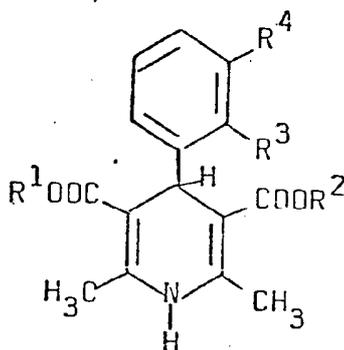
Die Verbindungen nach der Erfindung wurden mit Nifedipin
/2,6-Dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-di-
carbonsäure-3,5-dimethylester/ verglichen.

T A B E L L E II

| | Verbindung gemäß Beispiel | SHR ED ₂₀ / μ Mol/kg Körpergewicht | Verhältnis Herz/Gefäße |
|----|---------------------------|---|---------------------------|
| 5 | 1 | 4 | 98 |
| | 2 | 15 | 78 |
| | 3 | 1 | 56 |
| | 6 | 7 | 124 |
| | 4 | 3 | 13 |
| 10 | 5 | 5 | 48 |
| | 13 | 11 | 66 |
| | 14 | 125 | 115 |
| | 15 | 2 | 44 |
| | 9 | - | 28 |
| 15 | 10 | 17 | 8 |
| | 11 | 2 | 16 |
| | 7 | - | 125 |
| | 16 | 125 | 50 |
| | 19 | 110 | 68 |
| 20 | 8 | 4 | 107 |
| | Nifedipin | 5 | 15 |
| | 20 | 125 | 32 |
| | 12 | 8 | 118 |

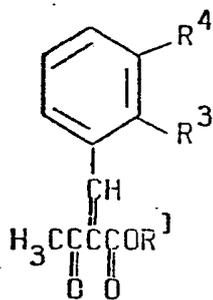
Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung von 2,6-Dimethyl-4-phenyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediestern der allgemeinen Formel



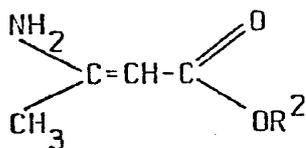
- 5 worin R¹ eine der Gruppen -CH₃, -C₂H₅, -CH₂CH₂OCH₃,
-CH₂-CH₂OC₂H₅ oder -(CH₂CH₂O)₂CH₃ bedeutet, R² eine der
Gruppen -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH(CH₃)C₂H₅,
-CH₂-CH₂OCH(CH₃)₂, -CH(CH₃)CH₂OCH₃, -(CH₃)₂CH₂OCH₃,
-CH₂C=CH oder -CH₂C(CH₃)=CH₂ bedeutet, wobei R¹ und R²
10 nicht die gleiche Gruppe sind, R³ ein Chloratom oder eine
Methoxygruppe bedeutet und R⁴ ein Chloratom, eine Methyl-
gruppe oder eine Methoxygruppe bedeutet, gekennzeichnet
dadurch, daß man

a¹) eine Verbindung der allgemeinen Formel IIa



(IIa)

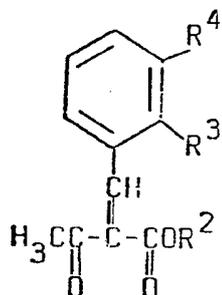
worin R¹, R³ und R⁴ die obige Bedeutung haben, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IIIa



(IIIa)

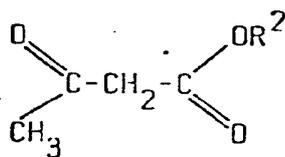
worin R² die obige Bedeutung hat, umgesetzt oder

a²) eine Verbindung der allgemeinen Formel IIb

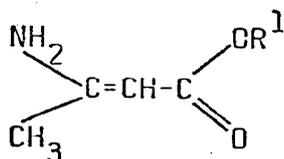


(IIb)

5 worin R², R³ und R⁴ die obige Bedeutung haben, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IIIb



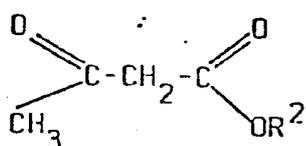
(Vb)



(IIIb)

worin R^1 und R^2 die obige Bedeutung haben, umgesetzt oder

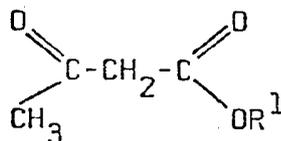
c^1) eine Verbindung der obigen allgemeinen Formel IIa, worin R^1 , R^3 und R^4 die obige Bedeutung haben, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VIa



(VIa)

5 worin R^2 die obige Bedeutung hat, umgesetzt oder

c^2) eine Verbindung der obigen allgemeinen Formel IIb, worin R^2 , R^3 und R^4 die obige Bedeutung haben, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VIb



(VIb)

worin R^1 die obige Bedeutung hat, in Gegenwart von Ammoniak
10 umgesetzt oder

d) eine Verbindung der obigen allgemeinen Formel IV, worin R^3 und R^4 die obige Bedeutung haben, mit den Verbindungen der obigen Formeln Va und Vb, worin R^1 und R^2 die obige Bedeutung haben, in Gegenwart von Ammoniak umgesetzt.

5 2. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man solche Ausgangsverbindungen verwendet, in denen R^1 eine der Gruppen $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}_2\text{H}_5$ oder $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_2\text{CH}_3$ bedeutet, R^2 eine der Gruppen $-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$,
10 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OCH}_3$ oder $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ bedeutet, R^3 ein Chloratom oder eine Methoxygruppe bedeutet und R^4 ein Chloratom, eine Methylgruppe oder eine Methoxygruppe bedeutet.

3. Verfahren nach Punkt 1 und 2, gekennzeichnet dadurch, daß man solche Ausgangsverbindungen verwendet, worin R^1 eine
15 der Gruppen $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}_2\text{H}_5$ oder $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_2\text{CH}_3$ bedeutet, R^2 eine der Gruppen $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ oder $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ bedeutet, R^3 ein Chloratom oder eine Methoxygruppe bedeutet und R^4 ein Chloratom, eine Methylgruppe oder eine Methoxygruppe bedeutet.

20 4. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man 2,6-Dimethyl-4-(2,3-dichlorphenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonensäure-3-methylester-5-äthylester durch Umsetzung von 2,3-Dichlorbenzaldehyd, 3-Aminocrotonsäureäthylester und Acetylessigsäuremethylester herstellt.

5. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man
2,6-Dimethyl-4-(2,3-dichlorphenyl)-1,4-dihydropyridin-
3,5-dicarbonensäure-3-äthylester-5-(2-methoxyäthyl)-ester
aus 2,3-Dichlorbenzaldehyd, 3-Aminocrotonsäureäthylester
5 und Acetylessigsäure -(2-methoxyäthyl)-ester herstellt.
6. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man
2,6-Dimethyl-4-(2,3-dichlorphenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5
-dicarbonensäure-3-methylester-5-isopropylester aus 2,3-Di-
chlorbenzaldehyd, 3-Aminocrotonsäureisopropylester und
10 Acetylessigsäuremethylester herstellt.
7. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man
2,6-Dimethyl-4-(2,3-dichlorphenyl)-1,4-dihydropyridin-
3,5-dicarbonensäure-3-methylester-5-(2-methoxy-1-methyl-
äthyl)-ester aus 2,3-Dichlorbenzaldehyd, 3-Aminocroton-
15 säure -(2-methoxy-1-methyläthyl)-ester und Acetylessig-
säuremethylester herstellt.