

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平3-14564

⑬ Int. Cl.⁵
C 07 D 211/90

識別記号 庁内整理番号
7180-4C

⑭ 公開 平成3年(1991)1月23日

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全8頁)

⑮ 発明の名称 ニカルジピンの製造法

⑯ 特 願 平1-148131

⑰ 出 願 平1(1989)6月9日

⑱ 発 明 者 八 久 義 雄 大阪府大阪市旭区生江1丁目8番14号 沢井製薬株式会社
大阪研究所内

⑲ 発 明 者 増 成 隆 之 大阪府大阪市旭区生江1丁目8番14号 沢井製薬株式会社
大阪研究所内

⑲ 発 明 者 山 本 望 大阪府大阪市旭区生江1丁目8番14号 沢井製薬株式会社
大阪研究所内

⑳ 出 願 人 沢井製薬株式会社 大阪府大阪市旭区赤川1丁目4-25

㉑ 代 理 人 弁理士 高 島 一

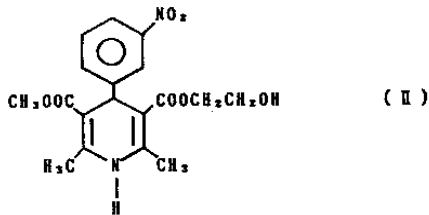
明 細 書

1. 発明の名称

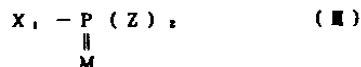
ニカルジピンの製造法

2. 特許請求の範囲

(I) 式



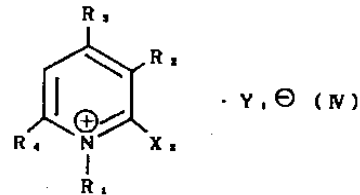
で表わされる化合物(II)またはその塩に、一般式



(式中、X₁はハロゲン原子を、Mは酸素原子または硫黄原子を、Zは低級アルコキシ基を示す。)

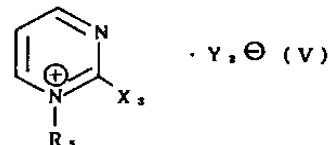
で表わされるリン化合物(III)、一般式

(以下余白)



(式中、X₂はハロゲン原子を、Y₁[⊖]は陰イオンを、R₁~R₄はそれぞれアリール基または低級アルキル基を示す。)

で表わされるピリジニウム誘導体(IV)、一般式



(式中、X₃はハロゲン原子を、Y₂[⊖]は陰イオンを、R₅はアリール基または低級アルキル基を示す。)

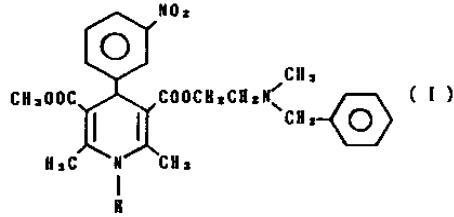
で表わされるピリミジニウム誘導体(V)および一般式

(以下余白)

特開平3-14564 (2)

〔産業上の利用分野〕

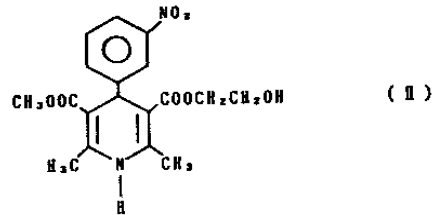
本発明は、式



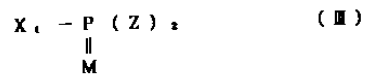
で表わされるニカルジピン〔2, 6-ジメチル-4-(3'-ニトロフェニル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸 3-メチル 5-β-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)エチルエステル〕(I) およびその酸付加塩の製造法に関する。

(従来の技術・発明が解決しようとする課題)

1, 4-ジヒドロピリジン誘導体は、冠血管拡張作用、脳血管拡張作用、血圧降下作用等の優れた薬理作用を有しており、その中でも特にニカルジピン塩酸塩は脳梗塞後遺症、脳出血後遺症、脳動脈硬化症の患者に経口薬として広く使用されている。

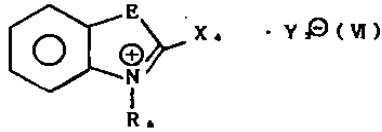
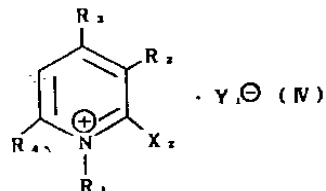


で表わされる化合物(II)〔2, 6-ジメチル-4-(3'-ニトロフェニル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸 3-メチル 5-β-ヒドロキシエチルエステル〕またはその塩に、一般式

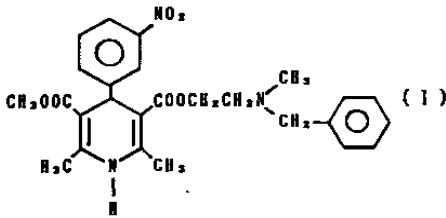


(式中、X₁ はハロゲン原子を、M は酸素原子または硫黄原子を、Z は低級アルコキシ基を示す。)

で表わされるリン化合物(III)、一般式



(式中、X₁ はハロゲン原子を、Y₁[⊖] は陰イオンを、R₁ はアリール基または低級アルキル基を、A は酸素または硫黄原子をそれぞれ示す。) であらされるベンゾ化合物誘導体(V)からなる群より選ばれた少なくとも一の化合物を反応させて得られる1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸誘導体に、N-メチルベンジルアミンを反応させることを特徴とする式



で表わされるニカルジピン(I)またはその酸付加塩の製造法。

3. 発明の詳細な説明

従来、ニカルジピン(I)およびその酸付加塩の製造法としては、例えば特開昭49-127979号公報、特開昭49-109384号公報、特開昭50-84576号公報、特開昭50-101365号公報、特開昭55-85563号公報等に記載された方法が知られている。

しかしながら、これらの方法では何れも、原料化合物の製造が困難であったり、目的化合物が低純度、低収率となるため、工業的製造法としては充分満足し得るものではなかった。

本発明者は、以上のような実情に鑑み、ニカルジピン(I)およびその酸付加塩を高純度、高収率にて製造し得る工業的に有利な方法を開発すべく、鋭意研究を行なった結果、本発明の完成に至ったものである。

(課題を解決するための手段)

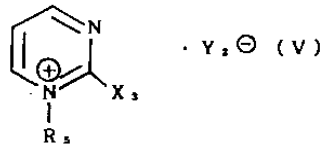
即ち、本発明は、式

(以下余白)

特開平3-14564 (3)

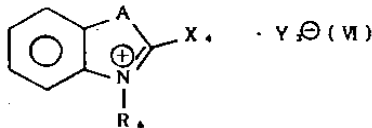
(式中、 X_2 はハロゲン原子を、 $Y_1 \ominus$ は陰イオンを、 $R_1 \sim R_4$ はそれぞれアリール基または低級アルキル基を示す。)

で表わされるピリジン誘導体 (IV)、一般式



(式中、 X_2 はハロゲン原子を、 $Y_1 \ominus$ は陰イオンを、 R_2 はアリール基または低級アルキル基を示す。)

で表わされるピリミジン誘導体 (V) および一般式



(式中、 X_4 はハロゲン原子を、 $Y_2 \ominus$ は陰イオンを、 R_3 はアリール基または低級アルキル基を、 A は酸素または硫黄原子をそれぞれ示す。)

で表わされるベンゾ化合物誘導体 (VI) からなる

プトキシ、ベンチルオキシ、ヘキシルオキシ等の基が挙げられる。

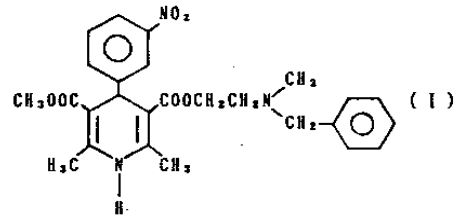
(陰イオン) としては特に限定されないが、例えば $I \ominus$ 、 $BF_4 \ominus$ 、 $CH_3-O-SO_3 \ominus$ 、 $FSO_3 \ominus$ 等のアニオンが好適である。

(アリール基) としては特に限定されず、フェニル、トリル、キシリル、ピフェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、またはこれらのベンゼン環に他の置換基を有するもの (クロルフェニル、ニトロフェニル等) 等の基が挙げられる。

(低級アルキル基) の語は前述と同様に、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ベンチル、ヘキシル等の基を包含する。

本発明に於いて、出発化合物として用いられる化合物 (II) (2, 6-ジメチル-4-(3'-ニトロフェニル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸 3-メチル 5- β -ヒドロキシエチルエステル) は、公知の化合物であ

群より選ばれた少なくとも一の化合物を反応させて得られる 1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸誘導体 (E) に、*N*-メチルベンジルアミンを反応させることを特徴とする式



で表わされるニカルジピン (I) またはその酸付加塩の製造法である。

本明細書において用いられる用語を詳細に説明すると、以下の通りである。

(ハロゲン原子) としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等の原子が挙げられる。

(低級) の語は、特にことわらない限り、炭素原子数が 1~6 の直鎖または分枝鎖状の基を包含し、(低級アルコキシ基) としては、例えばメトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-

り、公知の方法によって製造すればよい。

また、化合物 (II) の塩は特に限定されず、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、DBU (1, 8-ジアザビシクロ [5, 4, 0] -7-ウンデセン)、*N,N*-ジメチルアニリン等の第 3 級アミン、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のような金属水素化合物、*tert*-ブトキシカリウム等のような金属低級アルコキシド等の塩基により形成される塩等が例示される。

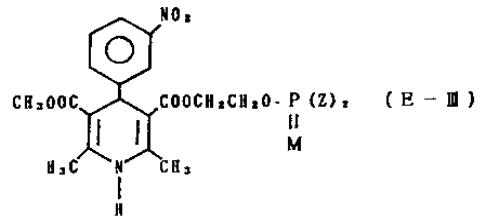
1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸誘導体 (E) は、化合物 (II) またはその塩に公知化合物であるリン化合物 (III)、ピリジン誘導体 (IV)、ピリミジン誘導体 (V) およびベンゾ化合物誘導体 (VI) からなる群より選ばれた少なくとも一の化合物を反応させることにより製造される。この反応は、通常適当な溶媒中にて行われ、溶媒としては例えばベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、クロロホルム、塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素類、テトラヒドロフラ

特開平3-14564 (4)

ン、ジオキサン等のエーテル類、*N,N*-ジメチルホルムアミド (DMF)、アセトニトリル、*N*-メチルピロリジン等が挙げられる。化合物 (II) またはその塩とリン化合物 (III)、ピリジン誘導体 (IV)、ピリミジン誘導体 (V) およびベンゾ化合物誘導体 (VI) からなる群より選ばれた少なくとも一の化合物との使用割合としては、特に制限されず広い範囲内から適宜選択することができるが、通常化合物 (II) 1モルに対して1~2モル程度、好ましくは1~1.2モル程度使用するのが望ましい。この反応においては、化合物 (II) をそのまま用いる場合は、反応系内に塩基を存在させることが望ましい。塩基としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、DBU (1, 8-ジアザビシクロ [5, 4, 0] -7-ウンデセン)、*N,N*-ジメチルアニリン等の第3級アミン、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のような金属水素化物、*tert*-ブトキシカリウム等のような金属低級アルコキシド等を挙げる事ができる。塩基の使用量としては、

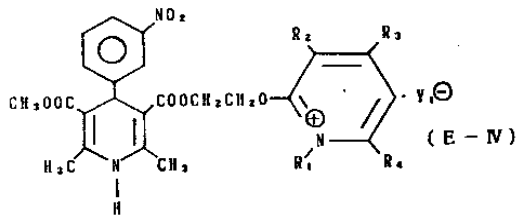
通常化合物 (II) 1モルに対して1~2モル程度とするのが良い。この反応は、冷却下、室温下または加温下の何れでも進行するが、0~100℃にて進行し、一般に0.5~10時間程度で反応は終了する。

以上の工程により、1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸誘導体 (E) としては、出発化合物としてリン化合物 (III) を使用した場合には、一般式



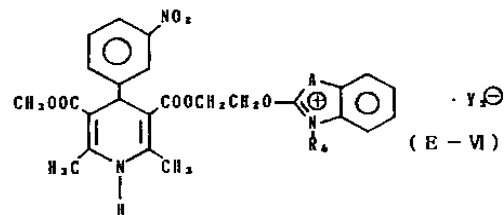
(式中、Mは酸素原子または硫黄原子を、Zは低級アルコキシ基をそれぞれ示す。)

で表わされる1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸誘導体 (E-III) を、出発化合物としてピリジン誘導体 (IV) を使用した場合には、一般式



(式中、 Y_1^- は陰イオンを、 $R_1 \sim R_4$ はそれぞれアリール基または低級アルキル基を示す。) で表わされる1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸誘導体 (E-IV) を、出発化合物としてピリミジン誘導体 (V) を使用した場合には、一般式

で表わされる1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸誘導体 (E-V) を、出発化合物としてベンゾ化合物誘導体 (VI) を使用した場合には、一般式

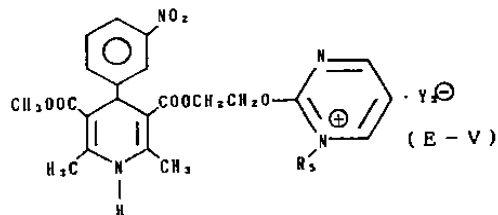


(式中、 Y_2^- は陰イオンを、Aは窒素、酸素または硫黄原子を、 R_5 はアリール基または低級アルキル基を示す。)

で表わされる1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸誘導体 (E-VI) をそれぞれ得る。

生成した1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸誘導体 (E) は、反応混合物から溶媒留去、抽出等により単離精製して次の反応に供してもよいし、反応混合物から単離精製することなく、そのまま次の反応に供してもよい。

1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボ



(式中、 Y_2^- は陰イオンを、 R_5 はアリール基または低級アルキル基を示す。)

特開平3-14564 (5)

ン酸誘導体 (E) と N-メチルベンジルアミンとの反応は、通常適当な溶媒中にて行われ、溶媒としては例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、クロロホルム、塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、DMF、アセトニトリル、ピリジン等が挙げられる。1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸誘導体 (E) と N-メチルベンジルアミンとの使用割合としては、特に制限されず広い範囲内から適宜選択することができるが、通常 1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸誘導体 (E) 1 モルに対して N-メチルベンジルアミンを 1~5 モル程度、好ましくは 1~3 モル程度使用するのが望ましい。この反応においては、反応系内に塩基性化合物を存在させることが望ましい。塩基性化合物としては、従来公知のものを広く使用することができ、例えば前記の第 3 級アミンの他、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム等を挙げることができる。また、N-メチルベンジルアミンを塩基性化合物と兼

の各種酸付加塩の形態とすることができる。

以上の如くして生成されるニカルジピン (I) およびその酸付加塩は、慣用されている単離精製手段、例えば抽出、再結晶等により反応混合物から容易に単離精製される。

〔発明の効果〕

本発明によれば、ニカルジピン (I) およびその酸付加塩を高純度、高収率にて製造することが可能となり、工業的にも極めて有利である。

〔実施例〕

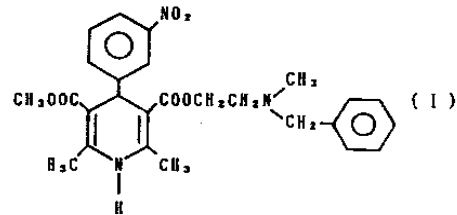
以下に本発明の実施例を挙げることにより、本発明の効果をより一層明確なものとする。

(実施例 1)

2, 6-ジメチル-4-(3'-ニトロフェニル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸 3-メチル 5-β-ヒドロキシエチルエステル 2.0 g (5.3 ミリモル) および 60% 水酸化ナトリウム 0.23 g (5.9 ミリモル) を乾燥 DMF 10 ml に溶解し、氷水中で冷却しながら、クロロリン酸ジエチル 0.85 ml (5.9 ミリモル)

用で使用することができる。これら塩基性化合物の使用量としては、通常 1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸誘導体 (E) 1 モルに対して 1~2 モル程度とするのが良い。この反応は、冷却下、室温下または加温下の何れでも進行するが、通常 0~100℃ 程度にて進行し、一般に 0.5~2.0 時間程度で反応は完結する。

以上の如くして、本発明の目的化合物であるニカルジピン (I)



が製造される。

本発明において、ニカルジピン (I) は所望により酸付加塩の形態とすることができ、酸付加塩の形態としては特に限定されず、製薬上許容しうる塩であれば全て好適に使用され、例えば塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩等

を徐々に添加した。これを 2 時間 60℃ に加温し、反応させた。この間の反応を薄層クロマトグラフィーにて追跡すると、原料のヒドロキシ体が消失して新たにこれと異なる位置に反応性中間体のスポットが認められたことから、反応の完結が確認された。

次に、N-メチルベンジルアミン 2.1 ml (16.0 ミリモル) を添加して、油浴上で 100℃ にて 4 時間攪拌した。反応液より溶媒を減圧留去し、残渣をクロロホルム 200 ml に溶解して飽和食塩水で水洗した。クロロホルム層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒クロロホルム: メタノール = 19:1) により精製して、ニカルジピンの淡黄色結晶 2.1 g (収率 82%) を得た。

融点 76~78℃

塩酸塩の融点 168~170℃ (アセトン)

実施例 2

2, 6-ジメチル-4-(3'-ニトロフェニル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカ

特開平3-14564 (6)

ルボン酸 3-メチル 5-β-ヒドロキシエチルエステル5.0g (13.3ミリモル) および60%水素化ナトリウム0.6g (14.6ミリモル) を乾燥DMF60mlに溶解し、氷浴中で冷却しながら、ヨウ化 2-クロロ-1-メチルピリジニウム3.7g (14.6ミリモル) を徐々に添加した。

これを6時間60℃に加温し、反応させた。

次に、N-メチルベンジルアミン5.2ml (40.0ミリモル) を添加して、油浴上で100℃にて5時間攪拌した。反応液より溶媒を減圧留去し、残渣をクロロホルム500mlに溶解して飽和食塩水で水洗した。クロロホルム層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒クロロホルム:メタノール=19:1) により精製して、ニカルジピンの淡黄色結晶5.4g (収率84%) を得た。

融点 76~78℃

塩酸塩の融点 168~170℃ (アセトン)

実施例3

2, 6-ジメチル-4-(3'-ニトロフェニ

2, 6-ジメチル-4-(3'-ニトロフェニル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸 3-メチル 5-β-ヒドロキシエチルエステル2.0g (5.3ミリモル) および60%水素化ナトリウム0.23g (5.9ミリモル) を乾燥DMF10mlに溶解し、氷浴中で冷却しながら、フルオロ硫酸 2-フルオロ-N-メチルベンジチアゾール1.56g (5.9ミリモル) を徐々に添加した。

これを4時間60℃に加温し、反応させた。

次に、N-メチルベンジルアミン2.1ml (16.0ミリモル) を添加して、油浴上で100℃にて4時間攪拌した。反応液より溶媒を減圧留去し、残渣をクロロホルム200mlに溶解して飽和食塩水で水洗した。クロロホルム層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒クロロホルム:メタノール=19:1) により精製して、ニカルジピンの淡黄色結晶2.2g (収率86%) を得た。

融点 76~78℃

ル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸 3-メチル 5-β-ヒドロキシエチルエステル3.0g (8.0ミリモル) および60%水素化ナトリウム0.35g (8.8ミリモル) を乾燥DMF50mlに溶解し、氷浴中で冷却しながら、フルオロ硫酸 2-クロロ-1-メチルピリジニウム2.0g (8.8ミリモル) を徐々に添加した。

これを4時間60℃に加温し、反応させた。

次に、N-メチルベンジルアミン3.1ml (24.0ミリモル) を添加して、油浴上で100℃にて4時間攪拌した。反応液より溶媒を減圧留去し、残渣をクロロホルム500mlに溶解して飽和食塩水で水洗した。クロロホルム層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒クロロホルム:メタノール=19:1) により精製して、ニカルジピンの淡黄色結晶3.1g (収率82%) を得た。

融点 76~78℃

塩酸塩の融点 168~170℃ (アセトン)

実施例4


塩酸塩の融点 168~170℃ (アセトン)

特許出願人 沢井製薬株式会社


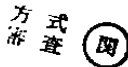

代理人 弁理士 高島



手続補正書 (自発)

平成1月6日 

特許庁長官 殿

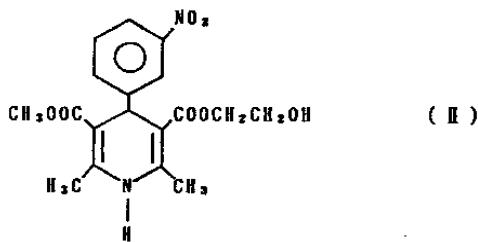
1. 事件の表示 01-148131
平成1年6月9日提出の特許願
2. 発明の名称
ニカルジピンの製造法
3. 補正をする者
事件との関係 特許出願人
氏名 (名称) 沢井製薬株式会社
4. 代理人  541
住所 大阪市中央区平野町三丁目3番9号
(湯木ビル)
電 (06)227-1156 
高島国際特許事務所
氏名 弁理士 (8079) 高 島 
5. 補正の対象
明細書の「特許請求の範囲」および
「発明の詳細な説明」の欄



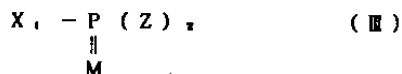
(別紙)

「特許請求の範囲」

(I) 式



で表わされる化合物 (II) またはその塩に、一般式



(式中、X₁はハロゲン原子を、Mは酸素原子または硫黄原子を、Zは低級アルコキシ基を示す。)

で表わされるリン化合物 (III)、一般式

(以下余白)

6. 補正の内容

(1) 「特許請求の範囲」

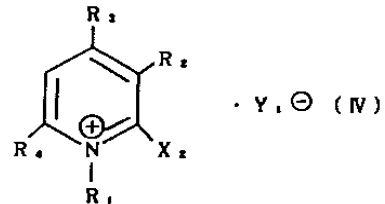
別紙のとおり

(2) 「発明の詳細な説明」

明細書第14頁下から11~10行目の

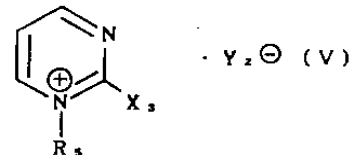
「Aは窒素、酸素または硫黄原子を、」を

「Aは酸素または硫黄原子を、」に訂正する。



(式中、X₂はハロゲン原子を、Y₁⊖は陰イオンを、R₁~R₄はそれぞれアリール基または低級アルキル基を示す。)

で表わされるピリジン誘導体 (IV)、一般式

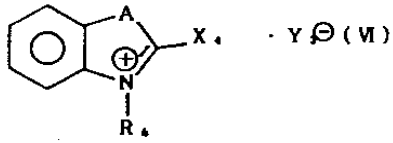


(式中、X₃はハロゲン原子を、Y₂⊖は陰イオンを、R₃はアリール基または低級アルキル基を示す。)

で表わされるピリミジン誘導体 (V) および一般式

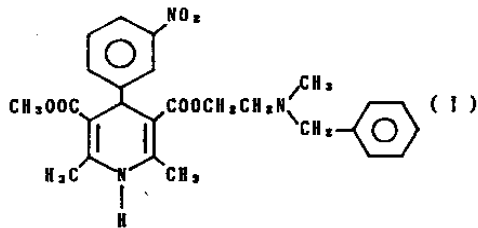
式

(以下余白)



(式中、 X_4 はハロゲン原子を、 Y_4^- は陰イオンを、 R_4 はアリール基または低級アルキル基を、 A は酸素または硫黄原子をそれぞれ示す。)

で表わされるベンゾ化合物誘導体 (VI) からなる群より選ばれた少なくとも一の化合物を反応させて得られる 1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸誘導体に、*N*-メチルベンジルアミンを反応させることを特徴とする式



で表わされるニコチン (I) またはその酸付加塩の製造法。