**PCT** WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

| (51) Internationale Patentklassifikation 4 : | | (11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 88/ 07524 |
|---|---|---|
| C07D 211/90, 413/04, 405/04 | A1 | (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 6. Oktober 1988 (06.10.88) |

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP88/00238

(22) Internationales Anmeldedatum: 24. März 1988 (24.03.88)

(31) Prioritätsaktenzeichen: 1193/87-3

(32) Prioritätsdatum: 27. März 1987 (27.03.87)

(33) Prioritätsland: CH

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten ausser US)*: BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH [DE/DE]; Postfach 6500, Byk-Gulden-Straße 2, D-7750 Konstanz (DE).

(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)* : ULRICH, Wolf-Rüdiger [DE/DE]; Hebelstraße 3, D-7750 Konstanz (DE).

(72) Erfinder *(für alle Bestimmungsstaaten ausser US)* : AMSCHLER, Hermann; Hohenhewenstrasse 19, D-7760 Radolfzell (DE). FLOCKERZI, Dieter; Ackerweg 26, D-7753 Allensbach (DE). KLEMM, Kurt; Im Weinberg 2, D-7753 Allensbach (DE). KOHL, Bernhard; Heinrich-v.-Tettingenstrasse 35a, D-7750 Konstanz (DE).

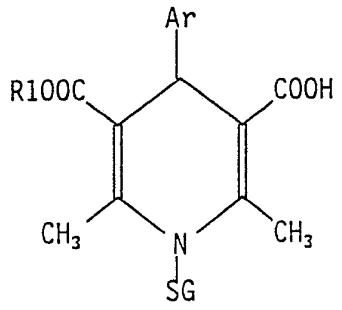
(74) Gemeinsamer Vertreter: BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH; Byk-Gulden-Straße 2, Postfach 6500, D-7550 Konstanz (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), AU, BE (europäisches Patent), CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), DK, FI, FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), HU, IT (europäisches Patent), JP, KR, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), NO, SE (europäisches Patent), US.

**Veröffentlicht**
*Mit internationalem Recherchenbericht.*
*Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.*

(54) Title: NEW INTERMEDIATE PRODUCTS AND PROCESS

(54) Bezeichnung: NEUE ZWISCHENPRODUKTE UND VERFAHREN




(ZW)

(57) Abstract

Compounds which are enantiomerically pure or in racemate form have the formula (ZW) in which the substituents have the meanings given in the description. A process for manufacturing these compounds and a process for reacting the latter are described.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft enantiomèr reine oder als Racemat vorliegende Verbindungen der Formel (ZW), worin die Substituenten die in der Beschreibung angegebenen Bedeutungen haben, ein Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ein Verfahren zur Umsetzung dieser Verbindungen.

*LEDIGLICH ZUR INFORMATION*

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **AT** | Österreich | **FR** | Frankreich | **MR** | Mauritanien |
| **AU** | Australien | **GA** | Gabun | **MW** | Malawi |
| **BB** | Barbados | **GB** | Vereinigtes Königreich | **NL** | Niederlande |
| **BE** | Belgien | **HU** | Ungarn | **NO** | Norwegen |
| **BG** | Bulgarien | **IT** | Italien | **RO** | Rumänien |
| **BJ** | Benin | **JP** | Japan | **SD** | Sudan |
| **BR** | Brasilien | **KP** | Demokratische Volksrepublik Korea | **SE** | Schweden |
| **CF** | Zentrale Afrikanische Republik | **KR** | Republik Korea | **SN** | Senegal |
| **CG** | Kongo | **LI** | Liechtenstein | **SU** | Soviet Union |
| **CH** | Schweiz | **LK** | Sri Lanka | **TD** | Tschad |
| **CM** | Kamerun | **LU** | Luxemburg | **TG** | Togo |
| **DE** | Deutschland, Bundesrepublik | **MC** | Monaco | **US** | Vereinigte Staaten von Amerika |
| **DK** | Dänemark | **MG** | Madagaskar | | |
| **FI** | Finnland | **ML** | Mali | | |

# Neue Zwischenprodukte und Verfahren

## Anwendungsgebiet der Erfindung

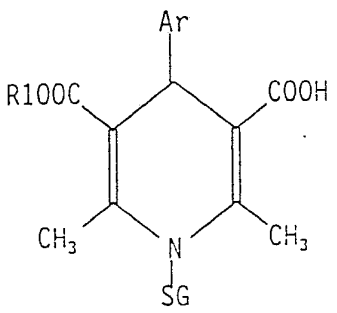
Die Erfindung betrifft neue Zwischenprodukte, ein neues Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ein neues Verfahren zur Umsetzung der Zwischenprodukte. Die aus den Zwischenprodukten erhältlichen Endprodukte werden in der pharmazeutischen Industrie zur Herstellung von Arzneimitteln eingesetzt.

## Bekannter technischer Hintergrund

Es ist bekannt, daß bestimmte, in 4-Position substituierte 1,4-Dihydropyridinderivate pharmakologisch nützliche Eigenschaften aufweisen. Ferner ist bekannt, daß diese 1,4-Dihydropyridinderivate - sofern sie in den Positionen 2 und 6 und/oder in den Positionen 3 und 5 unterschiedlich (unsymmetrisch) substituiert sind - in der Position 4 ein Chiralitätszentrum aufweisen. Außerdem ist bekannt, daß die pharmakologischen Eigenschaften der 1,4-Dihydropyridine von der absoluten Konfiguration in der 4-Position beeinflußt werden können. Aufgrund dieser unterschiedlichen pharmakologischen Eigenschaften wurde schon verschiedentlich versucht, enantiomer reine 1,4-Dihydropyridine herzustellen [siehe z.B. DE-OS 2935451, DE-OS 3320616, EP-A2 0166296, Shibaruma et al. Chem. Pharm.Bull. 28, 2809 (1980)]. Mit den bekannten Verfahren lassen sich jedoch entweder nicht alle formelmäßig erfaßten Verbindungen herstellen (DE-OS 29 35 451) oder die beschriebenen Verfahren liefern die enantiomer reinen 1,4-Dihydropyridine nur in geringen Ausbeuten oder in einer ungenügenden Reinheit.

## Beschreibung der Erfindung

Überraschenderweise wurde nun ein neuer Weg zu enantiomer reinen, optisch aktiven 1,4-Dihydropyridinen gefunden, der die gewünschten Endprodukte in guter Ausbeute und hoher Reinheit liefert. Dieser Weg führt über teils neue, teils bekannte, als Racemat oder in enantiomer reiner Form vorliegende Zwischenprodukte der Formel ZW




(ZW)

worin

R1 Methyl, Ethyl, Isobutyl oder Isopropyl bedeutet,

Ar einen 2-Chlorphenyl-, 3-Chlorphenyl-, 2,3-Dichlorphenyl-, 2-Nitrophenyl, 3-Nitrophenyl-, Benzoxdiazolyl- (4-Benzofurazanyl-), 2-Trifluormethylphenyl-, 2,3-Methylendioxyphenyl- oder 2-Difluormethoxyphenylrest bedeutet und

SG eine Schutzgruppe darstellt,

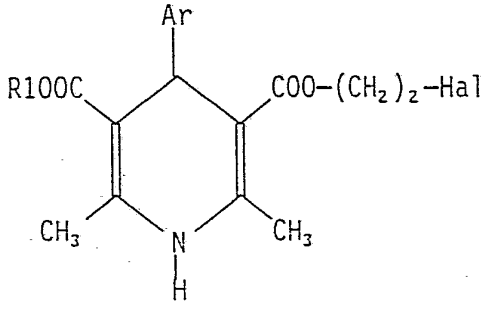
und ihre Salze.

Gegenstand der Erfindung sind somit in einem ersten Aspekt neue, enantiomer reine oder als Racemat vorliegende Verbindungen der Formel ZW, worin R1, Ar und SG die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben, und ihre Salze mit Basen, wobei R1 nicht die Bedeutung Methyl hat wenn Ar einen 3-Nitrophenylrest und SG einen Ethoxymethylrest darstellt.

Als Schutzgruppen SG kommen in erster Linie solche Gruppen in Frage, die in die der Verbindung ZW zugrundeliegenden Vorprodukte leicht und in hohen Ausbeuten eingeführt werden können, die bei der weiteren Umsetzung von ZW keine Nebenreaktionen eingehen und die am Ende glatt wieder abgespalten werden können. Als bevorzugte Schutzgruppen SG seien beispielsweise Alkoxymethylgruppen und Benzyloxymethylgruppen, insbesondere die Ethoxymethylgruppe genannt.

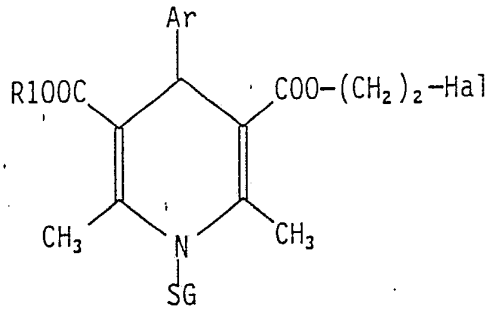
Als Salze kommen prinzipiell alle Salze mit anorganischen oder organischen Basen in Frage. Bevorzugt sind Salze mit optisch aktiven, enantiomer reinen Basen, die eine Trennung der Racemate der Zwischenprodukte ZW durch Bildung von diastereomeren Salzen ermöglicht. Als beispielhafte besonders bevorzugte Basen seien Cinchonidin oder Cinchonin genannt.

Weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein neues Verfahren zur Herstellung der Zwischenprodukte ZW. Das Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man in Haloethylester der Formel I (Hal = Chlor, insbesondere Brom)



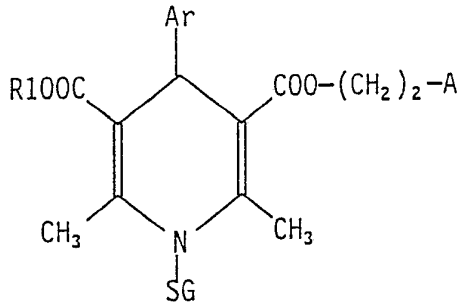

(I)

die Schutzgruppe SG einführt, in dem so erhaltenen, N-geschützten Haloethylester der Formel II



(II)

Hal gegen ein als Akzeptor (= A) fungierendes Nucleophil austauscht, aus dem erhaltenen Akzeptorethylester der Formel III



(III)

unter basischen Bedingungen den Akzeptorethylrest abspaltet und gewünschtenfalls das so erhaltene Racemat des Zwischenproduktes ZW in die Enantiomeren spaltet.

Zur Einführung der Schutzgruppe SG wird zweckmäßigerweise so vorgegangen, daß der Haloethylester I in 1-Stellung deprotoniert und anschließend mit einer Verbindung SG-X umgesetzt wird, wobei X für eine geeignete Fluchtgruppe steht.

Als Deprotonierungsmittel kommen vor allem solche Agenzien in Frage, für die die Acidität des Protons am Stickstoff groß genug ist um eine Anionbildung zu erzielen. Neben metallorganischen Verbindungen, wie z.B. Butyllithium, seien vorzugsweise Metallhydride, insbesondere das Natriumhydrid erwähnt. Die Flucht-

gruppe X der Verbindung SG-X ist eine Gruppe, die bei der Umsetzung von SG-X mit dem deprotonierten I leicht abgespalten wird. Falls die Schutzgruppe SG eine Alkoxymethylgruppe ist, ist X vorzugsweise ein Halogenatom, insbesondere ein Chloratom.

Die Deprotonierung und anschließende Einführung der Schutzgruppe wird in inerten, wasserfreien Lösungsmitteln vorgenommen, wie sie für das Arbeiten mit starken Deprotonierungsmitteln geeignet sind. Beispielsweise seien offenkettige oder cyclische Ether, wie Diethylether, Dioxan oder Tetrahydrofuran genannt. Die Umsetzung erfolgt bevorzugt unter schonenden Reaktionsbedingungen bei Temperaturen um oder unter 0 °C.

Besonders überraschend und für den Fachmann unerwartet ist, daß bei der vorstehend beschriebenen Deprotonierung/Schutzgruppeneinführung die Anionbildung sauber und gezielt am Stickstoff erfolgt, obwohl aufgrund des Halogenethylrestes weitere aktivierte Protonen im Molekül vorhanden sind, und daß die Schutzgruppe glatt und in hohen Ausbeuten eingeführt werden kann, obwohl eine Konkurrenzreaktion durch den Halogenethylrest hätte erwartet werden können.

Als Akzeptorreste bei der weiteren Umsetzung kommen insbesondere solche Reste in Frage, die einen mesomer elektronenanziehenden Effekt ausüben können. Beispielsweise seien die Nitrogruppe oder die Azidogruppe bevorzugt die Nitrilgruppe oder eine substituierte Sulfonylgruppe genannt.

Der Halogenaustausch im N-geschützten Haloethylester der Formel II erfolgt vorzugsweise durch Umsetzung mit Salzen deren Anionen geeignet sind, als kovalent gebundene Akzeptorsubstituenten zu fungieren. Bevorzugt ist die Umsetzung mit anorganischen Cyaniden, insbesondere mit Kaliumcyanid oder Natriumcyanid, oder die Umsetzung mit Alkalisulfinaten, insbesondere mit Natrium-4-toluolsulfinat, gewünschtenfalls unter Zusatz katalytischer Mengen eines quartären Ammoniumsalzes, wie z.B. Tetrabutylammoniumcyanid oder Benzyltriethylammoniumchlorid, in inerten, vorzugsweise aprotischen, polaren Lösungsmitteln wie beispielsweise Aceton, Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid, bei Temperaturen, die bevorzugt zwischen 0 °C und 50 °C liegen.

Die sich an den Halogenaustausch anschließende Abspaltung des Akzeptor-ethylrestes unter basischen Bedingungen ist eine dem Fachmann geläufige Reaktion, wie sie z.B. in der DE-OS 28 47 237 beschrieben ist. Das als Racemat anfallende Zwischenprodukt (±)-ZW kann mit Hilfe enantiomer reiner, optisch aktiver Basen in üblicher Weise über die diastereomeren Salze in die Enantiomeren (+)-ZW und (-)-ZW getrennt werden [siehe z.B. Chem. Pharm. Bull. 28, 2809 (1980)] [1].

Das vorstehend beschriebene erfindungsgemäße Verfahren liefert die gewünschten Zwischenprodukte ZW ausgehend von billigen und leicht zugänglichen Ausgangsverbindungen glatt und in wesentlich höheren Ausbeuten, als dies beispielsweise aus [1] bekannt ist.

Insbesondere der mit nur geringen Ausbeuten verbundene, aus [1] bekannte Schritt der Verseifung eines Methylesters wird durch das erfindungsgemäße Verfahren elegant umgangen. In dem scheinbaren Umweg Haloethylester → Akzeptorethylester → Säure, der insgesamt hohe Ausbeuten liefert, liegt der besondere erfinderische Aspekt des Verfahrens, bei dem der Haloethylrest die Rolle einer reaktiven Schutzgruppe spielt, die eingeführt wird, um die (wie oben ausgeführt überraschend glatt verlaufende) Anbindung der Schutzgruppe SG vornehmen zu können, die ansonsten - ausgehend vom an sich gewünschten Akzeptorethylester - wegen dominierender Nebenreaktionen nicht gelingen würde.

Die enantiomer reinen Verbindungen der Formel ZW stellen wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung enantiomer reiner 1,4-Dihydropyridine dar. Diese Tatsache konnte bisher nicht bzw. zu wenig genutzt werden, da

- nach dem aus [1] bekannten Verfahren die bekannte Verbindung ZW mit Ar = 3-Nitrophenyl, R1 = Methyl und SG = Ethoxymethyl nur schwer zugänglich war und demzufolge die neuen Verbindungen ZW entsprechend schwer zugänglich erschienen, und da

- das aus [1] bekannte Verfahren zur weiteren Umsetzung von ZW nur in schlechten Ausbeuten zu einer begrenzten Zahl von 1,4-Dihydropyridinen führt.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist nunmehr ein neues Verfahren, das - ausgehend von Verbindungen der Formel ZW - zu einem breiten Spektrum von enantiomer reinen 1,4-Dihydropyridinen mit interessanten pharmakologischen Eigenschaften führt.

Das Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man enantiomer reine Verbindungen der Formel ZW mit Verbindungen der Formel IV

$$Y-(CH_2)_n-Z \quad (IV)$$

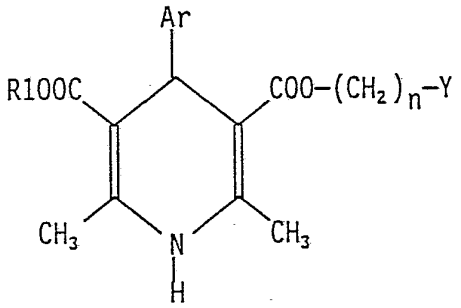
worin

Y ein Halogenatom darstellt,

n die Zahl 1, 2 oder 3 bedeutet und

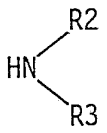
Z ein Wasserstoffatom (= H) oder außerdem (wenn n = 2 oder 3 ist) Y darstellt,

umsetzt und anschließend die Schutzgruppe SG unter sauren Bedingungen abspaltet, und gegebenenfalls danach (falls Z Y darstellt) den erhaltenen Halogenalkylester der Formel V




(V)

worin n 2 oder 3 bedeutet mit Aminen der Formel VI umsetzt




(VI)

worin

R2 Methyl und
R3 Benzyl bedeutet oder
R2 und R3 gemeinsam und mit dem Stickstoffatom, woran beide gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Ring bilden, der als weiteres Heteroatom Sauerstoff oder Schwefel enthalten kann.

Die Umsetzung von Verbindungen ZW mit Verbindungen IV führt also nach Abspaltung der Schutzgruppe SG (je nach Art des Substituenten Z) entweder zu pharmakologisch wirksamen Endprodukten oder zu Zwischenprodukten V, die ihrerseits zu pharmakologisch wirksamen Endprodukten umgesetzt werden können.

Das Halogenatom Y ist ein Chloratom, vorzugsweise ein Brom- oder Jodatom.

Die Definition $(CH_2)_n$ in Formel IV ist als Summenformel aufzufassen. Entsprechend sind als beispielhafte bevorzugte Verbindungen der Formel IV zu nennen: Methyliodid, Ethyliodid, Isopropyliodid, 1,2-Dibromethan und 1,3-Dibrompropan.

Die Alkylierung von ZW mit IV erfolgt unter basischen Bedingungen in Gegenwart eines Phasentransferkatalysators.

Als Katalysatoren seien neben Oniumsalzen, wie z.B. Tetrabutylammoniumbromid oder Benzyltriethylammoniumchlorid, vor allem Kronenether, wie Dibenzo-[18]krone-6, Dicyclohexyl-[18]krone-6 und insbesondere [18]Krone-6 erwähnt.

Als Basen, die wenigstens im molaren Verhältnis, vorzugsweise im Überschuß eingesetzt werden, kommen anorganische Basen, wie Alkalimetallhydroxide (z.B. Natrium- oder Kaliumhydroxid), oder insbesondere Alkalimetallcarbonate (z.B. Natrium- oder vorzugsweise Kaliumcarbonat) in Frage. Beim Arbeiten in einem wasserfreien Lösungsmittel werden die verwendeten Hydroxide bzw. Carbonate vorzugsweise in feingepulverter Form eingesetzt.

Die Umsetzung erfolgt (je nach Art des Phasentransferkatalysators und der eingesetzten Base) in wasserhaltigen oder wasserfreien organischen Lösungsmitteln, oder in einem Gemisch aus Wasser und einem mit Wasser nicht oder kaum mischbaren organischen Lösungsmittel. Als Wasser/Lösungsmittelmischungen seien beispielsweise die Mischungen von Wasser mit Chloroform, Dichlormethan oder Benzol genannt. Als wasserhaltige oder wasserfreie Lösungsmittel seien beispielsweise Dichlormethan, Acetonitril oder Aceton genannt.

Die in den Beispielen genannten Lösungsmittel, Basen und Phasentransferkatalysatoren stellen nur eine exemplarische Auswahl dar. Welche weiteren Kombinationen von Lösungsmitteln, Basen und Phasentransferkatalysatoren noch geeignet sind, ist dem Fachmann aufgrund seines Fachwissens geläufig.

Die Wahl der Reaktionstemperatur bei der Umsetzung von ZW mit Verbindung IV hängt von den übrigen Reaktionsbedingungen ab, wobei in der Regel Temperaturen zwischen 20 °C und der Siedetemperatur des eingesetzten Lösungsmittels bevorzugt sind.

Besonders überraschend ist in diesem Zusammenhang, daß Alkylierungsmittel wie z.B. Ethyliodid, 1,2-Dibromethan oder 1,3-Dibrompropan unter den erfindungsgemäßen Verfahrensbedingungen glatt und ohne Nebenreaktionen zu den Produkten V abreagieren, im Gegensatz zu den bisher beschriebenen Verfahren, bei denen Alkohole nach dem Säurechloridverfahren oder in Gegenwart von Kondensationsmitteln umgesetzt werden.

Die Abspaltung der Schutzgruppe erfolgt vorzugsweise unter sauren Bedingungen. Beispielsweise kann dies - wie aus dem Stand der Technik bekannt -in verdünnter Mineralsäure geschehen. Wegen erheblicher Nebenreaktionen bei der Verwendung von Mineralsäuren wird die Abspaltung der Schutzgruppe erfindungsgemäß jedoch vorteilhafterweise mit wasserfreier Ameisensäure vorgenommen, einem Agens, das für die Abspaltung von Schutzgruppen ansonsten nicht gebräuchlich ist und das in überraschend glatter Reaktion zu sehr reinen Endprodukten führt.

Wenn Z in Formel IV ein Wasserstoffatom (=H) bedeutet, so werden (ausgehend von enantiomer reinen Verbindungen ZW) unter der Bedingung, daß R1 eine von $(CH_2)_n$-H verschiedene Bedeutung hat, optisch aktive, enantiomer reine 1,4-Dihydropyridine erhalten. Es muß besonders betont werden, daß das hier vorgestellte Verfahren erstmals die Möglichkeit eröffnet, enantiomer reine 1,4-Dihydropyridine, die in den Positionen 3 und 5 von primären Alkoholen abgeleitete unterschiedliche Estergruppen tragen, in guten Ausbeuten und hoher Reinheit zu erhalten. Das aus der DE-OS 2935451 bzw. aus dem Europäischen Patent 0026317 bekannte Umesterungsverfahren ist nur bei Vorliegen einer von einem sekundären Alkohol abgeleiteten Estergruppe R100C- (z.B. bei einem Isopropylester) erfolgreich anwendbar und durch Beispiele belegt. Durch das erfindungsgemäße Verfahren werden somit erstmals die folgenden optisch aktiven enantiomer reinen 1,4-Dihydropyridine in guten Ausbeuten und in besonders reiner Form zugänglich:

(+)-1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(2,3-dichlorphenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-ethyl-5-methylester oder
(-)-1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(2,3-dichlorphenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-ethyl-5-methylester,
(+)-1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-ethyl-5-methylester oder
(-)-1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-ethyl-5-methylester,
(+)-1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-[2,3-(methylendioxy)-phenyl]-pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-ethyl-5-methylester oder
(-)-1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-[2,3-(methylendioxy)-phenyl]-pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-ethyl-5-methylester.

Wesentlich besser und reiner als nach dem Stand der Technik bekannt werden aber beispielsweise auch folgende Verbindungen durch das erfindungsgemäße Verfahren zugänglich:
(+)-1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(4-benzofurazanyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-isopropyl-5-methylester oder
(-)-1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(4-benzofurazanyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-isopropyl-5-methylester,
(+)-1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-isopropyl-5-methylester oder
(-)-1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-isopropyl-5-methylester,
(+)-1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-isopropyl-5-methylester oder
(-)-1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-isopropyl-5-methylester.

Die weitere Umsetzung der Zwischenprodukte V mit Aminen der Formel VI erfolgt auf eine Weise, wie sie für die Umsetzung von Alkylhalogeniden mit sekundären Aminen dem Fachmann vertraut ist.

Die Umsetzung wird in geeigneten, vorzugsweise inerten organischen Lösungsmitteln in Gegenwart von Wasser oder ohne Wasser durchgeführt. Beispielsweise seien genannt Ether, wie Dioxan, Diethylether, Tetrahydrofuran, Glykolmonoethyl-

ether oder Glykoldimethylether; Ketone, wie Aceton oder Ethylmethylketon; aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Xylol oder Toluol; oder chlorierte Kohlenwasserstoffe, wie Methylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorethylen oder Dichlorethan.

Die Reaktionstemperaturen können - je nach Reaktivität der Edukte - in einem weiten Bereich variieren. Im allgemeinen wird die Umsetzung bei Temperaturen zwischen 20°C und 150°C, vorzugsweise zwischen 20°C und 100°C, insbesondere bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels durchgeführt.

Das Verfahren kann bei Normaldruck oder bei erhöhtem Druck durchgeführt werden, wobei das Arbeiten bei Normaldruck die Regel ist. Die Reaktion wird in Gegenwart einer Base (z.B. eines anorganischen Carbonates, wie Kaliumcarbonat) oder unter Einsetzung eines Überschusses an Amin VI durchgeführt.

Durch das erfindungsgemäße Verfahren (Umsetzung von ZW mit einem omega-Dihalogenalkan, Abspaltung der Schutzgruppe SG und anschließende Aminierung) werden erstmals optisch aktive, enantiomer reine 1,4-Dihydropyridine mit basischem Rest zugänglich, die bisher nicht oder nur in schlechten Ausbeuten oder in geringer Reinheit [1] erhältlich waren.

Als beispielhafte, durch das erfindungsgemäße Verfahren herstellbare Verbindungen seien besonders genannt:

(-)-1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-methyl-5-[3-(benzylmethylamino)-propyl]-ester,
(-)-1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-methyl-5-[2-(benzylmethylamino)-ethyl]-ester,
(-)-1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-methyl-5-[2-(4-morpholino)-ethyl]-ester,
(-)-1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-methyl-5-[2-(1-piperidino)-ethyl]-ester,
(-)-1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-methyl-5-[2-(1-pyrrolidino)-ethyl]-ester,
(-)-1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-methyl-5-[3-(4-morpholino)-propyl]-ester,

(-)-1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-methyl-5-[3-(1-piperidino)-propyl]-ester,
(-)-1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-methyl-5-[3-(1-pyrrolidino)-propyl]-ester,
(+)-1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-methyl-5-[3-(benzylmethylamino)-propyl]-ester,
(+)-1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-methyl-5-[2-(benzylmethylamino)-ethyl]-ester,
(+)-1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-methyl-5-[2-(4-morpholino)-ethyl]-ester,
(+)-1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-methyl-5-[2-(1-piperidino)-ethyl]-ester,
(+)-1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-methyl-5-[2-(1-pyrrolidino)-ethyl]-ester,
(+)-1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-methyl-5-[3-(4-morpholino)-propyl]-ester,
(+)-1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-methyl-5-[3-(1-piperidino)-propyl]-ester und
(+)-1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-methyl-5-[3-(1-pyrrolidino)-propyl]-ester.

Die folgenden Herstellungsbeispiele sollen die Erfindung näher erläutern, ohne sie einzuschränken. Schmp. bedeutet Schmelzpunkt, h steht für Stunden, Kp. steht für Siedepunkt, Zers. bedeutet Zersetzung.

## Beispiele

### Endprodukte

1. (-)-1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-ethyl-5-methylester

5,4 g (-)-1-Ethoxymethyl-1,4-dihydro-5-methoxycarbonyl-2,6-dimethyl-4-(3 -nitrophenyl)-pyridin-3-carbonsäure/Cinchonidinsalz werden in 60 ml Chloroform gelöst und die Lösung unter Eiskühlung mit 40 ml 0,2N Salzsäurelösung kräftig ausgerührt, wobei durch tropfenweise Zugabe von 2N Salzsäurelösung pH2 eingestellt wird. Nach Phasentrennung wird die organische Phase noch 3 - 4 mal mit Salzsäurelösung von pH2 gewaschen bis kein Cinchonidin mehr dünnschichtchromatografisch nachzuweisen ist. Nach Neutralwaschen der organischen Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Das zurückbleibende Öl wird in 50 ml Aceton gelöst, dann werden 2,4 g fein gepulvertes Kaliumcarbonat, 1 ml Ethyliodid und eine Spatelspitze [18]-Krone-6 zugegeben und das Gemisch 5-6 h bei 50 °C gerührt. Es wird vom Feststoff abgesaugt, das Filtrat eingeengt, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen, die Lösung mit Wasser gewaschen, dann über Natriumsulfat getrocknet und wieder eingeengt. Der ölige Rückstand wird unter Kühlung mit 25 ml konzentrierter Ameisensäure versetzt und das Gemisch dann so lange gerührt, bis eine klare Lösung entstanden ist (ca. 15 - 20 Minuten). Die Ameisensäure wird im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in Dichlormethan gelöst, die Lösung mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum wieder eingeengt. Der Rückstand wird schließlich aus Ethanol in der Kälte kristallisiert, dann abgesaugt, mit kaltem Ethanol gewaschen und getrocknet. Man erhält 2,2 g der Titelverbindung vom Schmp. 158 °C und $[\alpha]_D^{20} = -18{,}05^{\circ}$ (c = 0,41, Ethanol).

2. (-)-4-(2,3-Dichlorphenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-ethyl-5-methylester

2 g (÷)-4-(2,3-Dichlorphenyl)-1-ethoxymethyl-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-5-methoxycarbonyl-pyridin-3-carbonsäure werden in 30 ml Aceton gelöst und mit 1,4 g fein gepulvertem Kaliumcarbonat, 0,6 ml Ethyljodid und 50 mg [18]Krone-6 ver-

setzt. Das Gemisch wir 6 Stunden bei 50°C gerührt, dann wird vom Feststoff abgesaugt, das Filtrat eingeengt und der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen. Die Lösung wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und wieder eingeengt. Der ölige Rückstand wird unter Kühlung mit 20 ml konzentrierter Ameisensäure versetzt; das Gemisch wird anschließend so lange gerührt, bis eine klare Lösung entstanden ist (ca. 15 - 20 Minuten). Die Ameisensäure wird im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in Dichlormethan gelöst, die Lösung mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum wieder eingeengt. Der Rückstand wird über eine Kieselgelsäule mit Chloroform / Ethanol 95:5 als Eluens chromatographiert. Die chromatographisch reinen Fraktionen werden eingedampft und der Rückstand wird mit Diisopropylether angerieben. Es wird abgesaugt, mit kaltem Diisopropylether gewaschen und getrocknet. Man erhält 1,4 g der Titelverbindung vom Schmp. 144 -145°C und $[\alpha]_D^{22} = -7,2^{\circ}$ (c=1, Methanol).

Ausgangsverbindungen

A. (+)-1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-methyl-5-(3-brompropyl)-ester

36 g (-)-1-Ethoxymethyl-1,4-dihydro-5-methoxycarbonyl-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-3-carbonsäure/Cinchonidinsalz werden in 250 ml Chloroform gelöst, mit 260 ml 0,2 N Salzsäurelösung versetzt und kräftig gerührt. Durch Zugabe von 2N Salzsäurelösung wird pH 2 eingestellt, dann werden die Phasen getrennt. Die organische Phase wird insgesamt viermal mit Salzsäurelösung von pH 2 und dann mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der ölige Rückstand wird in 200 ml Aceton gelöst. Anschließend werden 16 g feingepulvertes Kaliumcarbonat, 80 ml 1,3-Dibrompropan und 0,5 g [18]-Krone-6 zugegeben. Das Gemisch wird 16 h kräftig bei Raumtemperatur gerührt, dann wird abgesaugt und der Filterkuchen mit Aceton gewaschen. Das Aceton wird am Rotationsverdampfer bei schwachem Vakuum abgezogen und das überschüssige 1,3-Dibrompropan bei 0,02 mbar abdestilliert. Der ölige Rückstand wird unter Eiskühlung mit 160 ml konzentrierter Ameisensäure übergossen; dann wird bei Raumtemperatur so lange gerührt, bis eine klare Lösung entstanden ist (ca. 15 Min.). Die Ameisensäure wird im Vakuum abdestilliert. Nach zweimaliger Zugabe und Abdestillieren von je 50 ml Toluol wird der Rückstand in Dichlormethan gelöst. Die Lösung wird mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung ausgerührt (pH 8,5). Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der ölige Rückstand wird dann aus Methanol in der Kälte kristallisiert. Man erhält 18,9 g der Titelverbindung vom Schmp.: 112-114 °C und $[\alpha]_D^{22}$ = +13,8 ° (c = 1, Methanol).

B. (-)-1-Ethoxymethyl-1,4-dihydro-5-methoxycarbonyl-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-3-carbonsäure/Cinchonidinsalz

229,7 g (±)-1-Ethoxymethyl-1,4-dihydro-5-methoxycarbonyl-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-3-carbonsäure und 173,2 g Cinchonidin werden in 2,4 l Ethanol in der Hitze gelöst. Bei langsamer Abkühlung kristallisiert die Titelverbindung aus und wird nach 2-tägigem Stehen bei Raumtemperatur abgesaugt und mit Ethanol gewaschen. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Ethanol erhält

man 148 g der Titelverbindung vom Schmp. 185-185,5°C und $[\alpha]_D^{22}$ = -63,4° (c = 1, Chloroform). Durch Aufarbeiten der Mutterlauge aus der 1. Kristallisation kann das entsprechende (+)-Enantiomere erhalten werden.

C. (±)-1-Ethoxymethyl-1,4-dihydro-5-methoxycarbonyl-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-3-carbonsäure

a) 195,5 g (±)-1-Ethoxymethyl-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-methyl-5-(2-bromethyl)-ester werden in 900 ml Dimethylformamid gelöst und mit 40,6 g gepulvertem Natriumcyanid und 0,5 g Tetrabutylammoniumcyanid versetzt. Das Gemisch wird 26 h bei Raumtemperatur gerührt, wobei nach ca. 4 h ein dicker Niederschlag ausfällt, dann werden 200 ml 2N Natriumhydroxid-Lösung zugetropft und 5 h bei Raumtemperatur weitergerührt. Das Gemisch wird in 4,5 l Wasser eingerührt und unter Kühlung und starkem Rühren mit 2N Salzsäurelösung bis pH 2,5 tropfenweise versetzt. Das dabei ausgefallene Produkt wird scharf abgesaugt, mit Wasser neutral gewaschen, über Nacht luftgetrocknet und dann in 400 ml Ethanol auf dem Dampfbad erhitzt (keine Lösung). Es wird 12 h bei Raumtemperatur stehengelassen, dann gekühlt, abgesaugt und getrocknet. Man erhält 142 g der Titelverbindung vom Schmp. 176 -176,5°C (Zers.).

b) 5 g (±)-1-Ethoxymethyl-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-methyl-5-(2-bromethyl)-ester werden in 35 ml Dimethylformamid gelöst, 3,55 g (20 mMol) 4-Toluolsulfinsäure-Natrium-Salz und 0,1 g Benzyltriethylammoniumchlorid zugesetzt und 20 h bei 20°C gerührt. Man gibt 11 ml 2N Natronlauge zu, rührt 5 h bei 20°C, weitere 3 h bei 80°C und gießt nach Abkühlung auf 120 ml Eiswasser. Nach Zugabe von Essigsäure bis pH 3,8 wird 3 h im Eisbad gerührt, vom ausgefallenen Feststoff filtriert, mit Wasser neutral gewaschen und getrocknet. Das Rohprodukt wird in 10 ml Ethanol ausgekocht, abgekühlt, filtriert und getrocknet. Man erhält 3,31 g der Titelverbindung vom Schmp. 176 - 176,5°C (Zers.).

D. (±)-1-Ethoxymethyl-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-methyl-5-(2-bromethyl)-ester

10,65 g einer 80 %igen Suspension von Natriumhydrid in Paraffinöl werden in 300 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran aufgeschlämmt. Bei -5 bis -7 °C wird unter Rühren eine Lösung von 120 g (±)-1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-methyl-5-(2-bromethyl)-ester und 28,4 g Chlormethylethylether in 300 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran langsam innerhalb von 4 h zugetropft. Nach einer weiteren Stunde Rühren bei 0 °C werden nacheinander 600 ml Toluol und 210 ml Wasser zugegeben. Die Phasen werden getrennt, die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Nacht getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird in 390 ml warmem Ethanol gelöst, dann wird unter Rühren abgekühlt. Dabei kristallisiert das Produkt aus. Es wird auf 0 °C gekühlt, abgesaugt, mit eiskaltem Ethanol gewaschen und getrocknet. Man erhält 98,5 g der Titelverbindung vom Schmp. 72,5 - 74 °C.

E. (±)-1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-methylester-5-(2-bromethyl)-ester

494 g 2-(3-Nitrobenzyliden)-acetessigsäure-(2-bromethyl)-ester und 173,5 g 3-Aminocrotonsäuremethylester werden unter Rühren und unter einer Stickstoffatmosphäre in 1750 ml Isopropanol bei 75-80 °C gelöst. Das Gemisch wird danach sehr langsam im Heizbad abgekühlt. Nach Animpfen mit der Titelverbindung wird 16 h bei Raumtemperatur gerührt, dann gekühlt, abgesaugt, mit eiskaltem Ether gewaschen und getrocknet. Man erhält 481 g der Titelverbindung vom Schmp. 139 - 141 °C.

F. 2-(3-Nitrobenzyliden)-acetessigsäure-(2-bromethyl)-ester

405 g Acetessigsäure-2-bromethylester werden in 1500 ml Isopropanol gelöst. Unter Rühren werden 293 g 3-Nitrobenzaldehyd, 4,6 g Essigsäure und 6,8 g Piperidin zugegeben. Das Gemisch wird bei 40 °C so lange gerührt bis eine klare Lösung entstanden ist. Man läßt langsam abkühlen, impft mit einigen Kristallen der Titelverbindung an und rührt bei Raumtemperatur 48 h lang, dann wird gekühlt, abgesaugt, mit kaltem Isopropanol gewaschen und im Vakuum bei 50 °C getrocknet. Man erhält 495 g der Titelverbindung vom Schmp. 94,5 - 95,5 °C.

G. Acetessigsäure-2-bromethylester

250 g 2-Bromethanol werden in 1,3 l Dichlormethan gelöst und mit 1,2 g 4-Dimethylaminopyridin versetzt. Unter kräftigem Rühren werden 400 ml einer 50%igen Diketenlösung in Aceton so zugetropft, daß das Lösungsmittel mäßig siedet. Nach dem Zutropfen wird noch 1 h bei Siedetemperatur gerührt und dann über Nacht stehengelassen. Nach Abdampfen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer im Vakuum wird der Rückstand destilliert. Man erhält 402 g der Titelverbindung mit Kp. 80 - 83 °C/0,04 mbar.

H. (+)-4-(2,3-Dichlorphenyl)-1-ethoxymethyl-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-5-methoxycarbonyl-pyridin-3-carbonsäure

9,5 g (±)-4-(2,3-Dichlorphenyl)-1-ethoxy-methyl-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-5-methoxycarbonyl-pyridin-3-carbonsäure und 6,75 g Cinchonidin werden in 50 ml Methanol in der Siedehitze gelöst; die heiße Lösung wird filtriert und dann abgekühlt. Nach Animpfen wird mehrere Tage bei 0 - 4 °C stehengelassen, dann wird abgesaugt, mit kaltem Methanol gewaschen und nochmals aus Methanol umkristallisiert. Man erhält 4,85 g des Cinchonidinsalzes der Titelverbindung vom Schmp. 176 - 178 °C. Das Salz wird in 60 ml Chloroform gelöst. Nach Zugabe von 30 ml Wasser wird unter kräftigem Rühren durch Zugabe von 2N Salzsäurelösung in der wäßrigen Phase ein pH von 2 eingestellt. Nach Phasentrennung wird die organische Phase noch 4 mal mit 0,01N Salzsäure und 1 mal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und dann im Vakuum eingedampft. Der zurückbleibende kristalline Rückstand wird im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 3,1 g der Titelverbindung vom Schmp. 129 - 131 °C und $[\alpha]_D^{22}$ = +63,2° (c=1, Chloroform).

I. (±)-4-(2,3-Dichlorphenyl)-1-ethoxymethyl-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-5-methoxycarbonyl-pyridin-3-carbonsäure

Analog Beispiel C werden aus 14,25 g 4-(2,3-Dichlorphenyl)-1-ethoxymethyl-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-(2-bromethyl)-5-methylester, 2,8 g gepulvertem Natriumcyanid und einer Spatelspitze Tetrabutylammoniumcyanid in 60 ml Dimethylformamid nach Zugabe von 30 ml 2N Natronlauge und identischer Aufarbeitung 9,5 g der Titelverbindung vom Schmp. 156 - 157 °C (aus Ethanol) erhalten.

J. (±)-4-(2,3-Dichlorphenyl)-1-ethoxymethyl-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-(2-bromethyl)-5-methylester

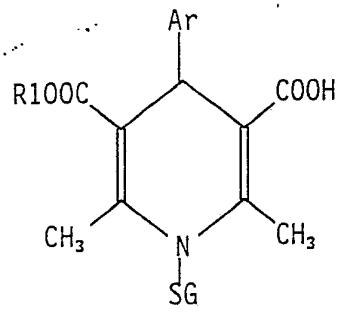
Analog Beispiel D werden aus 19,1 g (±)-4-(2,3-Dichlorphenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-(2-bromethyl)-5-methylester, 1,64 g Natriumhydrid (80 % in Paraffinöl), 4,75 g Chlormethyl-ethylether und 2 mal 50 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran 14,3 g der Titelverbindung vom Schmp. 104 - 106 °C (aus Methanol) erhalten.

K. (±)-4-(2,3-Dichlorphenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-(2-bromethyl)-5-methylester

50 g 2,3-Dichlorbenzaldehyd und 60 g Acetessigsäure-2-bromethylester werden in 400 ml Dichlormethan gelöst. Die Lösung wird mit 0,83 ml Eisessig, 1,4 ml Piperidin und 30 g wasserfreiem Natriumsulfat versetzt. Das Gemisch wird 4 Tage bei Raumtemperatur gerührt, wobei nach 2 Tagen nochmals 20 g wasserfreies Natriumsulfat zugesetzt werden. Nach dem Absaugen wird die Lösung mit Wasser, 0,1N Salzsäure, verdünnter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und wieder Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum wird der ölige Rückstand in 600 ml Tetrahydrofuran gelöst und die Lösung mit 33 g 3-Aminocrotonsäuremethylester versetzt. Das Gemisch wird 24 Stunden unter Stickstoff zum Sieden erhitzt, nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in Dichlormethan gelöst und die Lösung mit 0,01N Salzsäure und Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird wieder eingeengt. Der teilkristalline Rückstand wird mit 150 ml 2-Propanol versetzt, gekühlt und abgesaugt. Nach Umkristallisation aus 2-Propanol erhält man 79 g der Titelverbindung vom Schmp. 180 - 182 °C.

## Patentansprüche

1. Enantiomer reine oder als Racemat vorliegende Verbindungen der Formel ZW




(ZW)

worin

R1 Methyl, Ethyl, Isobutyl oder Isopropyl bedeutet,

Ar einen 2-Chlorphenyl-, 3-Chlorphenyl-, 2,3-Dichlorphenyl-, 2-Nitrophenyl, 3-Nitrophenyl-, Benzoxdiazolyl- (4-Benzofurazanyl-), 2-Trifluormethylphenyl-, 2,3-Methylendioxyphenyl- oder 2-Difluormethoxyphenylrest bedeutet und

SG eine Schutzgruppe darstellt,

und ihre Salze, wobei R1 nicht die Bedeutung Methyl hat wenn Ar einen 3-Nitrophenylrest und SG einen Ethoxymethylrest darstellt.

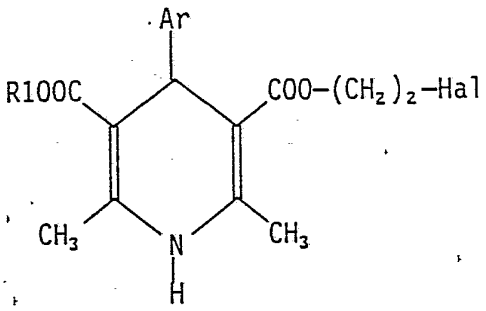
2. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel ZW nach Anspruch 1, worin

R1 Methyl, Ethyl, Isobutyl oder Isopropyl bedeutet,

Ar einen 2-Chlorphenyl-, 3-Chlorphenyl-, 2,3-Dichlorphenyl-, 2-Nitrophenyl, 3-Nitrophenyl-, Benzoxdiazolyl- (4-Benzofurazanyl-), 2-Trifluormethylphenyl-, 2,3-Methylendioxyphenyl- oder 2-Difluormethoxyphenylrest bedeutet und

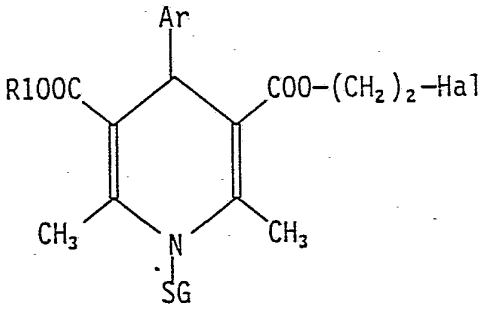
SG eine Schutzgruppe darstellt, und ihrer Salze,

dadurch gekennzeichnet, daß man in Haloethylester der Formel I



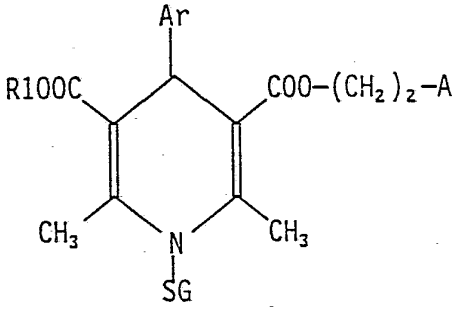
(I)

die Schutzgruppe SG einführt, in dem so erhaltenen, N-geschützten Haloethylester der Formel II



(II)

Hal gegen ein als Akzeptor (= A) fungierendes Nucleophil austauscht, aus dem erhaltenen Akzeptorethylester der Formel III



(III)

unter basischen Bedingungen den Akzeptorethylrest abspaltet und gewünschtenfalls das so erhaltene Racemat der Verbindung ZW in die Enantiomeren spaltet und/oder gewünschtenfalls anschließend in die Salze überführt.

3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß Hal ein Bromatom ist.

4. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Schutzgruppe SG eine Alkoxymethyl- oder Benzyloxymethylgruppe ist.

5. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Akzeptor eine Cyangruppe oder eine substituierte Sulfonylgruppe ist.

6. Verfahren zur weiteren Umsetzung der Verbindungen der Formel ZW nach Anspruch 1, worin

R1 Methyl, Ethyl, Isobutyl oder Isopropyl bedeutet,

Ar einen 2-Chlorphenyl-, 3-Chlorphenyl-, 2,3-Dichlorphenyl-, 2-Nitrophenyl, 3-Nitrophenyl-, Benzoxdiazolyl- (4-Benzofurazanyl-), 2-Trifluormethylphenyl-, 2,3-Methylendioxyphenyl- oder 2-Difluormethoxyphenylrest bedeutet und

SG eine Schutzgruppe darstellt,

dadurch gekennzeichnet, daß man enantiomer reine Verbindungen der Formel ZW mit Verbindungen der Formel IV

$$Y-(CH_2)_n-Z \qquad (IV)$$

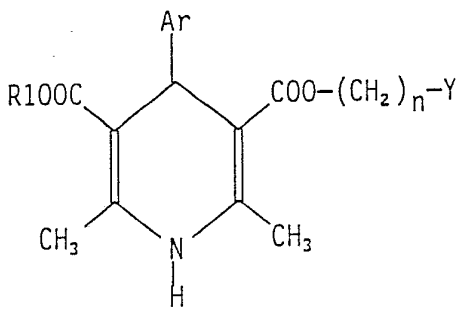
worin

Y ein Halogenatom darstellt,

n die Zahl 1, 2 oder 3 bedeutet und

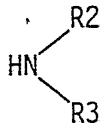
Z ein Wasserstoffatom (= H) oder außerdem (wenn n = 2 oder 3 ist) Y darstellt,

umsetzt und anschließend die Schutzgruppe SG unter sauren Bedingungen abspaltet, und gegebenenfalls danach (falls Z Y darstellt) den erhaltenen Halogenalkylester der Formel V




(V)

worin n 2 oder 3 bedeutet mit Aminen der Formel VI umsetzt



(VI)

worin

R2 Methyl und

R3 Benzyl bedeutet oder

R2 und R3 gemeinsam und mit dem Stickstoffatom, woran beide gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Ring bilden, der als weiteres Heteroatom Sauerstoff oder Schwefel enthalten kann.

7. Verfahren zur weiteren Umsetzung der Verbindungen der Formel ZW nach Anspruch 1, worin

R1 Methyl, Ethyl, Isobutyl oder Isopropyl bedeutet,

Ar einen 2-Chlorphenyl-, 3-Chlorphenyl-, 2,3-Dichlorphenyl-, 2-Nitrophenyl, 3-Nitrophenyl-, Benzoxdiazolyl- (4-Benzofurazanyl-), 2-Trifluormethylphenyl-, 2,3-Methylendioxyphenyl- oder 2-Difluormethoxyphenylrest bedeutet und

SG eine Schutzgruppe darstellt,

dadurch gekennzeichnet, daß man enantiomer reine Verbindungen der Formel ZW mit Verbindungen der Formel IV

$$Y-(CH_2)_n-Z \qquad (IV)$$

worin

Y ein Halogenatom darstellt,

n die Zahl 1, 2 oder 3 bedeutet und

Z ein Wasserstoffatom (= H) darstellt,

umsetzt und anschließend die Schutzgruppe SG unter sauren Bedingungen abspaltet.

8. Verfahren zur weiteren Umsetzung der Verbindungen der Formel ZW nach Anspruch 1, worin

R1 Methyl, Ethyl, Isobutyl oder Isopropyl bedeutet,

Ar einen 2-Chlorphenyl-, 3-Chlorphenyl-, 2,3-Dichlorphenyl-, 2-Nitrophenyl, 3-Nitrophenyl-, Benzoxdiazolyl- (4-Benzofurazanyl-), 2-Trifluormethylphenyl-, 2,3-Methylendioxyphenyl- oder 2-Difluormethoxyphenylrest bedeutet und

SG eine Schutzgruppe darstellt,

dadurch gekennzeichnet, daß man enantiomer reine Verbindungen der Formel ZW mit Verbindungen der Formel IV

$$Y-(CH_2)_n-Z \qquad (IV)$$

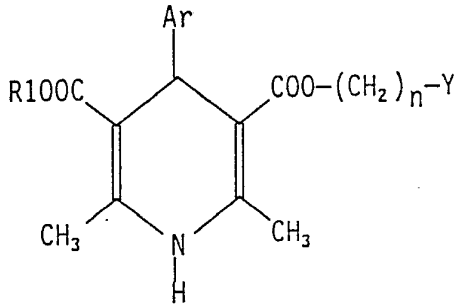
worin

Y ein Halogenatom darstellt,

n die Zahl 2 oder 3 bedeutet und

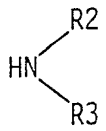
Z Y darstellt,

umsetzt, anschließend die Schutzgruppe SG unter sauren Bedingungen abspaltet, und danach den erhaltenen Halogenalkylester der Formel V




(V)

mit Aminen der Formel VI umsetzt




(VI)

worin

R2 Methyl und

R3 Benzyl bedeutet oder

R2 und R3 gemeinsam und mit dem Stickstoffatom, woran beide gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Ring bilden, der als weiteres Heteroatom Sauerstoff oder Schwefel enthalten kann.

9. Verfahren nach Anspruch 6 oder 7 oder 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Schutzgruppe SG mit wasserfreier Ameisensäure abgespalten wird.

10. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß nach diesem Verfahren eine Verbindung ausgewählt aus der Gruppe
(+)-1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(2,3-dichlorphenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-ethyl-5-methylester,
(-)-1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(2,3-dichlorphenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-ethyl-5-methylester,
(+)-1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-ethyl-5-methylester oder
(-)-1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-ethyl-5-methylester,
(+)-1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-[2,3-(methylendioxy)-phenyl]-pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-ethyl-5-methylester,
(-)-1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-[2,3-(methylendioxy)-phenyl]-pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-ethyl-5-methylester,
(+)-1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(4-benzofurazanyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-isopropyl-5-methylester,
(-)-1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(4-benzofurazanyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-isopropyl-5-methylester,
(+)-1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-isopropyl-5-methylester,
(-)-1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-isopropyl-5-methylester,
(-)-1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-isopropyl-5-methylester,
(+)-1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-methyl-5-[3-(benzylmethylamino)-propyl]-ester,
(+)-1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-methyl-5-[2-(benzylmethylamino)-ethyl]-ester,
(+)-1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-methyl-5-[2-(4-morpholino)-ethyl]-ester,
(+)-1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-methyl-5-[2-(1-piperidino)-ethyl]-ester,
(+)-1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-methyl-5-[2-(1-pyrrolidino)-ethyl]-ester,

(+)-1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-methyl-5-[3-(4-morpholino)-propyl]-ester,
(+)-1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-methyl-5-[3-(1-piperidino)-propyl]-ester,
(+)-1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-methyl-5-[3-(1-pyrrolidino)-propyl]-ester
(-)-1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-methyl-5-[3-(benzylmethylamino)-propyl]-ester,
(-)-1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-methyl-5-[2-(benzylmethylamino)-ethyl]-ester,
(-)-1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-methyl-5-[2-(4-morpholino)-ethyl]-ester,
(-)-1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-methyl-5-[2-(1-piperidino)-ethyl]-ester,
(-)-1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-3methyl-5-[2-(1-pyrrolidino)-ethyl]-ester,
(-)-1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-methyl-5-[3-(4-morpholino)-propyl]-ester,
(-)-1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-methyl-5-[3-(1-piperidino)-propyl]-ester und
(-)-1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-methyl-5-[3-(1-pyrrolidino)-propyl]-ester
hergestellt wird.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/EP 88/00238

## I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) [6]

According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC

Int. Cl.[4] C 07 D 211/90; C 07 D 413/04; C07 D 405/04

## II. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched [7]

| Classification System | Classification Symbols |
|---|---|
| Int. Cl.[4] | C 07 D 211/00; C 07 D 413/00; C 07 D 405/00 |

Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched [8]

## III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT [9]

| Category * | Citation of Document, [11] with indication, where appropriate, of the relevant passages [12] | Relevant to Claim No. [13] |
|---|---|---|
| Y | Chem. Pharm. Bull., vol. 28, No. 9, 1980 Tadao Shibanuma et al.: "Synthesis of optically active 2-(N-Benzyl-N-methylamino)-ethyl Methyl 2,6-Dimethyl-4-(m-nitrophenyl)-1, 4-dihydropyridine-3, 5-dicarboxylate (Nicardipine[1])", pages 2809-2812 see page 2809 (cited in the application) | 1-10 |
| Y | EP, A, 0026317 (BAYER) 8 April 1981 see pages 4-6 (cited in the application) | 2-10 |
| A | EP, A, 0011706 (BAYER) 11 June 1980 see pages 4-7 (cited in the application) | 2-10 |
| A | EP, A, 0166296 (BAYER) 2 January 1986 see pages 4-6 (cited in the application) | 2-10 |
| A | FR, A, 2528431 (SANDOZ S.A.) 16 December 1983 see claims (cited in the application) | 1-10 |

* Special categories of cited documents: [10]

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

## IV. CERTIFICATION

| Date of the Actual Completion of the International Search | Date of Mailing of this International Search Report |
|---|---|
| 21 July 1988 (21.07.88) | 23 August 1988 (23.08.88) |
| **International Searching Authority** | **Signature of Authorized Officer** |
| EUROPEAN PATENT OFFICE | |

# ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO. EP 8800238 SA 21608

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.
The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 12/08/88
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | | Publication date |
|---|---|---|---|---|
| EP-A- 0026317 | 08-04-81 | DE-A- | 2935451 | 19-03-81 |
| | | JP-A- | 56036455 | 09-04-81 |
| | | AU-A- | 6198280 | 25-03-82 |
| | | CA-A- | 1142937 | 15-03-83 |
| | | US-A- | 4510310 | 09-04-85 |
| | | AU-B- | 545023 | 27-06-85 |
| EP-A- 0011706 | 11-06-80 | DE-A- | 2847237 | 14-05-80 |
| | | JP-A- | 55064570 | 15-05-80 |
| | | US-A- | 4285955 | 25-08-81 |
| | | US-A- | 4483985 | 20-11-84 |
| | | DE-A- | 2921429 | 27-11-80 |
| EP-A- 0166296 | 02-01-86 | DE-A- | 3423105 | 02-01-86 |
| | | JP-A- | 61012663 | 21-01-86 |
| | | US-A- | 4703119 | 27-10-87 |
| FR-A- 2528431 | 16-12-83 | DE-A- | 3320616 | 15-12-83 |
| | | BE-A- | 897000 | 09-12-83 |
| | | SE-A- | 8303385 | 16-12-83 |
| | | WO-A- | 8400033 | 05-01-84 |
| | | GB-A,B | 2122192 | 11-01-84 |
| | | NL-A- | 8302067 | 02-01-84 |
| | | JP-A- | 59005183 | 12-01-84 |
| | | AU-A- | 1575383 | 22-12-83 |
| | | CA-A- | 1208639 | 29-07-86 |
| | | CH-B- | 660593 | 15-05-87 |
| | | AT-B- | 384219 | 12-10-87 |

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 88/00238

## I. KLASSIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben)[6]

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

Int Cl 4 C 07 D 211/90; C 07 D 413/04; C 07 D 405/04

## II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff[7]

| Klassifikationssystem | Klassifikationssymbole |
|---|---|
| Int Cl 4 | C 07 D 211/00; C 07 D 413/00; C 07 D 405/00 |

Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen[8]

## III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN[9]

| Art* | Kennzeichnung der Veröffentlichung[11], soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile[12] | Betr. Anspruch Nr.[13] |
|---|---|---|
| Y | Chem. Pharm. Bull., Band 28, Nr. 9, 1980 Tadao Shibanuma et al.: "Synthesis of optically active 2-(N-Benzyl-N-methylamino)-ethyl Methyl 2,6-Dimethyl-4-(m-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate (Nicardipine1)", Seiten 2809-2812 siehe Seite 2809 in der Anmeldung erwähnt -- | 1-10 |
| Y | EP, A, 0026317 (BAYER) 8. April 1981 siehe Seiten 4-6 in der Anmeldung erwähnt -- | 2-10 |
| A | EP, A, 0011706 (BAYER) 11. Juni 1980 siehe Seiten 4-7 in der Anmeldung erwähnt -- | 2-10 |
| | | ./. |

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen[10]:

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

## IV. BESCHEINIGUNG

| Datum des Abschlusses der internationalen Recherche | Absendedatum des internationalen Recherchenberichts |
|---|---|
| 21. Juli 1988 | 23 AUG 1988 |
| Internationale Recherchenbehörde | Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten |
| Europäisches Patentamt | P.C.G. VAN DER PUTTEN |

III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN (Fortsetzung von Blatt 2)

| Art * | Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|---|---|---|
| A | EP, A, 0166296 (BAYER) 2. Januar 1986<br>siehe Seiten 4-6<br>in der Anmeldung erwähnt<br>-- | 2-10 |
| A | FR, A, 2528431 (SANDOZ S.A.) 16. Dezember 1983<br>siehe Patentansprüche<br>in der Anmeldung erwähnt<br>------ | 1-10 |

# ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.

EP 8800238
SA 21608

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.
Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 12/08/88
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | | Datum der Veröffentlichung |
|---|---|---|---|---|
| EP-A- 0026317 | 08-04-81 | DE-A- | 2935451 | 19-03-81 |
| | | JP-A- | 56036455 | 09-04-81 |
| | | AU-A- | 6198280 | 25-03-82 |
| | | CA-A- | 1142937 | 15-03-83 |
| | | US-A- | 4510310 | 09-04-85 |
| | | AU-B- | 545023 | 27-06-85 |
| EP-A- 0011706 | 11-06-80 | DE-A- | 2847237 | 14-05-80 |
| | | JP-A- | 55064570 | 15-05-80 |
| | | US-A- | 4285955 | 25-08-81 |
| | | US-A- | 4483985 | 20-11-84 |
| | | DE-A- | 2921429 | 27-11-80 |
| EP-A- 0166296 | 02-01-86 | DE-A- | 3423105 | 02-01-86 |
| | | JP-A- | 61012663 | 21-01-86 |
| | | US-A- | 4703119 | 27-10-87 |
| FR-A- 2528431 | 16-12-83 | DE-A- | 3320616 | 15-12-83 |
| | | BE-A- | 897000 | 09-12-83 |
| | | SE-A- | 8303385 | 16-12-83 |
| | | WO-A- | 8400033 | 05-01-84 |
| | | GB-A,B | 2122192 | 11-01-84 |
| | | NL-A- | 8302067 | 02-01-84 |
| | | JP-A- | 59005183 | 12-01-84 |
| | | AU-A- | 1575383 | 22-12-83 |
| | | CA-A- | 1208639 | 29-07-86 |
| | | CH-B- | 660593 | 15-05-87 |
| | | AT-B- | 384219 | 12-10-87 |

EPO FORM P0473

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang: siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82