



NORGE

(19) [NO]

STYRET FOR DET
INDUSTRIELLE RETTSVERN

[B] (12) UTEGNISSKRIFT (11) Nr. 166643

(51) Int. Cl.⁸ C 07 D 401/12

(83)

(21) Patentsøknad nr. 854062
(22) Inngivelsesdag 14.10.85
(24) Løpelig 14.10.85
(62) Avdekket/utskilt fra søknad nr.

(71)(73) Søker/Patenthaver YAMANOUCI PHARMACEUTICAL CO. LTD.,
No 5-1, Nihonbashi-Honcho 2-chome,
Chuo-ku, Tokyo, JP
ELI LILLY AND COMPANY,
307 East McCarty Street,
Indianapolis, IN 46285, US

(86) Internasjonal søknad nr. -
(86) Internasjonal inngivelsesdag -
(85) Videreforingsdag -

(41) Alment tilgjengelig fra 25.07.86
(44) Utlegningsdag 13.09.91

(72) Oppfinner KAZUHIRO TAMAZAWA, Minamisaitama-gun,
Saitama, HIDEKI ARIMA, Higashikurume-
shi, Tokyo, MINORU OKADA, Shirogawa-
ku, Tokyo, YASUO ISOMURA, Arakawa-ku, Tokyo, JP
KLAUS K. SCHMIEGEL, Indianapolis, IN,
JAMES H. WIKEL, Greenwood, IN,
US

(74) Fullmektig Tandbergs Patentkontor A-S, Oslo.

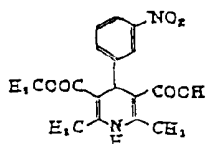
(30) Prioritet begjært 24.01.85, JP. nr. 12051/85.

(54) Oppfinnelsens benevnelse FREMGANGSMÅTE FOR FREMSTILLING AV DEN HØYREDREIENDE, OPTISKE
ISOMER AV DIASTEREOMER A AV YM-09730, MED KJEMISK NAVN (+)-
2,6-DIMETHYL-4-(N-NITROFENYL)-1,4-DIHYDROPIRIDIN-3,5-
DICARBOXYLSYRE-3-(1-BENZYLPIRROLIDIN-3-YL)-ESTER-5-METHYLESTER.

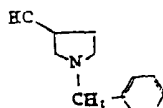
(57) Sammendrag

Fremgangsmåte for frem-
stilling av den høyredreie,
optiske isomer (I) av diastereo-
mer A av (+)-2,6-dimethyl-4-(m-
nitrofenyl)-1,4-dihydropyridin-
3,5-dicarboxylsyre-3-(1-benzyl-
pyrrolidin-3-yl)-ester-5-
methylester, hvis smeltepunkt
for hydrokloridet er 223-230°C
omfatter omsetning av en for-
bindelse av formel (II)

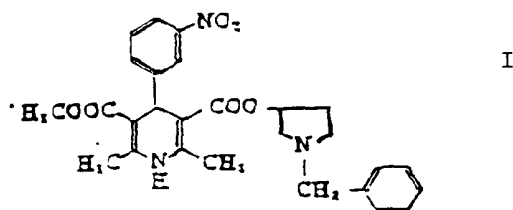
(56) Anførte publikasjoner Ingen.



med en forbindelse av formel
(III)



Foreliggende oppfinnelse angår en ny fremgangsmåte for fremstilling av den høyredreie, optiske isomer av diastereomer A av YM-09730, med kjemisk navn (+)-2,6-dimethyl-4-(m-nitrofenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarboxylsyre-3-(1-benzylsyrepyrrolidin-3-yl)-ester-5-methylester med strukturformel (I)



hvis smeltepunkt for hydrokloridet av angitte høyredreie, optiske isomer (I) er 223-230°C (spaltning) eller et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt derav.

Det er angitt at YM-09730 utviser en blodkardilaterende aktivitet og blodtrykksreduserende aktivitet med lang varighet (US patentskrift 4220649).

YM-09730 utviser to asymmetriske carbonatomer, og det er antatt at isomerene vil være til stede basert på disse asymmetriske carbonatomer ut fra et stereokjemisk synspunkt. Nærvær av isomerene er imidlertid ubekreftet, idet noen beskrivelse av disse isomerer i den ovenfor angitte publisering mangler.

Tidligere har enkelte av foreliggende oppfinnere separert diastereomer A av YM-09730 fra diastereomer B derav for første gang og funnet at isomer A utviser en mer glimrende særegen farmakologisk effekt sammenliknet med isomer B eller en blanding av begge isomerer (Norsk patent nr. 159594).

De har videre funnet at den høyredreie, optiske isomer, hvor smeltepunktet for hydrokloridet er 223-230°C (spaltning), av diastereomer A kan fremstilles ved en metode som omfatter omsetning av m-nitrobenzaldehyd, 1-benzyl-3-acetoacetoxyoppyrrolidin og methyl-3-aminocrotonat, hvorefter den således erholdte YM-09730 underkastes kolonnekromato-

- grafi under anvendelse av silicagel som bærer og ethyl-
acetat-eddiksyre som elueringsmiddel for å separere dia-
stereomer A, hvorefter en optisk oppløsning av diastereomer
A under anvendelse av L-(-)-eplesyre utføres, og at den
5 således erholdte isomer utviser en mer glimrende, særegen
farmakologisk effekt sammenliknet med den venstredreie-
nde, optiske isomer eller blandingen av disse isomerer (Norsk
patent nr. 159594).

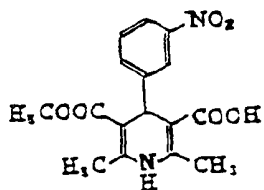
10 Som et resultat av undersøkelser med henblikk på en
fremgangsmåte for fremstilling av denne anvendbare høyre-
dreie, optiske isomer av diastereomer A av YM-09730, er
det ved foreliggende oppfinnelse funnet en ny fremgangsmåte
for fremstilling av den ønskede isomer, hvilket er gjenstand
for foreliggende oppfinnelse.

15 Her er diastereomer A (dl-blanding), hvis hydroklorid
utviser et smeltepunkt på 200-206°C (spaltning), klar skill-
bar fra diastereomer B, hvis hydroklorid utviser et smelte-
punkt på 180-185°C (spaltning).

20 Hydrokloridet av den høyredreie, optiske isomer av
diastereomer A utviser et smeltepunkt på 223-230°C (spalt-
ning) som ovenfor angitt. Foreliggende oppfinnelse til-
veiebringer en ny fremgangsmåte for fremstilling av den
høyredreie, optiske isomer av diastereomer A av YM-09730
25 definert ved angitte smeltepunkt for dens hydroklorid, eller
et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt derav. Det
farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalt som her tas i
betraktning, innbefatter et organisk syresalt slik som et L-
(-)-malat etc. og et uorganisk syresalt slik som hydro-
klorid.

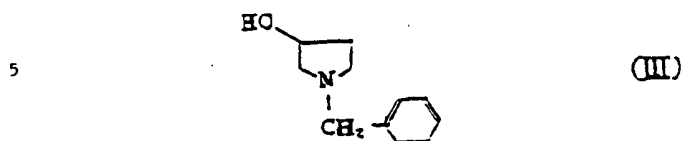
30 Fremgangsmåten for fremstilling av den høyredreie
optiske isomer (I) av diastereomer A ifølge oppfinnelsen er
kjennetegnet ved at en forbindelse av formel (II)

35



(II)

- omsettes med en forbindelse av formel (III)



og når forbindelse (II) og (III) begge er venstredreie
substanser, at angitte høyredreie, optiske isomer (I)
10 isoleres fra reaksjonsblandingen, eller når minst én av
forbindelsene (II) og (III) er et racemat, at angitte høyre-
dreie, optiske isomer (I) isoleres fra reaksjonsblan-
dingen ved kolonnekromatografi eller fraksjonert krystal-
lisasjon.

15 Denne reaksjon innbefatter dannelse av en carboxyl-
syreester, og generelt anvendelige metoder kan anvendes.
Ingen stereokjemisk inversjon finner sted ved denne reak-
sjonen. Eksempler på det reaktive derivat av forbindelse
(II) innbefatter et syrehalogenid slik som et syreklorid, et
20 syrebromid etc.; et syreanhydrid, blandet syreanhydrid, en
aktiv ester o.l. I det tilfelle at forbindelse (II) anven-
des i form av en fri carboxylsyre, utføres reaksjonen i
nærvær av et kondensasjonsmiddel slik som dicyclohexylcarbo-
diimid.

25 Reaksjonen utføres fordelaktig i et organisk løs-
ningsmiddel slik som metylenklorid, dimetylformamid etc.
under avkjøling eller ved romtemperatur.

Når begge utgangsmaterialene, forbindelser (II) og
(III) er venstredreie, optiske isomerer, omfatter reak-
30 sjonsproduktet hovedsakelig bare den høyredreie, optiske
isomer av diastereomer A, og isomeren kan isoleres fra reak-
sjonsblandingen på vanlig måte slik som ekstraksjon, konsen-
trasjon etc., eller ved kolonnekromatografi om nødvendig.
Når minst én av forbindelsene (II) og (III) er et racemat,
35 innbefatter den resulterende reaksjonsblanding den ønskede
høyredreie, optiske isomer av diastereomer A, så vel som
den venstredreie, optiske isomer derav, de venstre- eller

166643

4

høyredreiende isomerer av diastereomer B etc., og den ønskede isomer kan isoleres fra reaksjonsblandingen ved kolonnekromatografi eller fraksjonert krystallisering.

Eksempelvis kan den erholdte blanding av den høyredreiende, optiske isomer av diastereomer A og den venstredreiende, optiske isomer B av YM-09730 underkastes kolonnekromatografi under anvendelse av silicagel som en bærer og ethylacetat-eddiksyre som elueringsmiddel, hvorved den høyredreiende, optiske isomer av diastereomer A av YM-09730 separeres fra blandingen. Alternativt omsettes blandingen med L-(-)-eplesyre, og de således erholdte L-(-)-malater av den høyredreiende, optiske isomer av diastereomer A og den venstredreiende, optiske isomer av diastereomer B omkrystalliseres fraksjonsvis under dannelselse av L-(-)-malat av den høyredreiende, optiske isomer av diastereomer A.

Ved separering ved hjelp av kolonnekromatografi kan den høyredreiende, optiske isomer av diastereomer A erholdes fra det første eluat, og fra det siste eluat kan den venstredreiende, optiske isomer av diastereomer B erholdes. Det er ikke noen bestemte begrensninger når det gjelder silicagelen anvendt som bærer så lenge den generelt anvendes ved kolonnekromatografien. Et blandingsforhold mellom ethylacetat og eddiksyre som elueringsmiddel er heller ikke begrenset, men det foretrekkes generelt at ethylacetatet anvendes som hovedkomponent og at en liten mengde av eddiksyre blandes dertil. Det er fordelaktig at blandingsforholdet er ca. 1 til 10 v/v av eddiksyre til 30 til 50 v/v av ethylacetat. Når mengden av eddiksyre som skal tilblandes avtar, forlenges tiden for eluering av den ønskede komponent.

Hastigheten ved elueringen og temperaturen ved behandlingen kan egnet tilpasses.

På den annen side er metoden under anvendelse av L-(-)-eplesyre også anvendelig for separering av den høyredreiende, optiske isomer av diastereomer A via fraksjonert krystallisering, da L-(-)-malat av den høyredreiende, optiske isomer av diastereomer A er krystallinsk. Som løsningsmidler for den fraksjonerte omkrystallisering kan an-

- vendes methanol, ethanol, aceton, acetonitril etc.

Det således erholdte L-(-)-malat av den høyredreiende, optiske isomer av diastereomer A kan tilveiebringes som et legemiddel som sådant, men acetatet av denne isomer
5 og liknende kan eventuelt behandles med en base under dannelse av en fri form, som deretter behandles med en egnet syre under dannelse av egnede andre salter.

Den høyredreiende, optiske isomer av diastereomer A av YM-09730 og farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter
10 derav utviser en aktivitet som er tilnærmet 40 ganger større enn aktiviteten av den venstredreiende, optiske isomer (l-form) og en aktivitet som er tilnærmet 2,5 ganger større enn aktiviteten av en ekvivalent blanding av begge isomerer (dl-form) når det gjelder økning av koronar blodstrømning via
15 direkte administrering til koronararteriene, og har i tillegg høy affinitet overfor koronararterien.

Ifølge fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen kan den høyredreiende, optiske isomer av diastereomer A av YM-09730, selektivt fremstilles i et godt utbytte og er av meget stor
20 verdi ut fra et industrielt synspunkt. Norsk patent nr. 159594 tilveiebringer forbindelsen av formel I, dvs. den høyredreiende optiske isomer av diastereoisomer A av YM-09730, med vesentlig lavere utbytte. Ifølge eksempel 11 tilveiebringes forbindelsen av formel I med kun 8 % utbytte ved
25 anvendelse av to oppløsningstrinn fra YM-09730 (en blanding av diastereoisomerer A og B), og eksempel 14 tilveiebringer forbindelsen av formel I med 30 % utbytte ved anvendelse av et syntetisk trinn pluss et oppløsningstrinn.

Ifølge norsk patent nr. 159594 fremstilles således den
30 høyredreiende optiske isomer av diastereoisomer A, ved først å fremstille en blanding av diastereoisomer A og B (YM-09730) ved omsetning av m-nitrobenzaldehyd med (S)-3-acetoacetoxy-l-benzylpyrrolidin og 3-aminocrotonsyre-methylester, etterfulgt av adskillelsestrinn for å isolere det ønskede produkt.

35 Fremgangsmåte ifølge den foreliggende oppfinnelse tilveiebringer forbindelsen av formel I med overraskende høyt utbytte, eksempelvis 66 % ifølge eksempel 2, videre kan den ønskede forbindelse av formel I lett isoleres i ren tilstand.

Ifølge foreliggende oppfinnelse fremstilles således den høyredreie optiske isomer av diastereoisomer A ved omsetning av en venstredreie, optisk isomer eller et racemat av 5-metho-xycarbonyl-2,6-dimethyl-4-(m-nitrofenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarboxylsyre (formel II) med en venstredreie, optisk isomer eller et racemat av 1-benzyl-3-hydroxypyrrolidin (formel III).

Når begge utgangsmaterialer (II og III) er venstredreie, optiske isomerer, omfatter reaksjonsproduktet vesentlig den ønskede forbindelse av formel I som lett kan isoleres i ren tilstand.

Det fremgår således at fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse adskiller seg vesentlig fra den beskrevne fremgangsmåte i norsk patent nr. 159594, og gir også vesentlig høyre utbytte av det ønskede produkt.

Oppfinnelsen illustreres ytterligere ved de etterfølgende eksempler. Utgangsforbindelsene (II) og (III) anvendt ifølge oppfinnelsen er kjente forbindelser, men kan fremstilles ved en ny fremgangsmåte som er illustrert i referanseeksempelene.

Referanseeksempel 1

(1) En løsning av 6,04 g m-nitrobenzaldehyd, 6,32 g tert.-butylacetoacetat, 0,17 g piperidin og 0,6 ml eddiksyre i 20 ml benzen ble oppvarmet til tilbakeløpskokning i seks timer under anvendelse av en apparatur for azeotrop dehydratisering. Etter avkjøling av systemet ble 10 ml vann tilsatt, og benzenlaget ble fraksjonert. Etter vasking av benzenlaget suksessivt med en mett vandig løsning av natriumhydrogencarbonat og en mett vandig løsning av natriumklorid ble benzenlaget tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Etter at løsningsmiddelet var fjernet ved destillasjon under redusert trykk, ble det resulterende residuum underkastet silicagel kolonnekromatografi. Krys-

tallene beholdt fra en del eluert med n-hexan:ethylacetat (5:1-volumforhold) ble vasket med n-hexan under dannelse av 5,82 g av en blanding av geometriske isomerer av tert.-butyl-m-nitrobenzyliden)-acetoacetat som fargeløse krystaller.

Smeltepunkt: 33-36°C.

(2) En blanding av 3,56 g t-butyl-2-m-nitrobenzyliden)-acetoacetat erholdt i (1) og 1,41 g methyl-3-aminocrotonat i 7 ml tert.-butanol ble oppvarmet under tilbake-
løpskokning i 20 timer. Løsningsmiddelet ble fjernet ved
destillasjon under redusert trykk. Det således erholdte
oljeaktige residuum ble behandlet med n-hexan under dannelsen
av 4,6 g av den ønskede 2,6-dimethyl-4-(m-nitrofenyl)-1,4-
dihydropyridin-3,5-dicarboxylsyre-3-tert.-butylester-5-
methylester.

Smeltepunkt: 120-122°C.

(3) Til 5 ml av en 25%-ig løsning av hydrogenbromid i eddiksyre, avkjølt med isvann, ble dråpevis tilsatt en
løsning av 2,5 g 2,6-dimethyl-4-(m-nitrofenyl)-1,4-dihydro-
pyridin-3,5-dicarboxylsyre-3-tert.-butylester-5-methylester
erholdt i (2) i 5 ml toluen. Etter omrøring av blandingen i
5 min. under isavkjøling ble blandingen helt over i 50 ml
isvann. Etter at blandingen ble gjort alkalisk med 10%
vandig løsning av natriumhydroxyd, ble blandingen ekstrahert
med toluen. Det vandige lag ble surgjort med konsentrert
saltsyre, og de utfelte krystaller ble oppsamlet ved fil-
trering. Krystallene ble vasket med ether under dannelsen av
1,24 g av det ønskede 5-methoxycarbonyl-2,6-dimethyl-4-(m-
nitrofenyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxylsyre (racemat).

Smeltepunkt: 203-204°C (spaltning).

Referanseeksempel 2

En løsning av 7,55 g m-nitrobenzaldehyd, 5,75 g
methyl-3-aminocrotonat og 7,90 g tert.-butylacetoacetat i 25
ml tert.-butanol ble oppvarmet til tilbakeløpskokning i 22
timer. Etter at løsningsmiddelet var fjernet ved destilla-
sjon under redusert trykk, ble det resulterende residuum
oppløst i 150 ml toluen. Etter vasking av løsningen suksess-
sivt med 10% saltsyre, en mettet vandig løsning av natrium-
hydrogencarbonat og en mettet vandig løsning av natrium-
klorid, ble løsningen tørket over vannfritt magnesiumsulfat.
Løsningsmiddelet ble fjernet ved destillasjon under redusert
trykk, under dannelsen av 19,62 g av en oljeaktig substans.

166643

8

- Den oljeaktige substans ble oppløst i 20 ml toluen, og løsningen ble dråpevis tilsatt til 20 ml av en 25% hydrogenbromidløsning i eddiksyre under isavkjøling. Etter omrøring av blandingen i 5 min. ved samme temperatur ble blandingen
5 helt over i 200 ml isvann. Etter tilsetning av 250 ml av en 10% natriumhydroxydløsning til blandingen for å gjøre den alkalisk, ble blandingen vasket med 100 ml toluen. Det vandige lag ble surgjort med konsentrert saltsyre, og de utfelte krystaller ble tatt opp ved filtrering under
10 dannelse av 4,51 g av den ønskede 5-methoxycarbonyl-2,6-dimethyl-4-(m-nitrofenyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxylsyre (racemat).

Hver optiske isomer av angitt racemat kan erholdes i henhold til fremgangsmåten ifølge T. Shibamura et al, Chem
15 Pharm Bull, 28, 2809 (1980).

Referanseeksempel 3

- (1) I 66 ml aceton ble oppløst 17,7 g dl-1-benzyl-3-hydroxypyrrolidin og 15,2 g D-(-)-mandelsyre under oppvarming. Løsningen fikk stå ved 4°C over natten, og 8,5 g av de utfelte krystaller ble omkrystallisert fra 26 ml aceton, under dannelse av 5,1 g (D)-(-)-mandelatet av (S)-(-)-1-benzyl-3-hydroxypyrrolidin. Spesifikk rotasjon $[\alpha]_D^{20}$
+45,5° (C = 1, methanol). Omkrystalliseringen ble gjentatt,
25 men ingen forandring ble observert når det gjelder den spesifikke rotasjon.

Smeltepunkt: 101-102°C.

- Kjernemagnetisk resonansspekter av N-CH₂-Ph ble observert ved 4,03 ppm (singlett, 2H) men en kvartett (J =
30 12,5 Hz) av AB-type av (R)-(-)-form ved 4,01 ppm ble ikke observert.

- (2) I 50 ml kloroform ble oppløst 22 g (D)-(-)-mandelat av (S)-(-)-1-benzyl-3-hydroxypyrrolidin. Kloroformlaget ble vasket med en løsning av 14,4 g vannfritt
35 natriumcarbonat i 90 ml vann og ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Etter at kloroformet var fjernet ved destillasjon, ble residuet destillert under redusert trykk, under dannelse av 11,5 g S-(-)-1-benzyl-3-hydroxypyrrolidin. Koepunkt 109°C/0,65 mm Hg. $[\alpha]_D^{20}$ +3,77° (C = 5, methanol).

Referanseeksempel 4

75 g (S)-(-)-eplesyre ble omsatt med 75 ml benzylamin ved 170°C i tre timer, under dannelselse av 52,7 g S-(-)-1-benzyl-3-hydroxyravsyreimid (smeltepunkt 99-101°C; spesifikk rotasjon $[\alpha]_D^{20} +51,1^\circ$ (C = 1, methanol)). I 340 ml absolutt tetrahydrofuran ble suspendert 9,73 g lithiumaluminiumhydrid, hvorpå en løsning av 20,5 g av imidet i 200 ml absolutt tetrahydrofuran ble dråpevis tilsatt under isavkjøling. Etter oppvarming under tilbakeløpskjøling i tre timer ble blandingen avkjølt, og 100 g natriumsulfatdecahydrat ble tilsatt. Blandingen ble omrørt over natten under isavkjøling. Det uløselige materiale ble fjernet ved filtrering, og løsningsmiddelet ble fjernet ved destillasjon under redusert trykk. Residuet ble destillert under redusert trykk, under dannelselse av 13,8 g (S)-(-)-1-benzyl-3-hydroxypyrrolidin med kokepunkt på 109-115°C/0,8 mm Hg og en spesifikk rotasjon på $[\alpha]_D^{20} +3,0^\circ$. Den således erholdte (S)-(-)-form inneholdt 10% av R-(+)-formen, basert på kjernemagnetisk resonansspekter av hydrogenet i 3-stilling under anvendelse av et skiftreagens (Eu-TFMC (III)). (S)-(-)-formen ble omdannet til D-(-)-mandelat som beskrevet i referanseeksempel 3, som ble omkrystallisert fra et tredobbelt volum av ethanol, deretter fra et seksoobbelt volum av ethanol-toluen (1:5). Det således erholdte mandelat ($[\alpha]_D^{20} +45,2^\circ$) ble behandlet som ovenfor angitt under dannelselse av 8,6 g (S)-(-)-1-benzyl-3-hydroxypyrrolidin (kokepunkt 115-120°C/1,2-1,5 mm Hg, $[\alpha]_D^{20} +3,77^\circ$ (C = 5, methanol)).

Referanseeksempel 5

Til 50 ml borabicyclo-3,3,1-nonan (0,5 M tetrahydrofuranløsning) ble tilsatt 3,4 g 2-(+)-pinen, og blandingen ble omrørt i fem timer ved 60°C. Blandingen ble avkjølt til romtemperatur, og 1,75 g 1-benzyl-3-pyrrolidin ble tilsatt. Etter omrøring av blandingen ved romtemperatur i fire dager ble 1,3 ml acetoaldehyd tilsatt ved 0°C. Løsningsmiddelet ble fjernet ved destillasjon under redusert trykk, og 20 ml ether ble tilsatt til residuet. Blandingen ble avkjølt til 0°C, og 1,5 ml 2-aminoethanol ble tilsatt dertil. Blan-

166643

10

. dingen ble omrørt. Det dannede bunnfall ble fjernet ved destillasjon. Etherløsningen ble ekstrahert med 1N salt-
syre. Saltsyrelaget ble gjort alkalisk med natriumcarbonat og ble ekstrahert med diklormethan. Ekstraktet ble tørket
5 over vannfritt magnesiumsulfat og ble konsentrert under dannelse av 1,1 g urent produkt. Det urene produkt ble destillert under redusert trykk under dannelse av 0,6 g rent produkt. Kokepunkt 106°C/0,9 mm Hg. Det således erholdte
10 (S)-(-)-1-benzyl-3-hydroxypyrrolidin var 30% enantioover-skudd (e.e.) basert på det kjernemagnetiske resonansspekter av hydrogenet ved 3-stilling etter tilsetning av et skift-reagens (Eu-TFMC (III)).

Eksempel 1

15 I 3 ml diklormethan ble oppløst 332 mg 5-methoxy-carbonyl-2,6-dimethyl-4-(m-nitrofenyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxylsyre, og 250 mg fosforpentaklorid ble tilsatt til løsningen under omrøring og under isavkjøling. Blandingen ble omrørt i ytterligere en time ved samme temperatur.
20 Reaksjonsblandingen ble avkjølt til +30°C, og 177 mg (S)-1-benzyl-3-hydroxypyrrolidin ble tilsatt. Etter omrøring ved +30°C i to timer ble reaksjonsblandingen vasket med vann og deretter med en mettet vandig løsning av natriumhydrogen-carbonat. Løsningsmiddelet ble fjernet ved destillasjon
25 under dannelse av en oljeaktig substans. Den oljeaktige substans ble underkastet silicagel kolonnekromatografi og ble eluert med ethylacetat-eddiksyre (5:1 v/v) under dannelse av den høyredreie, optiske isomer (I) av diastereomer A av YM-09730, som utviste en retensjonstid på
30 28 min. ved et væskechromatografisk system med høy hastighet [kolonne: Nucleosil® 5 C₁₈ 4,6 mm ø x 300 mm, kolonnetemperatur: 30°C, mobil fase: 0,05 mol dihydrogenkaliumfosfat (pH 3)-acetonitril (80:20 v/v) innbefattende tetra-n-pentyl-ammoniumbromid, strømningshastighet: 0,9 ml/min., UV-detektor (λ 254 nm)]. I kloroform ble den således erholdte
35 isomer behandlet med en mettet vandig løsning av hydrogen-natriumcarbonat og deretter med fortynnet saltsyre, under dannelse av 161 mg av hydroklorid av den høyredreie, optiske isomer av diastereomer A av YM-09730.

Smeltepunkt: 228-230°C (spaltning).

Spesifikk rotasjon: $[\alpha]_D^{20} +116,3^\circ$ (c = 0,5, methanol).

5 Eksempel 2

I 3 ml diklormethan ble oppløst 332 mg (-)-5-methoxycarbonyl-2,6-dimethyl-4-(m-nitrofenyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxylsyre, og 250 mg fosforpentaklorid ble tilsatt til løsningen under omrøring og under isavkjøling. Blandingen ble ytterligere omrørt i en time ved samme temperatur. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til +30°C, og 177 mg (S)-1-benzyl-3-hydroxypyrrolidin ble tilsatt. Etter omrøring ved +30°C i to timer ble reaksjonsblandingen fortynnet med 5 ml diklormethan og ble vasket suksessivt med vann og en mettet vandig løsning av natriumhydrogencarbonat to ganger, hver gang med 5 ml. Løsningsmiddelet ble fjernet ved destillasjon under redusert trykk, under dannelsen av en oljeaktig substans. Den oljeaktige substans ble underkastet silicagel kolonnekromatografi (15 g) og ble eluert med toluen-eddiksyre (4:1 v/v). Fraksjonen inneholdende den ønskede isomer ble konsentrert under redusert trykk, og det resulterende residuum ble oppløst i 5 ml kloroform. Etter tilsetning av 1 ml av en løsning av 0,8 N saltsyre i ethanol ble løsningen igjen konsentrert under redusert trykk. Residuet ble oppløst i 2 ml methanol, og løsningen fikk stå over natten under isavkjøling. De utfelte krystaller ble oppsamlet ved filtrering og tørket under dannelsen av 350 mg av hydrokloridet av den høyredreide, optiske isomer av diastereomer A av YM-09730.

30 Smeltepunkt: 226-228°C (spaltning).

Spesifikk rotasjon: $[\alpha]_D^{20} +116,4^\circ$ (c = 1, methanol).

NMR (i CD₃OD, TMS indre standard, δppm):

1,80-2,70 (2H, bred m, C₄'-H₂)
2,32, 2,34 (6H, s, C₂,₆-CH₃)
35 3,0-4,0 (4H, m, C₂,₅'-H₂)
3,64 (3H, s, -COOCH₃)
4,42 (2H, s, -CH₂φ)
5,08 (1H, s, C₄-H)

166643

12

5,30 (1H, m, C₃-H)

7,30-8,20 (9H, m, benzenring-H).

Eksempel 3

5 I 6 ml diklormethan og N,N-dimethylformamid (4:1 v/v) ble suspendert 840 mg (-)-5-methoxycarbonyl-2,6-dimethyl-4-(m-nitrofenyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxylsyre, og 0,2 ml thionylklorid ble tilsatt til løsningen under isavkjøling. Blandingen ble omrørt i en time ved samme temperatur. Til
10 reaksjonsblandingen ble dråpevis tilsatt 450 mg (S)-1-benzyl-3-hydroxypyrrolidin i 3 ml diklormethan under isavkjøling, den resulterende blanding ble ytterligere omrørt i 15 timer under isavkjøling, hvorpå reaksjonsblandingen ble fortynnet med 10 ml diklormethan. Etter vasking av den
15 erholdte løsning suksessivt med 10 ml vann og 10 ml av en mett vandig løsning av natriumhydrogencarbonat ble løsningen tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Løsningsmidlet ble fjernet ved destillasjon under redusert trykk, under dannelse av en oljeaktig substans. Den oljeaktige
20 substans ble underkastet silicagel (40 g) kolonnekromatografi og ble eluert med toluen-eddiksyre (4:1 v/v, etterfulgt av 1:1 v/v). Fraksjonen inneholdende den ønskede isomer ble konsentrert under redusert trykk, under dannelse av 990 mg av en konsentrert oljeaktig substans, som ble
25 oppløst i 10 ml kloroform. Etter tilsetning av 2,6 ml av en løsning av 0,8 N hydrogenklorid i ethanol ble løsningen igjen konsentrert under redusert trykk. Det erholdte residuum ble oppløst i 5 ml methanol, og løsningen fikk stå over natten under isavkjøling. De utfelte krystaller ble
30 tatt opp ved filtrering og tørket under dannelse av 850 mg av hydrokloridet av den høyredreide, optiske isomer av diastereomer A av YM-09730.

Smeltepunkt: 226-228°C (spaltning).

Spesifikk rotasjon: $[\alpha]_D^{20} +116,4^\circ$ (c = 1, methanol).

35 NMR-spekteret var i overensstemmelse med spekteret for produktet fremstilt i eksempel 2.

Eksempel 4

(1) 990 mg av den konsentrerte, oljeaktige substans erholdt i eksempel 3, ble oppløst i 10 ml ethanol, løsningen ble igjen konsentrert under redusert trykk. Det resulterende residuum ble oppløst i 5 ml ethanol, og løsningen fikk stå over natten under isavkjøling. De utfelte krystaller ble oppsamlet ved filtrering og tørket under dannelse av 730 mg av den frie base av den høyredreie, optiske isomer av diastereomer A av YM-09730.

Smeltepunkt: 137-139°C.

Spesifikk rotasjon: $[\alpha]_D^{20} +64,8^\circ$ (c = 1, methanol).

NMR (i CDCl_3 , TMS indre standard, δ ppm):

1,4-3,0 (6H, m, $\text{C}_{2',4',5'}\text{-H}_2$)

2,34, 2,36 (6H, s, $\text{C}_{2,6}\text{-CH}_3$)

3,65 (5H, s, -COOCH_3 og $\text{-CH}_2\phi$)

5,10 (1H, s, $\text{C}_4\text{-H}$)

5,12 (1H, m, $\text{C}_3\text{-H}$)

5,78 (1H, bred s, NH)

7,16-8,24 (9H, m, benzenring-H).

(2) 700 mg av den frie base som ovenfor erholdt, ble oppløst i 10 ml kloroform og 1,8 ml av en løsning av 0,8 N hydrogenklorid i ethanol, og løsningen ble konsentrert under redusert trykk. Det erholdte residuum ble oppløst i 3,5 ml methanol, og løsningen fikk stå over natten under isavkjøling. De utfelte krystaller ble oppsamlet ved filtrering og ble tørket under dannelse av 630 mg av hydrokloridet av den høyredreie, optiske isomer av diastereomer A av YM-09730.

Smeltepunkt: 228-230°C (spaltning).

Spesifikk rotasjon: $[\alpha]_D^{20} +116,7^\circ$ (c = 1, methanol).

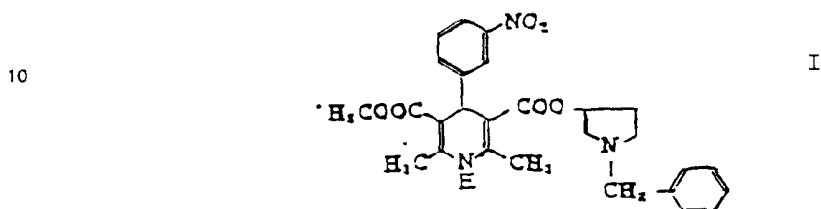
NMR-spekteret var i overensstemmelse med spekteret for produktet fremstilt i eksempel 2.

166643

14

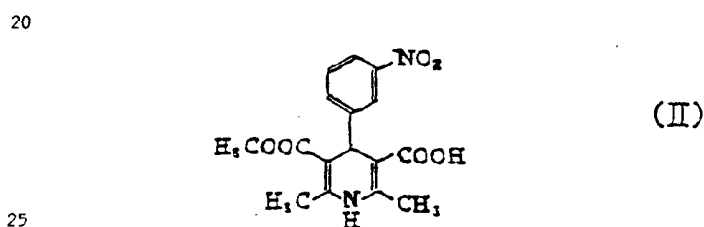
P a t e n t k r a v

Fremgangsmåte for fremstilling av den høyredreie,
6 optiske isomer (I) av diastereomer A av ($\pm$)-2,6-dimethyl-4-(*m*-nitrofenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarboxylsyre-3-(1-benzylpyrrolidin-3-yl)-ester-5-methylester med strukturformel (I)

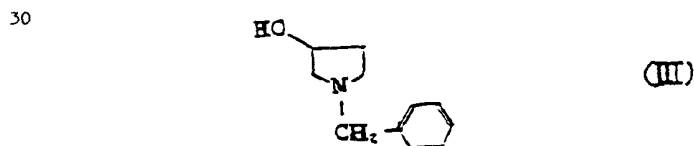


15 hvis smeltepunkt for hydrokloridet av angitte høyredreie,
optiske isomer (I) er 223-230°C (spaltning) eller et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt derav,

k a r a k t e r i s e r t v e d a t e n f o r b i n d e l s e a v
formel (II)



omsettes med en forbindelse av formel (III)



og når forbindelse (II) og (III) begge er venstredreie
substanser, at angitte høyredreie, optiske isomer (I)
isoleres fra reaksjonsblandingen, eller når minst én av
5 forbindelsene (II) og (III) er et racemat, at angitte høyre-
dreie, optiske isomer (I) isoleres fra reaksjonsblan-
dingen ved kolonnekromatografi eller fraksjonert krystal-
lisasjon.

10

15

20

25

30

35