

(12)

# PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 2676/86

(51) Int.Cl.<sup>5</sup> : C07D 401/12

(22) Anmeldetag: 8.10.1986

(42) Beginn der Patentdauer: 15. 9.1992

(45) Ausgabetag: 26. 4.1993

(30) Priorität:

19.10.1985 JP 234268 beansprucht.

(56) Entgegenhaltungen:

DE-OS2904552

(73) Patentinhaber:

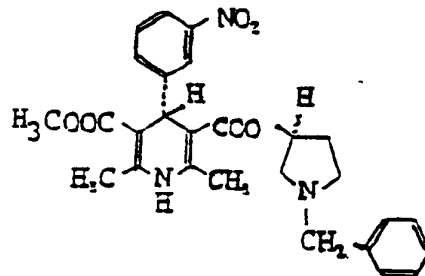
YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO. LTD.  
TOKIO (JP).

(72) Erfinder:

HIDEKI ARIMA  
TOKYO (JP).  
KAZUHARU TAMAZAWA  
SAITAMA (JP).

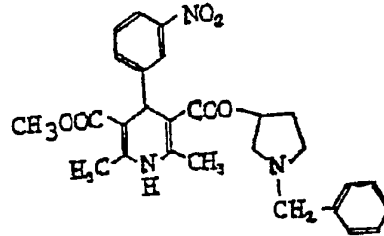
(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON DIHYDROPYRIDINVERBINDUNGEN ODER IHREN SALZEN

(57) Beschrieben wird ein Verfahren zur Herstellung des neuen (4S)-2,6-Dimethyl-4-(m-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäure-(3S)-3-(1-benzyl-3-pyrrolidinyl)-ester-5-methylester der Formel (III) und der pharmazeutisch annehmbaren Salze desselben.



Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von neuen, optisch aktiven Dihydropyridinverbindungen oder deren Salzen, die nützliche Wirkstoffe für Arzneimittel sind.

Es ist bekannt, daß 2.6-Dimethyl-4-(m-nitrophenyl)-1.4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäure-3-(1-benzylpyrrolidin-3-yl)-ester-5-methylester, welche die unten wiedergegebene Strukturformel besitzen, eine vasodilatierende und hypotensive Wirkung besitzen, wobei diese Wirkung lang anhaltend ist (US-PS 4 220 649 und GB-PS 2 014 134).

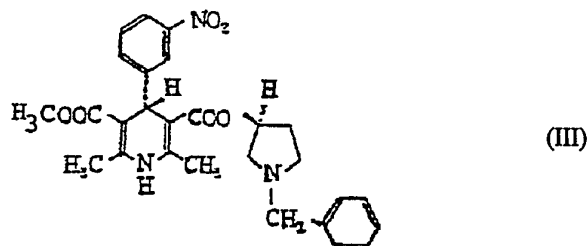


Diese Verbindung besitzt zwei asymmetrische Kohlenstoffatome. Aus Gründen der Stereochemie wird angenommen, daß aufgrund dieser asymmetrischen Kohlenstoffatome Isomere vorliegen sollten. Jedoch gibt es in den oben genannten Patentschriften keine Hinweise auf diese Isomere und die Existenz der Isomere ist bis jetzt nicht bestätigt worden.

Es wurden nun das Diastereomere A und das Diastereomere B dieser Verbindung voneinander getrennt und es wurde gefunden, daß das Diastereomere A spezifische pharmakologische Wirkungen besitzt, die jenen des Diastereomeren B und einer Mischung dieser beiden Diastereomeren überlegen ist (europäische Patentanmeldung EP-A 0 160 451). Insbesondere besitzt die erfindungsgemäß erhältliche Verbindung der Formel (III) eine gegenüber der aus der GB-PS 2 024 134 bekannten Verbindung erhöhte vasodilatierende und hypotensive Wirkung.

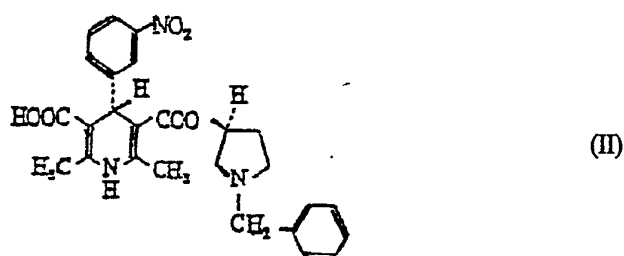
Es wurde auch festgestellt, daß das rechtsdrehende optische Isomere des Diastereomeren A, das als Hydrochlorid einen Schmelzpunkt von 223 bis 230 °C hat, dadurch hergestellt werden kann, daß diese Verbindung, die beispielsweise durch Umsetzen von m-Nitrobenzaldehyd, 1-Benzyl-3-acetoacetylpiperidin und Methyl-3-aminocrotonat usw. erhalten werden kann, einer Säulenchromatografie unterzogen wird, wobei Silikagel als Träger und Äthylacetat-Essigsäure als Eluiermittel verwendet wird, um das Diastereomere A davon abzutrennen und dann die optische Auflösung des Diastereomeren A ausführt, wobei man L-(-)-Äpfelsäure usw. verwendet und daß dieses Isomere spezifische pharmakologische Wirkungen besitzt, die viel besser sind als die seines linksdrehenden, optischen Isomeren und einer Mischung aus beiden Isomeren (EP-A-0 160 451.)

Es wurde ein Verfahren zur Herstellung des rechtsdrehenden, optischen Isomeren (d-Form des Diastereomeren A) dieses neuen und nützlichen 2.6-Dimethyl-4-(m-nitrophenyl)-1.4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäure-3-(1-benzyl-3-pyrrolidinyl)-ester-5-methylester oder dessen Salzen untersucht und als Ergebnis wurde festgestellt, daß man die Ausbeute des Isomeren verbessern kann. Diese Erfindung betrifft daher ein Verfahren zur Herstellung des neuen (4S)-2.6-Dimethyl-4-(m-nitrophenyl)-1.4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäure-(3S)-3-(1-benzyl-3-pyrrolidinyl)-ester-5-methylester (III) der Formel



oder pharmazeutisch annehmbarer Säureadditionssalze desselben, wobei man (4S)-2.6-Dimethyl-4-(m-nitrophenyl)-1.4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäure-(3S)-3-(1-benzyl-3-pyrrolidinyl)-ester (II) der Formel

5



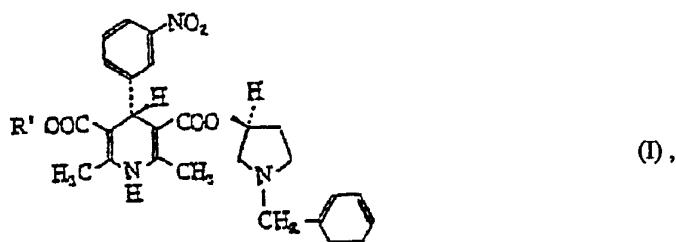
10

oder dessen Salze mit einem Methylveresterungsmittel umsetzt. Das Verfahren zur Herstellung von (4S)-2,6-Dimethyl-4-(m-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäure-(3S)-3-(1-benzyl-3-pyrrolidinyl)-ester-5-methylester (III) oder pharmazeutisch annehmbarer Salze desselben umfaßt:

15

(a) die unmittelbare Umsetzung von (4S)-2,6-Dimethyl-4-(n-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäure-(3S)-3-(1-benzyl-3-pyrrolidinyl)-esterderivaten (I) der allgemeinen Formel

20



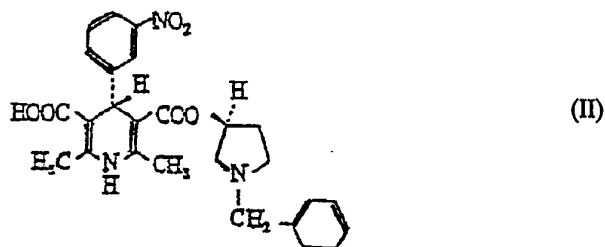
25

worin R' einen Esterrest ausgenommen eine Methylgruppe, bedeutet, der bei alkalischer Hydrolyse ohne Beeinflussung der anderen Gruppen leicht abspaltbar ist, mit einem Methylveresterungsmittel oder

30

(b) Hydrolysieren der Esterderivate unter alkalischen Bedingungen zu (4S)-2,6-Dimethyl-4-(m-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäure-(3S)-3-(1-benzyl-3-pyrrolidinyl)-ester (II) der Formel

35



40

oder Salzen derselben und dann das Umsetzen der Verbindung (II) oder deren Salze mit einem Methylveresterungsmittel.

45

Als pharmazeutisch annehmbare Salze können die Malonate, Oxalate, p-Nitrobenzoate, 2-Ketoglutarate, Maleate, dl-Malate, Phosphate, Hydrochloride, Sulfate und p-Toluolsulfonate genannt werden.

Die Ausgangsverbindungen (I) und (II), die beim erfindungsgemäßen Verfahren verwendet werden, sind neue Verbindungen, deren Strukturen bislang noch nicht beschrieben worden sind. Weiters sind diese Ausgangsverbindungen und die erfindungsgemäß erhältliche Verbindung (III) neue Verbindungen mit asymmetrischen Kohlenstoffatomen im Dihydropyridinring und im Pyrrolidinring, die beide eine S-Konfiguration einnehmen.

50

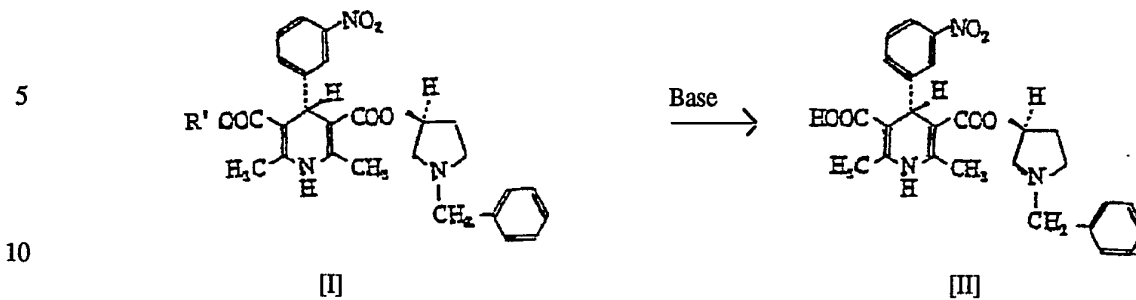
Demzufolge verwendet das Verfahren der Erfindung Verbindungen, die eine spezielle Konfiguration haben, als Ausgangsverbindungen und unterwirft diese Ausgangsverbindungen unmittelbar oder nach Hydrolyse einer Methylveresterung, ohne daß die Konfiguration beeinflußt wird, um die entsprechende Verbindung der Formel (III) zu ergeben.

55

Im folgenden wird das erfindungsgemäße Verfahren erläutert

Hydrolyse:

Die Stufe der Hydrolyse des erfindungsgemäßen Verfahrens wird gemäß dem nachfolgenden Reaktionsschema ausgeführt:



worin R' die oben genannte Bedeutung hat.

Der Begriff „Esterrest, der bei alkalischer Hydrolyse leicht abspaltbar ist, ohne die anderen Gruppen zu beeinträchtigen“ für R' bedeutet z. B. eine Cyanoäthylgruppe, eine Phenylgruppe, eine p-Methoxyphenylgruppe, eine p-Nitrophenylgruppe, eine 2,4-Dinitrophenylgruppe, eine Pentachlorophenylgruppe usw.

Zur Ausführung der Reaktion wird eine Base mit der Esterverbindung der allgemeinen Formel (I) umgesetzt.

Als Base kann eine anorganische Base, wie Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat usw. verwendet werden.

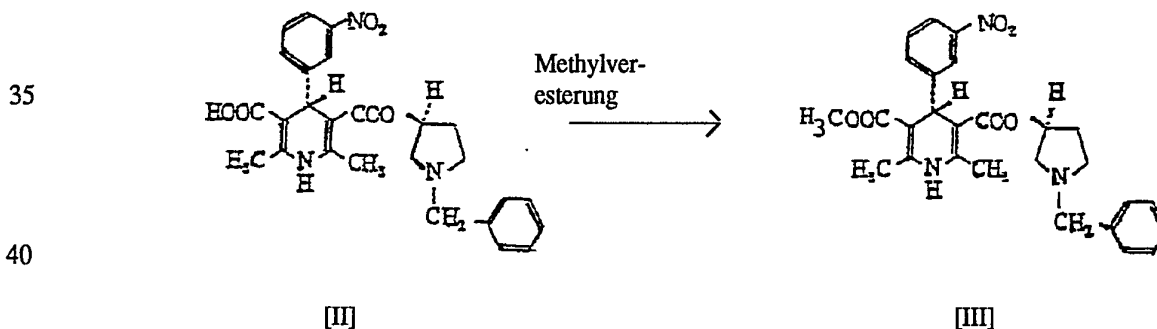
Die Base wird zur Verbindung (I) in äquimolaren oder überschüssigen Mengen zugegeben. Die Hydrolyse wird für gewöhnlich bei Raumtemperatur oder unter Kühlen in einem organischen Lösungsmittel ausgeführt. Als Lösungsmittel kann ein Keton, wie Aceton, Methyläthylketon usw., ein Alkohol, wie Methanol, Äthanol usw., ein Äther, wie Tetrahydrofuran, Dioxan, 1,2-Dimethoxyäthan usw. verwendet werden.

Die Reaktionszeit ändert sich in Abhängigkeit von der Reaktionstemperatur, der Art der Base und der zugegebenen Menge derselben, beträgt jedoch ungefähr 10 Minuten bis 1 Stunde. Das Reaktionsprodukt kann als Ausgangsverbindung in der folgenden Stufe, wie es anfällt, oder nach Abtrennung verwendet werden.

Zur Abtrennung des Produktes vom Reaktionsgemisch und zu dessen Reinigung kann Fällung durch Einstellen des pH-Wertes, Extraktion, Umkristallisieren usw. verwendet werden.

Methylveresterung:

Diese Stufe wird durch die folgenden Reaktionsgleichung veranschaulicht:



45 Diese Methylveresterung kann durch Umsetzen der Carbonsäure der Formel (II), ihren Salzen oder von reaktiven Derivaten der Carbonsäure mit dem Methylveresterungsmittel ausgeführt werden. Als Salze der Carbonsäure können Alkalimetallsalze, wie Natriumsalze, Kaliumsalze usw. verwendet werden. Beispiele für reaktive Derivate der Carbonsäure umfassen Säurehalogenide (z. B. Säurechloride, Säurebromide usw.), Säureanhydride, Säureamide usw. Als Methylveresterungsmittel werden Diazomethan, Methylhalogenide (z. B. Methyljodid, Methylbromid usw.), Methanol-Chlorwasserstoffsäure usw. verwendet. Die Methylveresterung wird für gewöhnlich in einem Lösungsmittel ausgeführt. Als Lösungsmittel können beispielsweise Äther, Dichlormethan, Chloroform usw. genannt werden. Wenn als Methylveresterungsmittel Methanol verwendet wird, kann es auch das Lösungsmittel sein. Das Lösungsmittel kann in Abhängigkeit von der Art des verwendeten Methylveresterungsmittels gewählt werden. Wenn beispielsweise Methanol als Lösungsmittel verwendet wird, dann ergibt die Zugabe von Mineralsäuren, wie Chlorwasserstoffsäure, Schwefelsäure usw., oder von Lewisäuren, wie Bortrifluorid usw. gute Ergebnisse.

Das Produkt (III) kann auch nach einem Verfahren erhalten werden, das eine unmittelbare Umsetzung der Verbindung (I) mit dem Methylveresterungsmittel umfaßt, um eine Umesterung zu bewirken. Dieses Verfahren ist

vorteilhaft, wenn der Esterrest R' in der Ausgangsverbindung (I) ein substituierter oder nichtsubstituierter Phenylester ist.

Gemäß den oben beschriebenen Verfahren dieser Erfindung kann das optisch reine Produkt in einer hohen Ausbeute ohne Beeinflussung der Konfiguration der Verbindung erhalten werden.

Weiters weist das so erhaltene Produkt, in dem die asymmetrischen Kohlenstoffatome sowohl im Dihydropyridinring als auch im Pyrrolidinring die S-Konfiguration aufweisen, viel bessere und spezifischere pharmakologische Wirkungen auf als die der entsprechenden racemischen Verbindungen usw.

Das Produkt (Diastereomeres A (d-Form)) und die pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze, welche gemäß der Erfindung herstellbar sind, sind neue Verbindungen, die bis jetzt noch nicht beschrieben worden sind. Diese Verbindungen zeigen einen Bereich von etwa 40 mal dem der anderen, entsprechenden Stereoisomeren (Diastereomeres A (1-Form)) und etwa 2,5 mal dem einer äquimolaren Mischung der entsprechenden Isomere (d1-Form) in einer koronaren Blutströmungsverstärkungsrate durch unmittelbare Verabreichung in die Koronaarterie. Diese Verbindungen haben auch eine hohe Affinität zu Koronaarterie.

Im folgenden werden chemische Namen der entsprechenden Isomere angegeben:

Diastereomeres A (d-Form):

(4S)-2.6-Dimethyl-4-(m-Nitrophenyl)-1.4-dihydropyridin-3.5-dicarbonsäure-(3S)-3-(1-benzyl-3-pyrrolidinyl)-ester-5-methylester

Diastereomeres A (1-Form):

(4R)-2.6-Dimethyl-4-(m-nitrophenyl)-1.4-dihydropyridin-3.5-dicarbonsäure-(3R)-3-(1-benzyl-3-pyrrolidinyl)-ester-5-methylester

Diastereomeres B (d1-Form):

Mischung von (4S)-2.6-Dimethyl-4-(m-nitrophenyl)-1.4-dihydropyridin-3.5-dicarbonsäure-(3S)-3-(1-benzyl-3-pyrrolidinyl)-ester-5-methylester und (4R)-2.6-Dimethyl-4-(m-nitrophenyl)-1.4-dihydropyridin-3.5-dicarbonsäure-(3S)-3-(1-benzyl-3-pyrrolidinyl)-ester-5-methylester.

Das erfindungsgemäße Verfahren wird in Einzelheiten durch das folgende Beispiel veranschaulicht.

Die Ausgangsverbindungen, die im Beispiel verwendet werden, sind neu und können, wie durch die Vorschrift angegeben, hergestellt werden.

#### Vorschrift

(1) (S)-3-Acetoacetoxy-1-benzylpyrrolidin, das hergestellt wurde, indem 5,23 g (S)-(-)-1-Benzyl-3-hydroxypyrrolidin ( $[\alpha]_D^{20} = -3,77^\circ$ ,  $c = 5$ , Methanol) mit 2,48 g Diketen bei 70 bis 80 °C 3 Stunden lang umgesetzt wurde, wurde in 20 ml Benzol aufgelöst. Zur Lösung wurden 4,46 g m-Nitrobenzaldehyd, 0,1 ml Piperidin und 0,3 ml Eisessig gegeben. Die Mischung wurde 3 Stunden lang unter Rückflußkühlung erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch nacheinander mit je 10 ml einer gesättigten, wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung und einer gesättigten, wässrigen Salzlösung gewaschen. Die Benzolschicht wurde unter verringertem Druck eingeeengt. Die erhaltene, ölige Substanz wurde einer Silikagel-Säulenchromatografie unterzogen (es wurden 1,2 kg Silikagel verwendet) und mit Toluol-Äthylacetat (3:1 v/v) eluiert, um 8,38 g öliges (S)-1-Benzyl-3-[2-(m-nitrobenzyliden)acetoacetoxy]-pyrrolidin zu ergeben.

Das Produkt war ein Gemisch der E- und Z-Form.

Massenspektrum m/z: 394 ( $M^+$ )

NMR-Spektrum ( $CDCl_3$ , TMS interner Standard,  $\delta$  ppm)

|            |   |
|------------|---|
| 1,6 - 3,0  | (6H, breit m, $\underline{CH}_2$ , in den 2.4.5-Positionen des Pyrrolidinringes)    |
| 2,38, 2,40 | (3H, doppel s, $\underline{COCH}_3$ : Mischung der Z-Form)                          |
| 3,4 - 3,8  | (2H, m, $\underline{CH}_2$ O: Mischung der E- und Z-Form)                           |
| 5,4        | (1H, m, $\underline{CH}$ in der 3-Position des Pyrrolidinringes)                    |
| 7,0 - 8,4  | (10H, m, $\underline{H}$ und $-\underline{CH}=\underline{\quad}$ des Benzolringes). |

(2) In 40 ml Isopropanol wurden 3,94 g (S)-1-Benzyl-3-[2-(m-nitrobenzyliden)acetoacetoxy]-pyrrolidin und 1,54 g (2-Cyanoäthyl)-3-aminocrotonat aufgelöst. Die Mischung wurde 20 Stunden lang unter Rückflußkühlung erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionsmischung unter vermindertem Druck eingeeengt, um rohes (4RS)-2.6-Dimethyl-4-(m-nitrophenyl)-1.4-dihydropyridin-3.5-dicarbonsäure-(3S)-3-(1-benzyl-3-pyrrolidinyl)-ester-5-(2-cyanoäthyl)-ester (im folgenden als „Diester“ bezeichnet) in Karamelform zu ergeben (5,3 g, Gemisch der Diastereomeren A und B).

Hinsichtlich einer freien Base des so erhaltenen, rohen Diesters wurde ein Verhältnis der diastereomeren Produkte, die unter den nachstehend beschriebenen Bedingungen hergestellt wurden, analysiert, wobei eine

Hochgeschwindigkeitsflüssigchromatografie verwendet wurde. Das Verhältnis von Diastereomeren A (Retentionszeit 20,7 Minuten) und des Diastereomeren B (Retentionszeit 23,0 Minuten) betrug 1:1.

|   |                                   |   |
|---|-----------------------------------|---|
| 5 | Säule:                            | Nucleosil® 5c18, 4,6 mm ø x 300 mm  |
|   | Mobile Phase:                     | Tetra-n-pentylammoniumbromid (3 mMol) - enthaltend 0,05 Mol Kaliumdihydrogenphosphat (pH 3)-Acetonitril (80:20 v/v) |
|   | Strömungsgeschwindigkeit:         | 0,9 ml/min  |
|   | Wellenlänge für die UV-Detektion: | 254 nm.   |

10 Im NMR-Spektrum wurde zwischen den Diastereomeren A und B hinsichtlich eines Signals für Methylen in der N-Benzylgruppe des Diesters ein Unterschied festgestellt. Gemäß der Messung in Chloroform- $\alpha$  zeigen das Diastereomere A und B Singlettsignale entsprechend zwei Wasserstoffatomen bei 3,62 ppm bzw. bei 3,55 ppm.

15 (3) Die freie Base des erhaltenen, rohen Diesters wurde einer Silikagel-Säulenchromatografie unterzogen (es wurden 1,5 kg verwendet) und mit Äthylacetat-Eisessig (6:1 v/v) eluiert. Die Fraktionen, die lediglich das Diastereomere A des Diesters enthielten und die bei der Hochgeschwindigkeitsflüssigchromatografie eine Retentionszeit von 20,7 Minuten aufwiesen, wurden gesammelt und unter vermindertem Druck eingeeengt, um 1,7 g des Diastereomeren A-Acetates des Diesters in öligem Zustand zu ergeben. Die ölige Substanz wurde in 20 ml Chloroform aufgelöst. Die Lösung wurde mit 10 ml gesättigtem, wässrigem Natriumhydrogencarbonat gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und dann unter vermindertem Druck eingeeengt. Man erhielt 1,1 g der freien Base des Diastereomeren A im karamelartigem Zustand.

|    |   |
|----|---|
|    | Massenspektrum m/z: 531 (M+1)   |
|    | NMR-Spektrum (CDCl <sub>3</sub> , TMS interner Standard, $\delta$ ppm)  |
| 25 | 1,4 - 3,0 (8H, m, $\underline{\text{CH}_2\text{O}}$ und $\underline{\text{CH}_2}$ in den 2.4.5-Positionen des Pyrrolidinringes) |
|    | 2,36, 2,4 (6H, s, $\underline{\text{CH}_3}$ in den 2.5-Positionen des Dihydropyridinringes)                                     |
|    | 3,62 (2H, s, N- $\underline{\text{CH}_2}$ -)  |
|    | 4,28 (2H, t, $\underline{\text{CH}_2\text{CN}}$ )   |
|    | 5,10 (1H, s, $\underline{\text{H}}$ in der 4-Position des Dihydropyridinringes)   |
| 30 | 5,0 - 5,3 (1H, m, $\underline{\text{H}}$ in der 3-Position des Pyrrolidinringes)  |
|    | 5,86 (1H, m, NH)  |
|    | 7,1 - 8,2 (9H, m, $\underline{\text{H}}$ im Benzolring)   |

35 Das Signal ( $\delta$  3,55) für N-CH<sub>2</sub> im Diastereomeren B des Diesters wurde nicht festgestellt.

#### Beispiel

(a) In 6 ml 1.2-Dimethoxyäthan wurde 0,9 g der freien Base des Diastereomeren A des Diesters aufgelöst. Unter Rühren der Lösung und Eiskühlung wurden 5,1 ml einer 1 n wässrigen Natriumhydroxidlösung zugetropft, worauf noch 30 Minuten lang bei 0 bis 5 °C gerührt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde mit 30 ml Wasser verdünnt. Die Verdünnung wurde 2 mal mit je 15 ml Chloroform gewaschen. Nachdem das in der wässrigen Phase enthaltene Chloroform unter vermindertem Druck entfernt wurde, wurden dem System unter Eiskühlung 5,7 ml 1 n Salzsäure zugegeben, um den pH-Wert auf 4 bis 5 einzustellen. Der erhaltene Niederschlag (0,68 g) wurde abfiltriert. Der Niederschlag wurde aus 3,4 ml Methanol umkristallisiert und man erhielt 0,6 g (4s)-2.6-Dimethyl-4-(m-nitrophenyl)-1.4-dihydropyridin-3.5-dicarbonsäure-(3S)-3-(1-benzyl-3-pyrrolidiny)-ester-hydrochloridmonohydrat.

|    |  |
|----|--|
| 45 | Schmelzpunkt: 174 - 176 °C (Zersetzung)  |
|    | Elementaranalyse für (C <sub>26</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub> ·HCl·H <sub>2</sub> O) |
|    | C(%)           H(%)           N(%)           Cl(%)   |
| 50 | berechnet:   58,70           5,68           7,90           6,66  |
|    | gefunden:   58,66           5,64           7,97           6,65   |

|    |  |
|----|--|
|    | [ $\alpha$ ] <sub>D</sub> <sup>20</sup> = + 146,5° (c=1, Methanol)                           |
|    | NMR-Spektrum (CD <sub>3</sub> OD, TMS interner Standard, $\delta$ ppm)                       |
| 55 | 1,9 - 2,6 (2H, m, $\underline{\text{CH}_2}$ in der 4-Position des Pyrrolidinringes)          |
|    | 2,33, 2,35 (6H, s, $\underline{\text{CH}_3}$ in den 2.6-Positionen des Dihydropyridinringes) |
|    | 3,3 - 3,9 4H, m, $\underline{\text{CH}_2}$ in den 2.5-Positionen des Pyrrolidinringes)       |
|    | 4,40 (2H, s, N- $\underline{\text{CH}_2}$ )  |

5,08 (1H, s, H in der 4-Position des Dihydropyridinringes)  
 5,1 - 5,4 (1H, m, H in der 3-Position des Pyrrolidinringes)  
 7,3 - 8,2 (9H, m, H des Benzolringes).

5 (b) In 30 ml Methanol wurden 230 mg (4S)-2.6-Dimethyl-4-(m-nitrophenyl)-1.4-dihydropyridin-3.5-dicarbonsäure-(3S)-3-(1-benzyl-3-pyrrolidinyl)-esterhydrochloridmonohydrat aufgelöst. Unter Rühren der Lösung bei Raumtemperatur wurden 10 ml einer Lösung von Diazomethan in Äther zugegeben und die Mischung noch 2 Stunden lang gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter verringertem Druck eingeeengt und der Rückstand in 10 ml Chloroform aufgelöst. Die Lösung wurde mit einer gesättigten, wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung, mit Wasser und dann mit 1 n Salzsäure behandelt. Nach dem Trocknen der Chloroformphase über wasserfreiem Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wurde unter Erwärmen in 0,5 ml Methanol aufgelöst und dann über Nacht eisgekühlt. Die gebildeten Kristalle wurden abfiltriert und man erhielt 180 mg (4S)-2.6-Dimethyl-4-(m-nitrophenyl)-1.4-dihydropyridin-3.5-dicarbonsäure-(3S)-3-(1-benzyl-3-pyrrolidinyl)-ester-5-methylesterhydrochlorid. Das so erhaltene Hydrochlorid zeigt die folgenden physikalisch-chemischen Eigenschaften.

Schmelzpunkt: 228 - 230 °C (Zersetzung)

Elementaranalyse als (C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>Cl)

|               | C(%)  | H(%) | N(%) | Cl(%) |
|---------------|-------|------|------|-------|
| 20 berechnet: | 61,42 | 5,73 | 7,96 | 6,71  |
| gefunden:     | 61,25 | 5,67 | 7,95 | 6,92  |

$[\alpha]_D^{20} = + 116,2^\circ$  (c=1, Methanol)

NMR-Spektrum (CD<sub>3</sub>OD, TMS interner Standard,  $\delta$  ppm)

|              |  |
|--------------|--|
| 25 1,8 - 2,7 | (2H, m, <u>CH</u> <sub>2</sub> in der 4-Position des Pyrrolidinringes)         |
| 2,32, 2,34   | (6H, s, <u>CH</u> <sub>3</sub> in den 2.6-Positionen des Dihydropyridinringes) |
| 3,04 - 4,0   | (4H, m, <u>CH</u> <sub>2</sub> in den 2.5-Positionen des Pyrrolidinringes)     |
| 3,64         | (3H, s, <u>COOCH</u> <sub>3</sub> )  |
| 4,42         | (2H, s, N- <u>CH</u> <sub>2</sub> )  |
| 30 5,08      | (1H, s, <u>H</u> in der 4-Position des Dihydropyridinringes)                   |
| 5,1 - 5,5    | (1H, m, <u>H</u> in der 3-Position des Pyrrolidinringes)                       |
| 7,3 - 8,2    | (9H, m, <u>H</u> im Benzolring).   |

35 Das so erhaltene (4S)-2.6-Dimethyl-4-(m-nitrophenyl)-1.4-dihydropyridin-3.5-dicarbonsäure-(3S)-3-(1-benzyl-3-pyrrolidinyl)-ester-5-methylesterhydrochlorid wurde wie in der Vorschrift unter (2) durch Hochgeschwindigkeitsflüssigchromatografie bestimmt. Es wurde nur ein Peak, der dem Diastereomeren A mit einer Retentionszeit von 28 Minuten entspricht, beobachtet. Ein Peak, der dem Diastereomeren B entspricht, das eine Retentionszeit von 29 Minuten hat, wurde nicht beobachtet.

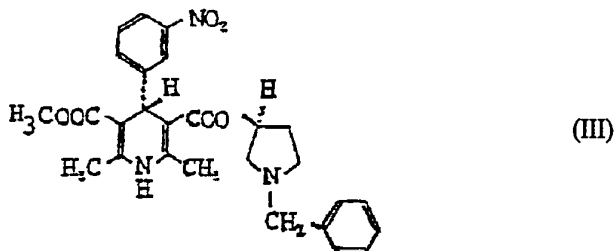
40

### PATENTANSPRÜCHE

45

1. Verfahren zur Herstellung des neuen (4S)-2.6-Dimethyl-4-(m-nitrophenyl)-1.4-dihydropyridin-3.5-dicarbonsäure-(3S)-3-(1-benzyl-3-pyrrolidinyl)-ester-5-methylester der Formel (III)

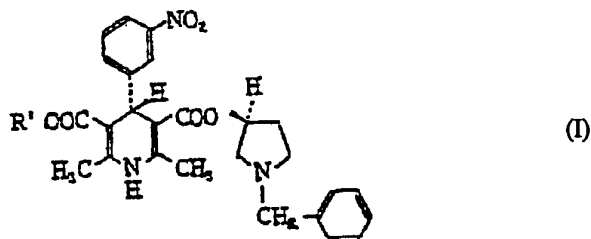
50



55

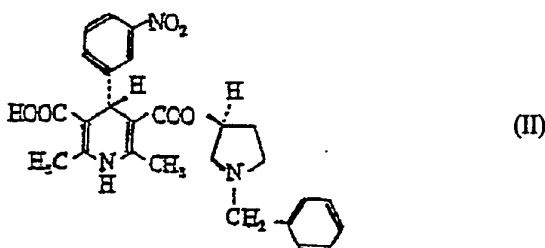
und der pharmazeutisch annehmbaren Salze desselben, dadurch gekennzeichnet, daß man

(a) ein (4S)-2.6-dimethyl-4-(m-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3.5-dicarbonsäure-(3S)-3-(1-benzyl-3-pyrrolidinyl)-esterderivat der allgemeinen Formel (I)



worin R' einen Esterrest, ausgenommen eine Methylgruppe, bedeutet, der bei alkalischer Hydrolyse leicht abspaltbar ist, ohne die anderen Gruppen zu beeinflussen, unmittelbar mit einem Methylveresterungsmittel umgesetzt oder

(b) ein Esterderivat der allgemeinen Formel (I) unter alkalischen Bedingungen zu (4S)-2.6-dimethyl-4-(m-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3.5-dicarbonsäure-(3S)-3-(1-benzyl-3-pyrrolidinyl)-ester der



oder einem Salz derselben hydrolysiert und dann den Ester oder ein Salz desselben mit einem Methylveresterungsmittel umgesetzt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man (4S)-2.6-Dimethyl-4-(m-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3.5-dicarbonsäure-(3S)-3-(1-benzyl-3-pyrrolidinyl)-ester oder ein Salz desselben mit einem Methylveresterungsmittel umsetzt.