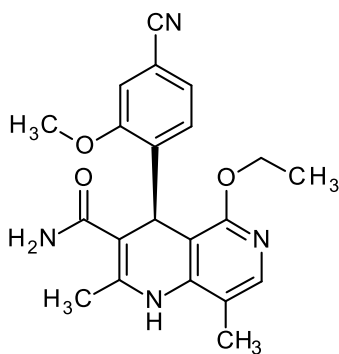


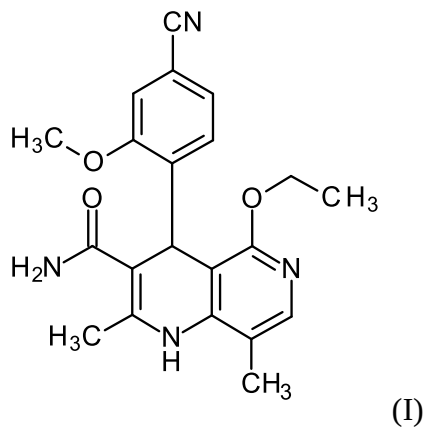
PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR (4S)-4-(4-CIANO-2-METOXI-FENIL)-5-ETOXI-2,8-DIMETIL-1,4-DIHIDRO-1,6-NAFTIRIDIN-3-CARBOXILATO DE 2-CIANOETILO MEDIANTE SEPARACIÓN DE RACEMATOS UTILIZANDO ÉSTERES DIASTEREOMÉRICOS DE ÁCIDO TARTÁRICO

- La presente invención se refiere a las sales diastereoisómeras (Va), (Vb), (Vc) y/o (Vd), un procedimiento para preparar las sales diastereoisómeras (Va), (Vb), (Vc) y/o (Vd) usando un éster de ácido tartárico sustituido quiral de la fórmula (IIIa) o (IIIb), un procedimiento para preparar el compuesto de la fórmula (IVa) usando las sales diastereoisómeras (Va), (Vb), (Vc) y/o (Vd), un procedimiento para preparar el compuesto de la fórmula (VIIa) usando las sales diastereoisómeras (Va), (Vb), (Vc) y/o (Vd), un procedimiento para preparar el compuesto de la fórmula (Ia) usando las sales diastereoisómeras sales (Va), (Vb), (Vc) y/o (Vd), el uso de las sales diastereoisómeras (Va), (Vb), (Vc) y/o (Vd) para la preparación de uno de los compuestos según la fórmula (IVa), (VIIa) y/o (Ia); el uso de un éster de ácido tartárico sustituido quiralmente de la fórmula (IIIa) o (IIIb) para preparar las sales diastereoisómeras (Va), (Vb), (Vc) y/o (Vd), y el uso de un éster de ácido tartárico sustituido quiralmente de la fórmula (IIIa) o (IIIb) para preparar uno de los compuestos de la fórmula (IVa), (VIIa) y/o (Ia).
- Los compuestos anteriores son intermedios o precursores en la síntesis de finerenona (fórmula (Ia)). El término “finerenona” se refiere al compuesto (4S)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida o al compuesto de la fórmula (Ia)



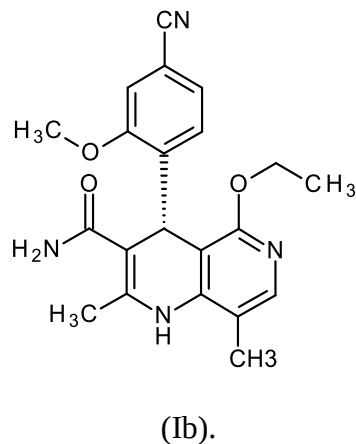
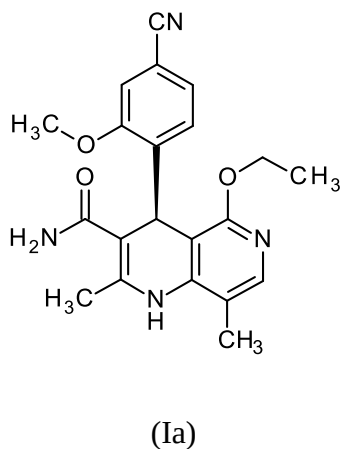
(Ia).

En el caso del compuesto de la fórmula (I)



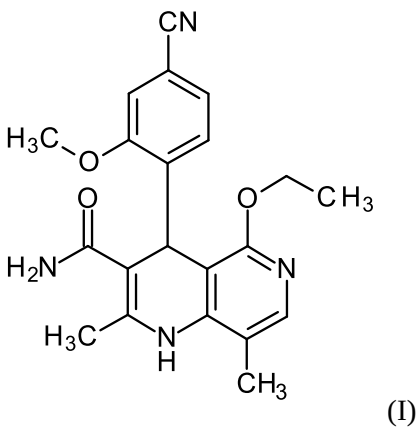
se trata del racemato de la finerenona.

La expresión “antípodas de finerenona” o “antípodas del compuesto de la fórmula (I)” se refiere a los
5 compuestos de la fórmula (Ia) y (Ib)

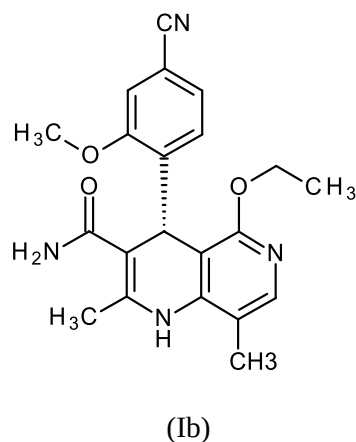
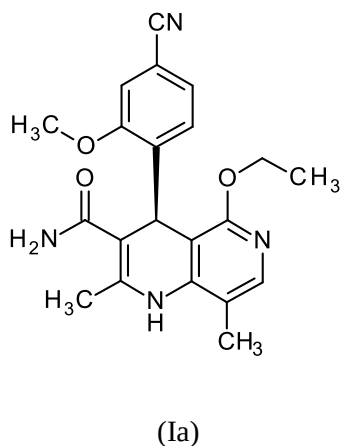


La finerenona (Ia) actúa como un antagonista no esteroide del receptor de mineralocorticoides y puede usarse
10 como agente para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades cardiovasculares y renales tales como insuficiencia cardíaca y nefropatía diabética.

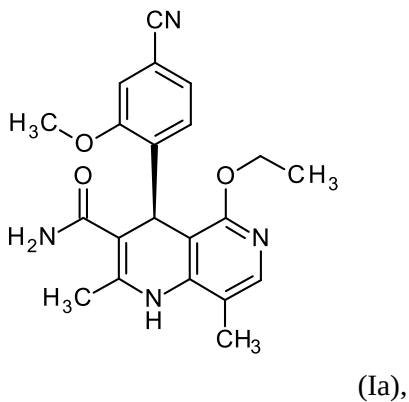
El compuesto de la fórmula (I) o (Ia) y su procedimiento de producción se describen en el documento WO
2008/104306 y ChemMedChem 2012, 7, 1385 y en el documento WO 2016/016287 A1. Para obtener el
15 compuesto de la fórmula (I), la mezcla racémica de las amidas (I)



se debe separar en las antípodas (Ia) y (Ib)



5 ya que solo la antípoda de la fórmula (Ia)

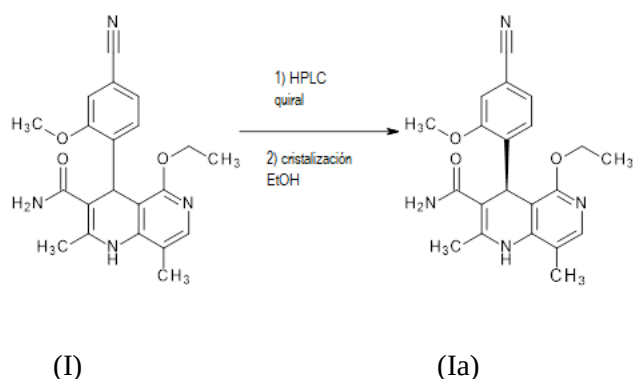


está activa.

En la síntesis de investigación publicada (WO 2008/104306 A1), se utilizó una fase quiral especialmente sintetizada (producción interna), que contenía N-(d ciclopropilmetil)-N²-metacriloil-D-leucinamida como selector quiral. Se ha encontrado que la separación también se puede llevar a cabo en una fase comercialmente accesible. Esta es la fase Chiralpak AS-V, 20 µm. Como eluyente se utilizó una mezcla de metanol/acetonitrilo 60:40. La cromatografía puede llevarse a cabo en una columna de cromatografía comercialmente disponible,

10

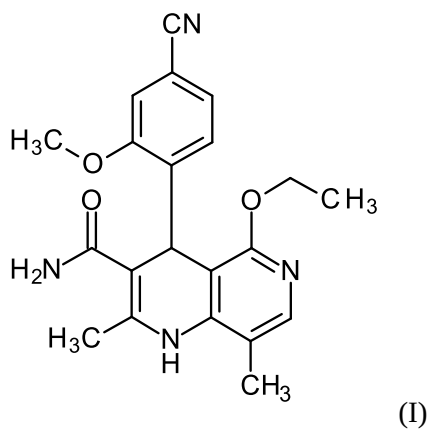
pero se utilizan técnicas conocidas por el experto en la técnica como SMB (simulated moving bed; G. Paredes, M. Mazotti, *Journal of Chromatography A*, 1142 (2007): 56–68) o Varicol (*Computers and Chemical Engineering* 27 (2003) 1883–1901).



Aunque la separación de SMB proporciona un rendimiento y una pureza óptica bastante buenos, los costos de adquisición y el funcionamiento de un sistema de este tipo en condiciones GMP son un desafío importante y están asociados con costos elevados. La fase quiral utilizada en cada caso también es muy cara y tiene una vida útil limitada y tiene que ser reemplazada una y otra vez durante la producción en curso. Por motivos de producción, esto no es óptimo a menos que se disponga de un segundo sistema para garantizar un funcionamiento continuo, lo que conlleva costos adicionales. Además, especialmente para los productos que se fabrican en toneladas, la recuperación del disolvente es la etapa que determina el tiempo y requiere la compra de enormes evaporadores de película descendente y está asociado con el consumo de enormes cantidades de energía.

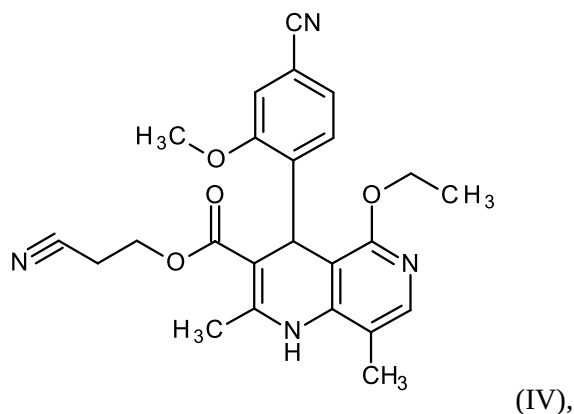
Por lo tanto, la tarea era buscar un enfoque sintético alternativo a las finereonas (I) enantioméricamente puras que sea significativamente más económico y pueda llevarse a cabo utilizando equipos de planta piloto convencionales (tanques agitados/aparatos de aislamiento). Dichos sistemas son tradicionalmente parte del equipo estándar de las empresas de producción farmacéutica y no requieren inversiones adicionales. La cualificación y validación de los procedimientos por lotes también es mucho más sencilla que con los procedimientos cromatográficos, lo que supone una ventaja adicional.

En el nuevo procedimiento de acuerdo con la invención, en lugar de la complicada separación SMB de la mezcla racémica de las amidas (I)



(I)

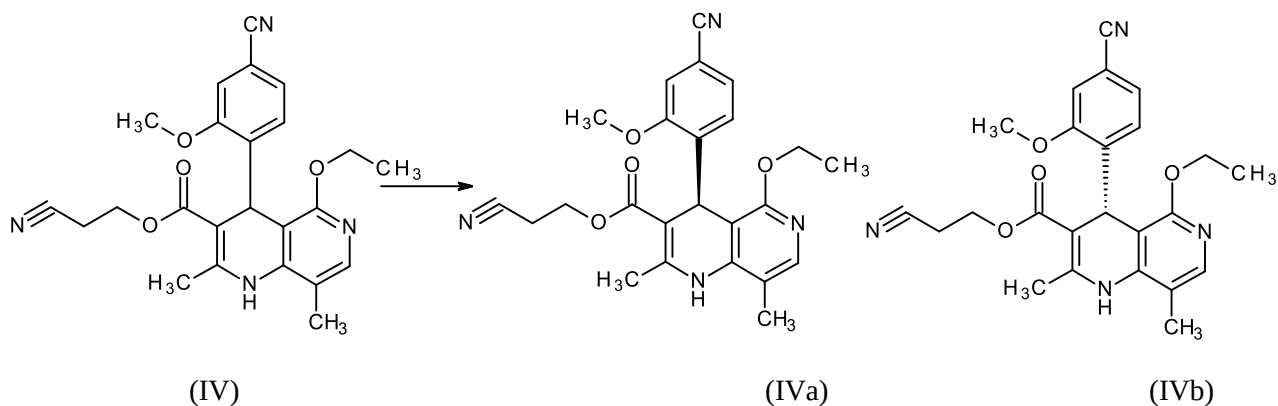
en las antípodas de las fórmulas (Ia) y (Ib), se lleva a cabo una separación de racemato ventajosa en un precursor sintético, el bloque de construcción racémico (IV)



(IV),

- 5 La síntesis del éster de cianoetanol racémico según la fórmula (IV) se describe en el documento WO 2016/016287 A1 (véase el ejemplo 5, en el documento WO 2016/016287 A1 se trata del compuesto según la fórmula (XI)).

- 10 Se han realizado numerosos intentos para lograr una separación racematosa del racemato (IV) en las antípodas (IVa) y (IVb) utilizando los métodos clásicos habituales.



(variación de ácido orgánico quiral y disolvente), como se muestra en la Tabla 1:

Tabla 1:

Ácido
(S)–(+)-1,1-Binaftil-2,2-diilhidrogenofosfato
Ácido (–)-quínico
Ácido (–)-O,O´-Diacetil-L-tartárico
Ácido (–)-O,O´-dipivaloil-L-tartático
Ácido (+)-3-bromocanfor-10-sulfónico
Ácido (+)-4-cloro-tartranílico
Ácido (+)-4´-nitrotartranílico
Ácido (+)-canfórico
Ácido (+)-O-acetil-L-mandélico
Ácido (1R)–(–)-canfor-10-sulfónico
Ácido (1S)–(–)-canfánico
Ácido (2R,3R)–(+)-tartárico
Ácido (R)–(+)-alfa-metoxi-alfa-trifluorometilfenilacético
Ácido (S)–(–)-2-bromopropiónico
Ácido (S)–(–)-2-cloropropiónico
Ácido (S)–(+)-citramálico
Ácido (S)–(+)-mandélico
Ac-Acid-Triple-Mix
Ácido málico
D-(+)-HPP-Monoácido
Ácido L-glutámico
Ácido L-láctico
Ácido mentoxiacético
N-(3,5-Dinitrobenzoil)–(R)–(–)-2-fenilglicina
N-Acetil-L-leucina
N-Acetil-L-fenilalanina
N-Ac-Prolin-OH
Naproxeno

La Tabla 1 enumera los ácidos utilizados para la separación de racematos. Este se encontró en varios disolventes orgánicos, como alcoholes puros (metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, butanol) y sus mezclas con agua, así como THF, acetona, acetato de etilo, diclorometano y otros disolventes convertidos en el racemato (IV) y examinados para la formación de sales diastereoméricas.

5

Entre otras cosas, también se llevaron a cabo experimentos con el clásico reactivo de escisión ácido (+)-tartárico.

10

Sin embargo, no se observó formación de sal en ninguno de los casos, sino que solo el racemato sin sal siempre precipita fuera de la solución. Esto corresponde esencialmente a las expectativas del experto en la técnica, ya que se podría haber deducido del valor pKa de la molécula racémica (IV) que no debería ser posible una separación clásica del racemato mediante la formación de sales diastereoisómeras con ácidos orgánicos, ya que el valor de pKa medido (para la base) es 4,3 y, por lo tanto, excluye casi por completo la salinización. De acuerdo con literatura como “Handbook of Pharmaceutical Salts – Properties, Selection and Use; por P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (eds.); Wiley-VCH, p. 166”, la diferencia del valor de pK debe ser de al menos 3 unidades de pK para permitir una formación de sal estable.

15

Todos los esfuerzos para obtener sales diastereoisómeras y luego el exceso enantiomérico mediante pasos de síntesis posteriores hacia > 99% e.e. no eran convenientes, por lo que se buscaron otras alternativas.

20

En la reacción con derivados del ácido tartárico sustituidos con alquilo, como el ácido (-)-O,O'-dipivaloil-L-tartárico o el ácido (-)-O,O'-diacetil-L-tartárico, no se observó formación de sal.

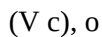
25

Sin embargo, se encontró sorprendentemente que los derivados del ácido tartárico sustituidos aromática o heteroaromáticamente (IIIa+IIIb) son extremadamente adecuados para obtener sales diastereoisómeras y para alcanzar el exceso enantiomérico requerido.

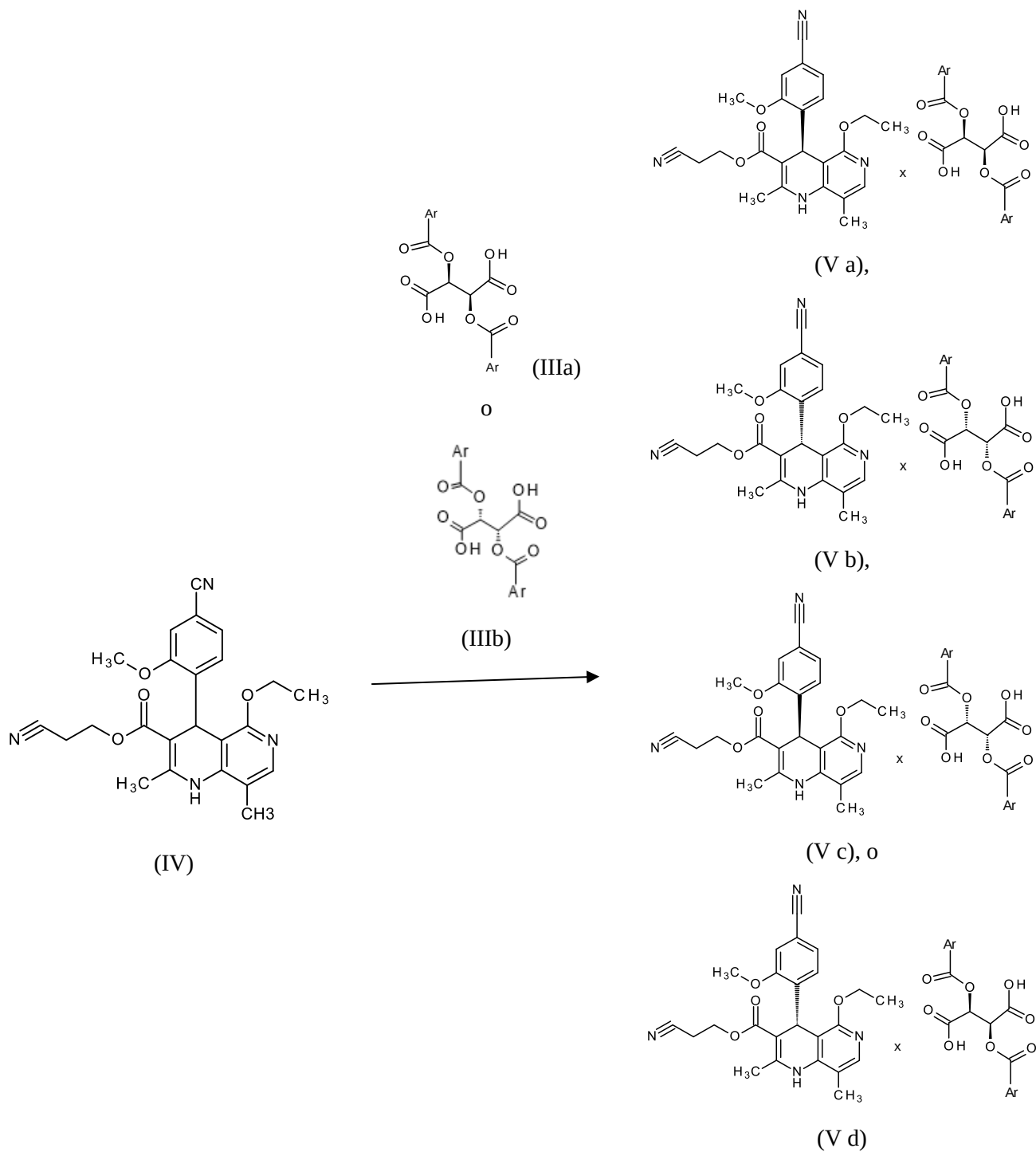
En resumen, la invención se refiere a los siguientes objetos:

30

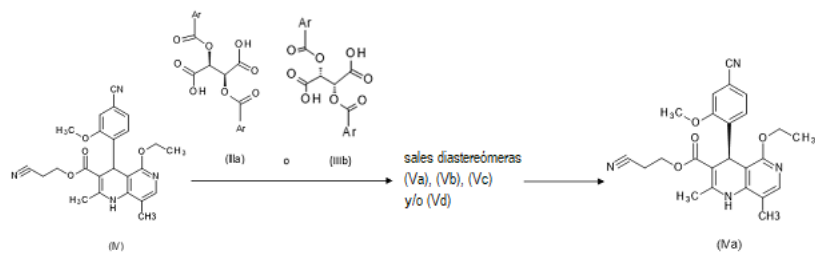
(1) Sales de diastereoisómeros (Va), (Vb), (Vc) y/o (Vd)



(2) Procedimiento para preparar las sales diastereoisómeras (Va), (Vb), (Vc) y/o (Vd) usando un éster de ácido tartárico sustituido quiralmente de la fórmula (IIIa) o (IIIb)

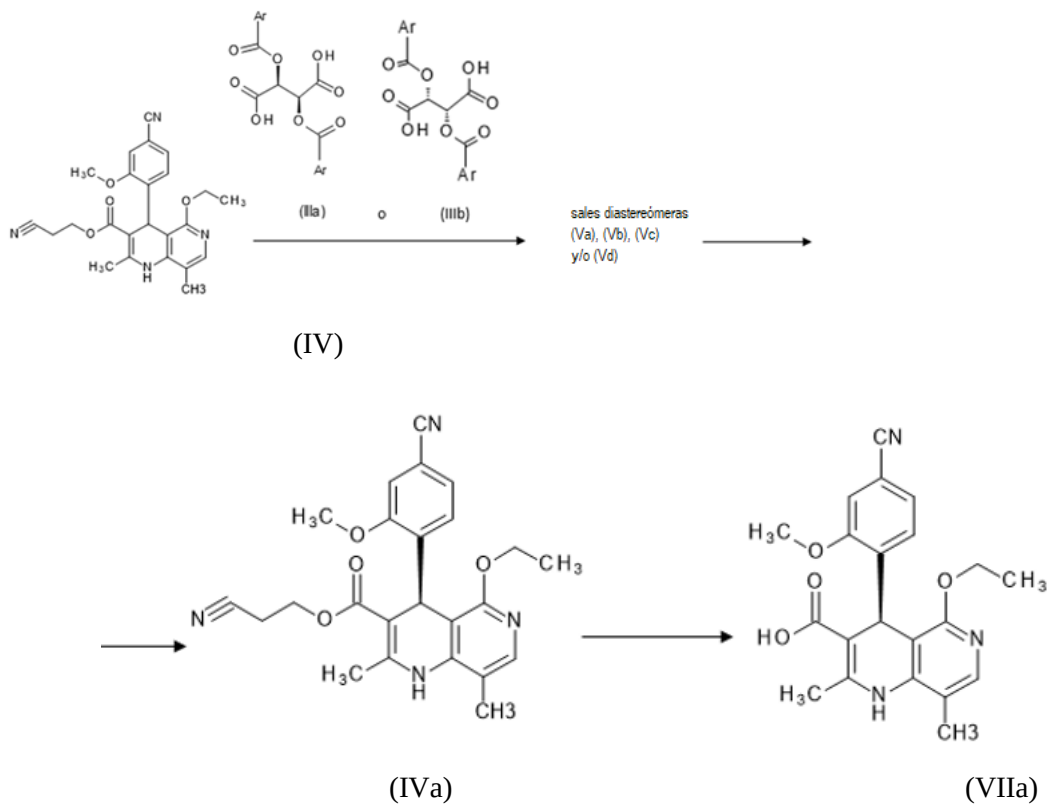


- (3) Procedimiento para preparar el compuesto de la fórmula (IVa) utilizando las sales diastereoisómeras (Va), (Vb), (Vc) y/o (Vd)



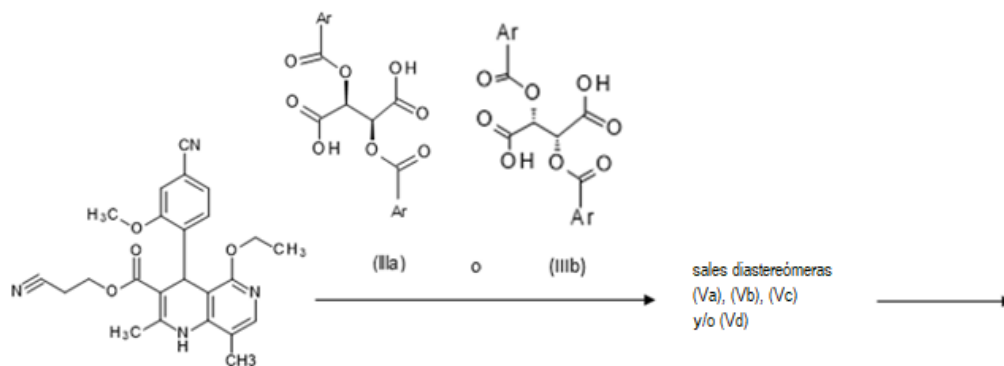
- (4) Procedimiento para preparar el compuesto de la fórmula (VIIa) utilizando las sales diastereoisómeras (Va), (Vb), (Vc) y/o (Vd)

5

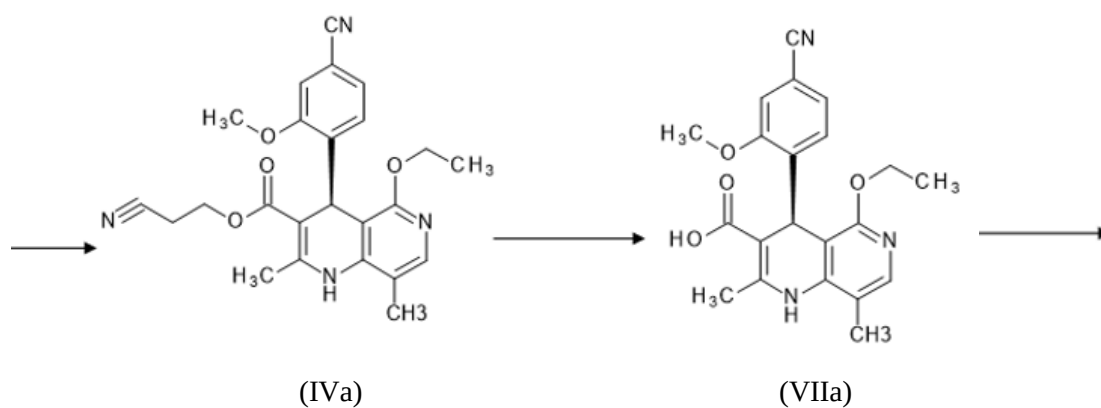


10

- (5) Procedimiento para preparar el compuesto de la fórmula (Ia) utilizando las sales diastereoisómeras (Va), (Vb), (Vc) y/o (Vd)

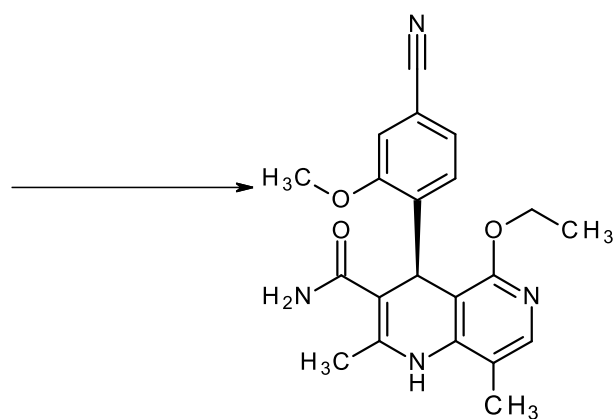


(IV)



(IVa)

(VIIa)



(Ia)

(6) Uso de las sales diastereoisómeras (Va), (Vb), (Vc) y/o (Vd) para preparar uno de los compuestos de la fórmula (IVa), (VIIa) y/o (Ia);

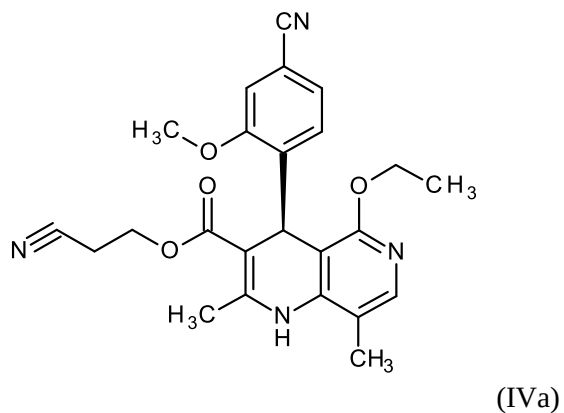
(7) Uso de un éster de ácido tartárico sustituido quiral de la fórmula (IIIa) o (IIIb) para la preparación de una de las sales diastereoisómeras (Va), (Vb), (Vc) y/o (Vd); y

- (8) Uso de un éster de ácido tartárico sustituido quiral de la fórmula (IIIa) o (IIIb) para la preparación de uno de los compuestos de la fórmula (IVa), (VIIa) y/o (Ia).

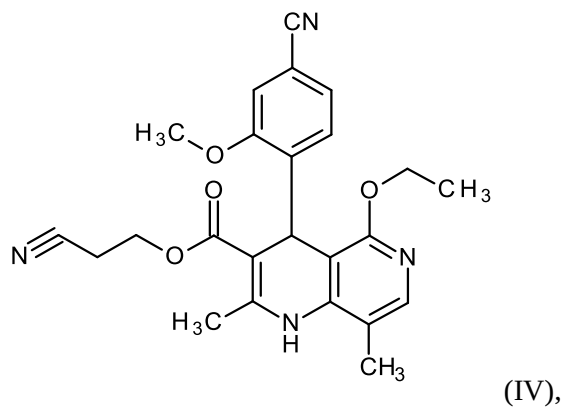
Los efectos técnicos de la invención pueden resumirse como sigue:

- 5 - Los nuevos procedimientos según la invención se pueden utilizar en muchos métodos o sistemas más rentables en contraste con la técnica anterior descrita con anterioridad;
- Los nuevos procedimientos según la invención pueden llevarse a cabo con equipos de plantas piloto convencionales (tanque agitado/aparato de aislamiento) – tales plantas son tradicionalmente parte del equipo estándar de las plantas de producción farmacéutica y no requieren ninguna inversión adicional.
- 10 - Los nuevos procedimientos según la invención se pueden realizar a escala industrial;
- Con el procedimiento de acuerdo con la invención es posible producir sales diastereoisómeras con un exceso enantiomérico de las sales diastereoisómeras en el intervalo del 65% al 80% e.e. para la fabricación.
- Las sales diastereoisómeras obtenidas por el procedimiento de acuerdo con la invención se caracterizan por un alto exceso enantiomérico, habitualmente >95% e.e., que es suficiente para producir finerenonas en >99% e.e.
- 15 - Las sales de diastereoisómeros no tienen que secarse necesariamente, sino que también pueden usarse húmedas en la siguiente etapa del procedimiento. Los procedimientos de un solo recipiente también son posibles con esto.
- 20 - Se ha encontrado que, cuando el ácido (VIIa o VIIb) se hace reaccionar en tetrahidrofurano (THF), la amida de la fórmula (I) o (Ia) se puede separar por cristalización directamente de la solución y se puede obtener con alto rendimiento y pureza.
- En la síntesis de acuerdo con la invención, se pueden evitar etapas intermedias adicionales y, por lo tanto, la síntesis se puede llevar a cabo de manera rentable en términos de tiempo y dinero.
- 25 - Ejemplos de tales etapas intermedias son, por ejemplo, la purificación adicional y/o la recuperación costosa/intensiva de energía de componentes individuales, recuperación o separación de disolventes.

Por lo tanto, el objeto de la presente solicitud es un procedimiento para preparar (4S)-4-(4-ciano-2-metoxi-fenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de 2-cianoetilo de la fórmula (IVa)

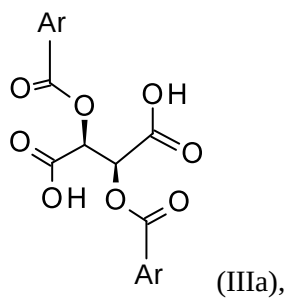


por separación del racemato (IV)



5

con un éster de ácido tartárico quiral sustituido de la fórmula (IIIa)



10 donde Ar representa arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido.

El término “sustituido” significa que uno o más átomos de hidrógeno en el átomo o grupo en cuestión se reemplazan con una selección del grupo indicado, siempre que la valencia normal del átomo en cuestión no se exceda en las circunstancias presentes. Se permiten combinaciones de sustituyentes y/o variables.

La expresión “no sustituido” significa que no se ha reemplazado ningún átomo de hidrógeno.

El grupo heteroarilo puede ser un grupo heteroarilo de 5 miembros tales como tienilo, furanilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo o tetrazolilo; o un grupo heteroarilo de 6 miembros tales como piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo o triazinilo; o un grupo heteroarilo tricíclico tal como carbazolilo, acridinilo o fenazinilo; o un grupo heteroarilo de 9 miembros tales como benzofuranilo, benzotienilo, benzoxazolilo, benciisoxazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, indazolilo, indolilo, isoindolilo, indolizinilo o purinilo; o un grupo heteroarilo de 10 miembros tales como quinolinilo, quinazolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo o pteridinilo.

En particular, en el caso del grupo heteroarilo se trata de un grupo piridinilo, pirazinilo, pirrolilo, pirazolilo o pirimidinilo.

El grupo arilo en el contexto de la presente solicitud es en particular un grupo fenilo.

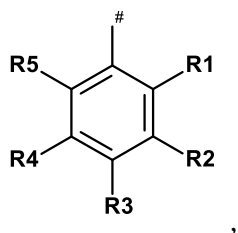
Los sustituyentes para los fines de la presente invención son halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , nitrilo, nitro, ciano, CF_3 , un grupo amida como, por ejemplo, $-NHCOR$, en donde R puede representar metilo, etilo o fenilo, un grupo $-NRCOR-$, en donde R es como se definió con anterioridad, un grupo $-CONHR-$, en donde R es como se definió con anterioridad, un $CONRR'$, en donde R puede ser metilo, etilo o fenilo y R' puede ser metilo, etilo o fenilo o amidas cíclicas tales como 3-oxomorfolin-4-ilo, 2-oxopiperidin-1-ilo que, a su vez, pueden estar sustituidos.

El término halógeno designa un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, en particular un átomo de flúor, cloro o bromo.

La expresión “alquilo C_1-C_6 ” significa un grupo hidrocarbonado monovalente saturado de cadena lineal o ramificada que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, ter-butilo, pentilo, isopentilo, 2-metilbutilo, 1-metilbutilo, 1-etilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, neopentilo, 1,1-dimetilpropilo, hexilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo o 1,3-dimetilbutilo o un isómero del mismo. El grupo tiene en particular 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono (“alquilo C_1-C_4 ”), por ejemplo un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo o ter-butilo, en particular 1, 2 o 3 átomos de carbono (“alquilo C_1-C_3 ”), por ejemplo, un grupo metilo, etilo, n-propilo o isopropilo.

La expresión “alcoxi C₁-C₆” significa un grupo monovalente saturado de cadena lineal o ramificada de la fórmula (alquil C₁-C₆)-O-, en donde la expresión “alquilo C₁-C₆” es como se definió con anterioridad, por ejemplo, un metoxi, etoxi, n-propoxi-, isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi, isobutoxi, ter-butoxi, pentiloxi, isopentiloxi o n-hexiloxi o un isómero del mismo.

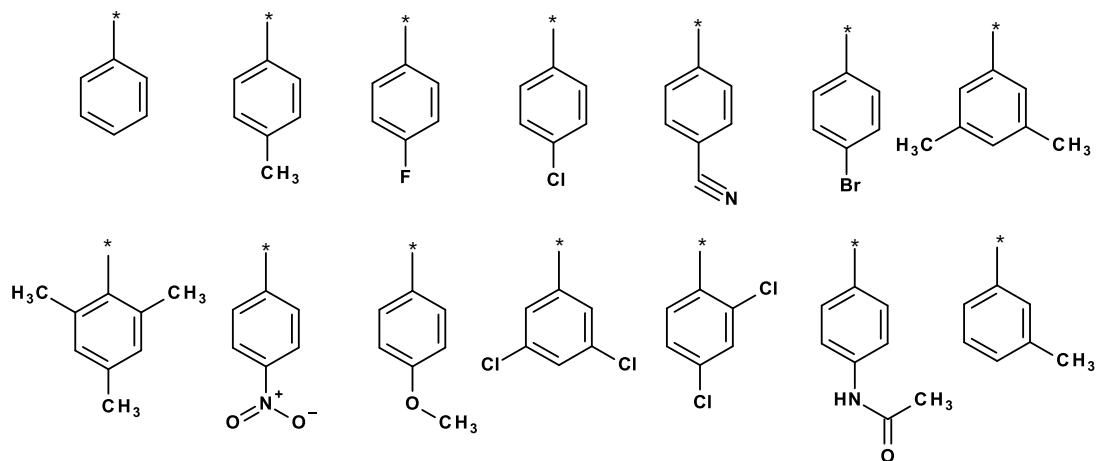
Ar preferentemente representa:



en donde # representa el punto de unión,

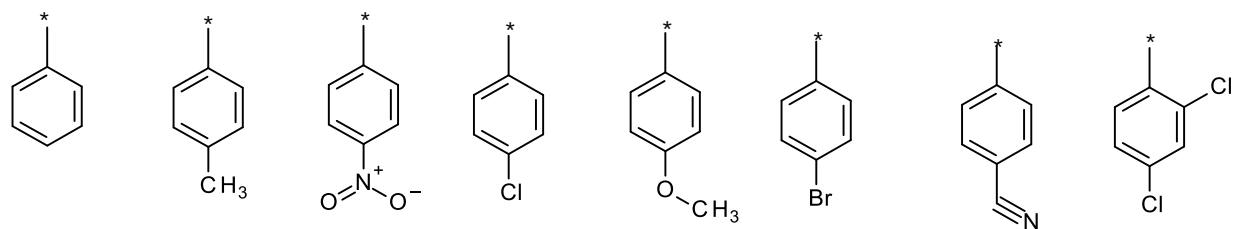
donde R1, R2, R3, R4, R5 representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo tales como metilo, etilo, propilo o un átomo de halógeno como flúor, cloro, bromo o yodo o un grupo éter como O-metilo, O-etilo, O-fenilo, o un grupo nitro, o un grupo ciano, o un grupo CF₃, o un grupo amida, como -NHCOR, en donde R puede ser metilo, etilo o fenilo, o -NRCOR, en donde R tiene el significado dado con anterioridad o CONHR-, en donde R tiene el significado dado con anterioridad o CONRR', en donde R puede representar metilo, etilo o fenilo y R' puede representar metilo, etilo o fenilo o amidas cíclicas tales como 3-oxomorfolina-4-ilo, 2-oxopiperidin-1-ilo que, a su vez, puede estar sustituido. Los patrones de sustitución pueden ser muy diferentes, por lo que teóricamente pueden ser posibles hasta 5 sustituyentes diferentes, pero generalmente se prefieren los radicales Ar monosustituidos. Sin embargo, Ar también puede ser un heteroaromático sustituido, como preferentemente piridina o pirazina. Pero Ar también puede ser un hidrocarburo aromático policíclico como, por ejemplo, un naftaleno, antraceno o quinolina sustituidos.

Ar es particularmente preferible una de las fórmulas



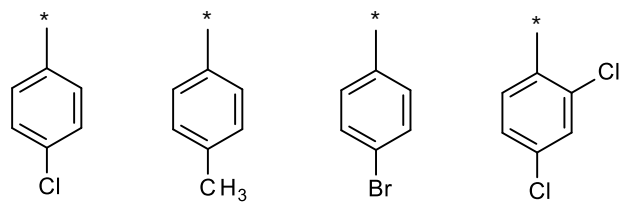
en donde * representa el punto de unión.

5 Ar es particularmente preferible una de las fórmulas



en donde * representa el punto de unión.

10 Los radicales Ar muy particularmente preferidos son:



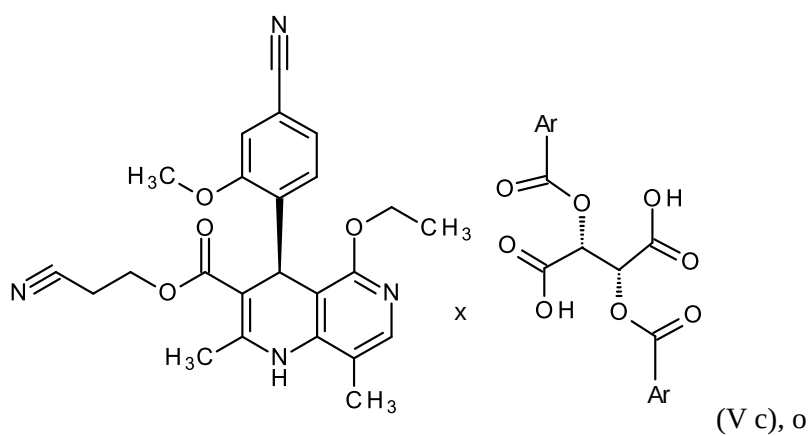
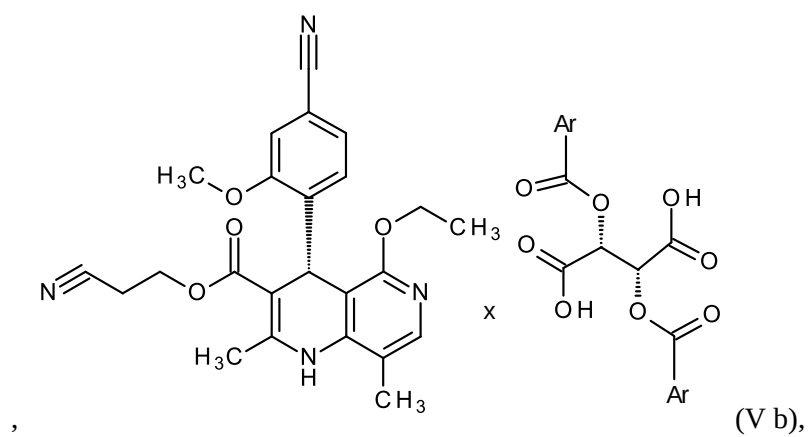
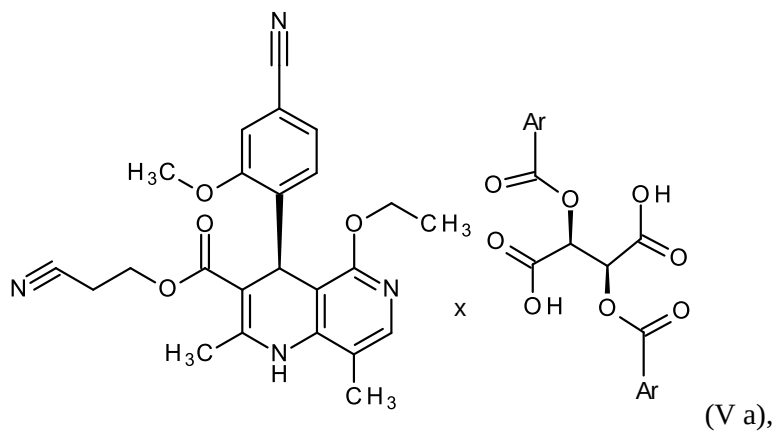
en donde * representa el punto de unión.

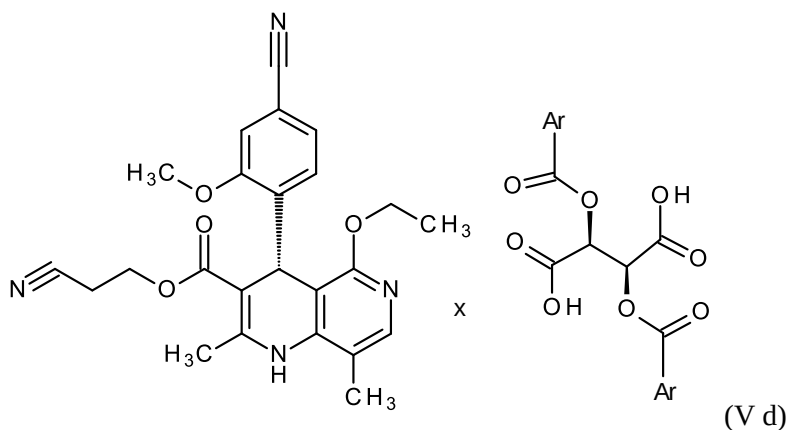
15 De estos, se prefieren particularmente el radical p-tololilo y el radical 4-clorofenilo.

Se prefiere particularmente el radical p-tololilo.

La producción de ésteres de ácido tartárico se conoce de la literatura, por ejemplo, en Organic Synthesis, Coll. Vol. 9, p. 722 (1998); Vol. 72, p. 86 (1995), así como en Chirality 2011 (23), 3, p. 228.

Otro objeto de la invención se refiere a las sales de diastereoisómeros (Va a Vd) según las fórmulas





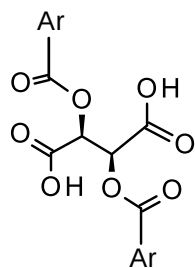
en donde Ar es un aromático o heteroaromático no sustituido o sustituido y tiene el significado dado con anterioridad.

5

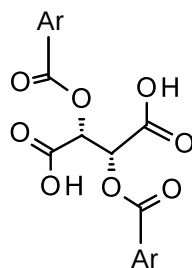
Se prefieren particularmente las sales diastereoisómeras en las que Ar es p-tolofilo.

No se puede predecir claramente si (Va) a (Vd) son realmente sales de diastereoisómeros clásicas o complejos de moléculas 1:1 estabilizados a través de enlaces de hidrógeno. Sin embargo, lo que es seguro es que estos agregados de moléculas 1:1 son muy estables y se comportan como sales diastereoisómeras clásicas y pueden aislarse, por lo que usaremos el nombre de sal diastereoisómera a continuación. Los derivados del ácido tartárico de las fórmulas generales (IIIa) y (IIIb) se utilizan para la preparación de las sales de diastereoisómeros:

10



(IIIa)



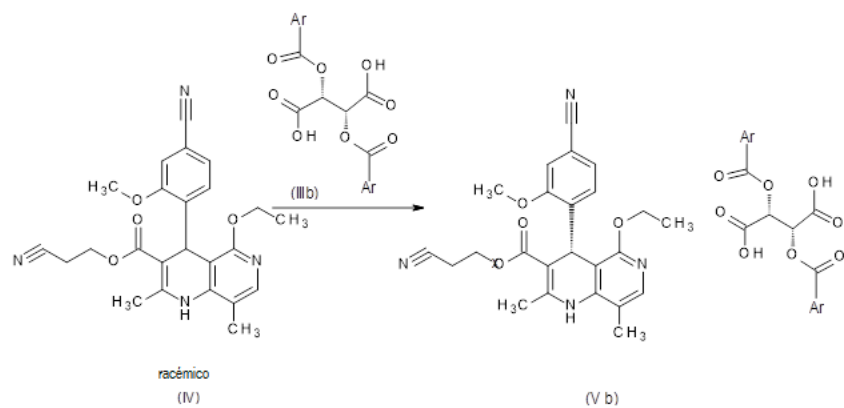
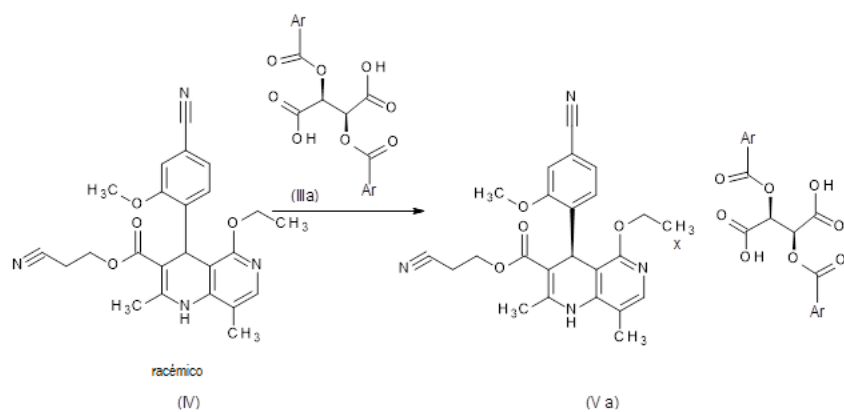
(IIIb)

15

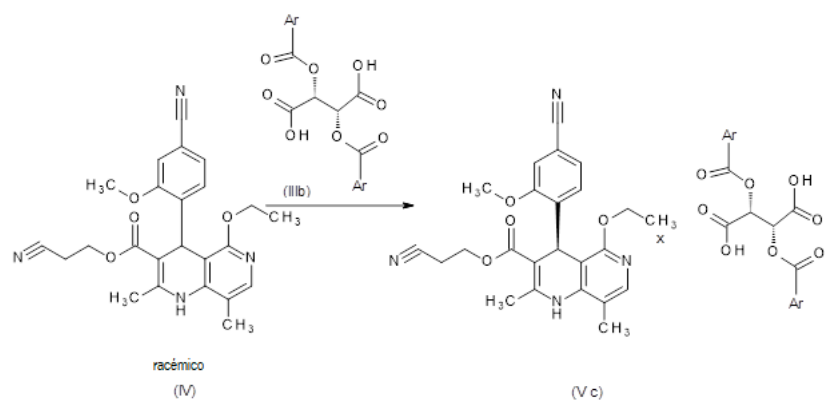
en donde Ar es un aromático o heteroaromático sustituido o no sustituido y tiene el significado dado con anterioridad.

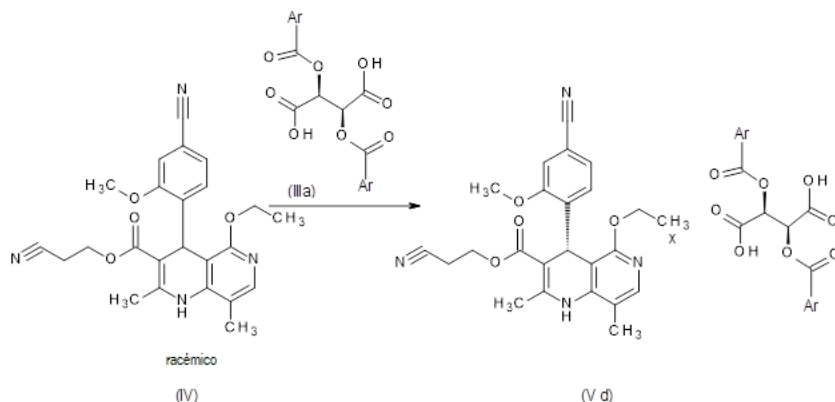
La preparación de las sales diastereoisómeras (Va a Vd) se realiza de la siguiente manera:

20



5





La reacción de la mezcla racémica (IV) con un derivado del ácido tartárico de la fórmula general (IIIa) o (IIIb) da las 4 posibilidades de formación de sales diastereoisómeras (V a-d). Sorprendentemente, se observa una preferencia tal que cuando, por ejemplo, se hace reaccionar rac-(IV) con un derivado del ácido tartárico de la fórmula general (IIIa), se obtiene la sal diastereoisómera de la fórmula general (Va), en donde la antípoda de la configuración S prefiere formar sales. La sal diastereoisómera (Va) precipita casi cuantitativamente de la solución, de la que puede aislarse posteriormente, por ejemplo, por filtración, permaneciendo en solución la antípoda que tiene la configuración R. De manera muy similar y sorprendente, la sal espejular de forma general (Vb) se prepara haciendo reaccionar el racemato (II) con el derivado del ácido tartárico de la fórmula general (IIIb), entrando preferentemente la antípoda de la configuración R en la formación de la sal. Las sales diastereoisómeras precipitadas se pueden separar casi cuantitativamente, permaneciendo la antípoda S en solución.

El rendimiento y la pureza enantiomérica pueden optimizarse mediante la relación estequiométrica de (IV) a (IIIa) o (IIIb) y mediante la selección del disolvente.

La finerenona (I) tiene la configuración S. Tanto los ésteres de ácido tartárico configurados en S,S como los configurados en R,R (dependiendo del tipo de sustitución) pueden formar sales diastereoisómeras con el enantiómero configurado en 4S del racemato IV.

Para la separación del racemato, se utilizan de 0,5 a 2,0 equivalentes de ésteres de ácido tartárico (IIIa) o (IIIb), pero preferentemente de 0,7 a 1,5 equivalentes, pero de forma especialmente preferente de 0,7 a 1,4 equivalentes, pero de forma muy especialmente preferente de 0,70 a 1,2 equivalentes.

La formación de sales de diastereoisómeros tiene lugar en disolventes orgánicos o mezclas de disolventes que consisten en agua y disolventes orgánicos miscibles en agua.

Ejemplos de disolventes orgánicos adecuados en el sentido de la solicitud son etanol, metanol, isopropanol, 1-propanol, acetato de etilo, isobutanol, diclorometano, 1-pentanol o acetona, pero preferentemente se usa etanol. Los disolventes también se pueden usar en la forma desnaturalizada comercialmente disponible, como los desnaturalizantes que se usan en el etanol, por ejemplo, tolueno, metiletilcetona, tiofeno, hexano, lo que tiene grandes ventajas por razones de costo. El brandy es particularmente adecuado para uso a gran escala, que según la aplicación consiste en etanol, que opcionalmente puede desnaturalizarse con tolueno o metiletilcetona. Así que cuando hablamos de “brandy” nos referimos a etanol desnaturalizado. El término “brandy” es conocido por los expertos en la técnica. Además, también se utilizaron los siguientes disolventes: acetato de etilo/metanol 90:10; metanol/agua 80:20; etanol/agua 90:10; etanol/agua 85:15; etanol/agua 80:20; etanol/agua 75:25; etanol/agua 70:30; diclorometano; 1-propanol/agua 80:20; 1-pentanol; 1-pentanol/agua 90:10; isopropanol; isopropanol/agua 80:20; isobutanol/agua 90:10; isobutanol/agua 80:20; ciclohexanol/agua 90:10; alcohol bencílico/agua 90:10; etilenglicol; etilenglicol/agua 80:20. La información sobre las relaciones de disolvente significa la relación de volumen a volumen (vol/vol). Una mezcla de disolventes de etanol/agua 80:20, por ejemplo, contiene 80 mL de etanol y 20 mL de agua. Por lo tanto, el volumen se refiere al volumen total del disolvente.

La separación del racemato se realiza preferentemente en una mezcla de etanol/agua, estando la relación de mezcla (vol/vol) en el intervalo de etanol:agua = 1:1 a 6:1. Sin embargo, se utiliza preferentemente una mezcla de etanol:agua = 6:1 a 3:1. De manera especialmente preferente se utiliza una mezcla de etanol:agua = 3:1. La mezcla se puede preparar previamente, o se puede generar in situ después de haber colocado todos los componentes en una olla. La mezcla de disolventes se puede utilizar en un exceso de 10 a 60 veces en base al racemato (IV), es decir, se utilizan de 10 l a 40 l de mezcla de disolventes por 1 kg de racemato. Se prefiere un exceso de 10 a 50 veces.

Usualmente, la separación de los racematos se lleva a cabo introduciendo primero todos los componentes en la mezcla de disolventes a temperatura ambiente, luego calentando a 10 °C a 60 °C, pero preferentemente a 20 °C – 50 °C y de 1 a 10 horas, preferentemente de 1 a 4 horas a 20 °C – 50 °C y luego dentro de 3 a 24 horas, preferentemente de 5 a 16 horas a temperatura ambiente (alrededor de 20 °C – 23 °C), se enfría. A continuación, la mezcla se agita a temperatura ambiente durante otras 2 a 24 horas, preferentemente de 5 a 18 horas, muy preferentemente de 12 a 16 horas. La separación del racemato tiene lugar preferentemente a una temperatura de 20 °C – 50 °C.

A continuación, se aísla la sal diastereoisómera precipitada (Va), (Vb), (Vc) y/o (Vd).

El aislamiento se lleva a cabo por procedimientos conocidos por el experto en la técnica tales como, por ejemplo, por filtración o utilizando una centrífuga. La torta de filtración así obtenida puede lavarse una o varias veces con un disolvente o una mezcla de disolventes. A esto le sigue un secado al vacío, preferentemente <100 mbar a temperatura elevada (50–80 °C, preferentemente 50 °C). En algunos casos, el uso de gas portador ha demostrado ser ventajoso.

Con el procedimiento descrito con anterioridad, es posible producir sales diastereoisómeras con un exceso enantiomérico de las sales diastereoisómeras en el intervalo de 65% a 80% e.e.

- 10 Para una mayor purificación a fin de aumentar el exceso enantiomérico, la mezcla se extrae de nuevo mediante agitación de un disolvente o de una mezcla de disolvente y agua.

Las sales de diastereoisómeros no necesariamente tienen que secarse, sino que también pueden usarse húmedas en la siguiente etapa del procedimiento.

15

Ejemplos de disolventes orgánicos adecuados en el sentido de la solicitud son etanol, metanol, isopropanol, 1-propanol, acetato de etilo, isobutanol, diclorometano, 1-pentanol o acetona, pero preferentemente se usa etanol. Los disolventes también se pueden usar en la forma desnaturalizada comercialmente disponible, como los desnaturalizantes que se usan con etanol, por ejemplo, tolueno, metiletilcetona, tiofeno, hexano, lo que tiene grandes ventajas por razones de costo. El brandy que, en el sentido de la aplicación, consiste en etanol, que puede desnaturalizarse opcionalmente con tolueno o metiletilcetona, es por lo tanto especialmente adecuado para un uso a gran escala. Además, también se utilizaron los siguientes disolventes: acetato de etilo/metanol 90:10; metanol/agua 80:20; etanol/agua 90:10; etanol/agua 85:15; etanol/agua 80:20; etanol/agua 75:25; etanol/agua 70:30; diclorometano; 1-propanol/agua 80:20; 1-pentanol; 1-pentanol/agua 90:10; isopropanol; isopropanol/agua 80:20; isobutanol/agua 90:10; isobutanol/agua 80:20; ciclohexanol/agua 90:10; alcohol bencílico/agua 90:10; etilenglicol; etilenglicol/agua 80:20. La información sobre las proporciones de disolvente o proporciones de mezcla significa la relación de volumen a volumen (vol/vol). Una mezcla de disolventes de etanol/agua 80:20, por ejemplo, contiene 80 mL de etanol y 20 mL de agua.

- 20
- 25
- 30 La separación del racemato se realiza preferentemente en una mezcla de etanol/agua, estando la relación de mezcla (vol/vol) en el intervalo de etanol:agua = 1:1 a 6:1. Sin embargo, se utiliza preferentemente una mezcla de etanol:agua = 6:1 a 3:1. De manera especialmente preferente se utiliza una mezcla de etanol:agua = 3:1. La mezcla se puede preparar previamente, o se puede generar in situ después de haber presentado todos los componentes en un bote. La mezcla de disolventes se puede utilizar en un exceso de 10 a 60 veces con respecto

al racemato (IV), es decir, se utilizan de 10 l a 40 l de mezcla de disolventes por 1 kg de racemato. Se prefiere un exceso de 10 a 50 veces.

Usualmente, la agitación se lleva a cabo introduciendo primero todos los componentes en la mezcla de disolventes a temperatura ambiente, luego calentando a 10 °C a 60 °C, pero preferentemente a 20 °C – 50 °C y de 1 a 10 horas, preferentemente 1 a 4 horas a 20 °C–50 °C y luego dentro de 3 a 24 horas, preferentemente 5–16 horas, a temperatura ambiente (alrededor de 20 °C–23 °C) para enfriar. A continuación, la mezcla se agita a temperatura ambiente durante otras 2 a 24 horas, preferentemente de 5 a 18 horas, muy preferentemente de 12 a 16 horas.

A continuación, se aísla la sal diastereoisómera precipitada (Va) o (Vb) o (Vc) y/o (Vd).

El aislamiento se lleva a cabo por procedimientos conocidos por el experto en la técnica, como por ejemplo por filtración o utilizando una centrífuga. La torta de filtración así obtenida puede lavarse una o varias veces con un disolvente o una mezcla de disolventes. A esto le sigue un secado al vacío, preferentemente <100 mbar a temperatura elevada (50 °C – 80 °C, preferentemente 50 °C). En algunos casos, el uso de gas portador ha demostrado ser ventajoso. Las sales diastereoisómeras así obtenidas se caracterizan por un alto exceso enantiomérico, normalmente > 95% e.e., que es suficiente para producir finerenonas en > 99% e.e. para la fabricación.

Las sales de diastereoisómeros no necesariamente tienen que secarse, sino que también pueden usarse húmedas en la siguiente etapa del procedimiento.

Además del procedimiento habitual mencionado con anterioridad, las etapas del procedimiento también se pueden combinar o intercambiar en orden, como se muestra en la Tabla 2 a continuación:

Tabla 2

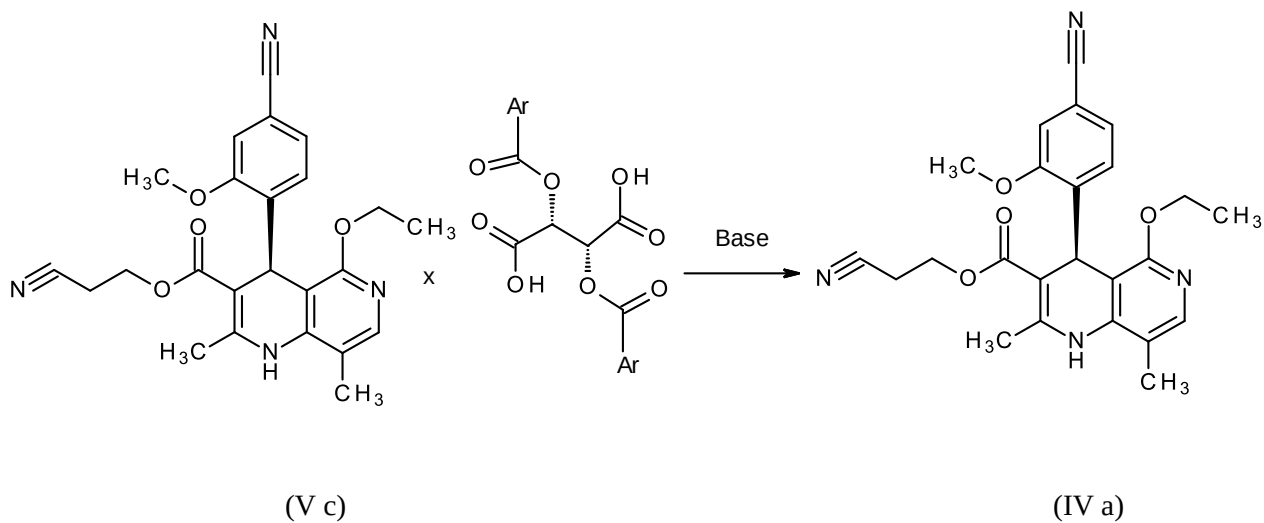
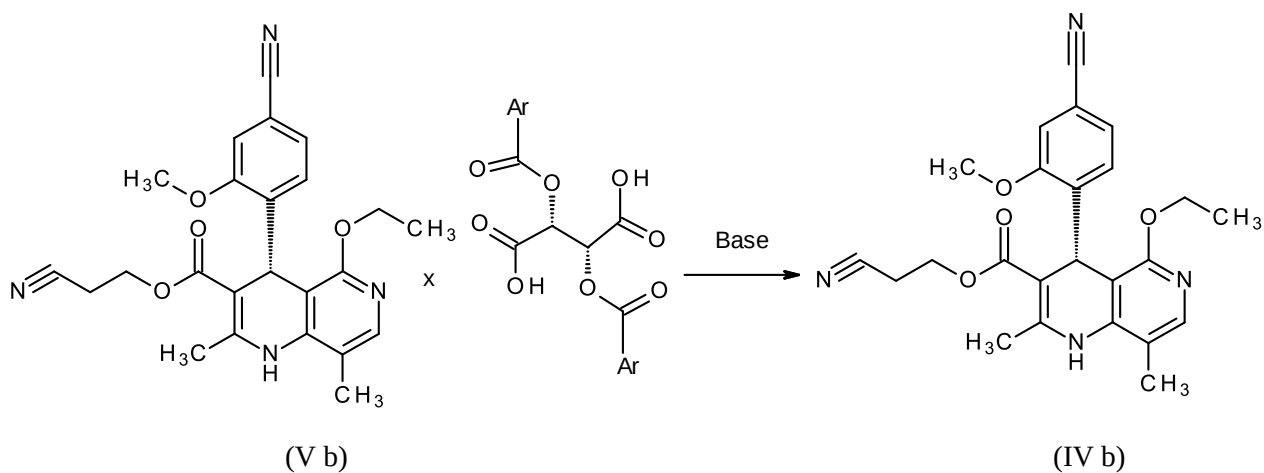
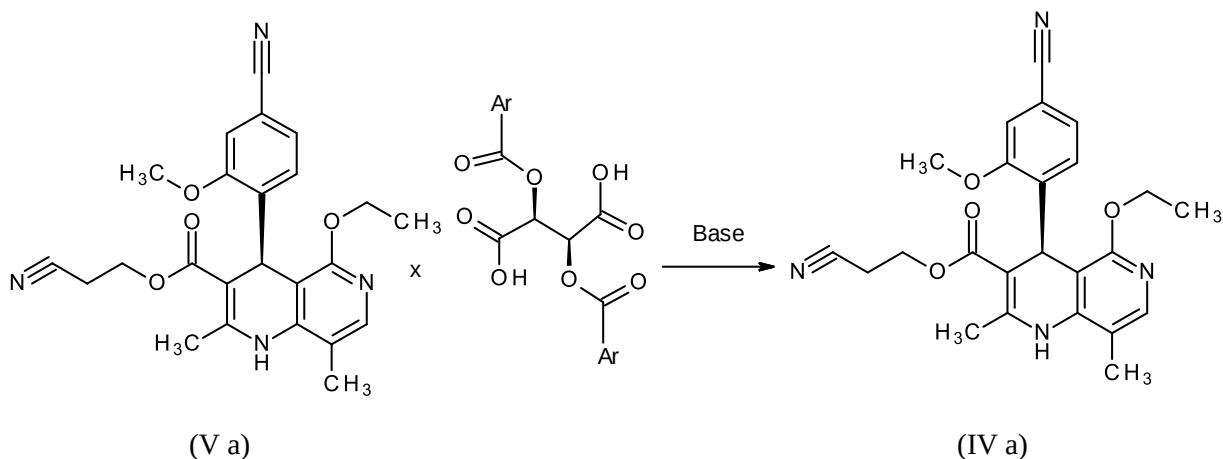
Etapa 1	Etapa 2	Etapa 3	Etapa 4	Etapa 5
Colocación del racemato (IV) y ácido diaril-tartárico (IIIa o b)	Adición de etanol	Adición de agua	Calentamiento	
Colocación del racemato (IV)	Adición de etanol	Adición de ácido diaril-tartático (IIIa o b)	Adición de agua	Calentamiento

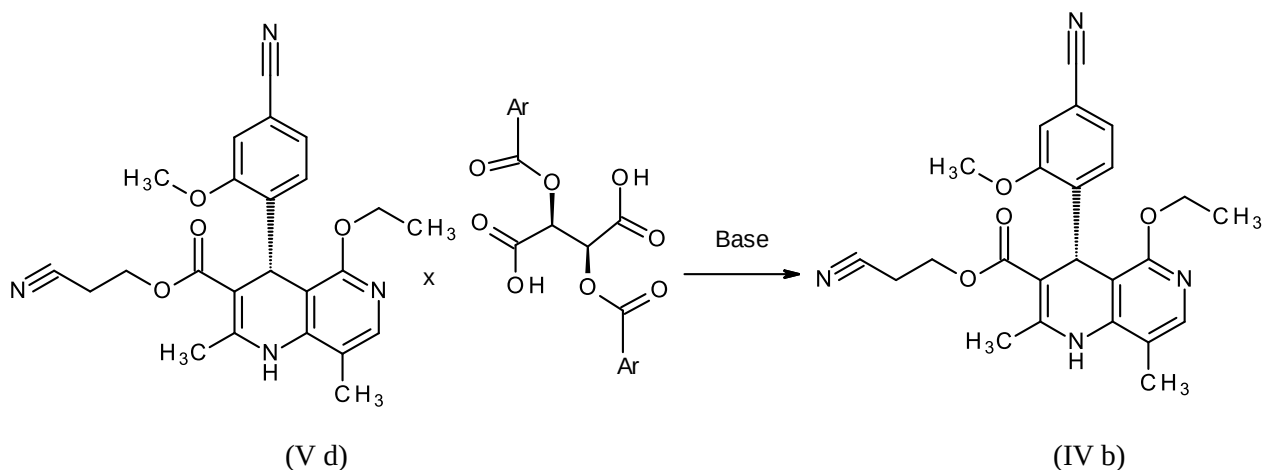
Colocación del racemato (IV)	Adición de agua	Adición de ácido diaril–tartático (IIIa o b)	Adición de etanol	Calentamiento
Colocación del ácido diaril–tartático (IIIa o b)	Adición de etanol	Adición de racemato (IV)	Adición de agua	Calentamiento
Colocación del ácido diaril–tartático (IIIa o b)	Adición de agua	Adición de racemato (IV)	Adición de etanol	Calentamiento
Colocación del racemato (IV) y ácido diaril–tartático (IIIa o b)	Adición de la mezcla de etanol–agua	Calentamiento		
Colocación del racemato (IV)	Adición de la mezcla de etanol–agua	Adición de ácido diaril–tartático (IIIa o b)	Adición de etanol	Calentamiento
Colocación del ácido diaril–tartático (IIIa o b)	Adición de la mezcla de etanol–agua	Adición de racemato (IV)	Adición de agua	Calentamiento
Colocación de la mezcla de etanol–agua	Adición del racemato (IV)	Adición de ácido diaril–tartático (IIIa o b)	Calentamiento	
Colocación de la mezcla de etanol–agua	Adición de ácido diaril–tartático (IIIa o b)	Adición del racemato (IV)	Calentamiento	
Colocación del etanol	Adición de racemato (IV)	Adición de agua	Adición de ácido diaril–tartático (IIIa o b)	Calentamiento
Colocación del agua	Adición de racemato (IV)	Adición de etanol	Adición de ácido diaril–tartático (IIIa o b)	Calentamiento
Colocación del etanol	Adición de ácido diaril–tartático (IIIa o b)	Adición de agua	Adición de racemato (IV)	Calentamiento
Colocación del agua	Adición de ácido diaril–tartático (IIIa o b)	Adición de etanol	Adición de racemato (IV)	Calentamiento

Dependiendo del tipo de planta en la planta piloto o en la producción, puede ser ventajosa una u otra variante.

En la siguiente etapa, la sal diastereoisómera se trata con una base y se elimina el disolvente. El disolvente se elimina por procedimientos conocidos por el experto en la técnica, por ejemplo por destilación. Para preparar los compuestos quirales (IVa) y (IVb), la sal diastereoisómera de la fórmula general (Va), (Vb), (Vc) o (Vd) debe

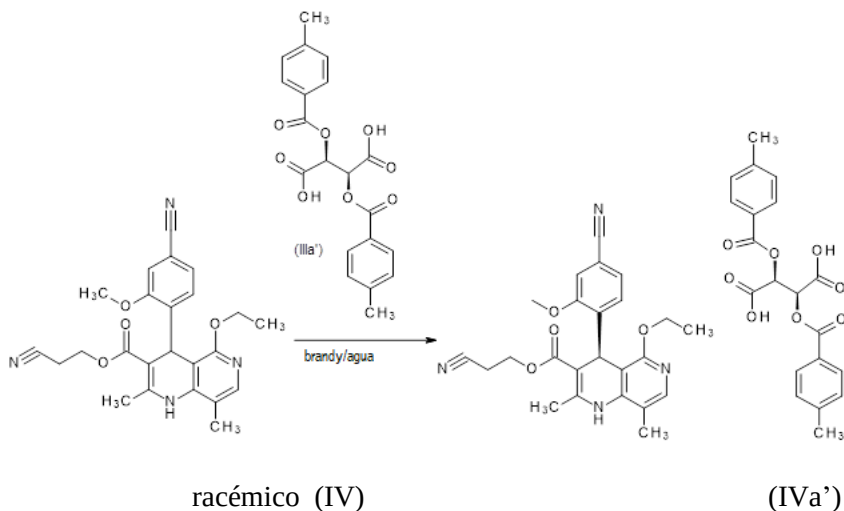
tratarse con una base, eliminando así la molécula diana (IVa) o (IVb) después de separar por destilación el disolvente orgánico de la solución, se aísla, por ejemplo mediante filtración y lavado, y el éster de ácido tartárico respectivo según la fórmula (IIIa) o (IIIb) permanece en forma salificada en solución.



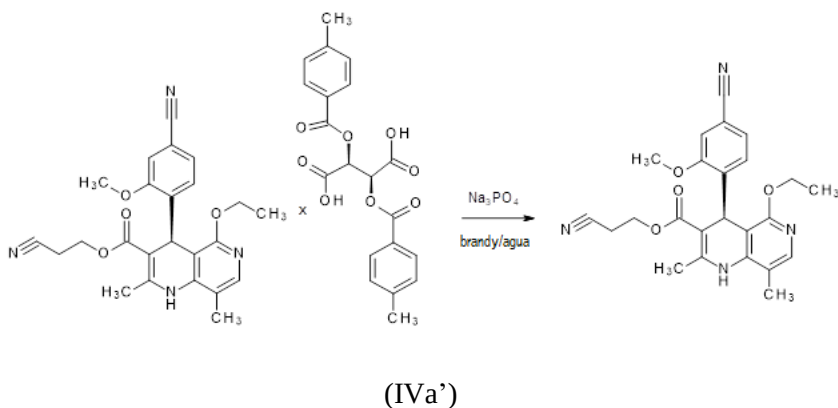


- Las bases inorgánicas y orgánicas son adecuadas como bases para los fines de la presente invención. En el caso de bases inorgánicas se puede utilizar amoníaco, hidróxido de sodio, hidróxido de litio, hidróxido de potasio, carbonato de amonio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de litio, carbonato ácido de amonio, carbonato ácido de sodio, carbonato ácido de potasio, fosfato de sodio, fosfato de potasio, fosfato de amonio. Sin embargo, se da preferencia al uso de hidróxido de sodio, fosfato de sodio o fosfato de potasio. De manera particularmente preferida se usa fosfato de sodio o fosfato de potasio. Es importante recalcar que las bases inorgánicas se pueden utilizar tanto en forma anhidra como en forma de sus hidratos, por ejemplo, se puede utilizar con éxito el fosfato de sodio (anhidro) y el hidrato de fosfato de sodio. Como base orgánica se pueden utilizar bases alifáticas o aromáticas como, por ejemplo, trietilamina, imidazol, N-metilimidazol, base de Hünig, piridina, DBU.
- La liberación del compuesto diana (IVa) o (IVb) tiene lugar en mezclas de agua, disolventes orgánicos miscibles en agua tales como etanol, isopropanol, 1,2-etanodiol, metoxietanol, metanol o acetona, prefiriéndose el etanol. Los disolventes también se pueden utilizar en la forma desnaturalizada comercialmente disponible, como los desnaturalizantes utilizados con etanol, por ejemplo, tolueno, metiletilcetona, tiofeno, hexano; se da preferencia al brandy que, para los fines de la aplicación, se compone de etanol, que puede desnaturalizarse opcionalmente con tolueno o utilizar metiletilcetona, lo que aporta grandes ventajas por motivos económicos. Ha resultado ventajoso utilizar mezclas de agua y etanol, estando la relación de mezcla (vol/vol) en el intervalo de etanol:agua = 1:6 a 1:3. Sin embargo, se utiliza preferentemente una mezcla de etanol:agua = 1:3. La mezcla se puede preparar previamente, o se puede generar in situ después de haber presentado todos los componentes en una olla. Se puede usar de 7 a 20 veces esta mezcla, en base a la sal de diastereoisómero utilizada (IVa o IVb o IVc o IVd), es decir, por ejemplo, 1 kg en 7 L a 20 L de esta mezcla. Se da preferencia a usar de 8 a 15 veces esta mezcla, de manera particularmente preferida de 9 a 11 veces esta mezcla, y de manera muy particularmente preferida de 10 veces la mezcla. El compuesto diana (IVa) o (IVb) se libera introduciendo inicialmente la sal de

- diastereoisómero (Va o Vb o Vc o Vd) en una mezcla de disolventes de 0 °C a 60 °C, preferentemente de 0 °C a 50 °C, luego por adición la base orgánica o inorgánica (ya sea en forma sólida o como una solución, preferentemente en agua) se fija un pH de 6,9 a 8,0, preferentemente un pH de 7,0 a 7,5, de particular preferencia, un pH de 7,1. Las bases inorgánicas y orgánicas son adecuadas como bases para los fines de la presente invención. En el caso de bases inorgánicas se puede utilizar amoníaco, hidróxido de sodio, hidróxido de litio, hidróxido de potasio, carbonato de amonio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de litio, carbonato ácido de amonio, carbonato ácido de sodio, carbonato ácido de potasio, fosfato de sodio, fosfato de potasio, fosfato de amonio. Sin embargo, se da preferencia al uso de hidróxido de sodio, fosfato de sodio o fosfato de potasio. De manera particularmente preferida se usa fosfato de sodio o fosfato de potasio. Es importante recalcar que las bases inorgánicas se pueden utilizar tanto en forma anhidra como en forma de sus hidratos, por ejemplo, se puede utilizar con éxito el fosfato de sodio (anhidro) y el hidrato de fosfato de sodio. Como base orgánica se pueden utilizar bases alifáticas o aromáticas como, por ejemplo, trietilamina, imidazol, N-metilimidazol, base de Hünig, piridina, DBU.
- La base se puede agregar opcionalmente muy rápido (en unos minutos) o muy lentamente (en varias horas, por ejemplo en 5 minutos hasta 3 horas). Definitivamente se prefiere una adición más rápida. Preferentemente dentro de 5 minutos a 1 hora para dosificar. Para ello se puede utilizar un medidor de pH instalado en el reactor, con el que se puede comprobar el ajuste y dosificar lentamente la base. Sin embargo, también se puede añadir desde el principio una cantidad fija de base (sólida o disuelta en un disolvente), que, en base a valores empíricos, asegura que se alcance preferentemente el intervalo de valores de pH deseado. Este procedimiento es el más preferido en la producción. Ha demostrado ser ventajoso si, después de que se ha ajustado el valor de pH, el valor de pH se ajusta de nuevo a 0 °C –50 °C, preferentemente 20 °C–50 °C, preferentemente 0 °C–20 °C. El tiempo de agitación posterior puede ser de 1 a 10 horas, preferentemente 2–5 horas, de particular preferencia, 3–4 horas.
- El aislamiento se lleva a cabo por procedimientos conocidos por el experto en la técnica como, por ejemplo por filtración o utilizando una centrífuga. La torta de filtración así obtenida puede lavarse una o varias veces con un disolvente o una mezcla de disolventes. A esto le sigue un secado al vacío, preferentemente <100 mbar a temperatura elevada (50–80 °C, preferentemente 50 °C). En algunos casos, el uso de gas portador ha demostrado ser ventajoso.
- El ácido di-p-toloil-D-tartárico (IIIa') se usa como un procedimiento particularmente preferido, en particular para la implementación a gran escala, y este se puede usar tanto en forma anhidra como en forma de hidrato:



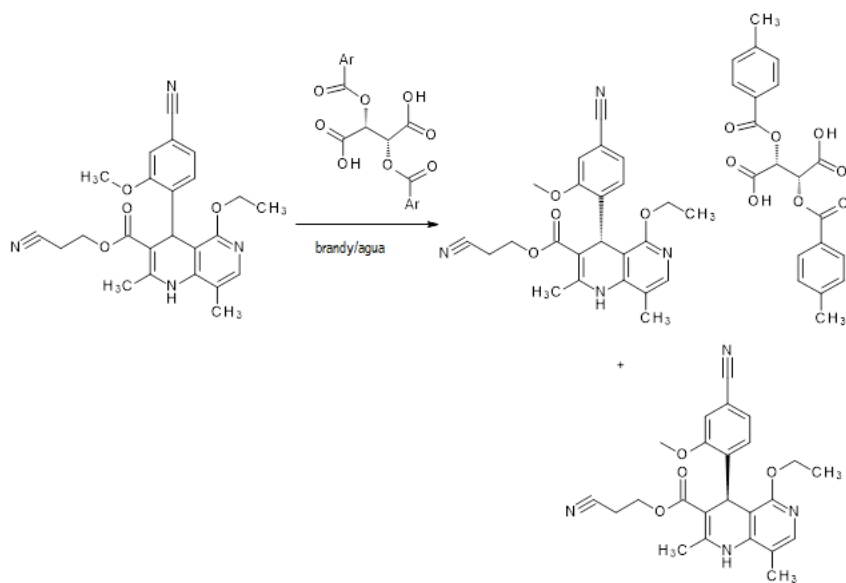
La separación del racemato se realiza preferentemente en una mezcla de brandy y agua. La posterior liberación de (IVa)



preferentemente se lleva a cabo en una mezcla de brandy y agua utilizando fosfato de sodio como base.

También es posible aislar el enantiómero diana de las aguas madres. Aquí, primero se prepara la sal diastereoisómera correspondiente (Va), (Vb), (Vc) o (Vd) de (IVa) o (IVb), luego se aísla por filtración y luego se mide el pH de las aguas madres, que después contiene las antípoda respectivas, mediante la adición de una base como amoníaco, solución de hidróxido de sodio, hidróxido de litio, hidróxido de potasio, carbonato de amonio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de litio, carbonato ácido de amonio, carbonato ácido de sodio, carbonato ácido de potasio, fosfato de sodio, fosfato de potasio, fosfato de amonio, preferentemente hidróxido de sodio, fosfato de sodio y fosfato de potasio, de particular preferencia, fosfato de sodio y fosfato de potasio ajustado a pH > 7, se prefiere pH 7,1–8, se prefiere muy particularmente pH 7,1. A continuación, el disolvente orgánico, preferentemente etanol, se elimina por destilación, ya sea a presión atmosférica o, más suavemente, a presión reducida. La antípoda correspondiente se cae. El producto se filtra, se lava con agua o mezclas agua/disolvente y se seca. Una cristalización final correspondiente a partir de brandy,

como se describe, por ejemplo, en el ejemplo 1c, proporciona los compuestos (IVa) y (IVb) en una forma correspondientemente pura.



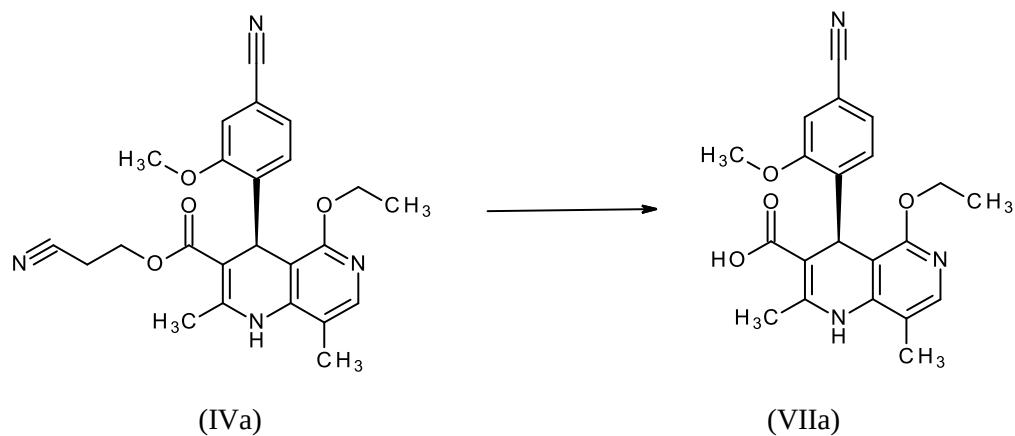
5

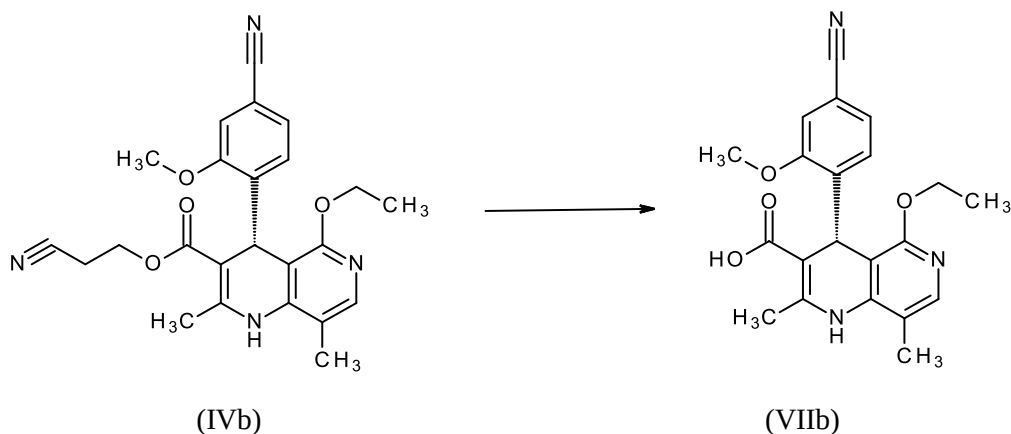
(IVa) en licor madre

La conversión adicional a finerenona (Ia) o la antípoda (Ib) se lleva a cabo de la siguiente manera:

A partir del éter cianoetílico (IVa o IVb), se obtiene el ácido (VIIa o VIIb) por saponificación alcalina y posterior tratamiento ácido:

10

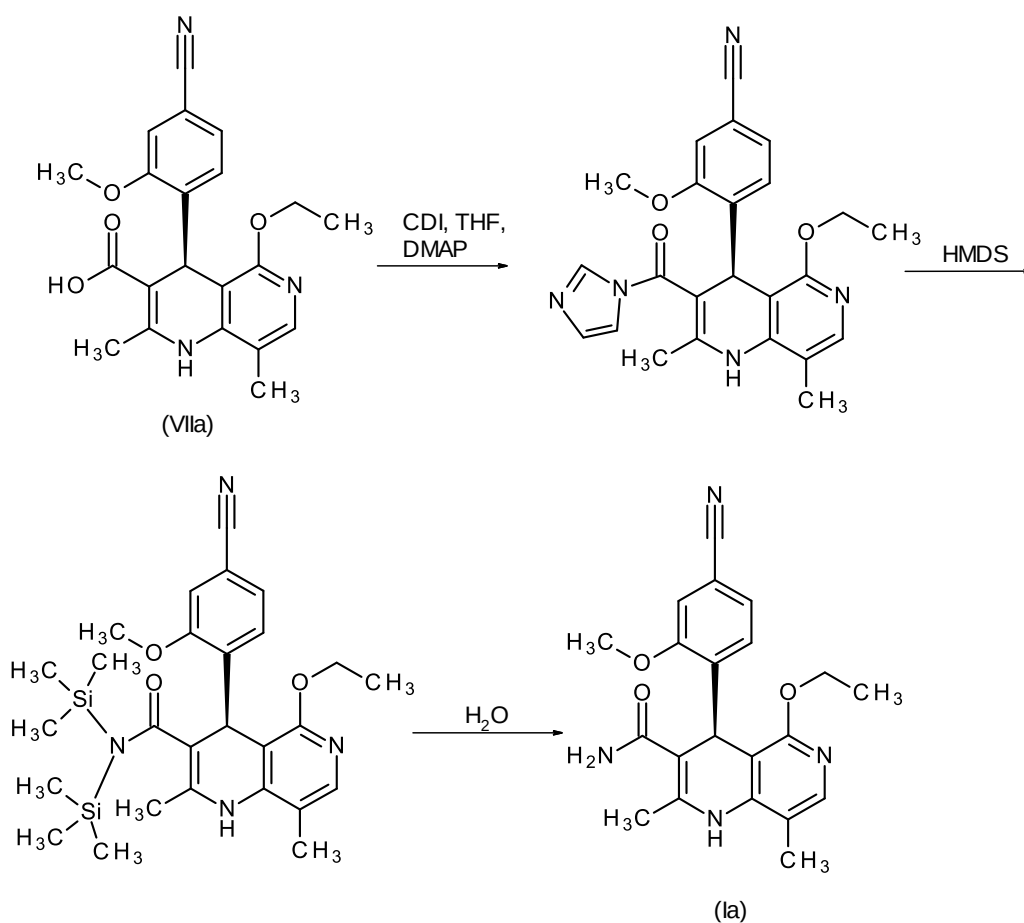




Se ha encontrado que la reacción se puede llevar a cabo muy fácilmente en mezclas de THF/agua de manera relativamente concentrada. Para ello se utiliza preferentemente una mezcla de THF/agua 2:1 (9 veces), se dosifica la solución de hidróxido de sodio a 0 °C–5 °C y luego se agita a 0 °C–5 °C durante 1–2 horas. También es posible utilizar una solución de hidróxido de potasio, pero se prefiere la solución de hidróxido de sodio. Para el tratamiento se extrae con MTBE (metil ter–butil éter) y acetato de etilo o simplemente con tolueno y para el aislamiento se ajusta el pH a 7 con un ácido mineral, como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico, pero preferentemente ácido clorhídrico. A continuación se añade solución saturada de sal de amonio del ácido correspondiente, pero preferentemente solución de cloruro de amonio, cristalizando cuantitativamente el producto. Después del aislamiento, se lava con agua y con acetato de etilo o con acetonitrilo o con acetona, pero preferentemente con acetonitrilo, y se seca al vacío a 40 °C–50 °C. El rendimiento es casi cuantitativo (99%).

La subsiguiente reacción del ácido a la amida (I o Ia) se describe como sigue: Se ha encontrado que cuando el ácido (VIIa o VIIb) se hace reaccionar en tetrahidrofurano (THF), la amida (I o Ia) se forma directamente de la solución se puede cristalizar y obtener con alto rendimiento y pureza. Para este propósito, el ácido carboxílico (VIIa o VIIb) se agrega con 1,1 a 1,6 equivalentes, preferentemente 1,3–1,4 equivalentes. 1,1'–carbodiimidazol (CDI) bajo catálisis de 4–(dimetilamino)piridina (DMAP) (5 – 15 mol %, preferentemente 10 mol %/en algunos casos se ha demostrado que la reacción también se puede llevar a cabo sin DMAP Adición puede realizar) en THF a temperaturas entre 20 – 50 °C, ya que se ha demostrado que un procedimiento preferido es comenzar primero a 20 °C, luego agitar de 1 a 2 horas a esta temperatura y luego de 2 a 3 horas a 50 °C para agitar, convertido a la imidazolidina. Una vez completada la activación, se añaden de 3 a 8 equivalentes, preferentemente 4,5 equivalentes, de hexametildisilazano y la mezcla se somete a reflujo durante 16 a 24 horas, pero preferentemente durante 16 horas. El compuesto de disililamida resultante se puede aislar opcionalmente. Sin embargo, ha resultado más ventajoso continuar en una reacción de un solo recipiente. Una vez finalizada la reacción, se enfría a 0 °C – 3 °C y se dosifica agua o una mezcla de agua/THF. Se ha demostrado que es ventajoso utilizar una cantidad de agua de 0,5 a 0,7 veces (referido al material de partida), siendo

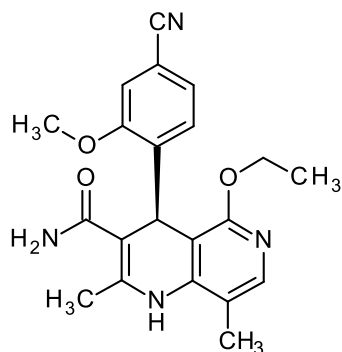
particularmente ventajosa una cantidad de 0,52 veces de agua. El agua se puede añadir directamente o en una mezcla con aproximadamente uno o dos veces el volumen de THF. Una vez completada la neutralización, la mezcla se somete a reflujo durante un total de 1–3 horas, preferentemente 1 hora. La mezcla se enfría a 0 °C y se agita a esta temperatura durante 1–5 horas, preferentemente 3 horas. A continuación, el producto se aísla por filtración o centrifugación. Se lava con THF y agua y se seca al vacío a temperatura elevada (30 °C a 100 °C, preferentemente de 40 °C a 70 °C). Los rendimientos son muy altos y son > 93% del teórico. La pureza es > 99% (HPLC, procedimiento 100%). El compuesto (VIIa o VIIb) también se puede obtener directamente por reacción con gas amoníaco en un autoclave (alrededor de 25 a 30 bar). Para ello se realiza la preactivación descrita con anterioridad y luego se calienta a presión bajo gas amoníaco. Una vez finalizada la reacción, se enfría y se filtra el producto. Los rendimientos y purezas logrados de esta manera son comparables.



Procedimiento de cristalización final (ajuste de la modificación final Mod A): Por razones técnicas GMP, (I) (o Ia) primero se disuelve en etanol, se somete a filtración de partículas y luego el disolvente se elimina por destilación a presión reducida o a temperatura normal, preferentemente se utiliza etanol desnaturalizado con tolueno. Se concentra hasta aproximadamente 3 a 5 veces el volumen basado en (I) (o Ia), y el producto cristaliza en el procedimiento. Se enfría a 0 °C y luego los cristales se aíslan y se secan al vacío a 40 °C – 50 °C. Los rendimientos suelen ser > 90% del teórico. La pureza química alcanzada es > 99,8 % y el contenido ~ 100 %

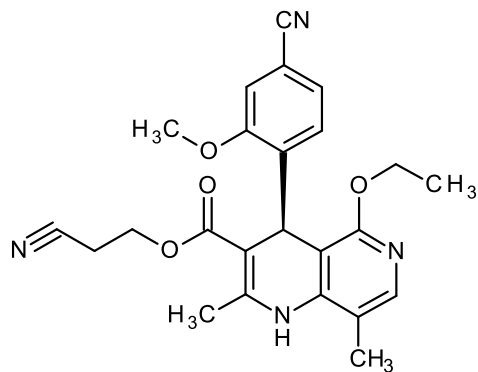
corresponde a los criterios para productos comerciales según la directriz ICH. El disolvente residual, en este caso etanol, es < 0,02%. La pureza óptica es >> 99% e.e.

Por lo tanto, la presente invención también se refiere a un procedimiento para preparar (4S)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida de la fórmula (Ia)



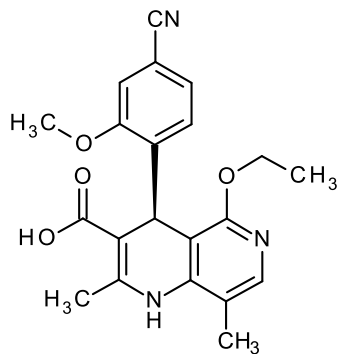
(Ia),

caracterizado porque el éster de cianoetanol enantiomérico (4S)-4-(4-ciano-2-metoxi-fenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de 2-cianoetilo de la fórmula (IVa)



(IVa),

se saponifica en una mezcla de THF/agua (2:1) con solución de hidróxido de sodio para dar el compuesto de la fórmula (VIIa)



(VIIa),

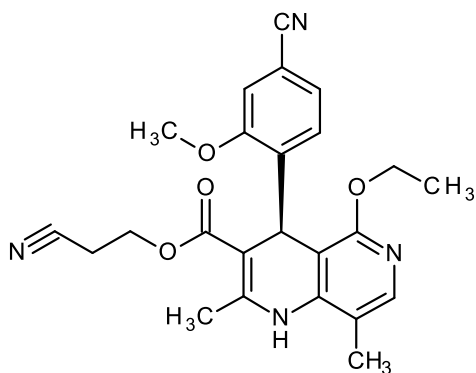
y luego se hace reaccionar en THF como disolvente primero con 1,1-carbodiimidazol y cantidades catalíticas de 4-(dimetilamino)piridina, se calienta a reflujo después de la adición de hexametildisilazano durante 16-24 horas y luego se mezcla con una mezcla de THF/agua.

5

Otras formas de realización de la invención se describen a continuación:

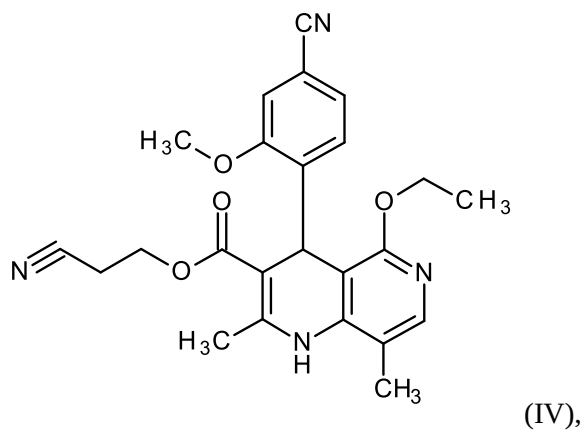
La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar (4S)-4-(4-ciano-2-metoxi-fenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de 2-cianoetilo de la fórmula (IVa)

10

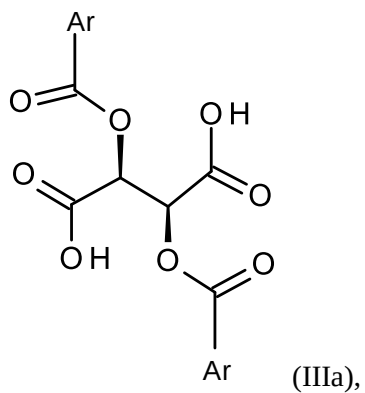


(IVa),

por separación de racemato de (4S)-4-(4-ciano-2-metoxi-fenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de 2-cianoetilo de la fórmula (IV)



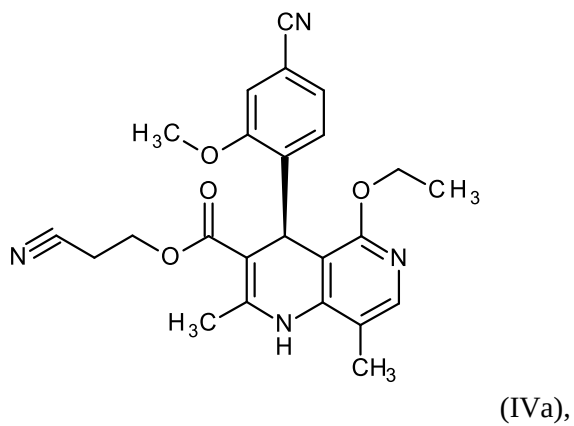
con un éster de ácido tartárico quiral sustituido de la fórmula (IIIa)



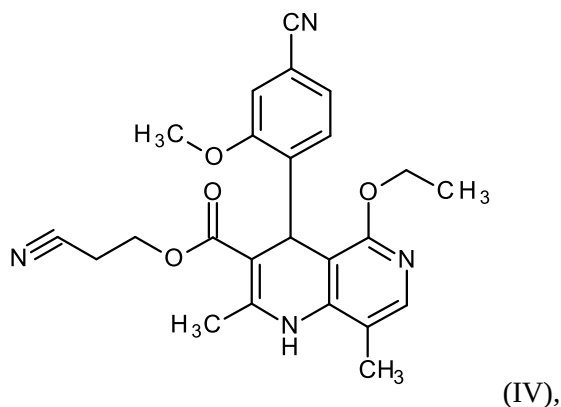
5

donde Ar representa arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido.

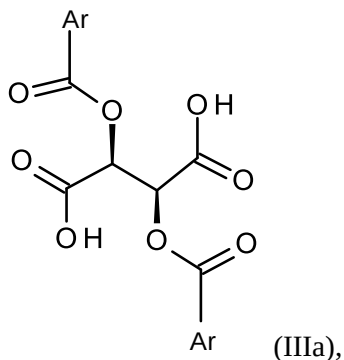
Se prefiere un procedimiento para preparar (4S)-4-(4-ciano-2-metoxi-fenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-
10 1,6-naftiridin-3-carboxilato de 2-cianoetilo de la fórmula (IVa)



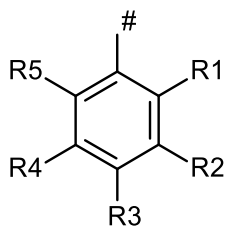
por separación de racemato de (4S)-4-(4-ciano-2-metoxi-fenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de 2-cianoetilo de la fórmula (IV)



5 con un éster de ácido tartárico quiral sustituido de la fórmula (IIIa)



10 en donde Ar representa



en donde # representa el punto de unión,

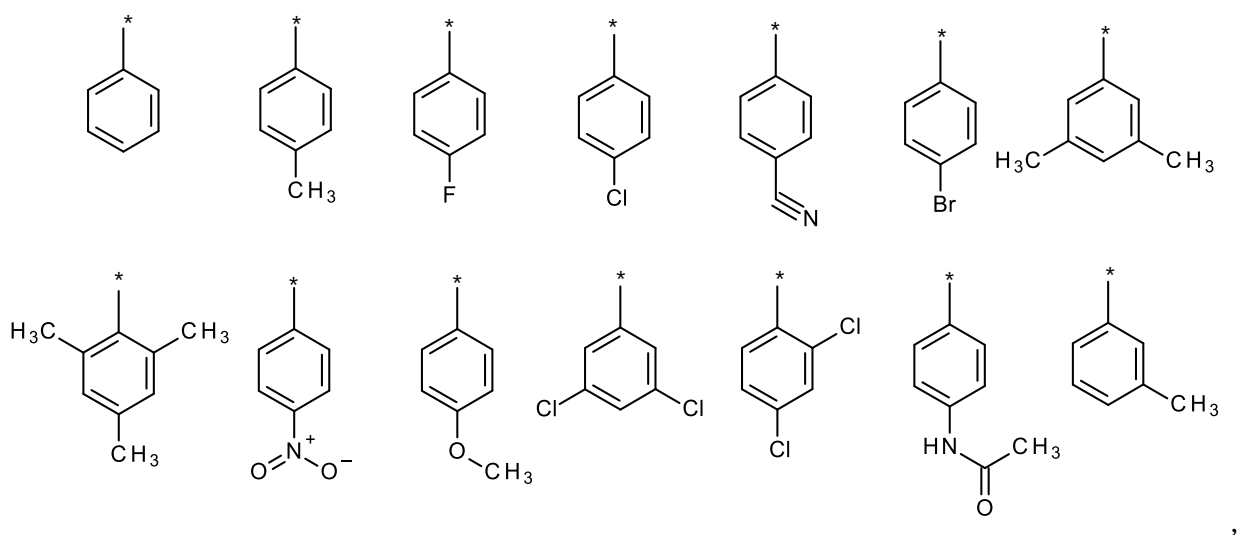
en donde R1, R2, R3, R4, R5 representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo como metilo, etilo, propilo o un átomo de halógeno como flúor, cloro, bromo o yodo o un grupo éter como O-metilo, O-etilo, O-fenilo, o un grupo nitro, o un grupo ciano, o un grupo CF₃, o un grupo amida, como –NHCOR, en donde R puede ser metilo, etilo o fenilo, o –NRCOR, en donde R tiene el significado dado con anterioridad o CONHR–, en donde R tiene el significado dado con anterioridad o CONRR’, en

15

donde R' es el mismo que R como se definió con anterioridad o amidas cíclicas tales como 3-oxomorfolin-4-ilo, 2-oxopiperidin-1-ilo que, a su vez, podrá ser sustituido. Los patrones de sustitución pueden ser muy diferentes, por lo que teóricamente pueden ser posibles hasta 5 sustituyentes diferentes, pero en general se prefieren los radicales Ar monosustituídos. Sin embargo, Ar también puede ser un heteroaromático sustituido, como preferentemente piridina o pirazina. Pero Ar también puede ser un hidrocarburo aromático policíclico como, por ejemplo, un naftaleno, antraceno o quinolina sustituidos.

Se prefiere un procedimiento para preparar (4S)-4-(4-ciano-2-metoxi-fenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-A 3-carboxilato de 2-cianoetilo de la fórmula (IVa), en donde

10 Ar representa una de las fórmulas



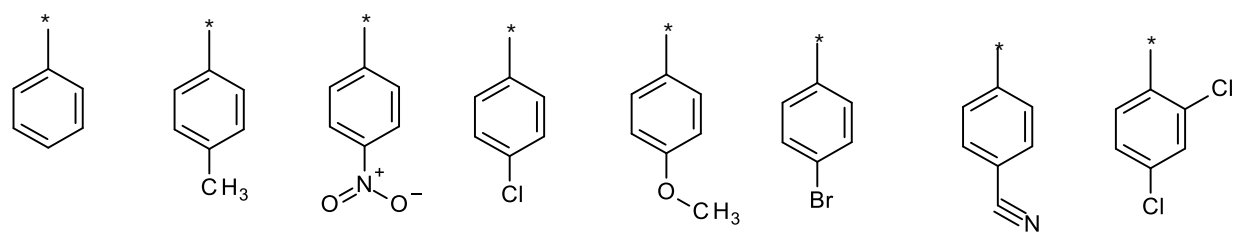
en donde * representa el punto de unión.

Se prefiere particularmente un procedimiento para preparar (4S)-4-(4-ciano-2-metoxi-fenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de 2-cianoetilo de la fórmula (IVa),

15

en donde

Ar representa una de las fórmulas



en donde * representa el punto de unión.

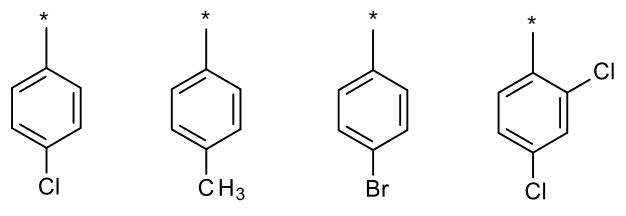
20

Particularmente preferido es un procedimiento para preparar (4S)-4-(4-ciano-2-metoxi-fenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de 2-cianoetilo de la fórmula (IVa),

en donde

Ar representa una de las fórmulas

5



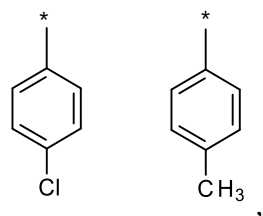
en donde * representa el punto de unión.

Particularmente preferido es un procedimiento para preparar (4S)-4-(4-ciano-2-metoxi-fenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de 2-cianoetilo de la fórmula (IVa),

10

en donde

Ar representa una de las fórmulas



en donde * representa el punto de unión.

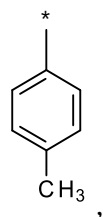
15

Se prefiere muy especialmente un procedimiento para preparar (4S)-4-(4-ciano-2-metoxi-fenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de 2-cianoetilo de la fórmula (IVa),

en donde

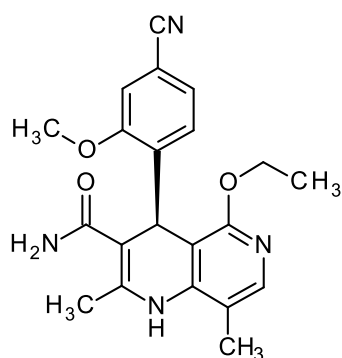
Ar representa

20



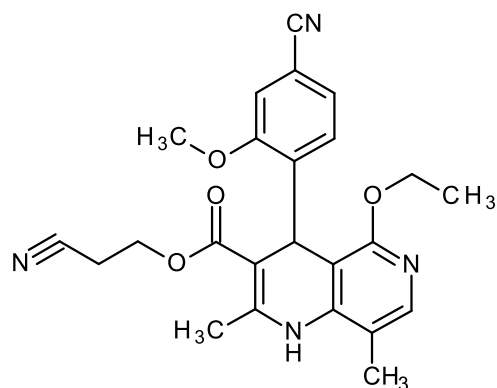
en donde * representa el punto de unión.

La presente invención también se refiere a un procedimiento para preparar (4S)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida de la fórmula (Ia)



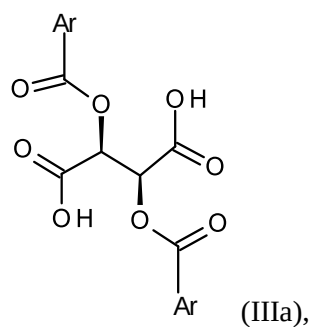
(Ia),

5 caracterizado porque el éster de cianoetanol racémico de la fórmula (IV) se convierte



(IV),

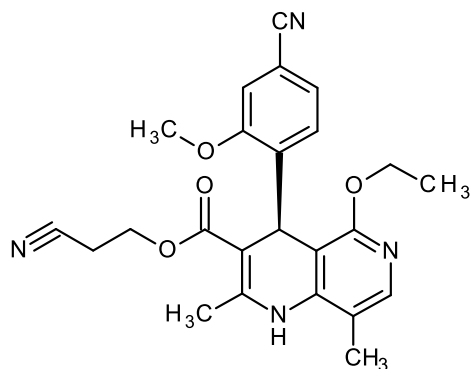
con un éster de ácido tartárico quiral sustituido de la fórmula (IIIa)



(IIIa),

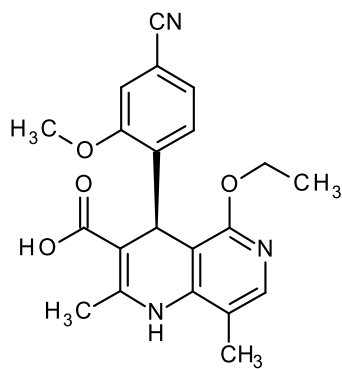
10

en donde Ar representa arilo o heteroarilo no sustituido o sustituido,
en éster de cianoetanol enantiomérico de (4S)-4-(4-ciano-2-metoxi-fenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de 2-cianoetilo de la fórmula (IVa)



(IVa),

y este se saponifica en una mezcla de THF/agua (2:1) con hidróxido de sodio al compuesto de la fórmula (VIIa)



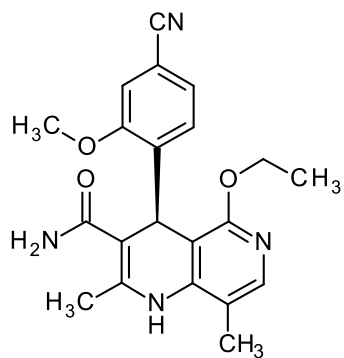
5

(VIIa),

y luego se hace reaccionar en THF como disolvente primero con 1,1-carbodiimidazol y cantidades catalíticas de 4-(dimetilamino)piridina, se calienta a reflujo después de la adición de hexametildisilazano durante 16–24 horas y luego se mezcla con una mezcla de THF/agua.

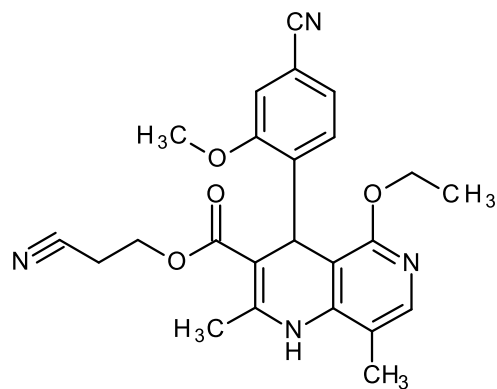
10

Se prefiere un procedimiento para preparar (4S)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida de la fórmula (Ia)



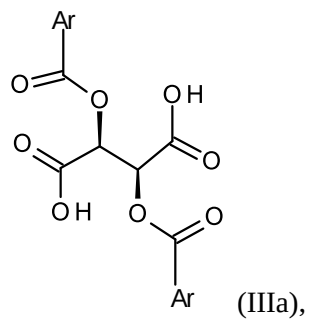
(Ia),

caracterizado porque el éster de cianoetanol racémico de la fórmula (IV)



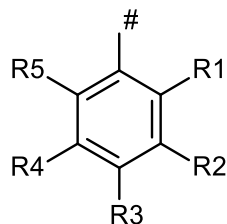
(IV),

5 se convierte con un éster de ácido tartárico sustituido quiralmente de la fórmula (IIIa),



(IIIa),

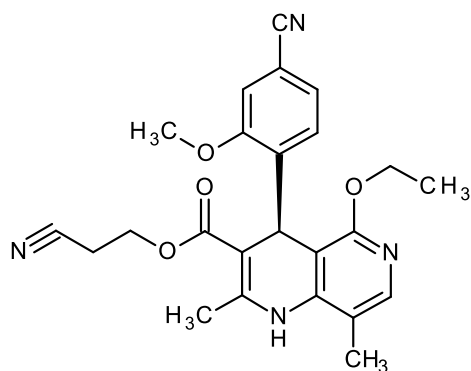
10 en donde Ar representa



representa el punto de unión,

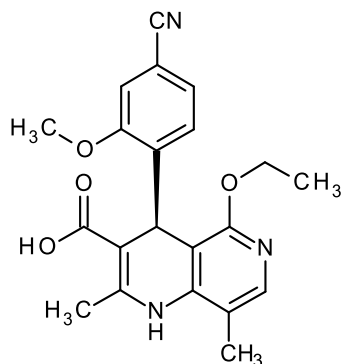
en donde R1, R2, R3, R4, R5 representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo como metilo, etilo, propilo o un átomo de halógeno como flúor, cloro, bromo o yodo o un grupo éter como O–metilo, O–etilo, O–fenilo, o un grupo nitro, o un grupo ciano, o un grupo CF₃, o un grupo amida, como –NHCOR, en donde R puede ser metilo, etilo o fenilo, o –NRCOR, en donde R tiene el significado dado con anterioridad o CONHR–, en donde R tiene el significado dado con anterioridad o CONRR', en donde R' es el mismo que R como se definió con anterioridad o amidas cíclicas tales como 3–oxomorfolin–4–ilo, 2–oxopiperidin–1–ilo que, a su vez, podrá ser sustituido. Los patrones de sustitución pueden ser muy diferentes, por lo que teóricamente pueden ser posibles hasta 5 sustituyentes diferentes, pero generalmente se prefieren los radicales Ar monosustituídos. Sin embargo, Ar también puede ser un heteroaromático sustituido, como preferentemente piridina o pirazina. Pero Ar también puede ser un hidrocarburo aromático policíclico tal como, por ejemplo, un naftaleno, antraceno o quinolina sustituidos,

en éster de cianoetanol enantiomérico (4S)–4–(4–ciano–2–metoxi–fenil)–5–etoxi–2,8–dimetil–1,4–dihidro–1,6–naftiridin–3–carboxilato de 2–cianoetilo de la fórmula (IVa)



(IVa),

y este se saponifica en una mezcla de THF/agua (2:1) con hidróxido de sodio al compuesto de la fórmula (VIIa)



(VIIa),

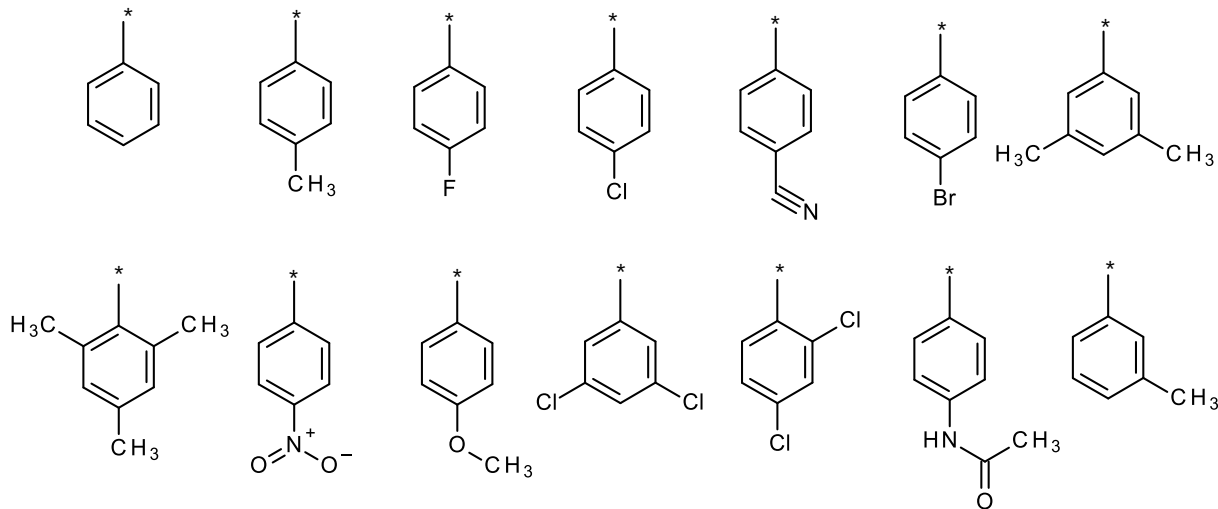
y luego se hace reaccionar en THF como disolvente primero con 1,1-carbodiimidazol y cantidades catalíticas de 4-(dimetilamino)piridina, se calienta a reflujo después de la adición de hexametildisilazano durante 16–24 horas y luego se mezcla con una mezcla de THF/agua.

5

Se prefiere un procedimiento para preparar (4S)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida de la fórmula (Ia),

en donde en la fórmula (III)

Ar representa una de las fórmulas



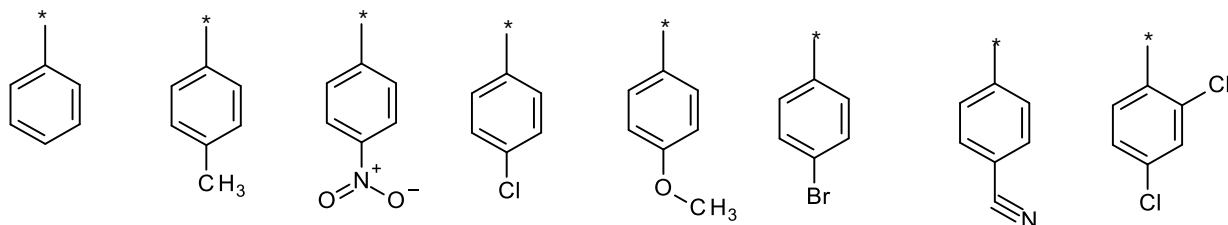
10

en donde * representa el punto de unión.

Particularmente preferido es un procedimiento para preparar (4S)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida de la fórmula (Ia), en donde en la fórmula (III)

15

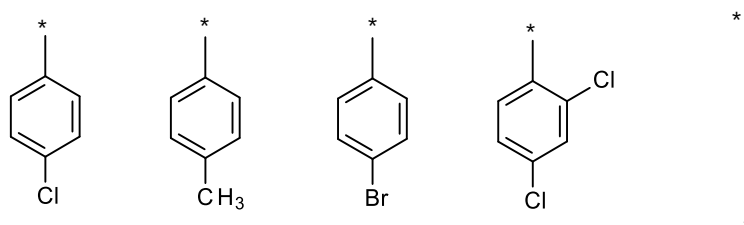
Ar representa una de las fórmulas



en donde * representa el punto de unión.

Particularmente preferido es un procedimiento para preparar (4S)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida de la fórmula (Ia), en donde en la fórmula (III)

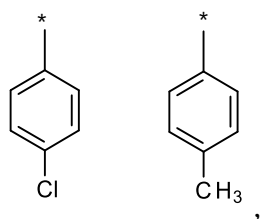
Ar representa una de las fórmulas



en donde * representa el punto de unión.

10 Particularmente preferido es un procedimiento para preparar (4S)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida de la fórmula (Ia), en donde en la fórmula (III)

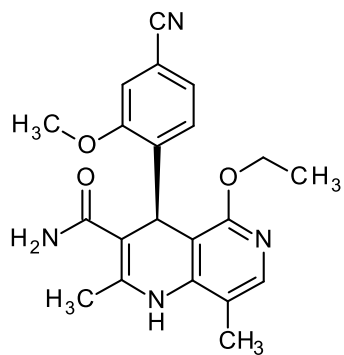
Ar representa una de las fórmulas



en donde * representa el punto de unión.

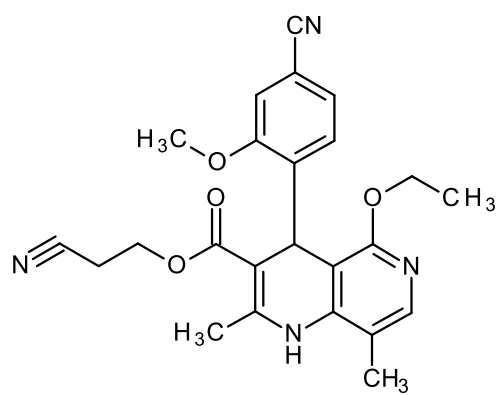
15

Se prefiere muy particularmente un procedimiento para preparar (4S)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida de la fórmula (Ia),



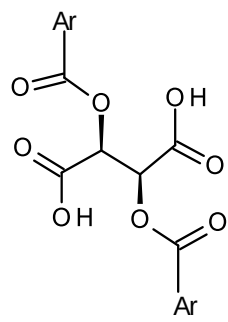
(Ia),

caracterizado porque el éster de cianoetanol racémico de la fórmula (IV)



(IV),

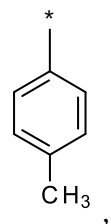
se convierte con un éster de ácido tartárico sustituido quiralmente de la fórmula (IIIa),



(IIIa),

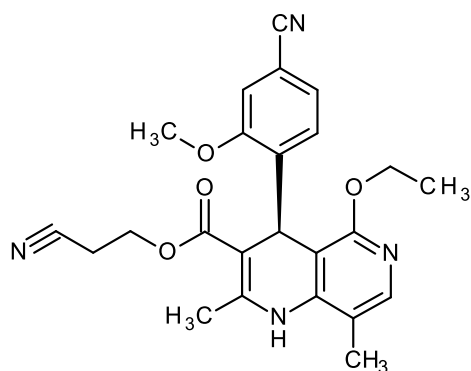
en donde

Ar representa



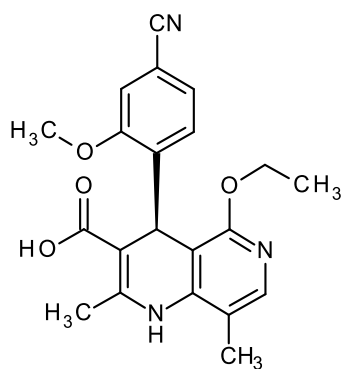
en donde * representa el punto de unión,

en éster de cianoetanol enantiomérico (4S)-4-(4-ciano-2-metoxi-fenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de 2-cianoetilo de la fórmula (IVa)



(IVa),

y este se saponifica en una mezcla de THF/agua (2:1) con solución de hidróxido de sodio para dar el compuesto de la fórmula (VIIa)



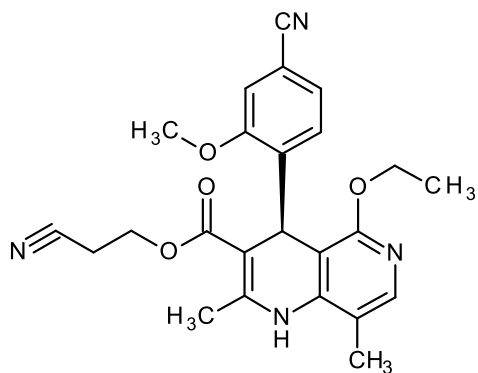
(VIIa),

y luego primero se hace reaccionar en THF como un disolvente con 1,1-carbodiimidazol y cantidades catalíticas de 4-(dimetilamino)piridina, después de la adición de hexametildisilazano, se calienta a reflujo durante 16-24 horas y luego se mezcla con una mezcla de THF/agua.

10 **Párrafos 1 a 14**

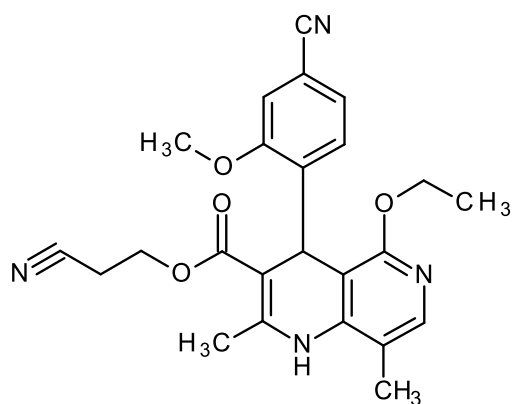
Los siguientes párrafos 1 a 14 representan otras formas de realización de la invención:

1. Procedimiento para preparar (4S)-4-(4-ciano-2-metoxi-fenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de 2-cianoetilo de la fórmula (IVa)



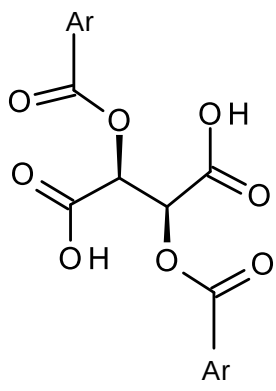
(IVa),

por separación de racemato de (4S)-4-(4-ciano-2-metoxi-fenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de 2-cianoetilo de la fórmula (IV)



(IV),

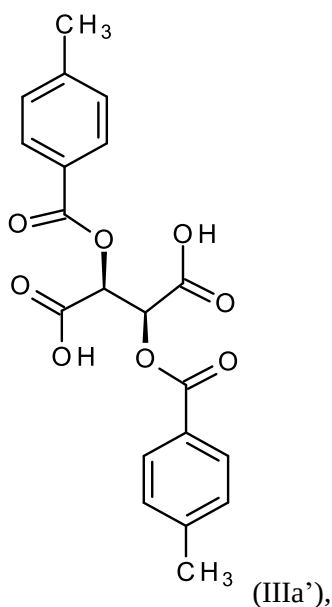
con un éster de ácido tartárico quiral sustituido de la fórmula (IIIa)



(IIIa),

en donde Ar representa arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido.

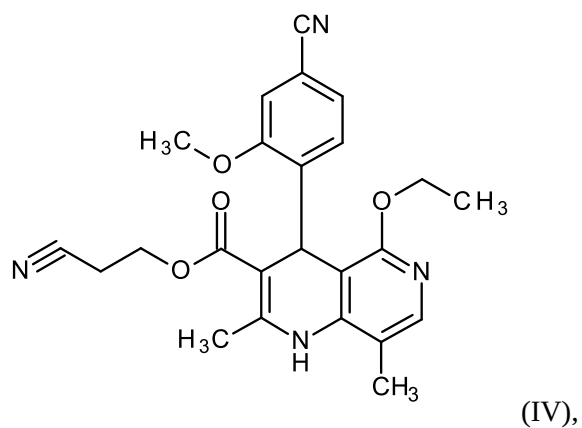
2. Procedimiento de acuerdo con el párrafo 1, caracterizado porque la separación del racemato se realiza en una mezcla de etanol/agua.
3. Procedimiento de acuerdo con uno de los párrafos 1 o 2, caracterizado porque la separación del racemato
5 tiene lugar a una temperatura en el intervalo de 20 °C a 50 °C.
4. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de los párrafos 1 a 3, caracterizado porque la separación del racemato se realiza a una temperatura de 30 °C a 50 °C.
- 10 5. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de los párrafos 1 a 4, caracterizado porque se utiliza ácido (+) di-p-tolil-D-tartárico (IIIa')



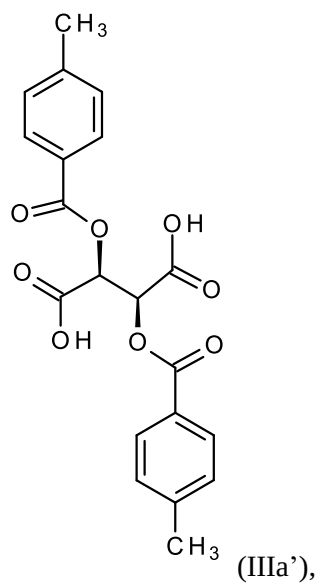
15 para la separación del racemato.

6. Procedimiento de acuerdo con uno de los párrafos 1 a 5, caracterizado porque se aísla la sal diastereoisómera precipitada (Va), (Vb), (Vc) y/o (Vd).
7. Procedimiento de acuerdo con uno de los párrafos 1 a 6, caracterizado porque la sal del diastereoisómero se trata con una base y se elimina el disolvente.
- 20 8. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de los párrafos 1 a 7, caracterizado porque se utiliza como base hidróxido de potasio, fosfato de potasio o fosfato de sodio.

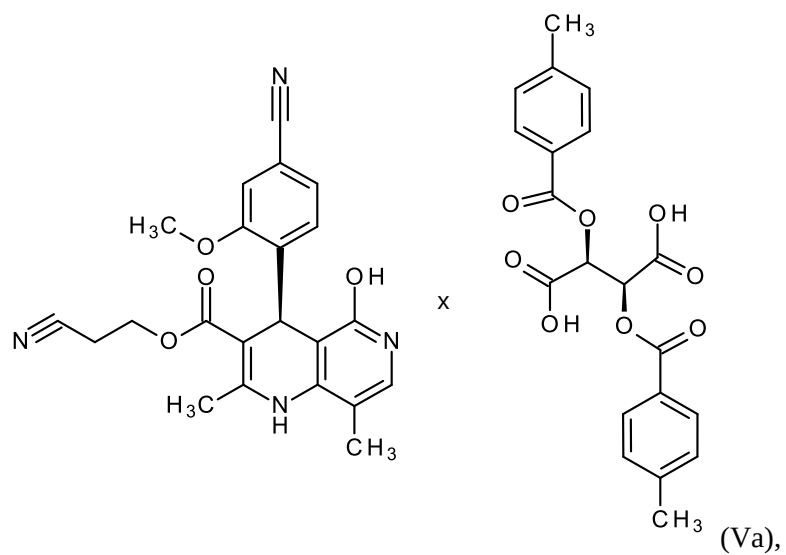
9. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de los párrafos 1 a 8, en donde el racemato (IV)



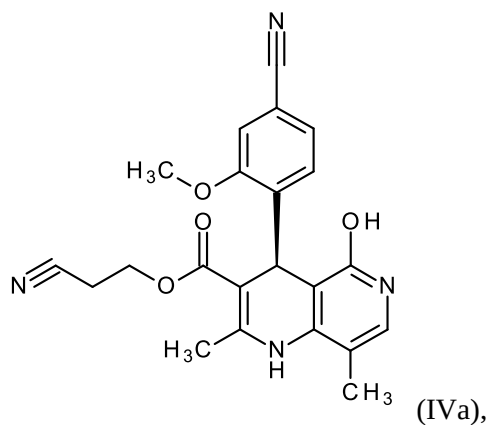
se hace reaccionar con ácido (+) di-p-tolil-D-tartárico de la fórmula (IIIa')



5 en una mezcla de brandy/agua para dar la sal de diastereoisómero (Va),

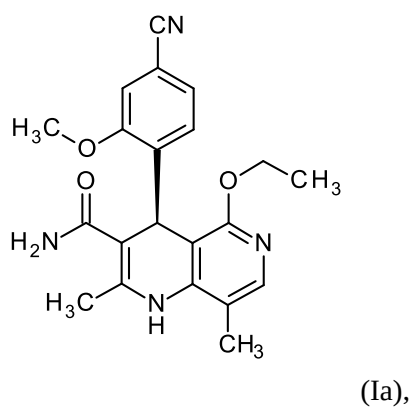


y luego el éster de cianoetanol (IVa)

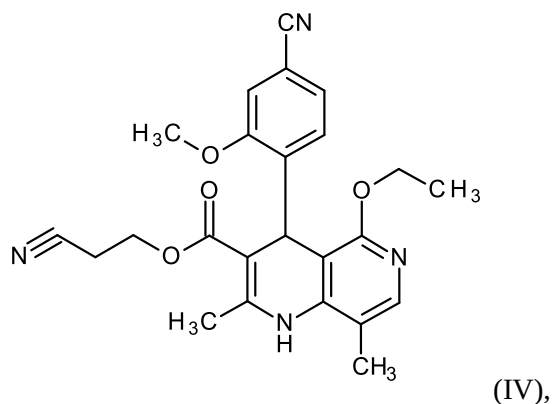


también se libera en una mezcla de brandy/agua usando fosfato de sodio.

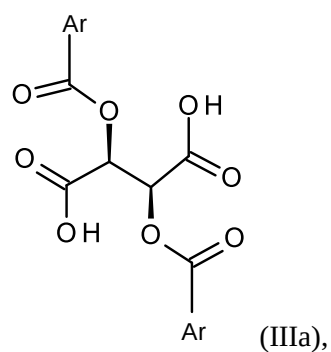
- 5 10. Procedimiento para la preparación de (4S)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida de la fórmula (Ia)



caracterizado porque el (4S)-4-(4-ciano-2-metoxi-fenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de 2-cianoetilo racémico de la fórmula (IV)

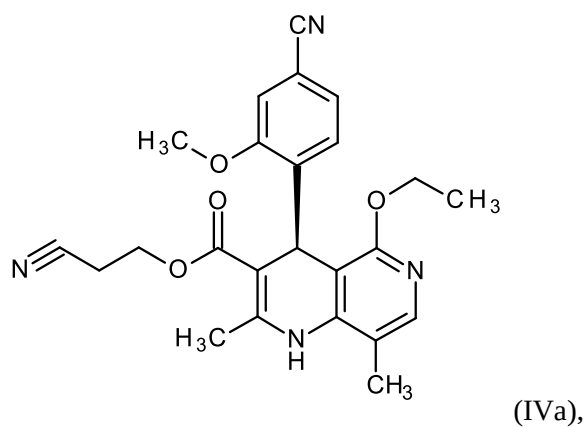


5 se convierte con un éster de ácido tartárico quiral sustituido de la fórmula (IIIa)

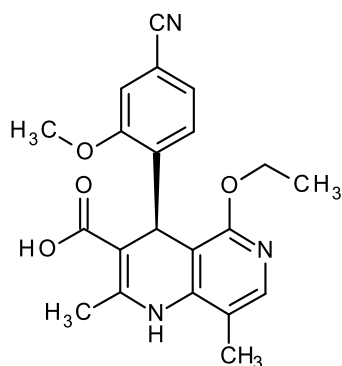


en donde Ar es arilo o heteroarilo no sustituido o sustituido,

10 en éster de cianoetanol enantiomérico (4S)-4-(4-ciano-2-metoxi-fenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de 2-cianoetilo de la fórmula (IVa)



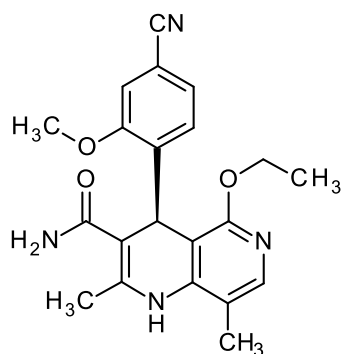
y este se saponifica en una mezcla de THF/agua (2:1) con hidróxido de sodio al compuesto de la fórmula (VIIa)



(VIIa),

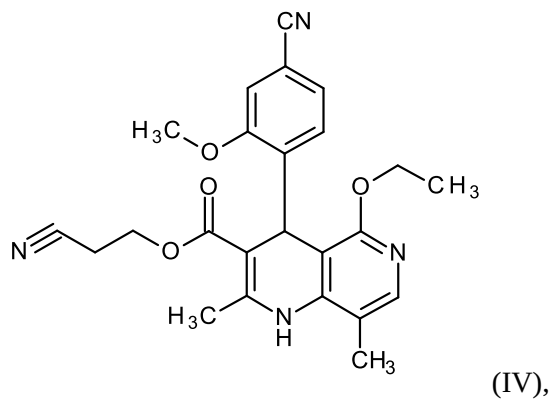
y el compuesto de la fórmula (VIIa) luego se hace reaccionar en THF como un disolvente primero con 1,1-carbodiimidazol y cantidades catalíticas de 4-(dimetilamino)piridina, se calienta a reflujo después de la adición de hexametildisilazano durante 16–24 horas y luego se mezcla con una mezcla de THF/agua.

11. Procedimiento de acuerdo con el párrafo 10 para la preparación de (4S)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida de la fórmula (Ia)

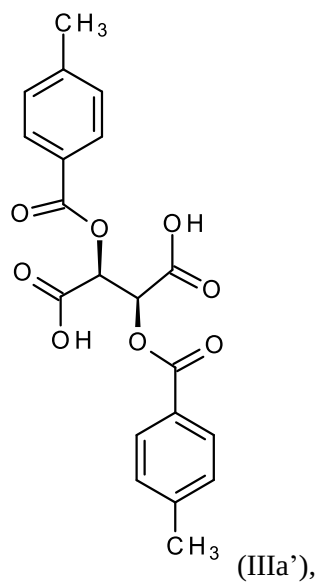


(Ia),

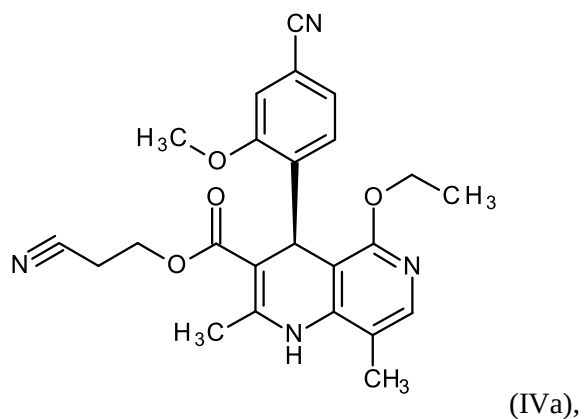
caracterizado porque el (4S)-4-(4-ciano-2-metoxi-fenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de 2-cianoetilo racémico de la fórmula (IV)



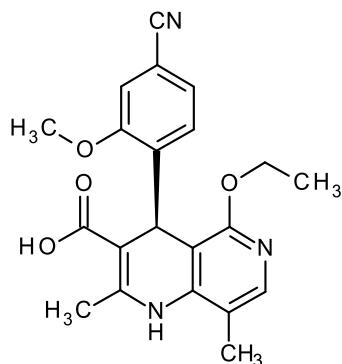
se convierte con un éster de ácido tartárico quiral sustituido de la fórmula (IIIa')



- 5 en éster de cianoetanol enantiomérico (4S)-4-(4-ciano-2-metoxi-fenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de 2-cianoetilo de la fórmula (IVa)



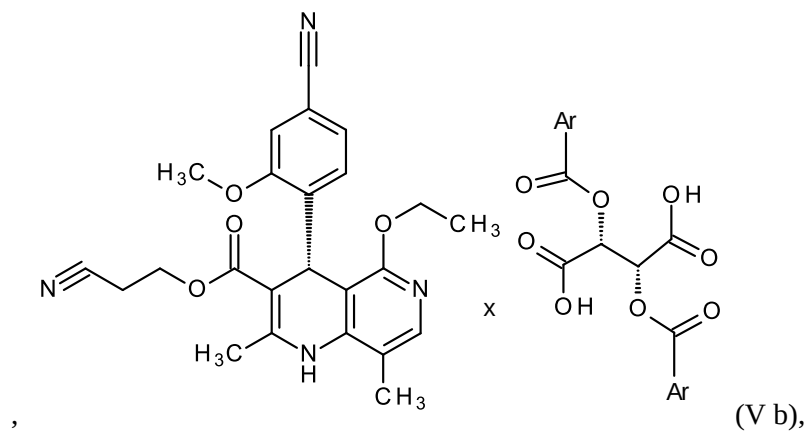
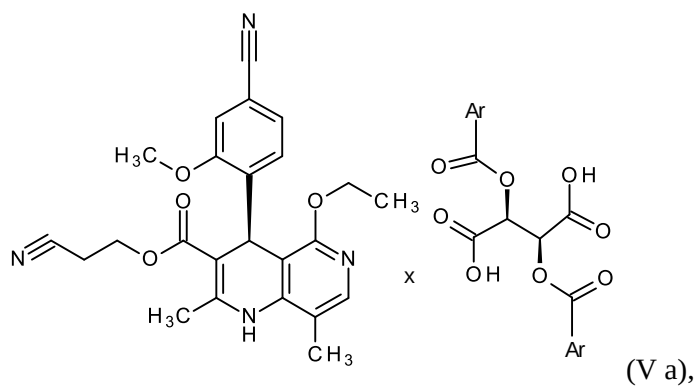
y este se saponifica en una mezcla de THF/agua (2:1) con hidróxido de sodio al compuesto de la fórmula (VIIa)

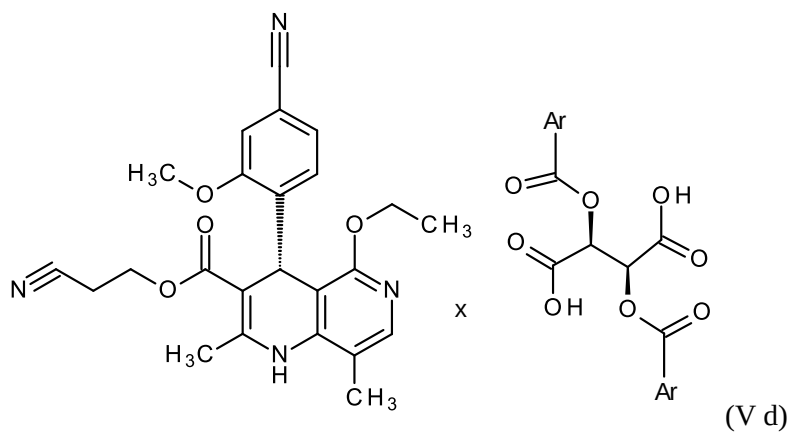
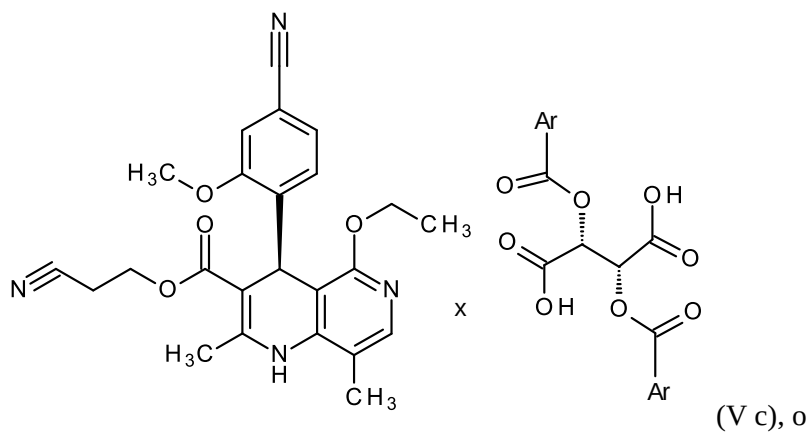


(VIIa),

y el compuesto de la fórmula (VIIa) luego se hace reaccionar en THF como un disolvente primero con 1,1-carbodiimidazol y cantidades catalíticas de 4-(dimetilamino)piridina, se calienta a reflujo después de la adición de hexametildisilazano durante 16–24 horas y luego se mezcla con una mezcla de THF/agua.

12. Sales diastereoisómeras según la fórmula

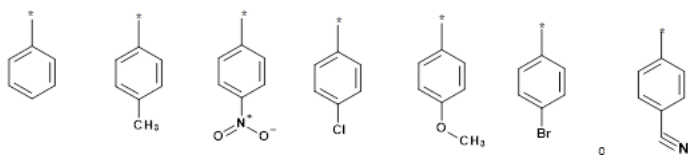




en donde Ar representa un arilo o heteroarilo no sustituido o sustituido y tiene el significado dado con anterioridad.

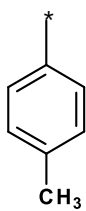
5

13. Sal diastereoisómera de acuerdo con el párrafo 12, caracterizada porque Ar representa



en donde * representa el punto de unión.

14. Sal diastereoisómera de acuerdo con el párrafo 12 o 13, caracterizada porque Ar representa

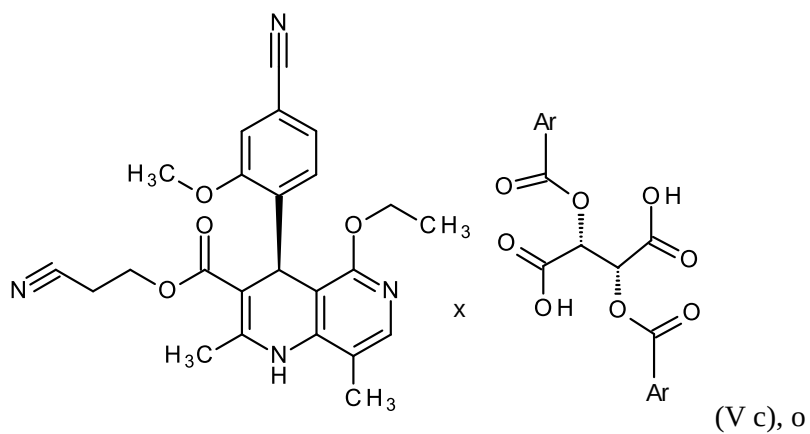
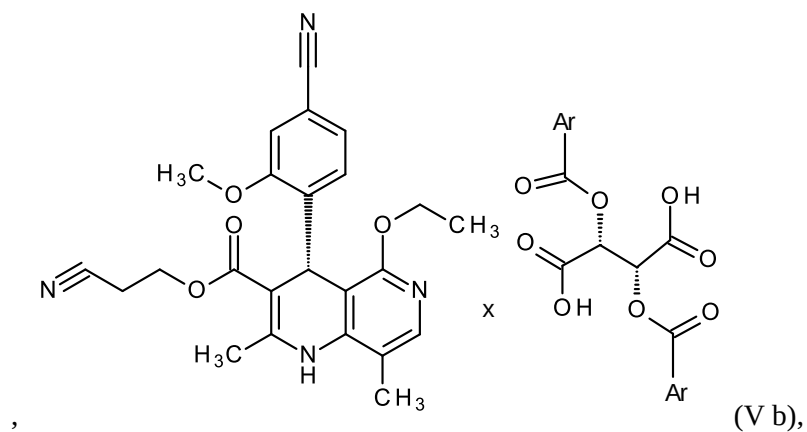
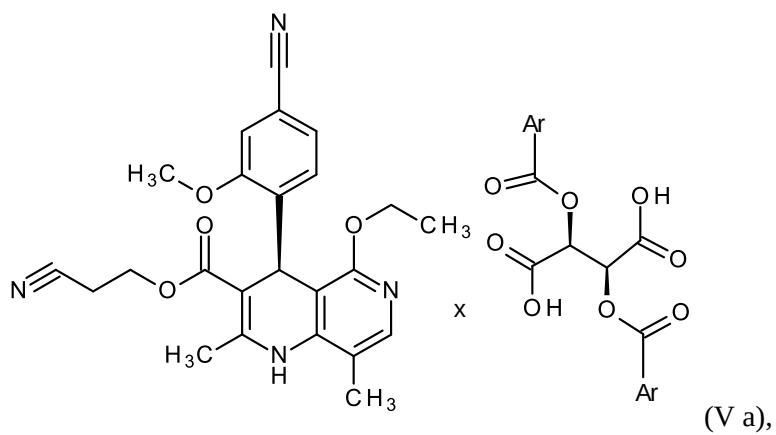


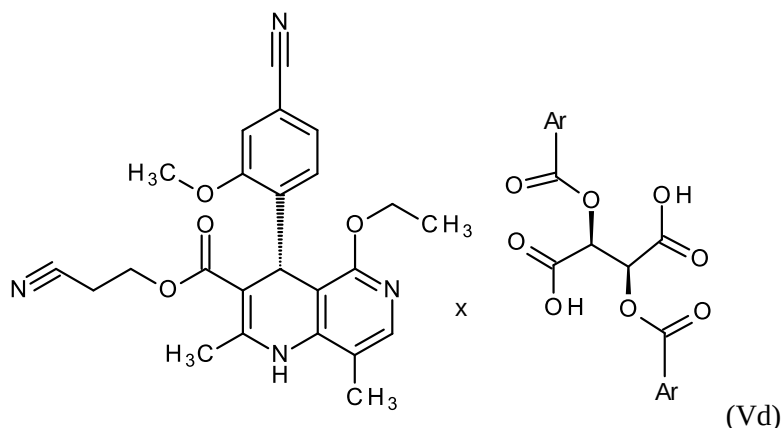
en donde * representa el punto de unión.

Párrafos (1) a (68)

5 Además, se describen formas de realización adicionales de la invención en los siguientes párrafos (1) a (68):

(1) Sal diastereoisómera según la formula



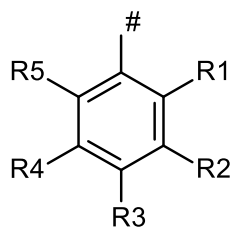


donde Ar representa un arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido.

- 5 (2) Sal diastereoisómera de acuerdo con el párrafo (1), en la que Ar representa
un grupo heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en tienilo, furanilo, pirrolilo, oxazolilo,
tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo o
tetrazolilo; o un grupo heteroarilo de 6 miembros tal como piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo,
pirazinilo o triazinilo; o un grupo heteroarilo tricíclico tal como carbazolilo, acridinilo o fenazinilo; o un
10 grupo heteroarilo de 9 miembros tal como benzofuranilo, benzotienilo, benzoxazolilo, benciisoxazolilo,
bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, indazolilo, indolilo, isoindolilo, indolizinilo o purinilo;
o un grupo heteroarilo de 10 miembros tal como quinolinilo, quinazolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo,
ftalazinilo, quinoxalinilo y pteridinilo;

15 o

Ar representa



en donde # representa el punto de unión,

- 20 donde R1, R2, R3, R4, R5 representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo como metilo,
etilo, propilo o un átomo de halógeno como flúor, cloro, bromo o yodo o un grupo éter como O–metilo,
O–etilo, O–fenilo, o un grupo nitro, o un grupo ciano, o un grupo CF₃, o un grupo amida, como –
NHCOR, en donde R puede ser metilo, etilo o fenilo, o –NRCOR, en donde R tiene el significado dado

con anterioridad o CONHR–, en donde R tiene el significado dado con anterioridad o CONRR', en donde R' es el mismo que R como se definió con anterioridad o amidas cíclicas tales como 3-oxomorfolin-4-ilo, 2-oxopiperidin-1-ilo que, a su vez, podrá ser sustituido;

5 o

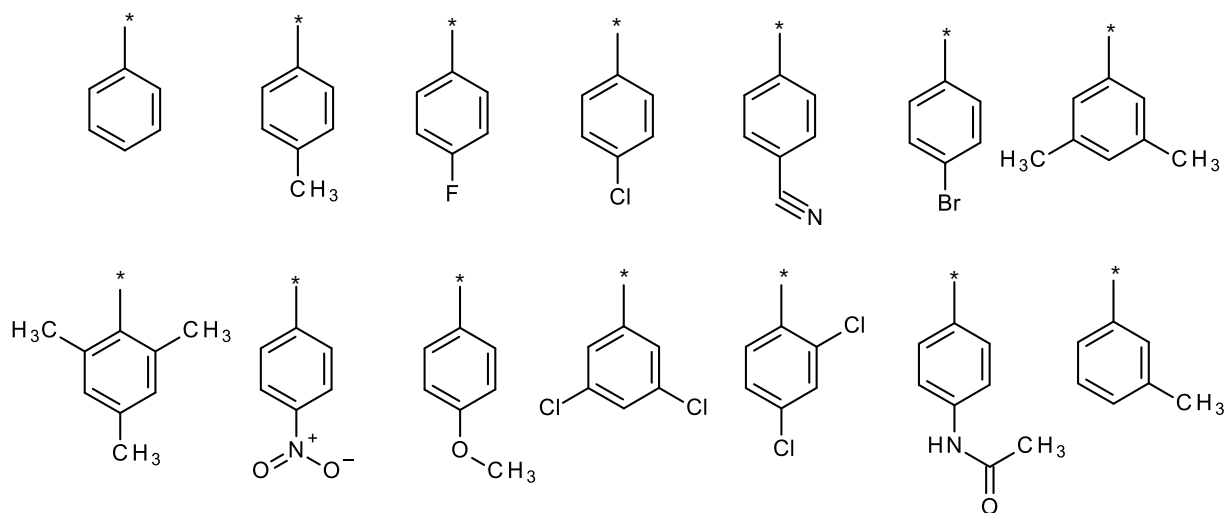
Ar representa un heteroaromático sustituido, como preferentemente piridina o pirazina;

o

10

Ar representa un hidrocarburo aromático policíclico como naftaleno, antraceno o quinolina sustituidos.

(3) Sal diastereoisómera de acuerdo con el párrafo (1) o (2), en donde Ar representa una de las fórmulas



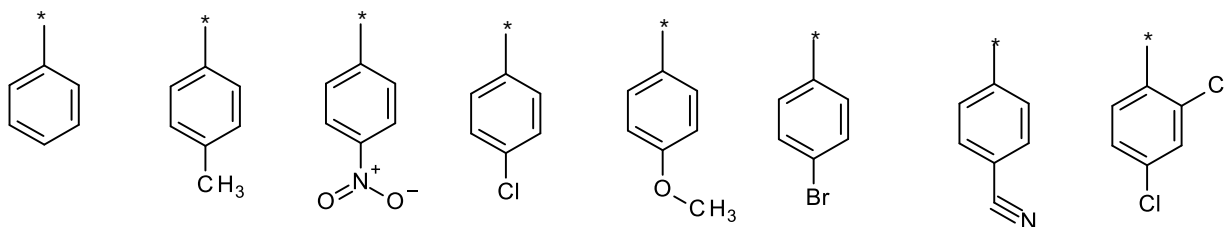
15

en las que * representa el punto de unión.

(4) Una sal diastereoisómera de acuerdo con cualquiera de los párrafos (1) a (3), en donde

20

Ar representa una de las fórmulas

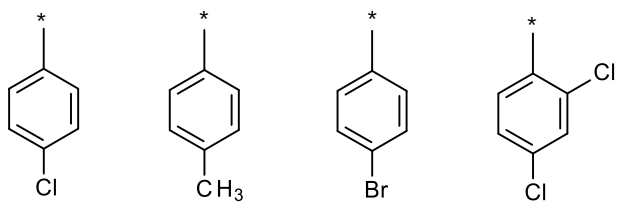


en donde * representa el punto de unión.

(5) Una sal diastereoisómera de acuerdo con cualquiera de los párrafos (1) a (4), en donde

5

Ar representa una de las fórmulas

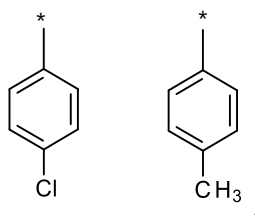


en donde * representa el punto de unión.

(6) Una sal diastereoisómera de acuerdo con cualquiera de los párrafos (1) a (5), en donde

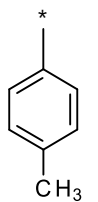
10

Ar representa una de las fórmulas



en donde * representa el punto de unión.

(7) Una sal diastereoisómera según cualquiera de (1) a (6), en donde Ar representa

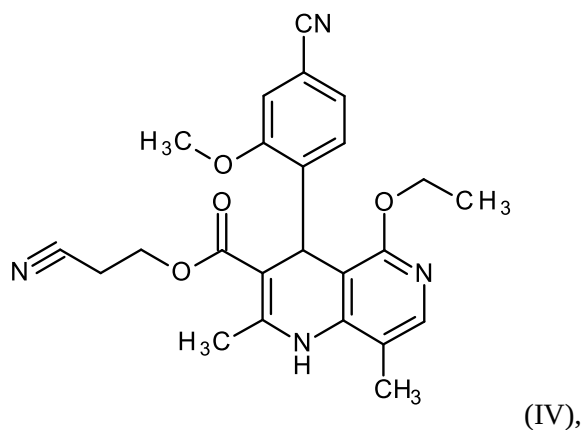


15

en donde * representa el punto de unión.

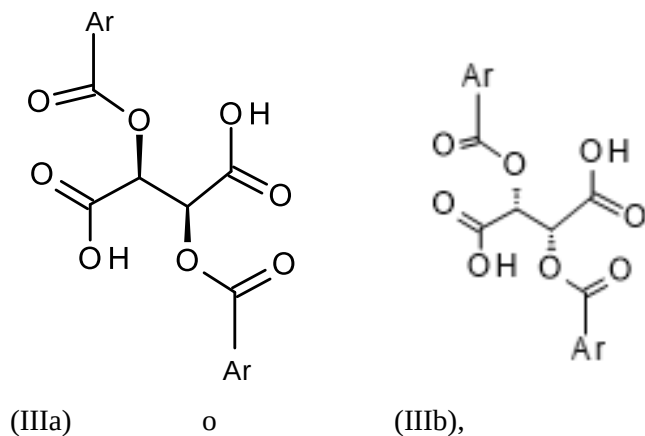
(8) Procedimiento para producir la sal de diastereoisómero (Va), (Vb), (Vc) y/o (Vd) de acuerdo con cualquiera de los párrafos (1) a (7), que comprende la etapa de

- (i) separación de racemato de (4S)-4-(4-ciano-2-metoxi-fenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de 2-cianoetilo de la fórmula (IV)



5

con un éster de ácido tartárico quiral sustituido de la fórmula (IIIa) o (IIIb)



10

en donde Ar representa arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido.

- (9) Procedimiento de acuerdo con el párrafo (8), en donde Ar es como se define en cualquiera de los párrafos (2), (3), (4), (5), (6) o (7).

15

- (10) Procedimiento de acuerdo con el párrafo (8) o (9), en donde la separación del racemato en la etapa (i) tiene lugar en un disolvente orgánico o en mezclas de disolventes consistentes en agua y disolventes orgánicos miscibles en agua.

(11) Procedimiento de acuerdo con el párrafo (10), en donde el disolvente orgánico se selecciona de etanol, metanol, isopropanol, 1-propanol, acetato de etilo, isobutanol, diclorometano, 1-pentanol, acetona y brandy.

5 (12) Procedimiento de acuerdo con párrafo (10), en donde la mezcla de disolventes se selecciona de acetato de etilo/metanol 90:10; metanol/agua 80:20; etanol/agua 90:10; etanol/agua 85:15; etanol/agua 80:20; etanol/agua 75:25; etanol/agua 70:30; diclorometano; 1-propanol/agua 80:20; 1-pentanol; 1-pentanol/agua 90:10; isopropanol; isopropanol/agua 80:20; isobutanol/agua 90:10; isobutanol/agua 80:20; ciclohexanol/agua 90:10; alcohol bencílico/agua 90:10; etilenglicol; y etilenglicol/agua 80:20, en
10 donde las relaciones de mezcla se dan en volumen por volumen (v/v).

(13) Procedimiento de acuerdo con el párrafo (10) o (12), en donde la mezcla de disolventes se selecciona de etanol/agua, estando la relación de mezcla (v/v) en el intervalo de etanol:agua a 1:1 a 6:1.

15 (14) Procedimiento de acuerdo con cualquiera de los párrafos (10), (12) o (13), en donde la mezcla de disolventes se selecciona de etanol/agua, estando la relación de mezcla (v/v) en el intervalo de etanol:agua a 6:1 a 3:1.

20 (15) Procedimiento de acuerdo con cualquiera de los párrafos (10), (12), (13) o (14), en donde la mezcla de disolventes se selecciona de etanol/agua, estando la relación de mezcla (v/v) en el intervalo de etanol:agua a 3:1.

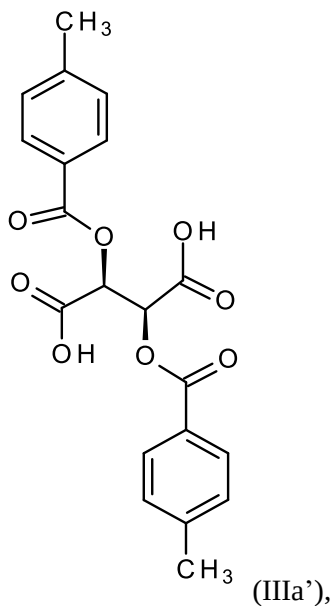
25 (16) Procedimiento de acuerdo con cualquiera de los párrafos (8) a (15), en donde el disolvente se usa en una mezcla de disolventes en un exceso de 10 a 60 veces, preferentemente en un exceso de 10 a 50 veces, en donde el exceso (en litros) se refiere al racemato (IV) (en kilogramos).

(17) Procedimiento de acuerdo con uno de los párrafos (8) a (16), en donde la separación del racemato en la etapa (i) se lleva a cabo en una mezcla de etanol/agua.

30 (18) Procedimiento de acuerdo con cualquiera de los párrafos (8) a (17), en donde la separación en la etapa (i) se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de 20 °C a 50 °C.

(19) Procedimiento de acuerdo con cualquiera de los párrafos (8) a (18), en donde la separación en la etapa (i) se lleva a cabo a una temperatura de 30 °C a 50 °C.

- (20) Procedimiento de acuerdo con cualquiera de los párrafos (8) a (19), en donde se usa ácido (+) di-p-tolil-D-tartárico (IIIa')



5 para la separación de racematos en la etapa (i).

- (21) Procedimiento de acuerdo con cualquiera de los párrafos (8) a (20), que comprende además la etapa (ii):

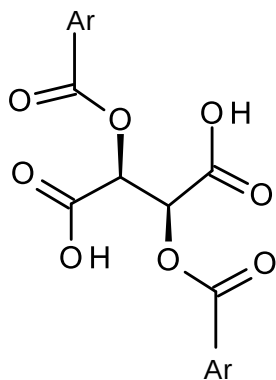
(ii) aislamiento de la sal diastereoisómera precipitada (Va), (Vb), (Vc) y/o (Vd),

10

en donde la etapa (ii) ocurre después de la etapa (i).

- (22) Procedimiento de acuerdo con cualquiera de los párrafos (8) a (21) para la preparación de la sal diastereoisómera (Va) y/o (Vd), en donde en la etapa (i) se usa el éster de ácido tartárico quiral sustituido de la fórmula (IIIa)

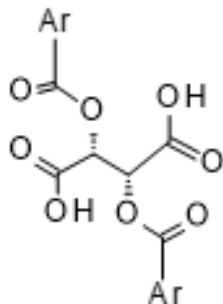
15



(IIIa)

y donde Ar es como se define en cualquiera de los párrafos (1), (2), (3), (4), (5), (6) o (7).

- (23) Procedimiento de acuerdo con cualquiera de los párrafos (8) a (21) para la preparación de la sal diastereoisómera (Vb) y/o (Vc), en donde en la etapa (i) se usa el éster de ácido tartárico sustituido quiral de la fórmula (IIIb)



(IIIb),

y donde Ar es como se define en cualquiera de los párrafos (1), (2), (3), (4), (5), (6) o (7).

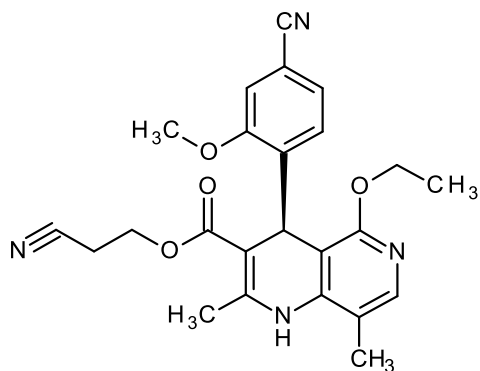
- (24) Procedimiento de acuerdo con cualquiera de los párrafos (8) a (23), en donde en la etapa (i) se usan de 0,5 a 2,0 equivalentes del éster de ácido tartárico (IIIa) o (IIIb) para la separación del racemato.

- (25) Procedimiento de acuerdo con cualquiera de los párrafos (8) a (24), en donde en la etapa (i) se usan de 0,7 a 1,5 equivalentes del éster de ácido tartárico (IIIa) o (IIIb) para la separación del racemato.

- (26) Procedimiento de acuerdo con cualquiera de los párrafos (8) a (25), en donde en la etapa (i) se usan 0,7 a 1,4 equivalentes del éster de ácido tartárico (IIIa) o (IIIb) para la separación del racemato.

- (27) Procedimiento de acuerdo con cualquiera de los párrafos (8) a (26), en donde en la etapa (i) se usan de 0,70 a 1,2 equivalentes del éster de ácido tartárico (IIIa) o (IIIb) para la separación del racemato.

- (28) Procedimiento para preparar (4S)-4-(4-ciano-2-metoxi-fenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de 2-cianoetilo de la fórmula (IVa)

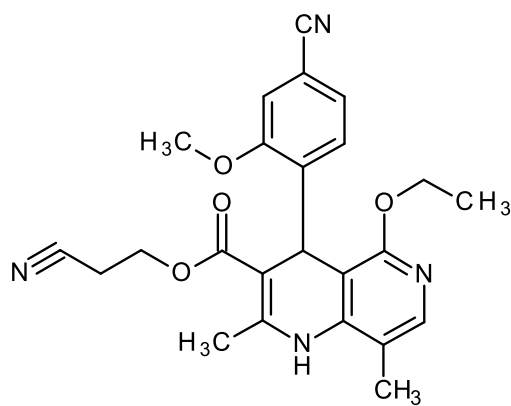


(IVa),

que comprende las etapas (i) y (iii):

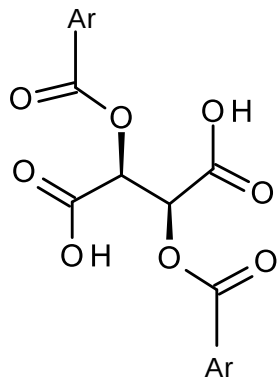
(i) separación de racemato de (4S)-4-(4-ciano-2-metoxi-fenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de 2-cianoetilo de la fórmula (IV)

5



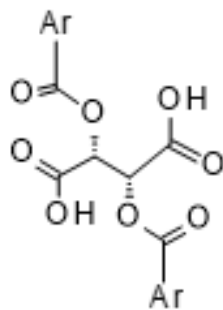
(IV),

con un éster de ácido tartárico quiral sustituido de la fórmula (IIIa) o (IIIb)



(IIIa)

o



(IIIb),

10

en donde se obtienen una o más de las sales diastereoisómeras (Va), (Vb), (Vc) y/o (Vd),
en donde Ar representa arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido, y

(iii) conversión de la sal diastereoisómera obtenida en la etapa (i) en el compuesto de la fórmula (IVa).

5

(29) Procedimiento de acuerdo con el párrafo (28), en donde Ar se define de acuerdo con cualquiera de los párrafos (2) a (7).

10

(30) Procedimiento de acuerdo con el párrafo (28) o (29), en donde la etapa (i) se define en cualquiera de los párrafos (8) a (27).

(31) Procedimiento de acuerdo con cualquiera de los párrafos (28) a (30), que comprende además la etapa (ii):

(ii) aislamiento de la sal diastereoisómera precipitada (Va), (Vb), (Vc) y/o (Vd),

15

en donde la etapa (ii) se lleva a cabo opcionalmente después de la etapa (i) y antes de la etapa (iii).

(32) Procedimiento de acuerdo con cualquiera de los párrafos (28) a (30), en donde la etapa (ii) se define de acuerdo con cualquiera de los párrafos (21) a (27).

20

(33) Procedimiento de acuerdo con cualquiera de los párrafos (28) a (32), que comprende la etapa (iii):

(iii) tratamiento de la sal diastereoisómera (Va), (Vb), (Vc) y/o (Vd) obtenida en la etapa (i) con una base.

25

(34) Procedimiento de acuerdo con cualquiera de (28) a (33), en donde en la etapa (iii) la base es una base orgánica o inorgánica.

30

(35) Procedimiento de acuerdo con cualquiera de los párrafos (28) a (34), en donde en la etapa (iii) la base es una base inorgánica y se selecciona de amoníaco, soda cáustica, hidróxido de litio, hidróxido de potasio, carbonato de amonio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de litio, carbonato ácido de amonio, carbonato ácido de sodio, carbonato ácido de potasio, fosfato de sodio, fosfato de potasio, fosfato de amonio, hidróxido de sodio y mezclas de los mismos.

35

(36) Procedimiento de acuerdo con cualquiera de los párrafos (28) a (34), en donde en la etapa (iii) la base es una base orgánica y se selecciona de bases alifáticas y aromáticas.

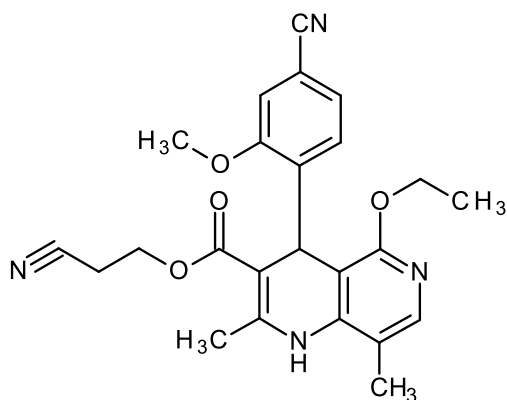
- (37) Procedimiento de acuerdo con cualquiera de los párrafos (28) a (34) o (36), en donde en la etapa (iii) la base es una base orgánica y se selecciona de trietilamina, imidazol, N–metilimidazol, base de Hünig, piridina, DBU y sus mezclas.
- 5 (38) Procedimiento de acuerdo con cualquiera de los párrafos (28) a (35), en donde en la etapa (iii) la base se selecciona de hidróxido de potasio, fosfato de potasio, fosfato de sodio y mezclas de los mismos.
- 10 (39) Procedimiento de acuerdo con cualquiera de los párrafos Procedimiento de acuerdo con cualquiera de los párrafos (28) a (38), en donde se usa un disolvente en la etapa (iii).
- (40) Procedimiento de acuerdo con cualquiera de los párrafos (28) a (39), en donde el disolvente se selecciona entre agua, disolventes orgánicos miscibles en agua, etanol, isopropanol, 1,2–etanodiol, metoxietanol, metanol, acetona, alcoholes y mezclas de los mismos.
- 15 (41) Procedimiento de acuerdo con cualquiera de los párrafos (28) a (40), en donde el disolvente se selecciona de mezclas de agua y etanol, en donde la relación de mezcla (v/v) está en el intervalo de etanol:agua en 1:6 a 1:3.
- 20 (42) Procedimiento de acuerdo con cualquiera de los párrafos (28) a (41), en donde el disolvente se selecciona de mezclas de agua y etanol, en donde la relación de mezcla (v/v) está en el intervalo de etanol:agua en 1:3, en donde el volumen se refiere al volumen total del disolvente.
- 25 (43) Procedimiento de acuerdo con uno de los párrafos (28) a (42), en donde se usa de 7 a 20 veces la mezcla de disolventes en la etapa (iii), en base a la sal diastereoisómera (IVa) o (IVb) o (IVc) o (IVd).
- (44) Procedimiento de acuerdo con uno de los párrafos (28) a (43), en donde se usa de 9 a 11 veces la mezcla de disolventes en la etapa (iii), en base a la sal diastereoisómera (IVa) o (IVb) o (IVc) o (IVd).
- 30 (45) Procedimiento de acuerdo con cualquiera de los párrafos (28) a (44), en donde se usa 10 veces la mezcla de disolventes en la etapa (iii), en base a la sal diastereoisómera (IVa) o (IVb) o (IVc) o (IVd).
- (46) Procedimiento de acuerdo con uno de los párrafos (28) a (45), en donde el disolvente o la mezcla de disolventes en la etapa (ii) se carga inicialmente a una temperatura de 0 °C a 60 °C,

preferentemente de 0 °C a 50 °C, luego se ajusta un pH de 6,9 a 8,0, preferentemente un pH de 7,0 a 7,5, de particular preferencia, pH 7,1, mediante la adición de la base orgánica o inorgánica.

(47) Procedimiento de acuerdo con cualquiera de los párrafos (28) a (46), que comprende además la etapa (iv):

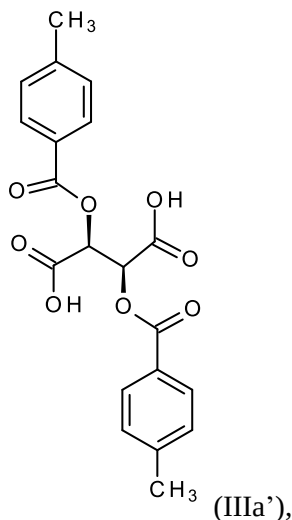
(iv) eliminación del disolvente, en donde la etapa (iv) se lleva a cabo opcionalmente después de la etapa (iii).

(48) Procedimiento de acuerdo con cualquiera de los párrafos (28) a (47), en donde el racemato (IV)



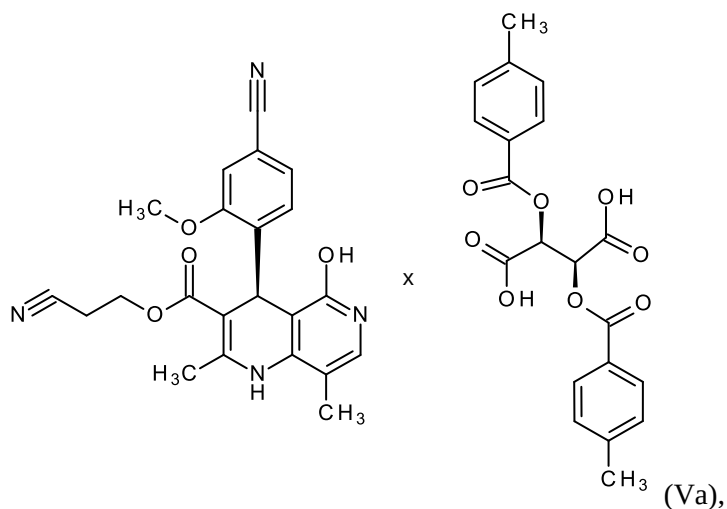
(IV),

se hace reaccionar en la etapa (i) con ácido (+) di-p-tolil-D-tartárico de la fórmula (IIIa')

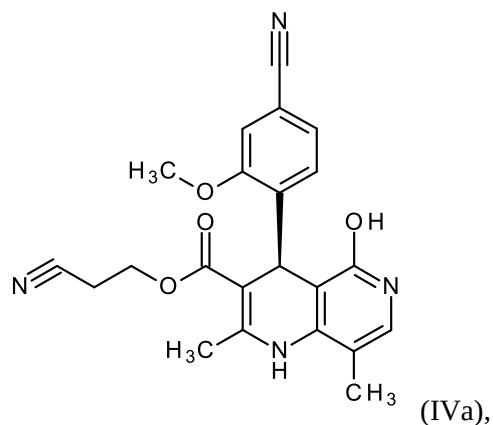


(IIIa'),

en una mezcla de brandy/agua para formar la sal diastereoisómera (Va)



y luego en la etapa (iii) también se libera éster de cianoetanol (IVa)



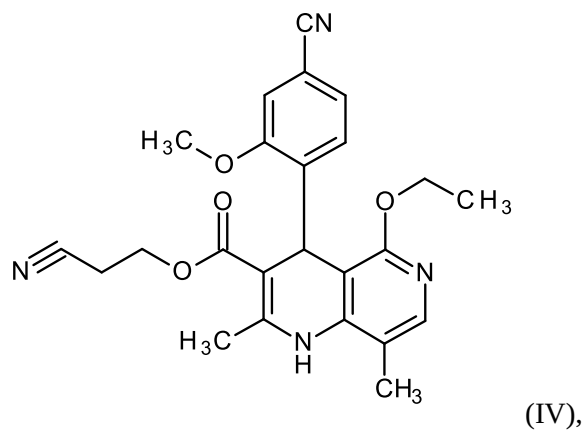
en una mezcla de brandy y agua usando fosfato de sodio.

5

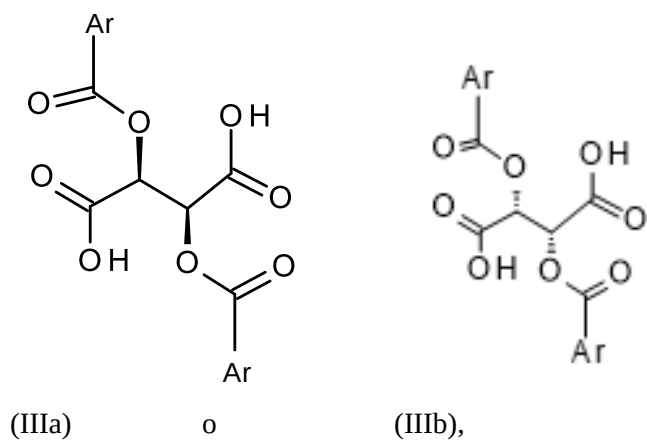
(49) Procedimiento para la producción de (4S)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carbox-amida de la fórmula (Ia), que comprende las etapas (i), (iii), (v) y (vi)

10

(i) separación de racemato de (4S)-4-(4-ciano-2-metoxi-fenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de 2-cianoetilo de la fórmula (IV)

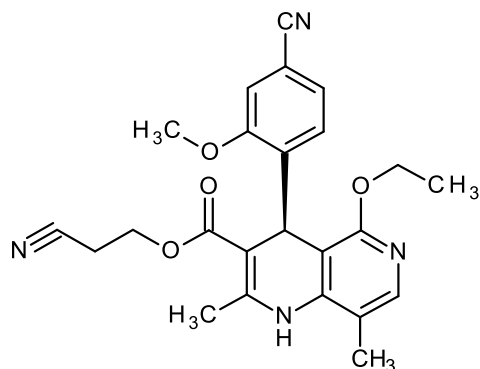


con un éster de ácido tartárico quiral sustituido de la fórmula (IIIa) o (IIIb)



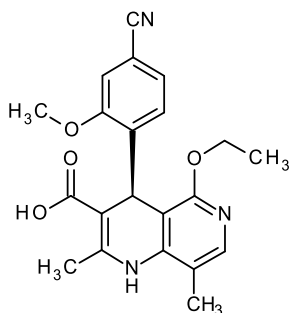
en donde se obtiene una o más de las sales diastereoisómeras (Va), (Vb), (Vc) y/o (Vd), en donde Ar representa arilo o heteroarilo no sustituido o sustituido,

(iii) conversión de la sal diastereoisómera obtenida en la etapa (i) en el compuesto de la fórmula (IVa)



(IVa),

(v) saponificación del compuesto de la fórmula (IVa) en una mezcla de THF/agua (2:1) con solución de hidróxido de sodio para dar el compuesto de la fórmula (VIIa)



(VIIa),

- 5 (vi) reacción del compuesto de la fórmula (VIIa) en THF como disolvente primero con 1,1-carbodiimidazol y cantidades catalíticas de 4-(dimetilamino)piridina, después de la adición de hexametildisilazano se calienta a reflujo durante 16–24 horas y luego se mezcla con mezcla de THF/agua para que se obtenga el compuesto de la fórmula (Ia).
- 10 (50) Procedimiento de acuerdo con el párrafo (49), en donde Ar se define en cualquiera de los párrafos (2) a (7).
- (51) Procedimiento de acuerdo con el párrafo (49) o (50), en donde la etapa (i) se define por cualquiera de los párrafos (8) a (48).
- 15 (52) Procedimiento de acuerdo con cualquiera de los párrafos (49) a (51), en donde la etapa (iii) se define de acuerdo con cualquiera de los párrafos (28) a (48).
- (53) Procedimiento de acuerdo con cualquiera de los párrafos (49) a (52), comprendiendo además el procedimiento la etapa (ii) de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores (8) a (48).
- 20

(54) Procedimiento de acuerdo con cualquiera de los párrafos (49) a (53), comprendiendo además el procedimiento la etapa (iv) de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores (8) a (48).

5 (55) Uso de una o más sales diastereoisómeras (Va), (Vb), (Vc) y/o (Vd) en un procedimiento para preparar el compuesto de la fórmula (IVa) o (IVb).

(56) Uso de una o más sales de diastereoisómeros (Va), (Vb), (Vc) y/o (Vd) en un procedimiento para preparar el compuesto de la fórmula (IVa) o (IVb) de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores (8) a (54).

10 (57) Uso de una o más sales diastereoisómeras (Va), (Vb), (Vc) y/o (Vd) en un procedimiento para preparar el compuesto de la fórmula (VIIa).

15 (58) Uso de una o más sales de diastereoisómeros (Va), (Vb), (Vc) y/o (Vd) en un procedimiento para preparar el compuesto de la fórmula (VIIa) de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores (8) a (54).

20 (59) Uso de una o más sales diastereoméricas (Va), (Vb), (Vc) y/o (Vd) en un procedimiento para la preparación del compuesto de la fórmula (Ia).

(60) Uso de una o más sales diastereoisómeras (Va), (Vb), (Vc) y/o (Vd) en un procedimiento para preparar el compuesto de la fórmula (Ia) de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores (8) a (54).

25 (61) Uso de un éster de ácido tartárico sustituido quiral de la fórmula (IIIa) o (IIIb) para la preparación de las sales diastereoisómeras (Va), (Vb), (Vc) y/o (Vd) de acuerdo con cualquiera de los párrafos (1) a (7).

30 (62) Uso de un éster de ácido tartárico sustituido quiral de la fórmula (IIIa') para la preparación de las sales diastereoisómeras (Va), (Vb), (Vc) y/o (Vd) de acuerdo con cualquiera de los párrafos (1) a (7).

(63) Uso de un éster de ácido tartárico sustituido quiral de la fórmula (IIIa) o (IIIb) en la preparación de cualquiera de los compuestos de la fórmula (IVa).

35 (64) Uso de un éster de ácido tartárico sustituido quiral de la fórmula (IIIa') para la preparación de cualquiera de los compuestos de la fórmula (IVa).

(65) Uso de un éster de ácido tartárico sustituido quiral de la fórmula (IIIa) o (IIIb) para la preparación de cualquiera de los compuestos de la fórmula (VIIa).

5 (66) Uso de un éster de ácido tartárico sustituido quiral de la fórmula (IIIa') para la preparación de cualquiera de los compuestos de la fórmula (VIIa).

(67) Uso de un éster de ácido tartárico sustituido quiralmente de la fórmula (IIIa) o (IIIb) en la preparación de cualquiera de los compuestos de la fórmula (Ia).

10

(68) Uso de un éster de ácido tartárico sustituido quiral de la fórmula (IIIa') para la preparación de cualquiera de los compuestos de la fórmula (Ia).

Parte experimental

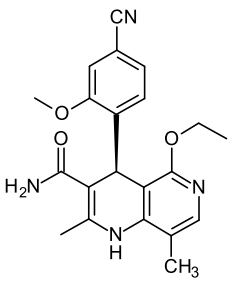
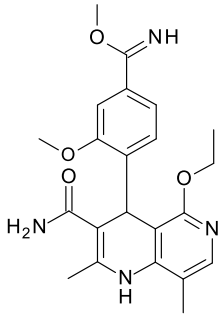
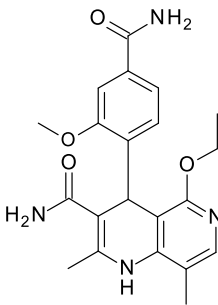
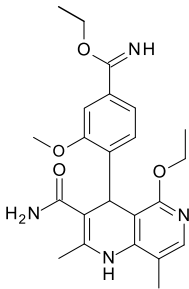
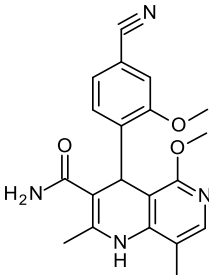
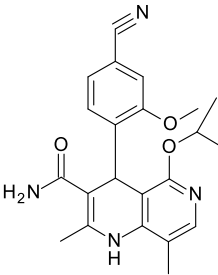
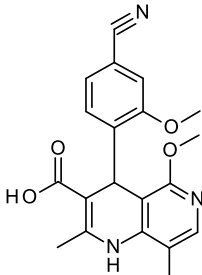
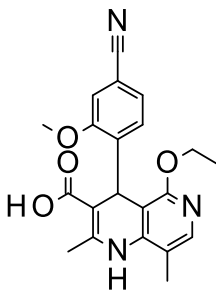
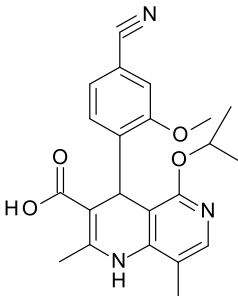
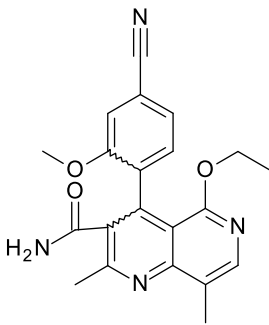
15 Abreviaciones y acrónimos

<u>EtOH</u>	etanol
<u>DMSO</u>	dimetilsulfóxido
<u>d.Th</u>	del teórico (en el rendimiento)
HPLC	cromatografía líquida de alta presión y alta separación
¹H-RMN	espectrometría de resonancia magnética nuclear ¹ H
IT	temperatura interna
MS	espectrometría de masas
RT	temperatura ambiente
RRT	tiempo de retención relativo
TFA	ácido trifluoroacético
TI	temperatura interna
TM	temperatura de la camisa
XRPD	difracción de rayos X en polvo (difractómetro de polvo)
Branntwein	etanol desnaturalizado con tolueno al 2%
h	hora
Vol	volumen

Ejemplos

La Tabla 3 a continuación da las estructuras de los compuestos encontrados en la HPLC. La asignación de tiempos de retención en HPLC se proporciona a continuación.

5 **Tabla 3**

Finerenona (I) 	Impureza A 	Impureza B 	Impureza C (estructura desconocida, siempre significativa por debajo del 0,1%)
Impureza D 	Impureza E 	Impureza G 	Impureza F 
Impureza I 	Impureza J 	Impureza K 	

Método analítico para verificar el contenido de impurezas y la pureza enantiomérica en la etapa de finerenona cruda (I).

Contenido impurezas orgánicas	e	RT(min)	RRT
	Finerenona (I)	6,2	1,00
	Impureza A	3,3	0,53

Impureza B	3,7	0,60
Impureza C	3,9	0,62
Impureza D	4,4	0,70
Impureza E	5,5	0,89
Impureza F	5,6	0,91
Impureza G	6,8	1,10
impureza H	7,6	1,23
Impureza K	10,4	1,68

Dispositivo: Cromatógrafo de líquidos de ultra alta separación (con un intervalo de presión de hasta 1200 bar con horno de columna termostatzado y detector de UV

Columna: YMC Triart C8
Longitud: 100 mm, diámetro interior: 3,0 mm, tamaño de partícula: 1,9 µm
Presión máxima: 1000 bar

Condiciones: 20 °C; 0,50 ml/min; 1,7 µL (10 °C); 252 nm/6 nm y 230 nm/6 nm para la evaluación del ácido tartárico DB

Eluyente: A: TFA al 0,1 % en agua; B: acetonitrilo

Gradiente:	tiempo	(min)	A (%)	B (%)
	0,0		90,0	10,0
	15,0		35,0	65,0
	16,0		20,0	80,0
	20,0		20,0	80,0

<u>Pureza</u>		RT(min)	RRT
<u>enantiomérica:</u>	Finerenona (I)	Ca. 11	1,00
Método A	(I a)	Ca. 9	0,82

Dispositivo: Cromatógrafo de líquidos de alta separación con horno de columna controlado termostáticamente y detector UV

Columna: Chiralpak® IA

Condiciones: Longitud: 250 mm, diámetro interior: 4,6 mm, tamaño de grano: 5,0 μm

Eluyente: Presión máxima: 300 bar

isocrático: 40 °C; 0,8
ml/min; 5 μL
(20 °C); 255
nm/6 nm

Pureza enantiomérica

Método B

- | | |
|---|---------------------------|
| 5 | RT(min) RRT |
| | Finerenona (I) 5.7 1.00 |
| | Enantiómero (Ia) 6.8 1.19 |
- Dispositivo/detector: cromatógrafo de líquidos de alta separación con horno de columna termostatzado, detector UV y sistema de evaluación de datos
- 10 Longitud de onda de medición: 252 nm
Temperatura del horno: 40 °C
Columna: Chiralpak IC
Longitud: 150 mm, diámetro interior: 4,6 mm, tamaño de partícula: 3 μm
Fase móvil:
- 15 A: tampón al 50% NH_4OAc 20 mM pH 9
B: 50% acetonitrilo
Flujo: 1 mL/min.
Duración: 8 min.
Equilibrio: no necesario, isocrático
- 20 Disolvente de muestra: eluyente
Solución de prueba: aproximadamente 0,5 mg/mL de la sustancia racemato, disolver con el disolvente de la muestra
Solución de referencia: Se prepara una solución de referencia de manera análoga a la solución de prueba.
Volumen de inyección: 10 μL

Los valores medidos para la determinación de enantiómeros dados en los ejemplos siguientes se determinaron todos por el procedimiento B. Algunos valores, especialmente los lotes producidos en la planta piloto, se midieron utilizando el procedimiento A para comparar y arrojaron resultados comparables.

Los datos del análisis de HPLC proporcionados en los siguientes ejemplos con respecto a la pureza y el contenido del producto final finerenona, pura (I) se refieren solo a las impurezas que están presentes en el producto a >0,05 %. Esta es esencialmente la impureza E. Todas las demás impurezas que se muestran en la tabla anterior suelen ser < 0,05 %. La estructura de tales impurezas se determinó por aislamiento de licores madre enriquecidos.

10 Condiciones/métodos de HPLC

Método (C)

YMC Hydrosphere C18

150*4,6 mm, 3,0 µm

15 25 °C, 1 ml/min, 270 nm, 4 nm

0 min: 70 % TFA 0,1 %*; 30% acetonitrilo

17 min: 20 % TFA 0,1 %; 80% acetonitrilo

18 min: 70 % TFA 0,1 %; 30% acetonitrilo

*: TFA en agua

20

Método (D)

YMC Hydrosphere C18

150*4,6 mm, 3,0 µm

25 °C, 1 ml/min, 255 nm, 6 nm

25 0 min: 90 % TFA 0,1 %; 10% acetonitrilo

20 min: 10 % TFA 0,1 %; 90% acetonitrilo

18 min: 10 % TFA 0,1 %; 90% acetonitrilo

Método (E)

30 Nucleodur Gravity C18

150*2 mm, 3,0 µm

35 °C, 0,22 ml/min, 255 nm, 6 nm

Solución A: 0,58 g de hidrogenofosfato de amonio y 0,66 g de dihidrogenofosfato de amonio en 1 L de agua (tampón de fosfato de amonio pH 7,2)

Solución B: acetonitrilo

0 min: 30% B; 70% A

15 min: 80% B; 20% A

25 minutos: 80% B; 20% A

5

Método (F)

Instrucciones de manejo

Pureza enantiomérica RT(min) RRT

Enantiómero IVa 3,8 1,00

10 Enantiómero IVb 4,8 1,26

Dispositivo/detector: cromatógrafo de líquidos de alta separación con horno de columna termostatzado, detector UV y sistema de evaluación de datos

Longitud de onda de medición: 253 nm, ancho de banda: 6 nm

Temperatura del horno: 40 °C

15 Columna: Chiralpak AD–H

Longitud: 250 mm, diámetro interior: 4,6 mm, tamaño de grano: 5 µm

Fase móvil: A: heptano

B: Isopropanol +0,1% DEA (Dietilamina)

Programa de gradiente: tiempo [min]

20 Flujo:

Eluyente A [%] Eluyente B [%]

Inicio 2 [mL/min] 80 20

Duración: 8 min.

Ejemplo 1a

25 Preparación de la sal diastereoisómera (Va) de (4S)–4–(4–ciano–2–metoxi–fenil)–5–etoxi–2,8–dimetil–1,4–dihidro–1,6–naftiridin–3–carboxilato de 2–cianoetilo con ácido (+) di–p–toloil–D–tartárico

4 g (9,249 mmol) de (4S,4R)–4–(4–ciano–2–metoxi–fenil)–5–etoxi–2,8–dimetil–1,4–dihidro–1,6–naftiridin–3–carboxilato de 2–cianoetilo racémico (IV) y 3,573 g (9,249 mmol) ácido (+) di–p–toloil–D–tartárico se suspendieron en una mezcla de 150 ml de etanol y 50 ml de agua y se calentaron a 30 °C (una solución). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, los cristales precipitados se filtraron y se lavaron dos veces con 5 ml de una mezcla de etanol/agua 3:1. El producto se secó al vacío a temperatura ambiente.

30

Rendimiento: 4,0 g (105,6 % del teórico) de un polvo cristalino incoloro

Resultados analíticos:

Pureza enantiomérica (e.e. %): 65% e.e. (Método F)

Una cantidad de la sal diastereoisómera enriquecida de esta manera se purificó adicionalmente de la siguiente manera:

Se suspendieron 3,80 g de la sal diastereoisómera preparada en 76 ml de una mezcla de etanol/agua 3:1, se agitó a 50 °C durante 2 h y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los cristales precipitados se filtraron y lavaron dos veces con 5 ml de una mezcla de etanol/agua 3:1. El producto se seca al vacío a temperatura ambiente.

Rendimiento: 3,0 g (79,3 % del teórico) de un polvo cristalino incoloro

Resultados analíticos:

10 Pureza enantiomérica (e.e. %): 97 % e.e. (Método F)

MS (EIpos): $m/z = 433 [M+H]^+$

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.11$ (t, $J=7.03$ Hz, 1 H), 2.03 – 2.45 (m, 5 H), 2.63 – 2.90 (m, 1 H), 3.77 (s, 1 H), 3.96 – 4.24 (m, 1 H), 5.18 – 5.44 (m, 1 H), 5.63 – 6.07 (m, 1 H), 7.09 – 7.52 (m, 2 H), 7.53 – 7.74 (m, 1 H), 7.81 – 8.13 (m, 1 H), 8.26 – 8.57 (m, 1 H), 12.82 – 15.60 (m, 1 H).

Ejemplo 1b

Preparación de (4S)-4-(4-ciano-2-metoxi-fenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de 2-cianoetilo (IVa)

Se suspendieron 3 g (3,66 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 1a en 30 ml de una mezcla de agua/etanol 3:1 y la mezcla se enfrió a 0 °C. A continuación se dosificó lentamente (durante 1 hora) una solución acuosa de fosfato de sodio al 20% y se ajustó el pH a pH 7,1. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 4 horas. El sólido precipitado se filtró y se lavó dos veces con 10 ml de una mezcla (0 °C) de agua/etanol 3:1. El producto se secó al vacío a 40 °C.

Rendimiento: 1,51 g (95,4 % del teórico) de un polvo cristalino incoloro

25 Resultados analíticos:

Pureza enantiomérica (e.e. %): 97% e.e.

MS (EIpos): $m/z = 433 [M+H]^+$

^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.11$ (t, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.78 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 4.01–4.13 (m, 4H), 5.37 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.28–7.33 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 8.35 (s, 1H).

Ejemplo 2a

Preparación de la sal diastereoisómera (Va) de (4S)-4-(4-ciano-2-metoxi-fenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de 2-cianoetilo con ácido (+) di-p-toloil-D-tartárico

900,0 g (2,08 mol) de (4S,4R)-4-(4-ciano-2-metoxi-fenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6- racémico naftiridin-3-carboxilato de 2-cianoetilo (IV) y 803,6 g (2,08 mmol) ácido (+) di-p-toloil-D-tartárico se suspendieron en una mezcla de 15 L de una mezcla de etanol/agua 3:1 y se calentaron a 30 °C (se forma una solución). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, los cristales precipitados se filtraron y se lavaron dos veces con 1000 ml de una mezcla de etanol/agua 3:1. El producto se secó al vacío a temperatura ambiente.

Rendimiento: 873,5 g (102,6 % del teórico) de un polvo cristalino incoloro

Resultados analíticos:

Pureza enantiomérica (e.e. %): 73% e.e. (Método F)

10

Una cantidad de la sal diastereoisómera enriquecida de esta manera se purificó adicionalmente de la siguiente manera:

Se suspendieron 870 g de la sal de diastereoisómero producida en 10 l de una mezcla de etanol/agua 3:1, se agitó a 50 °C durante 2 h y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los cristales precipitados se filtraron y se lavaron dos veces con 1000 ml de una mezcla de etanol/agua 3:1. El producto se secó al vacío a 40 °C.

15

Rendimiento: 679,4 g (78,6 % del teórico) de un polvo cristalino incoloro

Resultados analíticos:

Pureza enantiomérica (e.e. %): 98% e.e. (Método F)

Ejemplo 2b

20

Preparación de (4S)-4-(4-ciano-2-metoxi-fenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de 2-cianoetilo (IVa)

Se suspendieron 600 g (732,7 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 2a en 6 L de una mezcla de agua/etanol 3:1 y la mezcla se enfrió a 0 °C. A continuación se dosificó lentamente (durante 1 hora) una solución acuosa de fosfato de sodio al 30% y se ajustó el pH a pH 7,1. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 4 horas. El sólido precipitado se filtró y se lavó dos veces con 1000 ml de una mezcla (0 °C) de agua/etanol 3:1. El producto se secó al vacío a 40 °C.

25

Rendimiento: 301,0 g (95,1 % del teórico) de un polvo cristalino incoloro

Resultados analíticos:

Pureza enantiomérica (e.e. %): 98% e.e.

30

MS (EIpos): m/z = 433 [M+H]⁺

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.11 (t, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.78 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 4.01–4.13 (m, 4H), 5.37 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.28–7.33 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 8.35 (s, 1H).

Ejemplo 2c

Ácido (4S)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico (VIIa)

Se disolvieron 200 g (4624 mol) de 4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de 2-cianoetilo (IVa) en una mezcla de 1,2 l de THF y 600 ml de agua y se enfriaron a 0 °C. A esta solución se le añadió gota a gota a 0 °C durante 15 minutos una solución de hidróxido de sodio (preparada a partir de 82 g de hidróxido de sodio acuoso al 45% (924,8 mmol) y 423 ml de agua) y luego se agitó a 0 °C durante 1,5 horas. Se extrajo dos veces con 480 ml de metil ter-butil éter y una vez con 480 ml de acetato de etilo. La solución acuosa se ajustó a pH 7 a 0 °C con ácido clorhídrico diluido (preparado a partir de 37,1 g de HCl al 37% y 151 ml de agua). Se dejó calentar la mezcla a 20 °C y se añadió una solución acuosa de 205 g de cloruro de amonio en 554 ml de agua. La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 hora, el producto se filtró y se lavó dos veces con 150 ml de agua y una vez con 400 ml de acetonitrilo. Se secó a 40 °C al vacío bajo arrastre de gas.

Rendimiento: 165,51 g (94,3% del teórico) de un polvo casi incoloro (muy ligero tinte amarillo).

HPLC procedimiento E: TA: aproximadamente 6,8 min.

EM (Elpos): m/z = 380 [M+H]⁺

RMN 1H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,14 (t, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 4,04 (m, 2H), 5,33 (s, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 11,43 (br. s, 1H).

Ejemplo 2d

(4S)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida (I)

160 g (422 mmol) de ácido 4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico (VIIa) y 95,8 g (591 mmol) de 1,1-carbodiimidazol se colocaron en 800 ml de THF y se añadieron 5,1 g (0,0417 mol) de DMAP a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante una hora (¡desprendimiento de gas!) y luego se calentó a 50 °C durante 2,5 horas. A esta solución se añadieron 297,3 g (1,842 mol) de hexametildisilazano y se hirvió a reflujo durante 22 horas. Se añadieron otros 180 ml de THF y la mezcla se enfrió a 5 °C. Se dosificó una mezcla de 117 ml de THF y 83,5 g de agua durante 3 horas para que la temperatura se mantuviera entre 5 y 20 °C. A continuación, la mezcla se hirvió a reflujo durante una hora, luego se enfrió a 0 °C mediante una rampa (3 horas) y se agitó a esta temperatura durante una hora. El producto se filtró y se lavó dos veces con 200 ml de THF y dos veces con 320 ml de agua. Se secó al vacío a 70 °C bajo arrastre de gas.

Rendimiento: 150 g (94 % del teórico) de un polvo casi incoloro (muy ligero tinte amarillo).

Método de HPLC D: RT aproximadamente 6,7 min.

MS (Elpos): m/z = 379 [M+H]⁺

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.05 (t, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.99–4.07 (m, 2H), 5.37 (s, 1H), 6.60–6.84 (m, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.69 (s, 1H).

Ejemplo 2e

5 Producción de producto puro (I = Finerenona)

Se suspendieron 139,20 g del producto bruto (I) preparado en el ejemplo 2d en 2796 ml de etanol desnaturalizado con tolueno y luego se calentó a reflujo. El producto se disuelve. Se agitó a esta temperatura durante una hora. La solución se filtró a través de un filtro de presión calentado (T = 75 °C) y luego el filtro de presión se enjuagó con 36 ml de etanol desnaturalizado con tolueno. A continuación, el disolvente se eliminó por destilación (se eliminaron por destilación aproximadamente 2304 ml) hasta que se alcanzó un volumen final de aproximadamente 4 veces (referido a la sustancia utilizada: 139,2 g x 4 ~ 561 ml). A continuación, la temperatura interna se enfrió a 23 °C (duración aproximada de 1,5 a 2 horas). A continuación, la mezcla se agitó a una temperatura interna de 3 °C durante 2 horas. El producto se filtró y se lavó una vez con 100 ml de etanol desnaturalizado con tolueno. Rendimiento húmedo: 145,60 g. El producto húmedo se secó a 50 °C durante el fin de semana (>48 h) al vacío (<100 mbar). Rendimiento: 133,7 g (96,0% del teórico) de un polvo cristalino incoloro, cristales de aguja fina.

Resultados analíticos:

Finerenona (I)	Pureza: 99,86 área (HPLC); Contenido: 99,5% en peso
exceso enantiomérico	100 % e.e.
Impureza del componente menor más grande E	0,07 %
solvente residual:	
EtOH	0,05 %
tolueno	0,00 %
agua (Karl Fischer)	0,00 %

20 MS (Elpos): m/z = 379 [M+H]⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.05 (t, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.99–4.07 (m, 2H), 5.37 (s, 1H), 6.60–6.84 (m (señal ancha), 2H), 7.14 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.69 (s, 1H) y pequeñas señales de disolvente DMSO y agua a δ = 2,5–2,6, así como un pico muy pequeño a δ = 3,38 (no asignable)

25 Modificación: Mod A (de acuerdo con la definición en el documento WO2016/016287 A1)

Ejemplo 3a

Preparación de la sal diastereoisómera (Va) de (4S)-4-(4-ciano-2-metoxi-fenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de 2-cianoetilo con ácido (+) di-p-toloil-D-tartárico

- 5 1000 g (2,31 mol) de (4S,4R)-4-(4-ciano-2-metoxi-fenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato 2-cianoetilo racémico (IV) y 695,5 g (1,80 mol) ácido (+) di-p-toloil-D-tartárico se suspendieron en una mezcla de 15 L de una mezcla de etanol/agua 3:1 y se calentaron a 30 °C. °C (surgió una solución). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, los cristales precipitados se filtraron y se lavaron dos veces con 1000 ml de una mezcla de etanol/agua 3:1. El producto se secó al vacío a temperatura ambiente.
- 10 Rendimiento: 950,5 g (100,5 % del teórico) de un polvo cristalino incoloro
- Resultados analíticos:
- Pureza enantiomérica (e.e%): 78% e.e. (Método F)

- 15 Una cantidad de la sal diastereoisómera enriquecida de esta manera se purificó adicionalmente de la siguiente manera:
- Se suspendieron 950 g de la sal de diastereoisómero producida en 10 l de una mezcla de etanol/agua 3:1, se agitó a 50 °C durante 2 h y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los cristales precipitados se filtraron y se lavaron dos veces con 1000 ml de una mezcla de etanol/agua 3:1. El producto se secó al vacío a 40 °C.
- Rendimiento: 781,3 g (82,6 % del teórico) de un polvo cristalino incoloro
- 20 Resultados analíticos:
- Pureza enantiomérica (e.e. %): 99 % e.e. (Método F)

Ejemplo 3b

Preparación de (4S)-4-(4-ciano-2-metoxi-fenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de 2-cianoetilo (IVa)

- 25 Se suspendieron 600 g (732,7 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 3a en 6 L de una mezcla de agua/etanol 3:1 y la mezcla se enfrió a 0 °C. A continuación se dosificó lentamente (durante 1 hora) una solución acuosa de carbonato de sodio al 20 % y se ajustó el pH a pH 7,1. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 4 horas. El sólido precipitado se filtró y se lavó dos veces con 1000 ml de una mezcla (0 °C) de agua/etanol 3:1. El
- 30 producto se secó al vacío a 40 °C.
- Rendimiento: 308,0 g (97,2 % del teórico) de un polvo cristalino incoloro
- Resultados analíticos:
- Pureza enantiomérica (e.e. %): 99 % e.e.

De manera análoga (como se describe en el ejemplo 2c – 2e), este intermedio (IVa) se convirtió en la etapa final (finerenona (Ia), pura):

Resultados analíticos:

Finerenona (Ia)	Pureza: 99,83 área (HPLC); Contenido: 99,3% en peso
exceso enantiomérico	100 % e.e.
Impureza del componente menor más grande E	0,08 %
solvente residual:	
EtOH	0,05 %
tolueno	0,00 %
agua (Karl Fischer)	0,00 %

5 Modificación: Mod A (como se define en el documento WO2016/016287 A1)

Ejemplo 4

Ejemplos de varios derivados del ácido tartárico y otros disolventes

Ejemplo 4a

10 Preparación de la sal diastereoisómera (Va) de (4S)-4-(4-ciano-2-metoxi-fenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de 2-cianoetilo con ácido (-)-di-O,O'-p-toluil-L-tartárico

Se suspendieron 1,00 g de racemato (IV) con 1,3 g (1,5 eq.) de ácido (-)-di-O,O'-p-toluil-L-tartárico en 50 ml de una mezcla de etanol/agua 3:1, se agitó y se dejó reposar. Después de algún tiempo, la sal diastereoisómera precipitó. Esto se filtró, se secó (980 mg, 100 % t.) y se midió el exceso enantiomérico. La medición dio un
15 exceso enantiomérico de 73,28 % e.e. a favor de (IVb)

Ejemplo 4b

Preparación de la sal diastereoisómera (Va) de (4S)-4-(4-ciano-2-metoxi-fenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de 2-cianoetilo con ácido (-)-di-O,O'-p-toluil-L-tartárico

20 Se suspendieron 100 mg de racemato (IV) con ácido (-)-di-O,O'-p-toluil-L-tartárico en una mezcla de etanol/agua 3:1 y se agitó a 40 °C durante 3 horas y luego a 20 °C. Después de algún tiempo, la sal diastereoisómera precipitó. Este se filtró, se secó y se midió el exceso enantiomérico (EE). Las mediciones revelaron excesos enantioméricos a favor de (IVb). La siguiente tabla resume los resultados:

Ácido (–)-di-O,O'-p-toluil-L-tartárico	Cantidad	Solvente	Cantidad	valor EE
Equiv	[mg]		[ml]	
1,1	98	etanol/agua 75:25	4	62,34
1,1	98	etanol/agua 75:25	5	82,8
1,2	107	etanol/agua 75:25	4	74,26
1,2	107	etanol/agua 75:25	5	80,7
1,3	116	etanol/agua 75:25	4	78,22
1,3	116	etanol/agua 75:25	5	81,52
1,4	125	etanol/agua 75:25	4	80,28
1,4	125	etanol/agua 75:25	5	83,84
1,5	134	etanol/agua 75:25	4	75,7
1,5	134	etanol/agua 75:25	5	80,34
2	179	etanol/agua 75:25	4	77,84
2	179	etanol/agua 75:25	5	60,06

Ejemplo 4c

Preparación de la sal diastereoisómera (Va) de ácido (4S)-4-(4-ciano-2-metoxi-fenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de 2-cianoetilo con ácido (–)-di-O,O'-p-toluil-L-tartárico

En otra serie de experimentos, se suspendieron 100 mg de racemato (IV) con ácido (–)-di-O,O'-p-toluil-L-tartárico en una mezcla de etanol/agua y se agitó a 50 °C durante 3 horas y luego durante 16 horas se agitó y se dejó reposar a 20 °C. Después de algún tiempo fielmente la sal diastereoisómera. Esto se filtró, se secó y se midió el exceso enantiomérico. Las mediciones revelaron excesos enantioméricos de (IVb). La siguiente tabla resume los resultados:

Ácido (–)-di-O,O'-p-toluil-L-tartárico	Cantidad	solvente	Cantidad	valor EE
Equiv.	[mg]		[ml]	
0,8	71	etanol/agua 70:30	2	69,7
0,8	71	etanol/agua 70:30	4	86,6

1,05	94	etanol/agua 75:25	2	72,6
1,05	94	etanol/agua 75:25	4	88,5
1,05	94	etanol/agua 75:25	6	76,4
1,05	94	etanol/agua 70:30	2	68,4
1,05	94	etanol/agua 70:30	4	84,9
1,05	94	etanol/agua 70:30	6	85,3
1,2	107	etanol/agua 75:25	2	76,4
1,2	107	etanol/agua 75:25	4	87,8
1,2	107	etanol/agua 75:25	6	88,9
1,2	107	etanol/agua 70:30	4	81,6
1,2	107	etanol/agua 70:30	6	86,4

Ejemplo 4c

Preparación de las sales diastereoisómeras (Va) de (4S)-4-(4-ciano-2-metoxi-fenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de 2-cianoetilo mediante el uso de diferentes derivados del ácido tartárico

Se suspendieron 100 mg de racemato (IV) en una mezcla con un derivado de ácido tartárico en 4 ml de disolvente y se agitó a 50 °C durante 3 horas y luego se dejó reposar a 20 °C durante 16 horas. Después de algún tiempo, la sal diastereoisómera precipitó. Esto se filtró, se secó y se midió el exceso enantiomérico, así como la ¹H-RMN y la masa utilizando un espectrómetro de masas. Las mediciones revelaron excesos enantioméricos a favor de (IVa). La siguiente tabla resume los resultados:

Reactivo	(eq)	Cantidad (mg)	solvente	valor EE
Ácido (+)-di-O,O'-p-clorobenzoil-D-tartárico	1,05	103	etanol/agua (70:30)	77,26
MS (EIpos): m/z = 433 [M+H] ⁺ ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 0.93 – 1.35 (m, 2 H), 1.88 – 2.34 (m, 2 H), 3.63 – 3.87 (m, 2 H), 3.94 – 4.32 (m, 2 H), 5.12 – 5.48 (m, 1 H), 5.69 – 6.06 (m, 1 H),				

7.06 – 7.43 (m, 2 H), 7.53 – 7.85 (m, 3 H), 7.91 – 8.81 (m, 3 H), 12.68 – 15.10 (m, 1 H)				
Ácido (+)-Di- O,O'-p- bromobenzoil- D-tartárico	1,05	125	etanol/agua (70:30)	71,64
MS (EIpos): m/z = 433 [M+H] ⁺ ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 0.89 – 1.33 (m, 1 H), 2.03 – 2.45 (m, 2 H), 2.60 – 3.01 (m, 1 H), 3.77 (s, 1 H), 3.86 – 4.26 (m, 1 H), 5.36 (s, 1 H), 5.86 (s, 1 H), 7.04 – 7.41 (m, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.73 – 8.04 (m, 3 H), 8.26 – 8.52 (m, 1 H), 12.80 – 14.97 (m, 1 H)				
Ácido (+)-Di- O,O'-(2,4- diclorobenzoil)- D-tartárico	1,05	120	n-Propanol/agua (70:30)	76,85
MS (EIpos): m/z = 433 [M+H] ⁺ ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.11 (t, J=7.03 Hz, 1 H), 2.16 (s, 1 H), 2.42 (s, 1 H), 2.67 – 3.00 (m, 1 H), 3.77 (s, 1 H), 3.95 – 4.46 (m, 1 H), 5.36 (s, 1 H),				

5.90 (s, 1 H),
7.22 – 7.38 (m, 1 H),
7.58 – 7.74 (m, 1 H),
7.82 – 7.93 (m, 1 H),
8.31 – 8.45 (m, 1 H),
13.37 – 15.42 (m, 1 H)

Ejemplo 5a

Preparación de la sal diastereoisómera (Va) de (4S)-4-(4-ciano-2-metoxi-fenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de 2-cianoetilo con ácido (+)-di-O,O'-p-clorobenzoil-D-tartárico

Se suspenden 1000 g (2,31 mol) de (4S,4R)-4-(4-ciano-2-metoxi-fenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de 2-cianoetilo racémico (IV) y 854,38 g (2,0 mol) de ácido (+)-di-O,O'-p-clorobenzoil-D-tartárico en una mezcla de 30 L de una mezcla de etanol/agua 7:3 y se calientan a 50 °C (se forma una solución). Se agita durante la noche a temperatura ambiente, se filtran los cristales precipitados y se lavan dos veces con 1000 ml de una mezcla de etanol/agua 7:1. El producto se secó al vacío a temperatura ambiente.

10 Rendimiento: 1105,0 g (111,3 % del teórico) de un polvo cristalino incoloro

Resultados analíticos:

Pureza enantiomérica (e.e.): 79% e.e.

15 Una cantidad de la sal diastereoisómera enriquecida de esta manera se purificó adicionalmente de la siguiente manera:

Se suspendieron 1104 g de la sal de diastereoisómero producida en 10 l de una mezcla de etanol/agua 7:1, se agitó a 50 °C durante 2 h y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los cristales precipitados se filtraron y se lavaron dos veces con 1000 ml de una mezcla de etanol/agua 3:1. El producto se secó al vacío a 40 °C.

20 Rendimiento: 812,7 g (81,8 % del teórico) de un polvo cristalino incoloro

Resultados analíticos:

Pureza enantiomérica (e.e. %): 99 % e.e.

Ejemplo 5b

Preparación de (4S)-4-(4-ciano-2-metoxi-fenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de 2-cianoetilo (IVa)

25

Se suspendieron 600 g (697,95 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 5a en 6 L de una mezcla de agua/etanol 3:1 y la mezcla se enfrió a 0 °C. A continuación se dosificó lentamente (durante 1 hora) una solución acuosa de carbonato de sodio al 20% y se ajustó el pH a pH 7,1. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 4

horas. El sólido precipitado se filtró y se lavó dos veces con 1000 ml de una mezcla (0 °C) de agua/etanol 3:1. El producto se secó al vacío a 40 °C.

Rendimiento: 285,8 g (94,7 % del teórico) de un polvo cristalino incoloro

Resultados analíticos:

- 5 Pureza enantiomérica (e.e. %): 99 % e.e.

De manera análoga (como se describe en el ejemplo 2c – 2e), este intermedio (IVa) se convirtió en la etapa final (finerenona, pura):

Resultados analíticos:

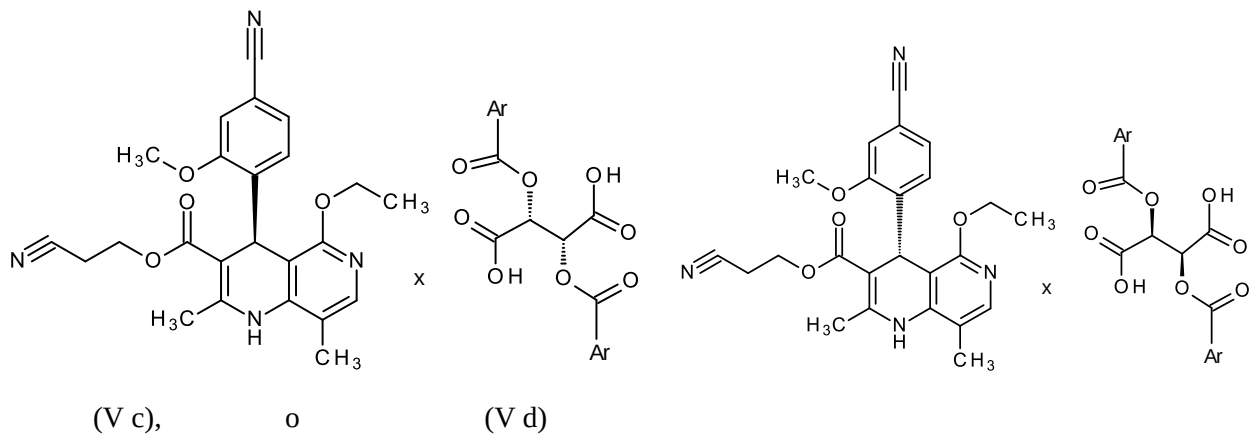
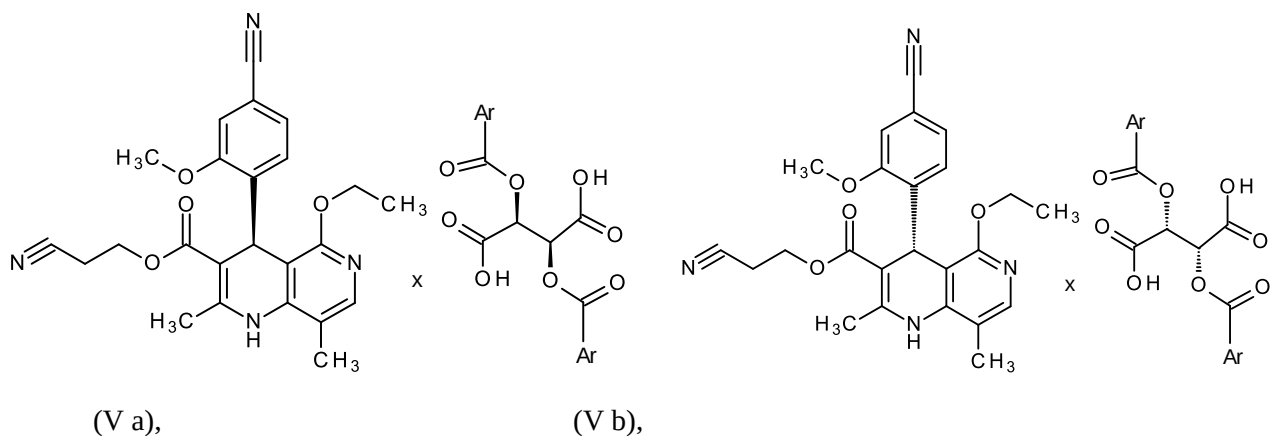
10

Finerenona (I)	Pureza: 99,87 área (HPLC); Contenido: 99,9% en peso
exceso enantiomérico	100 % e.e.
impureza del componente menor más grande E	0,04 %
solvente residual:	
EtOH	0,05 %
tolueno	0,00 %
agua (Karl Fischer)	0,00 %

Modificación: Mod A (como se define en el documento WO2016/016287 A1).

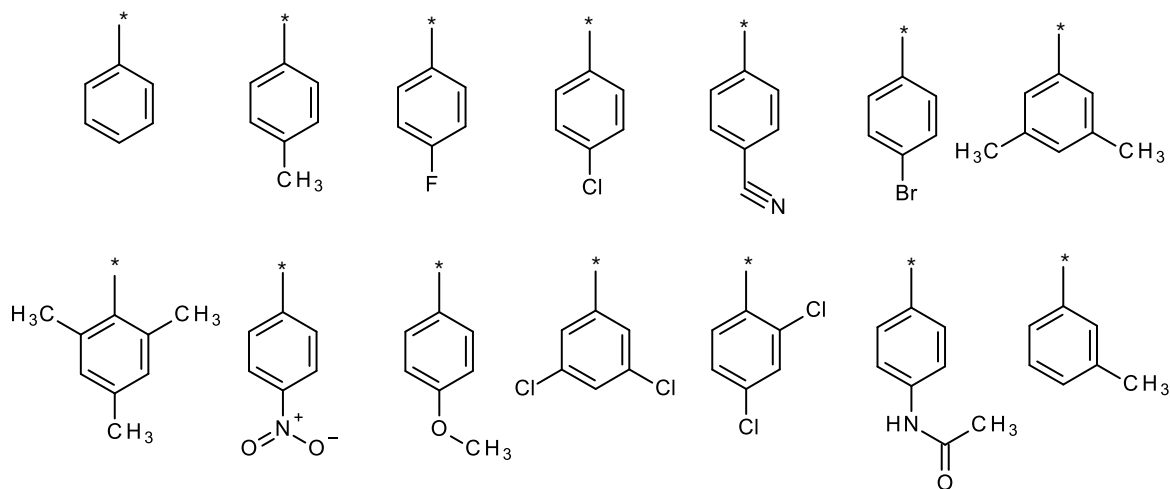
REIVINDICACIONES

1. Sal diastereoisómera según la fórmula



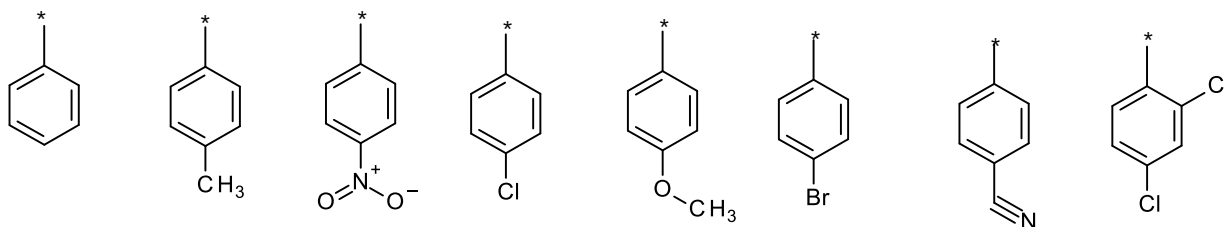
en donde Ar representa un arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido.

2. Sal de diastereoisómero de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Ar representa una de las fórmulas



en donde * representa el punto de unión.

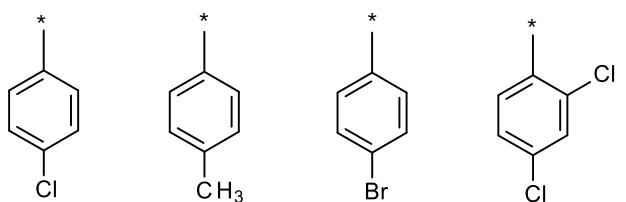
3. Sal diastereoisómera de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde Ar representa una de las fórmulas



en donde * representa el punto de unión.

5

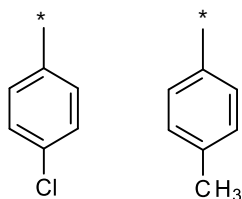
4. Sal diastereoisómera de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde Ar representa una de las fórmulas



10

en donde * representa el punto de unión.

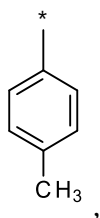
5. Sal diastereoisómera de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde Ar representa una de las fórmulas



15

en donde * representa el punto de unión.

6. Sal diastereoisómera de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde Ar representa

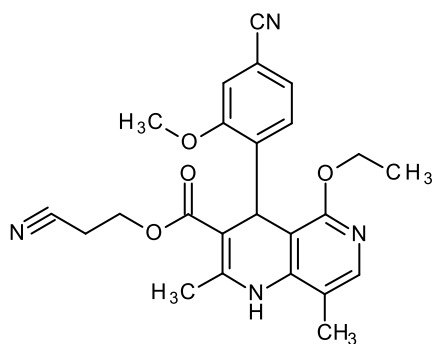


20

en donde * representa el punto de unión.

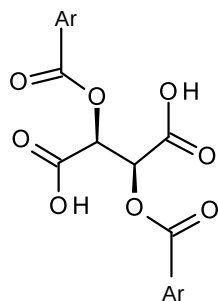
7. Procedimiento para la preparación de la sal diastereoisómera (Va), (Vb), (Vc) y/o (Vd) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende la etapa (i) de

(i) separación de (4S)-4-(4-ciano-2-metoxi-fenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de 2-cianoetilo de la fórmula (IV)



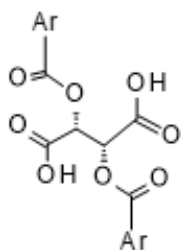
(IV),

con un éster de ácido tartárico quiral sustituido de la fórmula (IIIa) o (IIIb)



(IIIa)

o

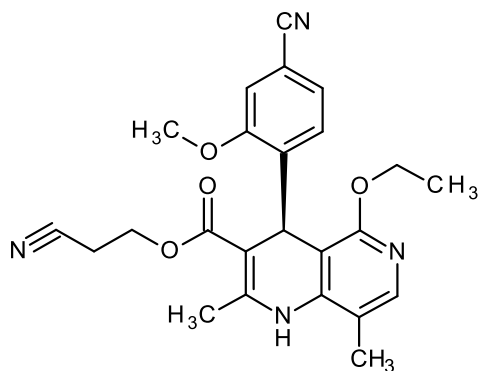


(IIIb),

en donde Ar representa arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido.

8. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, en donde la separación en la etapa (i) tiene lugar a una temperatura en el intervalo de 20 °C a 50 °C.

9. Procedimiento para preparar (4S)-4-(4-ciano-2-metoxi-fenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de 2-cianoetilo de la fórmula (IVa)

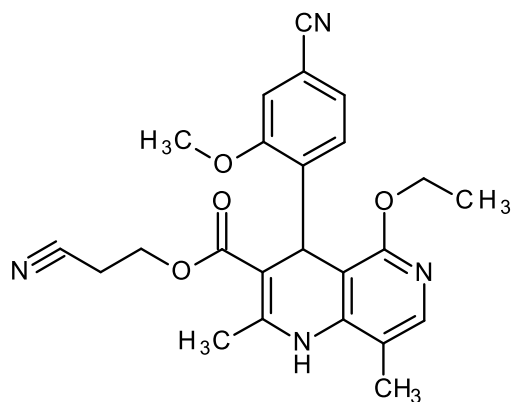


(IVa),

que comprende las etapas (i) y (iii):

(i) separación de (4S)-4-(4-ciano-2-metoxi-fenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de 2-cianoetilo de la fórmula (IV)

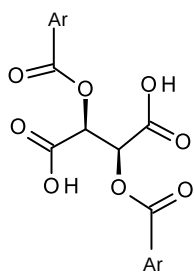
5



(IV),

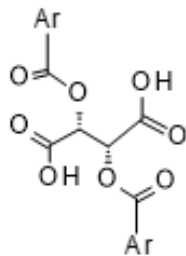
con un éster de ácido tartárico quiral sustituido de la fórmula (IIIa) o (IIIb)

10



(IIIa)

o



(IIIb),

en donde se obtiene una o más de las sales diastereoisómeras (Va), (Vb), (Vc) y/o (Vd),

en donde Ar representa arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido, y

(iii) reacción de la sal de diastereoisómero obtenida en la etapa (i) en el compuesto de la fórmula (IVa).

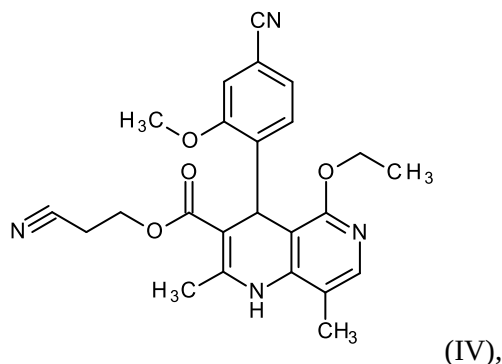
10. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9, que comprende la etapa (iii):

(iii) tratamiento de la sal diastereoisómera (Va), (Vb), (Vc) y/o (Vd) obtenida en la etapa (i) con una base.

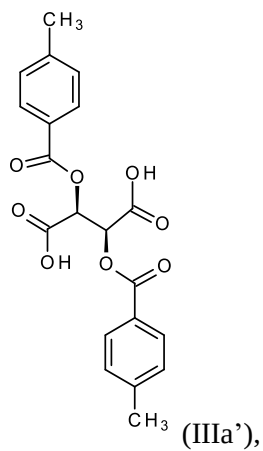
11. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9 o 10, en donde en la etapa (iii) la base es una base inorgánica y se selecciona de amoníaco, hidróxido de sodio, hidróxido de litio, hidróxido de potasio, carbonato de amonio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de litio, carbonato ácido de amonio, carbonato ácido de sodio, carbonato ácido de potasio, fosfato de sodio, fosfato de potasio, fosfato de amonio, hidróxido de sodio, fosfato de sodio, fosfato de potasio.

12. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, en donde en la etapa (ii) el disolvente o la mezcla de disolventes se fija a una temperatura de 0 °C a 60 °C, luego mediante la adición de la base orgánica o inorgánica a un pH de 6,9 a 8,0, preferentemente un pH de 7,0 a 7,5, de particular preferencia, pH de 7,1.

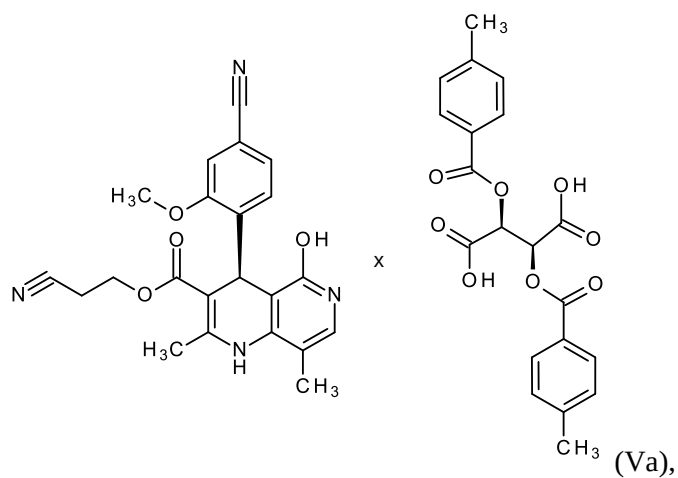
13. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, en donde el racemato (IV)



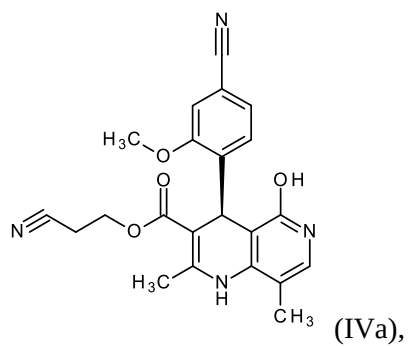
se hace reaccionar en la etapa (i) con ácido (+) di-p-tolil-D-tartárico de la fórmula (IIIa')



en una mezcla de brandy/agua para formar la sal diastereoisómera (Va)



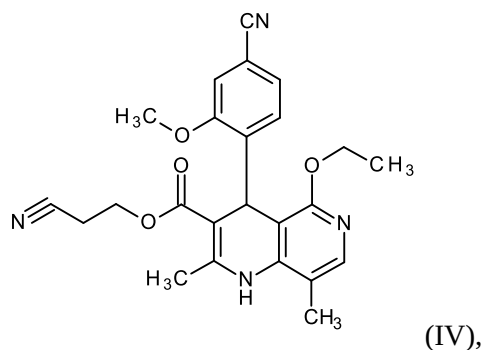
y luego en la etapa (iii) también se libera éster de cianoetanol (IVa)



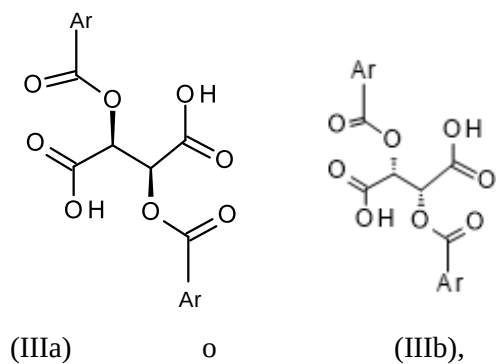
en una mezcla de brandy y agua usando fosfato de sodio.

14. Procedimiento de preparación de (4S)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida de la fórmula (Ia), que comprende las etapas (i), (iii), (v) y (vi):

- (i) separación de (4S)-4-(4-ciano-2-metoxi-fenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de 2-cianoetilo de la fórmula (IV)

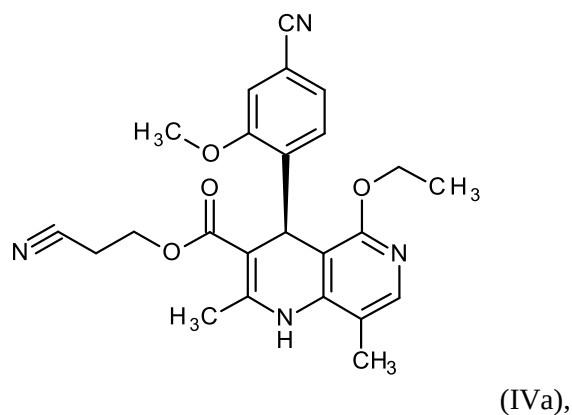


- 5 con un éster de ácido tartárico quiral sustituido de la fórmula (IIIa) o (IIIb)

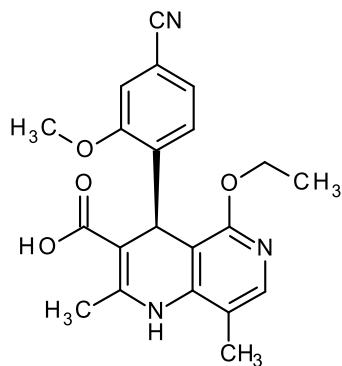


- 10 en donde se obtiene una o más de las sales diastereoisómeras (Va), (Vb), (Vc) y/o (Vd), en donde Ar representa arilo o heteroarilo no sustituido o sustituido,

- (iii) reacción de la sal diastereoisómera obtenida en la etapa (i) en el compuesto de la fórmula (IVa)



(v) saponificación del compuesto de la fórmula (IVa) en una mezcla de THF/agua (2:1) con solución de hidróxido de sodio para dar el compuesto de la fórmula (VIIa)



(VIIa),

- 5 (vi) reacción del compuesto de la fórmula (VIIa) en THF como disolvente primero con 1,1-carbodiimidazol y cantidades catalíticas de 4-(dimetilamino)piridina, después de la adición de hexametildisilazano a reflujo se calienta durante 16–24 horas y luego se mezcla con mezcla de de THF/agua para que se obtenga el compuesto de la fórmula (Ia).

15. Uso de una o más sales diastereoisómeras (Va), (Vb), (Vc) y/o (Vd) en un procedimiento para preparar el compuesto de la fórmula (IVa) o (IVb), (VIIa) o (Ia).

RESUMEN

La presente invención se refiere a las sales diastereoisómeras (Va), (Vb), (Vc) y/o (Vd), un procedimiento para preparar las sales diastereoisómeras (Va), (Vb), (Vc) y/o (Vd) usando un éster de ácido tartárico sustituido quiral de la fórmula (IIIa) o (IIIb), un procedimiento para preparar el compuesto de la fórmula (IVa) usando las sales diastereoisómeras (Va), (Vb), (Vc) y/o (Vd), un procedimiento para preparar el compuesto de la fórmula (VIIa) usando las sales diastereoisómeras (Va), (Vb), (Vc) y/o (Vd), un procedimiento para preparar el compuesto de la fórmula (Ia) usando las sales diastereoisómeras sales (Va), (Vb), (Vc) y/o (Vd), el uso de las sales diastereoisómeras (Va), (Vb), (Vc) y/o (Vd) para la preparación de uno de los compuestos según la fórmula (IVa), (VIIa) y/o (Ia); el uso de un éster de ácido tartárico sustituido quiralmente de la fórmula (IIIa) o (IIIb) para preparar las sales diastereoisómeras (Va), (Vb), (Vc) y/o (Vd), y el uso de un éster de ácido tartárico sustituido quiralmente de la fórmula (IIIa) o (IIIb) para preparar uno de los compuestos de la fórmula (IVa), (VIIa) y/o (Ia).