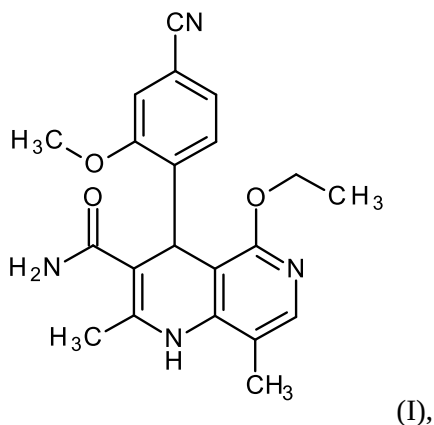


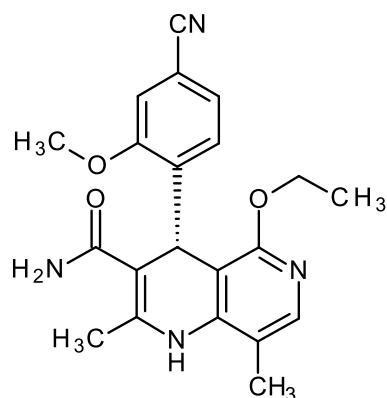
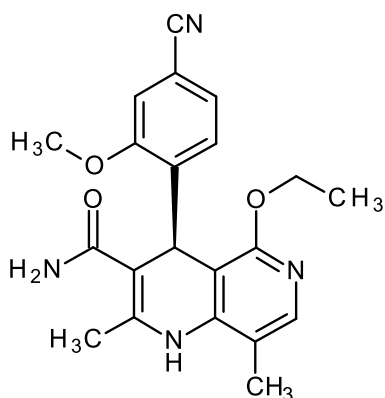
Procedimiento fotoquímico para la preparación de (4R,4S)–4–(4–ciano–2–metoxifenil)–5–etoxi–2,8–dimetil–1,4–dihidro–1,6–naftiridin–3–carboxamida

La invención se refiere a un procedimiento para preparar (4R,4S)–4–(4–ciano–2–metoxifenil)–5–etoxi–2,8–dimetil–1,4–dihidro–1,6–naftiridin–3–carboxamida racémica de la fórmula (I)



a partir de los enantiómeros Ia o Ib, que comprende el paso (i)

- (i) irradiación de los enantiómeros de la fórmula (Ia) y/o (Ib)



10 en un disolvente o mezcla de disolventes adecuados, y la presencia de una base.

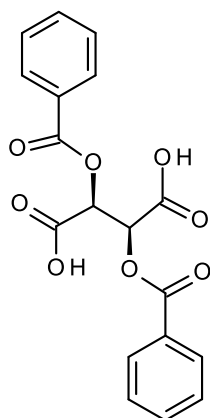
La invención se refiere además a un procedimiento para preparar (4S)–4–(4–ciano–2–metoxifenil)–5–etoxi–2,8–dimetil–1,4–dihidro–1,6–naftiridin–3–carboxamida de la fórmula (Ia), que comprende los pasos (ii), (iii) y (iv):

- (ii) irradiar el compuesto de la fórmula (Ib)

CCOC1=CN=C(C)C2=C1C(=CNC2=C3C(=O)C(=C(C=C3)C#N)OC)C

(I),

- 5 (iii) separación de este compuesto racémico (I) del paso (ii) con un éster de ácido tartárico quiral de la fórmula (III)

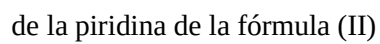


(III),

en una mezcla de brandy y agua, en donde se forma la sal diastereoisómera (IVa)

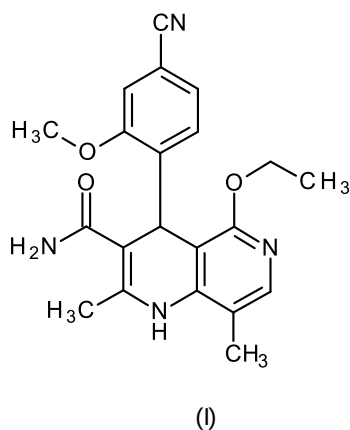


5 La invención también se refiere a un procedimiento para preparar (4R,4S)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida racémica de la fórmula (I)

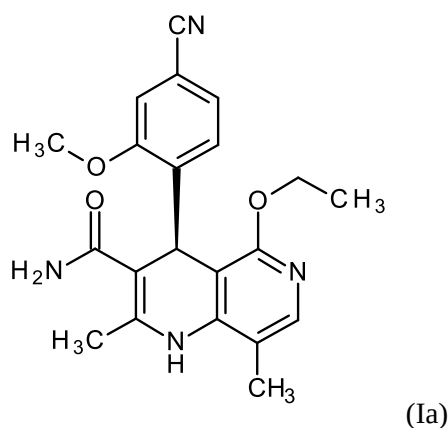


- (vi) irradiación del compuesto de la fórmula (II) con luz en un disolvente adecuado, o una mezcla de disolventes, en presencia de una base para formar el compuesto de la fórmula (I).

Los objetos de la invención tienen pues en común la irradiación del compuesto de las fórmulas (Ia), (Ib) y/o (II) con luz en un disolvente adecuado o mezcla de disolventes en presencia de una base (véanse los pasos (i), (ii) o (vi)). Los compuestos de fórmulas (Ia), (Ib) y/o (II) son productos intermedios, subproductos o compuestos diana en la síntesis de finerenona (compuesto de la fórmula (Ia)). Cuando se hace referencia aquí al compuesto de la fórmula (I), entonces se hace referencia a la (4R,4S)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida racémica o el compuesto racémico que se muestra a continuación de acuerdo con la fórmula (I):

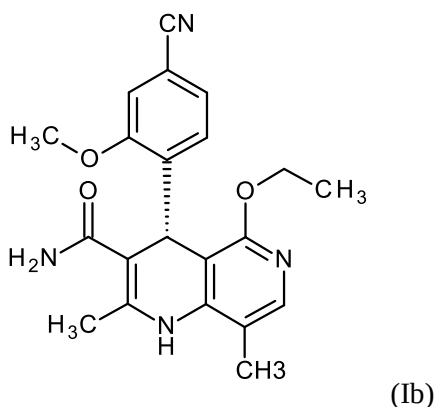


Cuando se hace referencia aquí a “finerenona”, el “compuesto de la fórmula (Ia)”, “antípoda (Ia)”, o el “enantiómero (Ia)”, entonces se hace referencia a la (4S)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida o al compuesto de la fórmula (Ia)



Cuando se hace referencia a “compuesto enantiomérico (Ib)”, enantiómero (Ib)”, antípoda (Ib), “antiómero faltante” o “antiómero faltante (Ib)”, entonces se hace referencia a la rac-(4R)-4-(4-ciano-2-metoxi-fenil)-

5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida o el compuesto que se muestra a continuación según la fórmula (Ib)



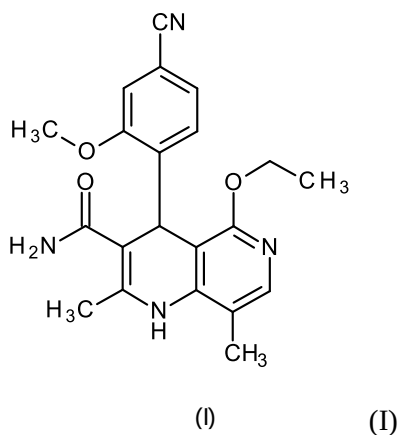
5 Cuando se hace referencia a “antípoda de un compuesto de la fórmula (I)”, entonces lo que se quiere decir son los compuestos de fórmulas (Ia) y (Ib) como se definieron con anterioridad.

Cuando se menciona “brandy”, se quiere decir etanol desnaturalizado.

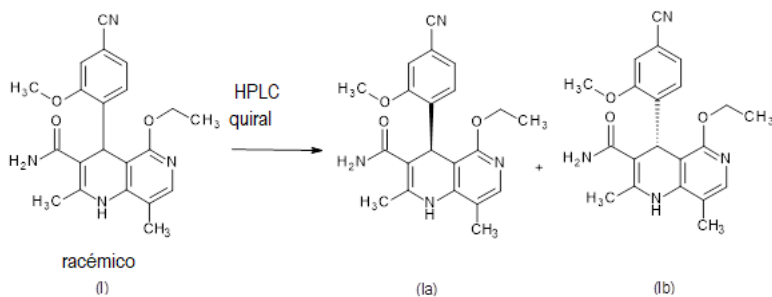
La abreviatura “h” significa “hora”.

10 La finerenona (Ia) actúa como un antagonista no esteroide del receptor de mineralocorticoides y puede usarse 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 (Ia) y su procedimiento de producción se describen en los documentos WO 2008/104306 A1 y ChemMedChem 2012, 7, 1385 y en el documento WO 2016/016287 A1. Para obtener el compuesto de la fórmula (Ia) y (Ib), la mezcla racémica de las amidas (I)



15 debe separarse en las antípoda de la fórmula (Ia) y (Ib), ya que solo la antípoda de la fórmula (Ia) es farmacológicamente activa.



En la síntesis de investigación publicada, 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 fase móvil se utilizó una mezcla de metanol/acetonitrilo 60:40. La cromatografía se puede llevar a cabo en una columna de cromatografía comercialmente disponible, pero preferentemente se utilizan técnicas conocidas por los expertos en la materia tales como SMB o Varicol (Computers and Chemical Engineering 27 (2003) 1883-1901).

El compuesto de la fórmula (Ia) y su procedimiento de producción se describen en los documentos WO 2008/104306 A1 y ChemMedChem 2012, 7, 1385, así como en el documento WO 2016/016287 A1, con una discusión detallada de la síntesis de investigación que se divulga en ambas publicaciones.

En la publicación ChemMedChem 2012, 7, 1385, en la que se da a conocer la síntesis de investigación del compuesto de la fórmula (Ia), se prepara el compuesto de la fórmula (Ia) a partir de vainillina en 10 pasos con un rendimiento global del 3,76% del teórico.

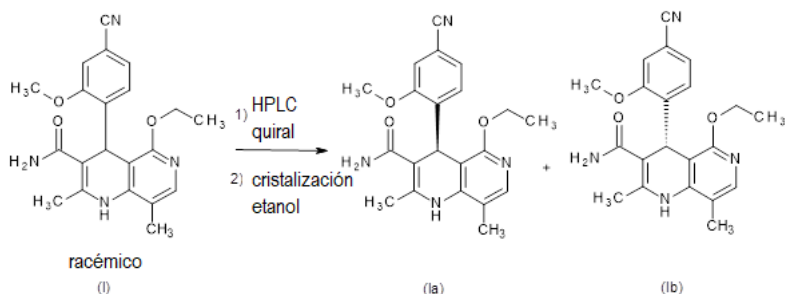
Para obtener el compuesto de la fórmula (Ia), la mezcla racémica de las amidas rac-(I) tiene que separarse en las antípodas de la fórmula (Ia) y (Ib). En la síntesis de investigación publicada, se utilizó una fase quiral especialmente sintetizada (producción interna), que contenía N-(d ciclopropilmetil)-N²-metacriloil-D-leucineamida como selector quiral. Este selector se fabricó en un procedimiento de varios pasos y luego se polimerizó en gel de sílice especial. El eluyente utilizado fue metanol/acetato de etilo. Una desventaja importante de este procedimiento era la carga muy baja, 30 mg por separación en una columna de cromatografía de 500 x 63 mm, por lo que había una gran necesidad de encontrar un procedimiento de separación que fuera lo más eficaz posible y que permitiera la separación por antípodas en el rango de varias toneladas para hacer. El documento WO 2008/104306 A1 describe cómo la separación también se puede realizar en una fase comercialmente accesible. Esta es la fase Chiralpak AS-V, 20 µm. Como fase móvil se utilizó una mezcla de metanol/acetonitrilo 60:40. Esta mezcla tiene la gran ventaja de que puede recuperarse como disolvente móvil tras su elaboración por destilación, con idéntica composición (60:40 corresponde al azeótropo). De esta forma se consigue un procedimiento muy eficiente en donde el rendimiento de separación es > 47% de la teoría (de la teoría) (50% son teóricamente posibles). La pureza óptica aquí es > 93% ee, preferentemente > 98,5% ee. La cromatografía se puede llevar a cabo en una columna de

cromatografía disponible comercialmente, pero se prefiere con técnicas conocidas a los expertos en la técnica como SMB o Varicol (Computers and Chemical Engineering 27 (2003) 1883-1901). Por ejemplo, se separaron aproximadamente 500 kg de la amida racémica rac-(I) con un sistema SMB, con un rendimiento del 48%. El producto se aplica como una solución al 3-8%, preferentemente al 5-7%, en una mezcla de metanol/acetonitrilo 30:70 y puede usarse directamente en el procesamiento final.

Cuando se habla de una solución al 3%, por ejemplo, se hace referencia a que se disuelven 3 g del compuesto en 100 mL del disolvente.

La información sobre las relaciones de disolvente significa la relación de volumen a volumen (vol/vol). Una mezcla de disolventes que consiste, por ejemplo, en metanol/acetonitrilo 30:70 contiene 30 mL de metanol y 70 mL de acetonitrilo. Por lo tanto, el volumen se refiere al volumen total del disolvente.

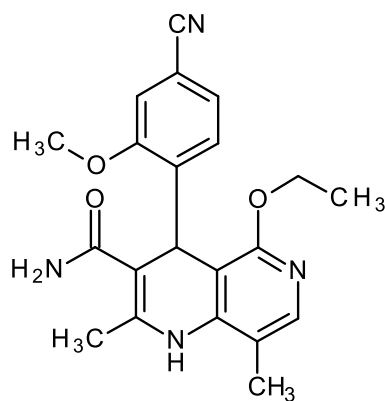
También son concebibles otras proporciones de mezcla de disolventes entre acetonitrilo y metanol (90:10 a 10:90). Alternativamente, sin embargo, también se pueden usar otras mezclas de disolventes, como acetonitrilo/etanol en proporciones de mezcla de 10:90 a 90:10, para la separación de SMB. La proporción respectiva de los disolventes depende en parte de las propiedades técnicas del sistema SMB y puede que tenga que ajustarse (por ejemplo, diferentes caudales, reciclaje de los disolventes en el evaporador de película fina).



Además del compuesto objetivo finerenona (Ia), el compuesto enantiomérico (Ib) también se obtiene casi con el mismo rendimiento.

En resumen, la invención se refiere a:

- (1) Un procedimiento para preparar (4R,4S)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida racémica de la fórmula (I)



(I),

a partir de los enantiómeros Ia o Ib, que comprende el paso (i)

(i) irradiación de los enantiómeros de la fórmula (Ia) y/o (Ib) en un disolvente adecuado o mezcla de disolventes y la presencia de una base;

5 (2) 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) que comprende los pasos (ii), (iii) y (iv):

(ii) irradiación del compuesto de la fórmula (Ib) en un disolvente o mezcla de disolventes adecuados en presencia de una base con luz, por lo que el compuesto de la fórmula (Ib) se convierte en un compuesto racémico de la fórmula (I),

10 (iii) separación del racemato de este compuesto racémico (I) de la etapa (ii) con un éster de ácido tartárico quiral de la fórmula (III) en una mezcla de alcohol y agua, formándose la sal diastereoisómera (IVa), y

(iv) tratamiento de la sal diastereoisómera (IVa) del paso (iii) con una base para formar el compuesto de la fórmula (Ia);

15 (3) Procedimiento para preparar (4R,4S)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida racémica de la fórmula (I) a partir de la piridina de la fórmula (II) que comprende el paso (vi):

(vi) irradiación del compuesto de la fórmula (II) con luz en un disolvente adecuado, o una mezcla de disolventes, en presencia de una base para formar el compuesto de la fórmula (I).

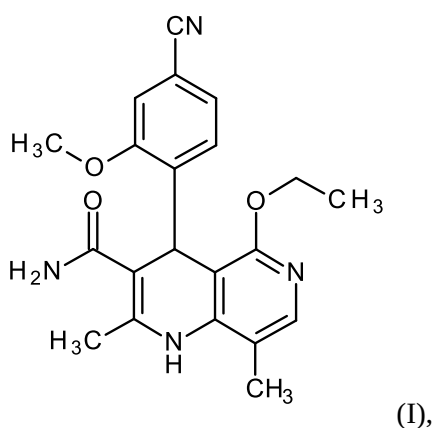
20 Los objetos de la invención tienen pues en común la irradiación del compuesto de las fórmulas (Ia), (Ib) y/o (II) con luz en un disolvente adecuado o mezcla de disolventes en presencia de una base (véanse los pasos (i), (ii) o (vi)). Los compuestos de fórmulas (Ia), (Ib) y/o (II) son productos intermedios, subproductos o compuestos diana en la síntesis de finerenona (compuesto de la fórmula (Ia)).

En resumen, el procedimiento según la invención ofrece, entre otras, las siguientes ventajas y efectos técnicos:

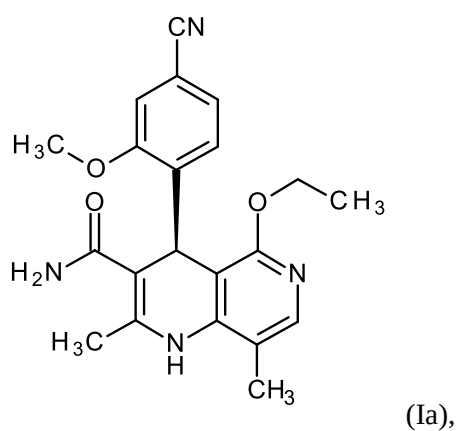
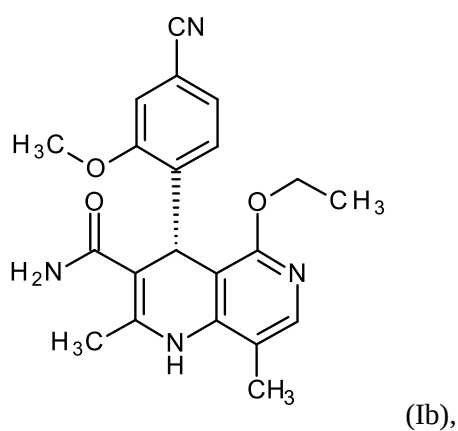
- El antiómero faltante (Ib) se puede convertir fácilmente en el compuesto diana finerenona (Ia); esto es rentable, ya que el antiómero faltante (Ib) no tiene que destruirse, sino que permite que este subproducto no deseado se use en la síntesis de finerenonas al convertir el compuesto de la fórmula (Ib) en una mezcla racémica de la fórmula (I) para someterlo nuevamente a una separación enantiomérica mediante SMB o a una separación de racematos, por ejemplo, como se describió con anterioridad con ácido (+)-dibenzoil-tartárico.
- Ya no es necesario realizar varios pasos complejos, como se describe en el estado de la técnica: en lugar de 3 pasos de procedimiento (como se describe en electroquímica, por ejemplo, en el documento WO 2017032678 A1), se ha logrado un procedimiento simplificado, que se lleva a cabo en condiciones suaves (luz) conduce directamente a una racemización del antiómero que falta (Ib) y, por lo tanto, al racemato (I).
- La reacción (véanse los pasos (i), (ii) o (vi)) se puede ejecutar en modo por lotes o como un procedimiento de flujo, según el tamaño del lote: la reacción se puede adaptar fácilmente a las respectivas condiciones industriales en una manera sencilla.
- Partiendo del antiómero faltante (Ib) al racemato (I), se consiguen rendimientos del 50% – 75% del teórico y las purezas químicas son muy elevadas, pudiéndose obtener purezas de hasta el 99,1% (HPLC, área). El exceso enantiomérico es <1–2%. Un racemato (I) así obtenido puede utilizarse con éxito en un procedimiento posterior de separación de racematos, ya sea un SMB o una separación de racematos con ácido dibenzoiltartárico, y cumple los requisitos para las especificaciones requeridas en cuanto a pureza y exceso enantiomérico.
- Partiendo del derivado de piridina (II), se consiguen rendimientos del 60% – 90% de la teoría del racemato (I). Las purezas químicas son muy altas, se pueden obtener purezas de hasta > 95% (HPLC, área). El exceso enantiomérico es <1–2%. Un material así obtenido puede utilizarse con éxito en un procedimiento posterior de separación de racematos, ya sea un SMB o una separación de racematos con ácido dibenzoiltartárico, y cumple los requisitos para las especificaciones requeridas en cuanto a pureza y exceso enantiomérico.
- El nuevo procedimiento de la invención se caracteriza por una alta eficiencia en términos de rendimiento y pureza química. El procedimiento es respetuoso con el medio ambiente porque la luz se utiliza como “reactivo” real. El procedimiento es escalable a escala industrial, ya que los fotorreactores en el procedimiento de flujo se han utilizado en la industria durante mucho tiempo, lo

que significa que, a diferencia de la electroquímica descrita con anterioridad, no se requiere ningún equipo especial. Por lo tanto, este nuevo procedimiento inventivo muestra enormes ventajas económicas sobre el estado de la técnica.

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

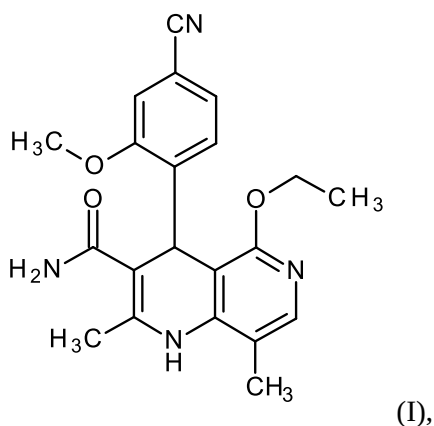


a partir de los enantiómeros Ia o Ib

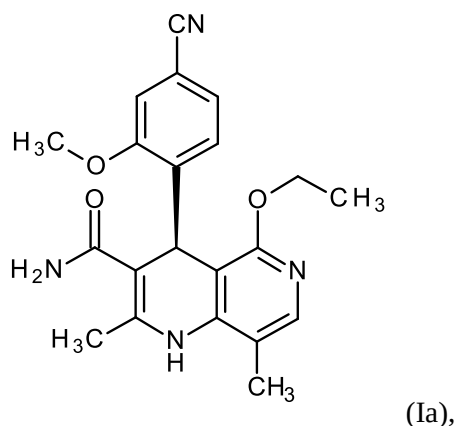
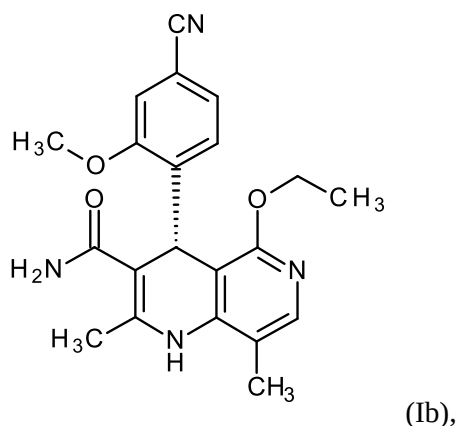


10 por irradiación con luz a una temperatura de 0 °C a 100 °C en un disolvente adecuado o mezcla de disolventes y la presencia de una base.

Dentro del alcance de la presente invención se prefiere un procedimiento para preparar (4R,4S)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida racémica de la fórmula (I)



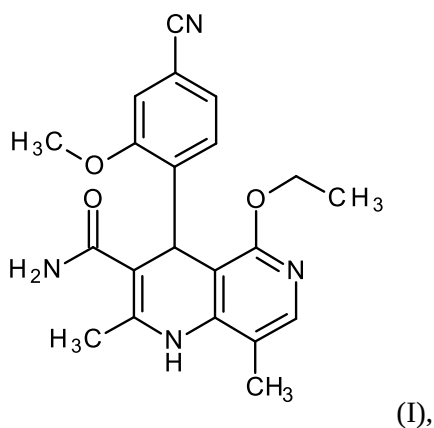
a partir de los enantiómeros Ia o Ib



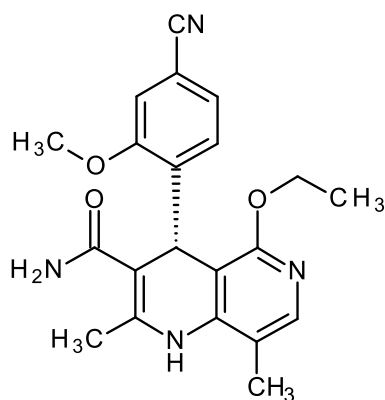
5 por irradiación con luz a una temperatura de 0 °C a 100 °C en un disolvente adecuado o una mezcla de disolventes seleccionados del grupo diclorometano, acetona, tolueno, tetrahidrofurano, metanol, 4-metil-2-pentanona, metiletilcetona, ciclohexanona, acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido o mezclas de los mismos en el rango de concentración del 0,05% al 10%, y la presencia de una base seleccionada del grupo 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, 1,5-diazabicyclo(4.3.0)non-5-eno, trietilamina, diisopropiletilamina, trimetilamina, tripropilamina, tributilamina, 1,4-diazabicyclo(2.2.2)octano, 4-(dimetilamino)piridina, TBD, 10 7-metil-1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno, tetrametilguanidina, N,N,N,N-tetrametil-1,8-naftalendiamina, lutidina, piridina, imidazol, N-metilimidazol y fosfaceno, usando 1-20 equivalentes de la base orgánica.

Dentro del alcance de la presente invención se prefiere un procedimiento para preparar (4R,4S)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida racémica de la fórmula (I), de los enantiómeros Ia o Ib, por irradiación con luz a una temperatura de 30 °C a 70 °C en un disolvente 15 adecuado o una mezcla de disolventes seleccionados del grupo que consiste en acetona y acetonitrilo, dimetilformamida y dimetilsulfóxido o mezclas de los mismos, en el rango de concentración de 0,05% a 10%, y la presencia de una base seleccionada del grupo 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, 1,5-diazabicyclo(4.3.0) no-5-eno, 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno y 7-metil-1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno, utilizando de 2 a 15 equivalentes de la base orgánica.

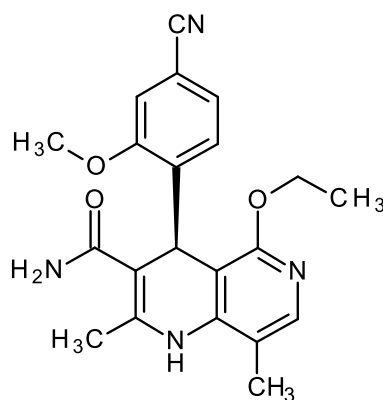
Un procedimiento para preparar (4R,4S)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida racémica de la fórmula (I)



a partir de los enantiómeros Ia o Ib



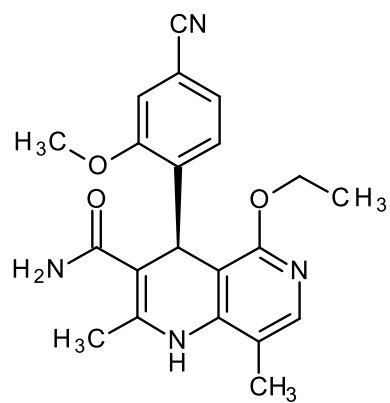
(Ib),



(Ia),

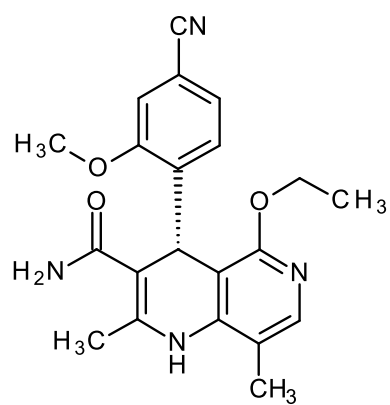
es particularmente preferido dentro del alcance de la presente invención por irradiación con luz a una temperatura de 40 °C a 60 °C en acetona o acetonitrilo o sus mezclas en el rango de concentración del 0,05% al 10%, y en presencia de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno o 1,5-diazabicyclo(4.3.0)non-5-eno usando 5-12 equivalentes de la base orgánica.

- 10 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)



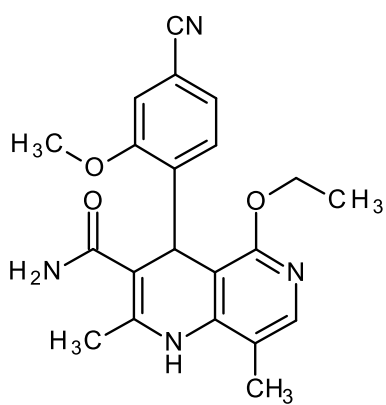
(Ia),

caracterizado porque un compuesto de la fórmula (Ib)



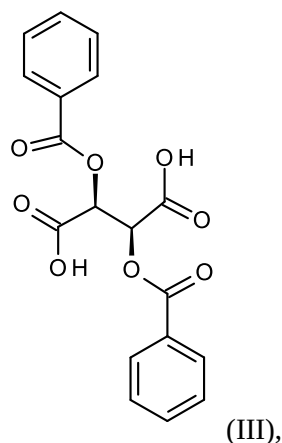
(Ib),

se convierte en un disolvente adecuado o mezcla de disolventes en presencia de una base por irradiación con
5 luz en un compuesto racémico de la fórmula (I)

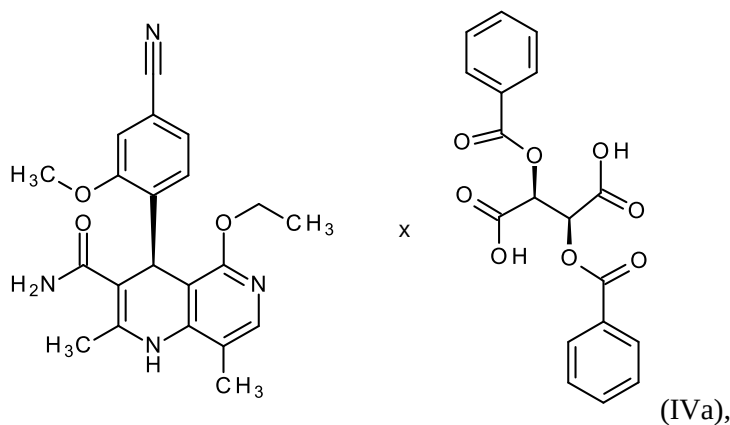


(I),

y este compuesto racémico se convierte por separación con un éster de ácido tartárico quiral de la fórmula
(III)



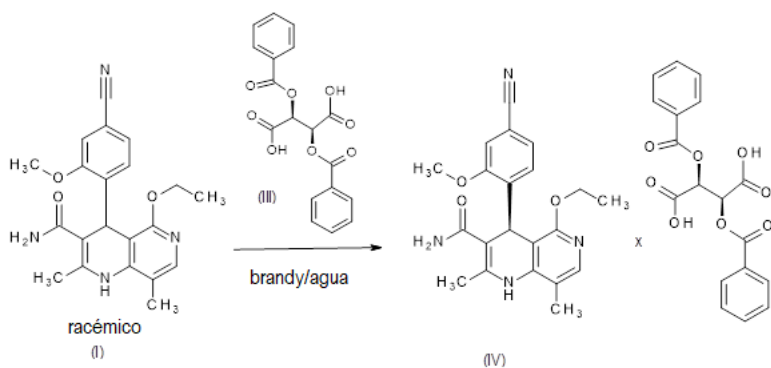
en una mezcla de brandy y agua primero en la sal diastereoisómera (IVa)



y luego se trata con una base y se elimina el disolvente.

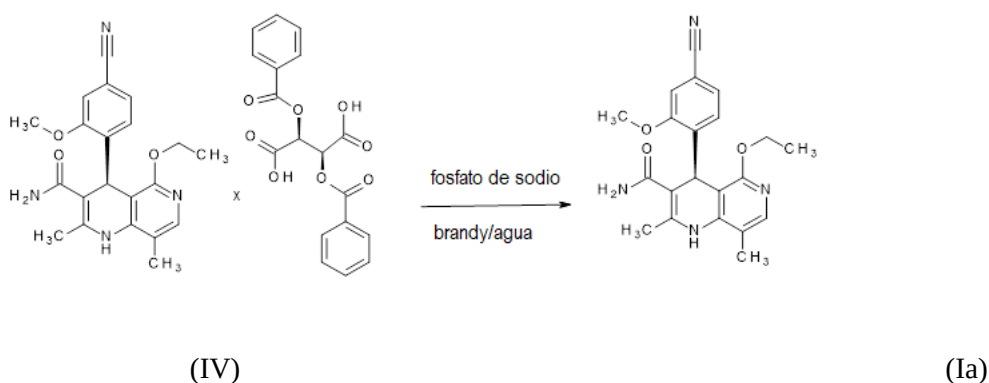
- 5 El antiómero faltante (Ib) también se puede obtener mediante una separación de racematos, que se puede llevar a cabo como se describe a continuación:

En un procedimiento no publicado hasta ahora, se utiliza un éster de ácido tartárico en lugar de la irradiación utilizada según la invención. Este procedimiento ahora se describe de la siguiente manera: Para la implementación a gran escala, se utiliza (I) ácido (+)-dibenzoyltartárico (III) para la separación de racematos, se puede utilizar tanto la forma anhidra como la hidratada:

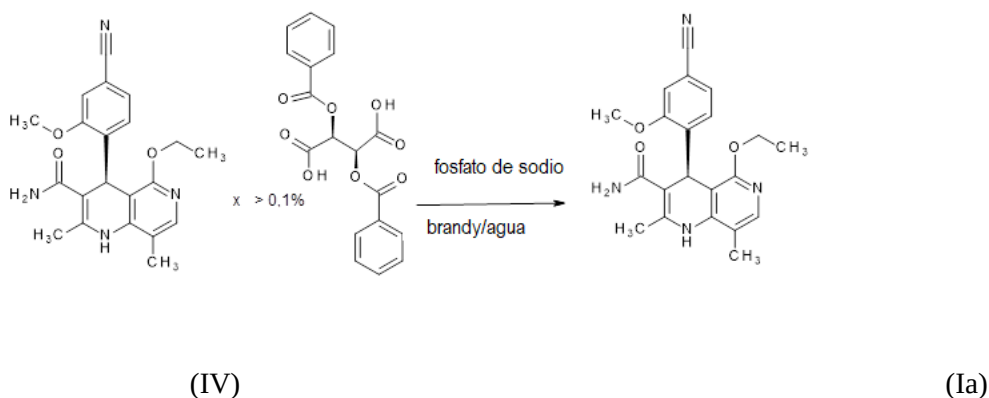


El compuesto de la fórmula (IV) en el procedimiento no publicado previamente descrito en este documento es idéntico al compuesto (Va) de la presente invención. La separación del racemato se realiza preferentemente en una mezcla de brandy y agua. El antiómero faltante (Ib) permanece en las aguas madres y se puede aislar para reciclar.

5 La posterior liberación de finerenona (Ia, cruda),



10 preferentemente se lleva a cabo en una mezcla de brandy y agua utilizando fosfato de sodio como base. En los casos en que sea necesario volver a trabajar cuando la proporción de ácido (+)-dibenzoiltartárico (III) es $> 0,1\%$



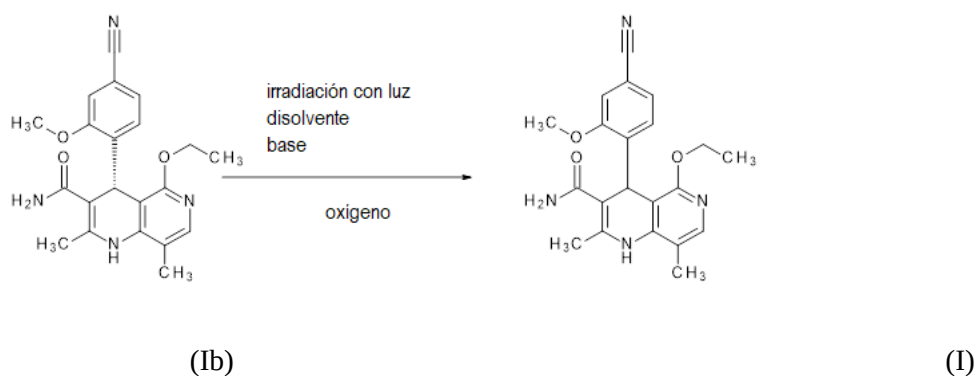
15 La reabastecimiento se realiza preferentemente en una mezcla de brandy-agua con fosfato de sodio como base. La cristalización final a finerenona (Ia) pura se lleva a cabo preferentemente en brandy como disolvente.

20 El aislamiento del antiómero faltante (Ib) del agua madre tiene lugar al establecer las aguas madre combinadas y las soluciones de lavado a temperatura ambiente agregando una solución acuosa de fosfato de sodio a pH = 7,5. Posteriormente, el brandy se destila en gran medida a presión reducida (85 a 65 mbar, temperatura interna de 38 °C a 20 °C) y se reduce a un volumen final definido. Se enfría a temperatura ambiente y la suspensión precipitada se agita a 20 °C–22 °C. La suspensión se filtró y se lavó 2 veces con

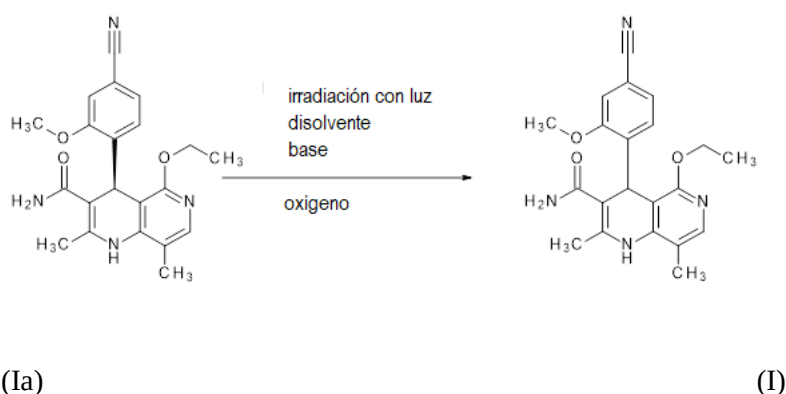
agua. El producto húmedo se secó a 50 °C durante la noche (aproximadamente 16 horas) al vacío (<100 mbar). Los rendimientos para (Ib) suelen ser de > 80% del teórico en relación con el racemato usado (I).

Debido al punto de vista económico de costos, existía la necesidad no de destruir este enantiómero de la fórmula (Ib), sino que inventar un procedimiento que permita que el compuesto de la fórmula (Ib) se convierta en una mezcla racémica de la fórmula (I) para someterlo de nuevo de una separación de enantiómero por medio de SMB o una separación de racemato, por ejemplo, como se describió con anterioridad con ácido (+)-dibenzoiltartárico.

En contraste con esta racemización con un éster de ácido tartárico, se lleva a cabo una irradiación en el procedimiento de acuerdo con la invención. Ahora se ha encontrado sorprendentemente que esto se sucede al irradiar el antiómero faltante (Ib) en un disolvente, o una mezcla de disolventes, en presencia de una base, así como en presencia de oxígeno con luz:



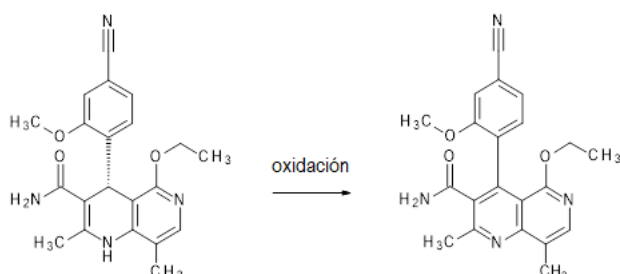
Lo mismo sucede también implementando finerenona (Ia):



El intento de la racemización directa del compuesto de la fórmula (Ib), por ejemplo, el compuesto (Ib) tratado con bases fuertes o ácidos no tuvo éxito. La reacción con complejos metálicos de transición, como por ejemplo, los catalizadores de paladio e iridio no llevaron a un éxito deseable.

En la técnica anterior, se describe un procedimiento electroquímico de dos pasos (documento WO 2017032678 A1) en donde primero se produce una oxidación química o electroquímica a la piridina

(aromatización de dihidropiridina) y luego una reducción electroquímica. Una desventaja del procedimiento electroquímico es que debe llevarse a cabo en tres etapas. Por lo tanto, la oxidación directa (química o electroquímica) del antiómero faltante (Ib) proporciona un derivado de piridina (II) enriquecido ópticamente (debido a atropisomerismo),



(Ib)

(II)

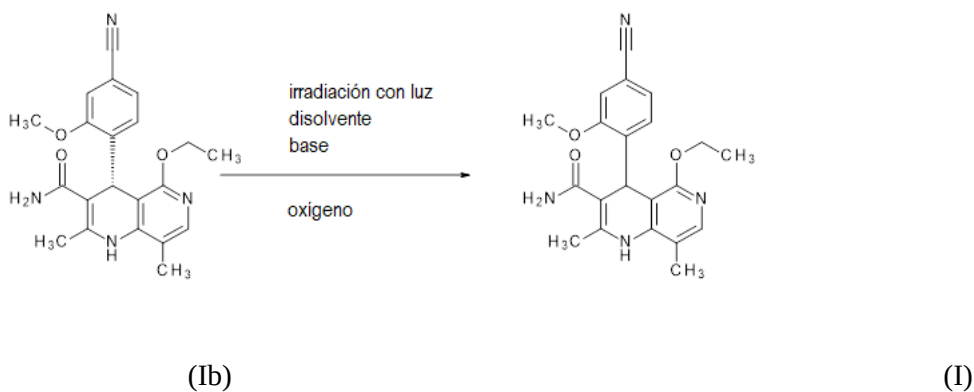
que está equilibrado en un segundo paso por un tratamiento térmico para el racemato y luego se reduce en un tercer paso para el racemato (I).

- Hay una rica literatura sobre la fotoquímica de los derivados de dihidropiridina, tales como, por ejemplo, en
- 10 H Freytag, W. Neudert, J. Prakt. Chem. 1932, 135, 15; H. Freytag, F. Hlucka, J. Prakt. Chem. 1932, 135, 288; H. Freytag, J. Prakt. Chem. 1934, 139, 44.; J. Jousot-Dubien, J. Houdard, Tetrahedron Let. 1967, 44, 4389-4391; Koizumi, Bull. Chem. SOC. Jap. 1966, 39, 1221; Koizumi, Bull. Chem. SOC. Jap. 1967, 40, 2486; Koizumi, Bull. Chem. SOC. Jap. 1968, 41, 1056; D. G. Whitten, Y. J. Lee, J. Am. Chem. Soc. 1971, 93, 961-966; T. J. van Bergen, R. M. Kellogg, J. Am. Chem. Soc 1972, 94, 8451-8471; R. Leuschner, J.K. Dohrmann, Journal of Photochemistry 1986, 33, 321-331; D. G. White, Y. J. Lee, J. Am. Chem. Soc 1971, 93, 961-966; T. J. van Bergen, R. M. Kellogg, J. Am. Chem. Soc 1972, 94, 8451-8471; T. J. van Bergen, R. M. Kellogg, J. Am. Chem. Soc 1972, 94, 8451-8471; R. Leuschner, J.K. Dohrmann, Journal of Photochemistry 1986, 33, 321-331; T. J. van Bergen, R. M. Kellogg, J. Am. Chem. Soc 1972, 94, 8451-8471; Jacques Jousot-Dubien, Josette Houdard, Tetrahedron Letters, Volume 8, Issue 44, 1967, S. 4389-4391; Journal of Magnetic Resonance (1969), Volume 27, Issue 3, September 1977, S. 371-384; Tetrahedron, Volume 28, Issue 24, 1972, S 5911-5921; R. Leuschner, K. Dohrmann, Journal of Photochemistry, Volume 33, Issue 3, June 1986, S. 321-331; Junko Shibuya, Mami Nabeshima, Hajime Nagano and Koko Maeda J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2, 1988, 1607-1612; Zhong-Li Liu Chem. Commun., 1998, 2451-2452; Al-Jalal, Molecules. 2016 Jun 30; 21(7); T. J. Van Bergen and Richard M. Kellogg, Journal of the American Chemical Society 1972 94 (24), 8451-8471; Tetrahedron Letters, Volume 10, Issue 59, 1969, Pages 5211-5214; Molecules 2016, 21, 866; Hindawi Publishing Corporation International Journal of Photochemistry Volume 2014, Article ID 176989, 4 pages, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/176989>; Photochemistry and Photobiology, 2007, 83, 722-729; J. Org. Chem., 2006, 71 (5), pp 2037-2045; Monatshefte für Chemie 2002, 133, 661; International Journal of Photoenergy 2015, Article ID 454895.
 - 15
 - 20
 - 25

La racemización directa por irradiación con luz, como en el procedimiento de acuerdo con la invención es nueva y aún no se ha conocido en derivados de dihidropiridina quirales.

Por lo tanto, existía una gran demanda para alcanzar un procedimiento simplificado en lugar de 3 pasos de procedimiento (como en la electroquímica), lo que conduce a una racemización del antiómero faltante (Ib) y, por lo tanto, a un racemato (I) en condiciones suaves (luz). Esto logra el presente procedimiento de la invención actual.

Fue sorprendente para los expertos en la técnica que la ausencia antiómero (Ib), o finerenona (Ia) no se puede calentar por reacción con una base fuerte, es decir, no es posible una racemización. Sorprendentemente, esto solo es posible, como se encuentra en el procedimiento de acuerdo con la invención, en la combinación de base, irradiación con luz y elección de un disolvente adecuado en presencia de oxígeno.



Como bases, se ha demostrado que las bases orgánicas particularmente son adecuadas, aquí son particularmente 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, 1,5-diazabicyclo(4.3.0)non-5-eno, trietilamina, diisopropilamina, trimetilamina, tripropilamina, tributilamina, 1,4-diazabicyclo(2.2.2)octano, 4-(dimetilamino)piridina, 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno, 7-metil-1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno, tetrametilguanidina, N,N,N,N-tetrametil-1,8-naftalin-diamina, lutidina, piridina, imidazol, N-metilimidazol, fosfaceno. Se prefieren en especial 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, 1,5-diazabicyclo(4.3.0)non-5-eno y 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno y 7-metil-1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno, con preferencia muy especial, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno y 1,5-diazabicyclo(4.3.0)non-5-eno.

Se utilizan 1 a 20 equivalentes de una base orgánica, preferentemente de 2 a 15 equivalentes, más preferentemente de 5 a 12 equivalentes.

Los disolventes adecuados para la reacción fotoquímica son diclorometano, acetona, tolueno, tetrahidrofurano, metanol, 4-metil-2-pentanona, metiletilcetona, ciclohexanona, acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido o mezclas de los mismos, tales como acetona/metanol, acetona/metanol, acetona/metanol, acetona/metanol/tetrahidrofurano. Particularmente preferido es acetona, acetonitrilo,

dimetilformamida y dimetilsulfóxido. Muy particularmente preferido es acetona y acetonitrilo. Funciona en el rango de concentración del 0,05% al 10%, dependiendo del disolvente. Si aquí, por ejemplo, se hace referencia a un rango de concentración del 0,05%, se entiende que 0,05 g se disuelven en 100 ml.

La irradiación se lleva a cabo de 0 °C a 100 °C, dependiendo del disolvente. Pero se prefiere un rango de temperatura de 30 a 70 °C. Se prefiere de 40 a 60 °C.

La duración de la irradiación es de 1 h a 40 h y también depende en gran medida del disolvente utilizado y la base.

En algunos casos, dependiendo del disolvente seleccionado, opcionalmente, la adición de fotosensibilizadores puede ser ventajosa. Para este propósito, se puede usar antraceno, bengalrosa, eosina Y, DMPA, benzoquinona, benzofenona, acetofenona, fluoreno, xantona, benceno, n-bromosuccinimida, Ru(bpy)₃, o Ru-porfina.

Como fuente de irradiación, se pueden usar lámparas de Hg y LED. El uso de filtros UV ha demostrado ser ventajoso, especialmente los filtros Duran (con corte < 300 nm) con filtro UV comprobado de 282 nm.

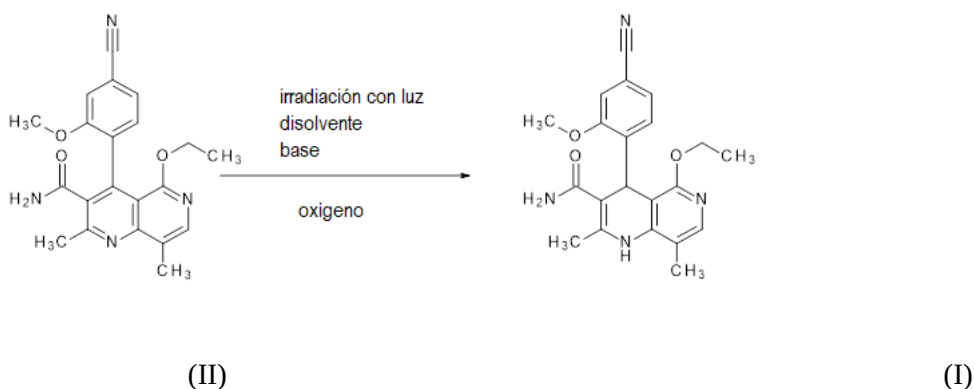
La reacción se puede accionar en la conducción por lotes o como un procedimiento de flujo, dependiendo del tamaño del lote.

La racemización fotoquímica se ejecuta como una reacción en un solo recipiente, en la que en la primera fase de la irradiación, el aire sintético se introduce en la preparación en un lapso de 0,5 h – 5 h. Alternativamente, el aire sintético puede introducirse primero sin irradiación; si se introduce aire sin irradiación, se irradia de 0,5 h a 5 h. Para el segundo paso parcial de la reacción en un solo recipiente, la irradiación continúa en condiciones inertes (desplazamiento de trazas de oxígeno mediante la introducción de nitrógeno o argón). La conversión se puede comprobar tomando muestras y comprobando la pureza óptica respectiva.

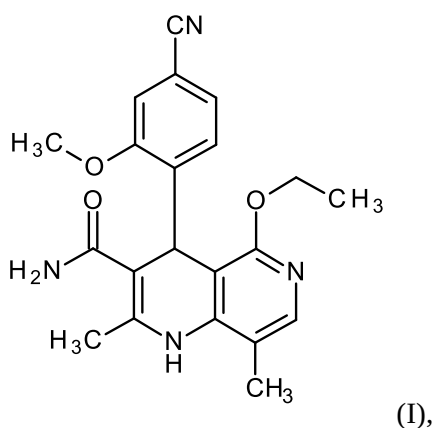
Una vez finalizada la reacción, el racemato deseado (I) se procesa y aísla de la siguiente manera: en primer lugar, el disolvente se elimina por destilación a presión normal o a presión reducida hasta un volumen específico y se añade una cantidad específica de agua (para las proporciones cuantitativas, véanse los ejemplos. Las proporciones en cantidad varían según el disolvente o la mezcla de disolventes utilizados). El racemato (I) precipita y luego se aísla por filtración a través de un filtro o por medio de una centrífuga y luego se seca. Se seca preferentemente a presión reducida a temperaturas de 40 – 80 °C. Dependiendo de la calidad de los productos obtenidos, se puede realizar un procesamiento posterior directamente (se puede realizar la separación de SMB o la separación de racematos con ácido dibenzoiltartárico). Sin embargo, también se puede volver a realizar una cristalización final para la purificación final. Los disolventes adecuados para esto son etanol, isopropanol, metanol, acetonitrilo y tetrahidrofurano, en cada caso también en combinación con agua.

Partiendo del antiómero faltante (Ib) para dar el racemato (I), se alcanzan rendimientos de: 50% – 75% del teórico. Las purzas químicas son muy altas, se pueden obtener purzas de hasta el 99,1% (HPLC, área). El exceso enantiomérico es < 1 – 2%. Un racemato (I) así obtenido puede utilizarse con éxito en un procedimiento posterior de separación de racematos, ya sea un SMB o una separación de racematos con ácido dibenzoiltartárico, y cumple los requisitos de las especificaciones necesarias en cuanto a pureza y exceso enantiomérico.

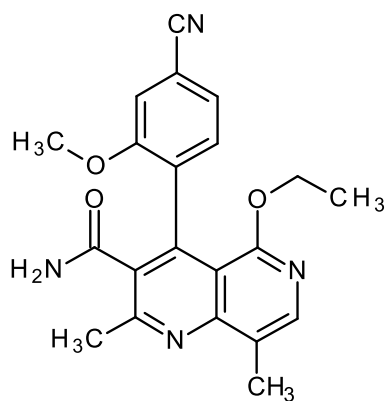
Además del proceso descrito con anterioridad, la conversión directa de (Ib) a (I) en un proceso de un solo recipiente, se encontró sorprendentemente que la reducción fotoquímica por irradiación con luz en un solvente adecuado o mezcla de solventes y la presencia de una base, el correspondiente compuesto de piridina (II), que se obtiene, por ejemplo, por oxidación química o electroquímica a partir de compuestos racémicos u ópticamente enriquecidos (véase el documento WO 2017032678 A1), compuesto (I) en forma racémica



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



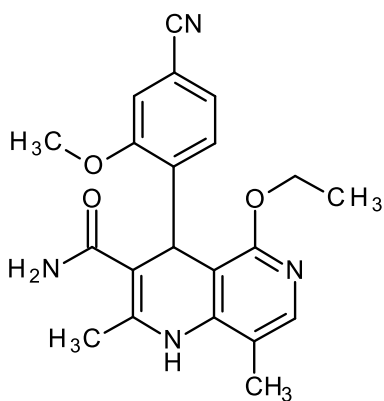
a partir de la piridina de la fórmula (II)



(II),

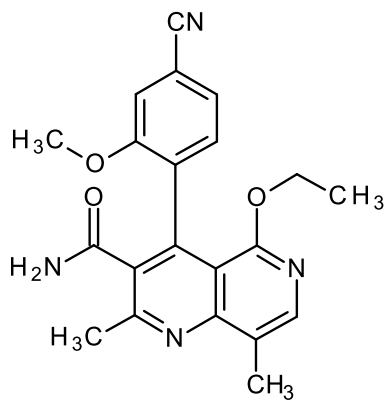
por irradiación con luz en un disolvente adecuado, o mezcla disolvente, así como la presencia de una base.

El preferido en el contexto de la presente invención es un procedimiento para producir (4 R, 4S)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida racémica de la fórmula (I)



(I),

a partir de la piridina de la fórmula II



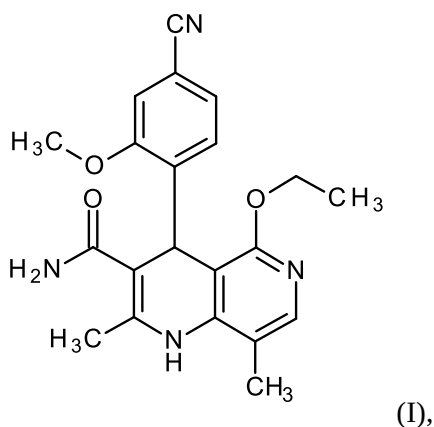
(II),

or irradiación con luz a una temperatura de 0 °C a 100 °C en un disolvente adecuado, o mezcla de disolventes seleccionada del grupo de diclorometano, acetona, tolueno, tetrahidrofurano, metanol, 4-metil-

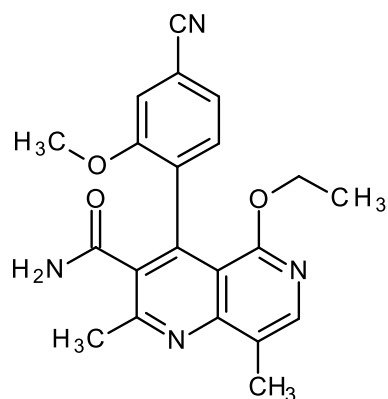
2-pentanona, metiletilcetona, ciclohexanona, acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido o sus mezclas en el rango de concentración del 0,05% al 10%, así como la presencia de una base seleccionada del grupo de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, 1,5-diazabicyclo(4.3.0)non-5-eno, trietilamina, diisopropiletilamina, trimetilamina, tripropilamina, tributilamina, 1,4-diazabicyclo(2.2.2)octano, 4-(dimetilamino)piridina, 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno, 7-metil-1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno, tetrametilguanidina, N,N,N,N-tetrametil-1,8-naftalin-diamina, lutidina, piridina, imidazol, N-metilimidazol y fosfaceno, en donde se usan 1-20 equivalentes de la base orgánica.

El preferido en el contexto de la presente invención es un procedimiento para producir (4 R, 4S)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida racémica de la fórmula (I), a partir de la piridina de la fórmula II, por irradiación con luz a una temperatura de 30 °C a 70 °C en un disolvente apropiado, o mezcla de disolventes, seleccionados del grupo de acetona, acetonitrilo, dimetilformamida y dimetilsulfóxido o sus mezclas, en el rango de concentración del 0,05% al 10%, así como la presencia de una base seleccionada del grupo de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, 1,5-diazabicyclo(4.3.0)non-5-eno, 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno y 7-metil-1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno, en donde se usan 2 a 15 equivalentes de la base orgánica.

Particularmente preferido en el contexto de la presente invención es un procedimiento para producir (4 R, 4S)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida racémica de la fórmula (I),



a partir de la piridina de la fórmula (II)



(II),

por irradiación con luz a una temperatura de 40 °C a 60 °C en acetona o acetonitrilo o sus mezclas en el rango de concentración del 0,05% al 10%, así como en presencia de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno o 1,5-diazabicyclo(4.3.0)non-5-eno, en donde se usan 5-12 equivalentes de la base orgánica.

- 5 Como bases, han mostrado ser apropiadas bases orgánicas, aquí en particular 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, 1,5-diazabicyclo(4.3.0)non-5-eno, trietilamina, diisopropiletilamina, trimetilamina, tripropilamina, tributilamina, 1,4-diazabicyclo(2.2.2)octano, 4-(dimetilamino)piridina, 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno, 7-metil-1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno, tetrametilguanidina, N,N,N,N-tetrametil-1,8-naftalindiamina, lutidina, piridina, imidazol, N-metilimidazol, fosfaceno. Se prefieren en especial 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, 1,5-diazabicyclo(4.3.0)non-5-eno y 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno y 7-metil-1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno, con preferencia especial, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno y 1,5-diazabicyclo(4.3.0)non-5-eno.

Se utilizan 1 - 20 equivalentes de una base orgánica, preferentemente 2-15 equivalentes, de particular preferencia, 5 a 12 equivalentes.

- 15 Los disolventes adecuados para la reacción fotoquímica son diclorometano, acetona, tolueno, tetrahydrofurano, metanol, 4-metil-2-pentanona, metiletilcetona, ciclohexanona, acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido o sus mezclas, tales como acetona/metanol, acetona/metanol, acetona/metanol, acetona/metanol/tetrahydrofurano. Se prefieren en particular acetona, acetonitrilo, dimetilformamida y dimetilsulfóxido. Se prefieren muy en particular acetona y acetonitrilo. Se trabaja en el
- 20 rango de concentración del 0,05% al 10%, dependiendo del disolvente.

La irradiación se lleva a cabo de 0 °C a 100 °C, dependiendo del disolvente. Pero se prefiere un rango de temperatura de 30 - 70 °C.

- La duración de la irradiación es de 1 hora a 40 horas y también depende en gran medida del disolvente usado y la base, preferentemente de 10 horas a 20 horas. En una forma de realización, la irradiación tiene lugar de 6 a 40 horas. En una forma de realización, la duración de la irradiación es de 6 a 35 horas. En una forma de realización, la duración de la irradiación es de 6 a 20 horas. En una forma de realización, la duración de la
- 25

irradiación es de 6 a 15 horas. En una forma de realización, la duración de la irradiación es de 6 a 10 horas. En una forma de realización, la duración de la irradiación es de 6 a 9 horas. En una forma de realización, la duración de la irradiación es de 8 a 20 horas. En una forma de realización, la duración de la irradiación es de 6 a 34 horas.

- 5 En algunos casos, dependiendo del disolvente seleccionado, opcionalmente, la adición de fotosensibilizadores puede ser ventajosa. Para este propósito, se puede usar antraceno, bengalrosa, eosina y, DMPA, benzoquinona, benzofenona, acetofenona, fluoreno, xantona, benceno, n-bromosuccinimida, Ru(bpy)₃ o Ru-porfina.

- 10 Como fuente de irradiación, se pueden usar lámparas de mercurio y LED. Como parcialmente, se ha utilizado el uso de filtros UV, especialmente los filtros Duran (con corte <300 nm) tienen un filtro UV de 282 nm.

La reacción se puede accionar en la conducción por lotes o como un procedimiento de flujo, dependiendo del tamaño de la preparación.

- 15 Una vez finalizada la reacción, el racemato deseado (I) se procesa y aísla de la siguiente manera: El disolvente se elimina por destilación a presión normal o a presión reducida a un volumen específico y se agrega una cantidad específica de agua (para las proporciones cuantitativas, ver ejemplos. Las proporciones cuantitativas varían según el disolvente o la mezcla de disolventes utilizados). El producto precipita, luego puede aislarse por filtración a través de un filtro o por medio de una centrífuga y luego secarse. Se seca preferentemente a presión reducida a temperaturas de 30 – 80 °C. Preferentemente a 40 – 60 °C.
- 20 Dependiendo de la calidad de los productos obtenidos, el procesamiento adicional puede llevarse a cabo directamente (por ejemplo, separación de SMB o resolución de racematos con ácido dibenzoiltartárico). Sin embargo, también se puede volver a realizar una cristalización final para la purificación final. Disolventes adecuados para esto son etanol, isopropanol, metanol, acetonitrilo y tetrahidrofurano, en cada caso también en combinación con agua.

- 25 Partiendo del derivado de piridina (II), se alcanzan rendimientos del 60% – 90% del teórico del racemato (I). Las purezas químicas son muy altas, se pueden obtener purezas de >95% (HPLC, área). El exceso enantiomérico es < 1 – 2%. Un material así obtenido puede utilizarse con éxito en un procedimiento posterior de separación de racematos, ya sea un SMB o una separación de racematos con ácido dibenzoiltartárico, y cumple los requisitos para las especificaciones necesarias en cuanto a pureza y exceso
- 30 enantiomérico.

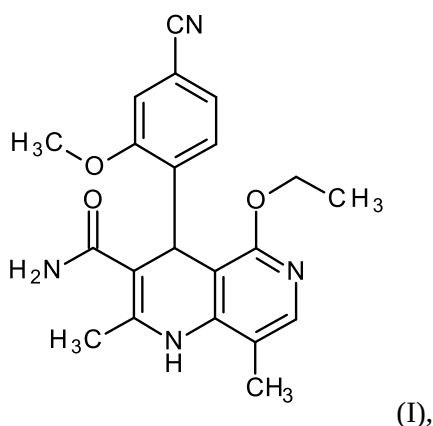
Además de este nuevo procedimiento a partir del derivado de piridina (II), se prefiere particularmente el procedimiento de un solo recipiente a partir de (Ib).

El nuevo procedimiento inventivo se caracteriza por una alta eficiencia en términos de rendimiento y pureza química. El procedimiento es respetuoso con el medio ambiente, ya que la luz se utiliza como “reactivo” propiamente dicho. El procedimiento es escalable a la escala a gran escala, ya que los fotorreactores en el procedimiento de flujo han estado en uso en la industria durante mucho tiempo en la industria, es decir, no necesitan equipo especial en contraste con la electroquímica. Por lo tanto, este nuevo procedimiento inventivo muestra enormes ventajas económicas sobre la técnica anterior.

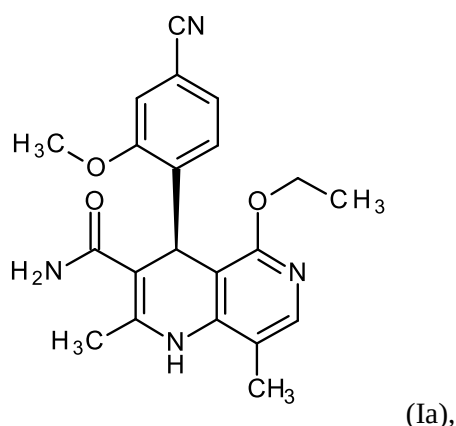
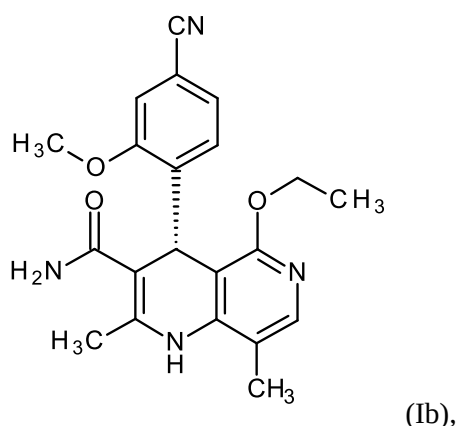
Párrafos 1 a 9.

En los siguientes párrafos 1 a 9, se describen formas de realización adicionales de la invención:

1. Procedimiento para producir (4 R, 4S)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida racémica de la fórmula (I)

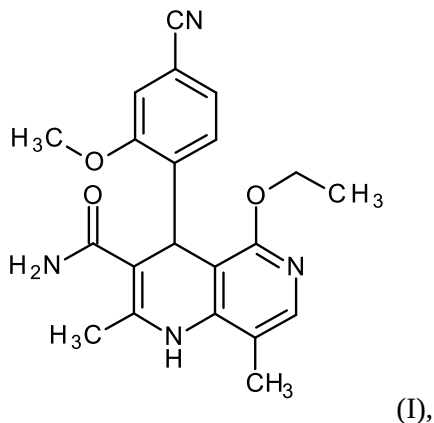


a partir de los enantiómeros Ia o Ib

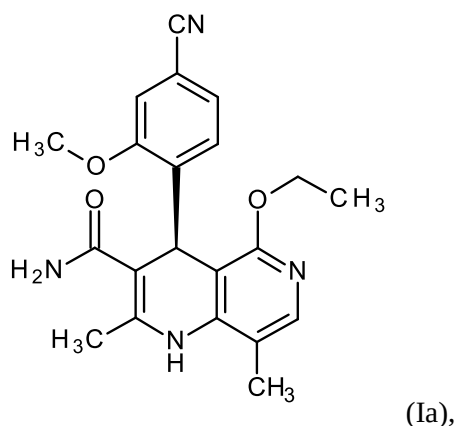
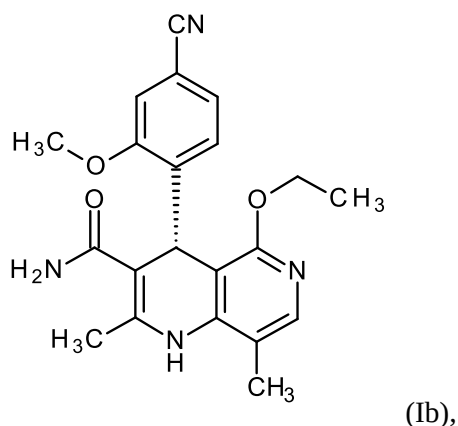


por irradiación con luz en un disolvente apropiado, o mezcla de disolventes, así como la presencia de una base.

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



5 a partir de los enantiómeros Ia o Ib

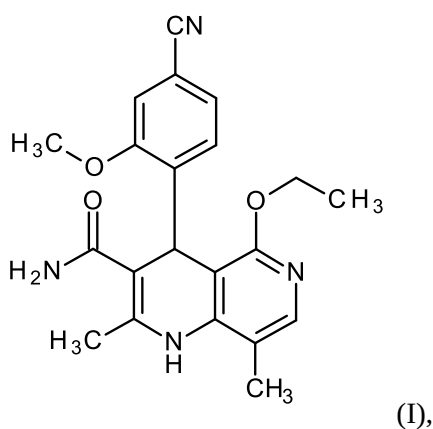


por irradiación con luz a una temperatura de 0 °C a 100 °C en un disolvente apropiado, o mezcla de disolventes, seleccionados del grupo de diclorometano, acetona, tolueno, tetrahidrofurano, metanol, 4-metil-2-pentanona, metiletilcetona, ciclohexanona, acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido o sus mezclas en el rango de concentración del 0,05% al 10%, así como la presencia de una base seleccionada del grupo de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno, trietilamina, diisopropilamina, trimetilamina, tripropilamina, tributilamina, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, 4-(dimetilamino)piridina, 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno, 7-metil-1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno, tetrametilguanidina, N,N,N,N-tetrametil-1,8-naftalin-diamina, lutidina, piridina, imidazol, N-metilimidazol y fosfaceno, en donde 1-20 equivalentes de la base orgánica eingesetzt werden.

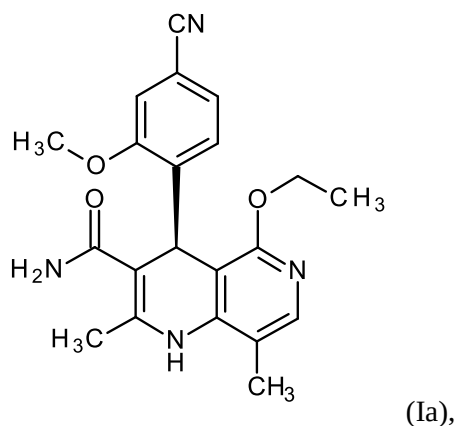
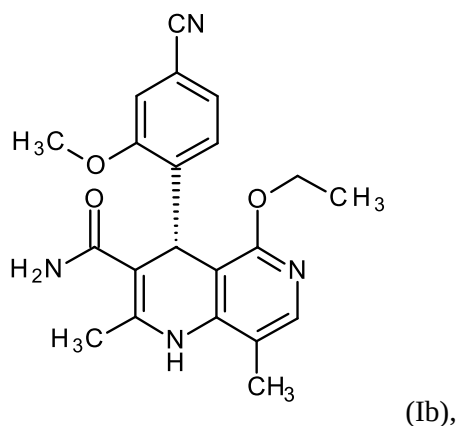
3. Procedimiento de acuerdo con el párrafo 1 o 2 para la preparación de (4 R, 4S)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida racémica de la fórmula

(I), a partir de los enantiómeros Ia o Ib, por irradiación con luz a una temperatura de 30 °C a 70 °C en un disolvente apropiado, o mezcla de disolventes, seleccionados del grupo de acetona, acetonitrilo, dimetilformamida y dimetilsulfóxido o sus mezclas, en el rango de concentración del 0,05% al 10%, así como la presencia de una base seleccionada del grupo de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, 1,5-diazabicyclo(4.3.0)non-5-eno, 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno y 7-metil-1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno, en donde se usan 2 a 15 equivalentes de la base orgánica.

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

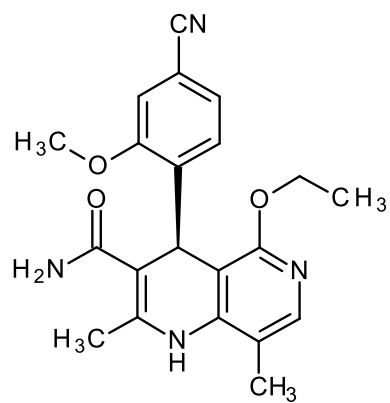


a partir de los enantiómeros Ia o Ib



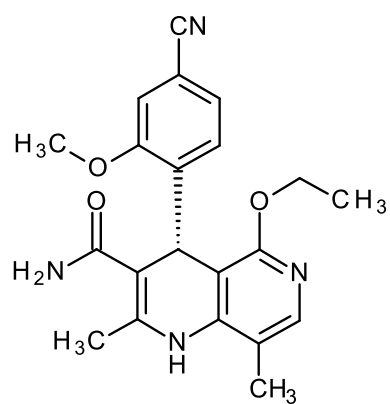
por irradiación con luz a una temperatura de 40 °C a 60 °C en acetona o acetonitrilo o sus mezclas en el rango de concentración del 0,05% al 10%, así como en presencia de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno o 1,5-diazabicyclo(4.3.0)non-5-eno, en donde se usan 5-12 equivalentes de la base orgánica.

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



(Ia),

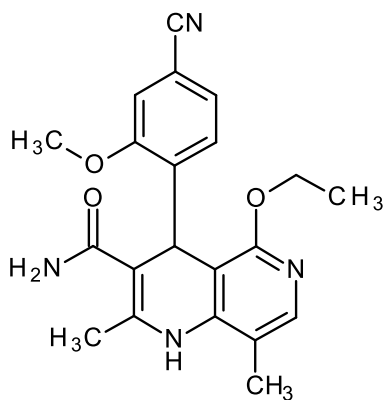
caracterizado porque se transforma un compuesto de la fórmula (Ib)



(Ib),

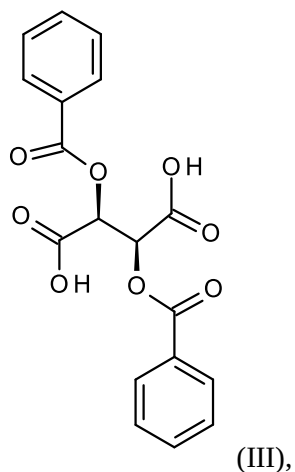
en un disolvente apropiado, o mezcla de disolventes a una temperatura de 0 °C a 100 °C en presencia de una base por irradiación con luz en un compuesto racémico de la fórmula (I)

5

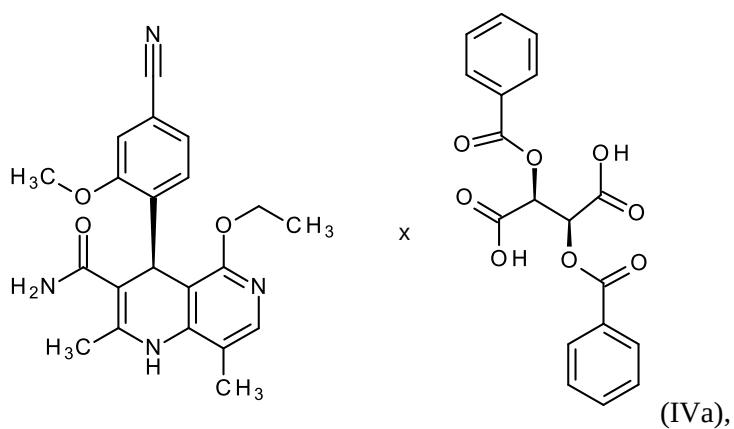


(I),

y este compuesto racémico se convierte por separación de racematos con un éster de ácido tartárico quiral de la fórmula (III)

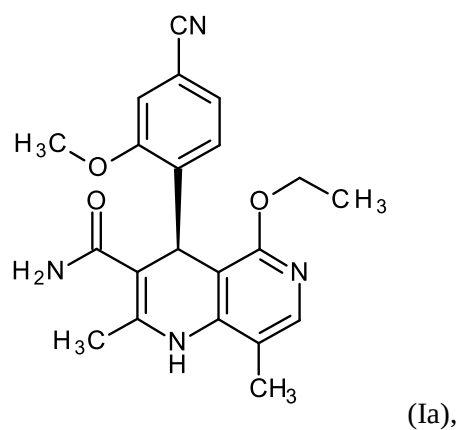


en una mezcla de brandy-agua primero en la sal diastereoisómera (IVa)

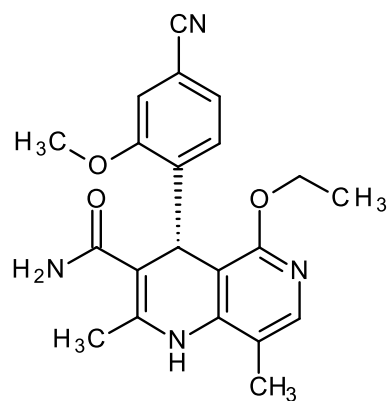


y luego se trata con una base y se elimina el disolvente.

- 5 6. Procedimiento de acuerdo con el párrafo 5 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)



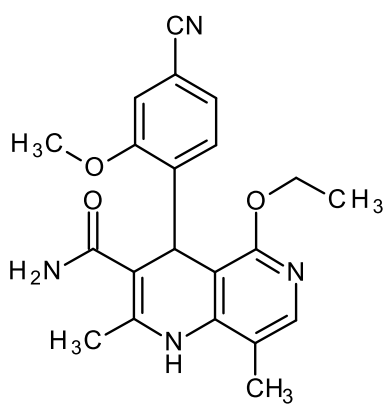
caracterizado porque se convierte un compuesto de la fórmula (Ib)



(Ib),

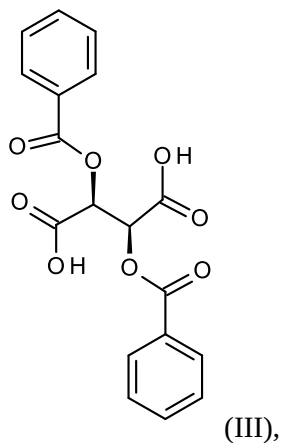
por irradiación con luz a una temperatura de 30 °C a 70 °C en un disolvente apropiado, o mezcla de disolventes, seleccionados del grupo de acetona, acetonitrilo, dimetilformamida y dimetilsulfóxido o sus mezclas, en el rango de concentración del 0,05% al 10%, así como la presencia de una base seleccionada del grupo de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, 1,5-diazabicyclo(4.3.0)non-5-eno, 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno y 7-metil-1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno, en donde se usan 2 a 15 equivalentes de la base orgánica,

en un compuesto racémico de la fórmula (I)

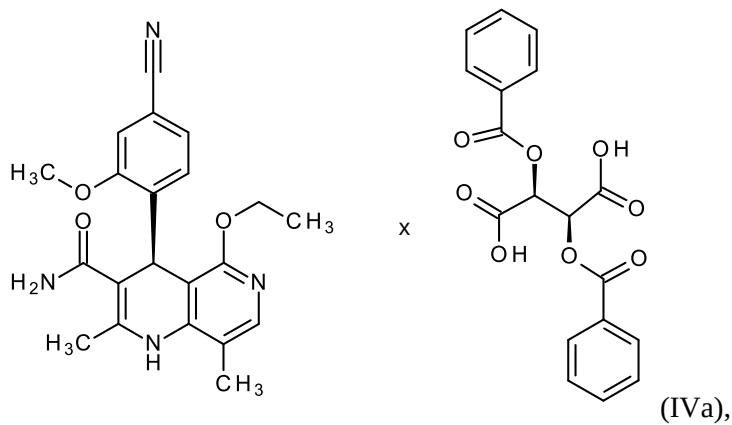


(I),

y este compuesto racémico se convierte por separación de racematos con un éster de ácido tartárico quiral de la fórmula (III)

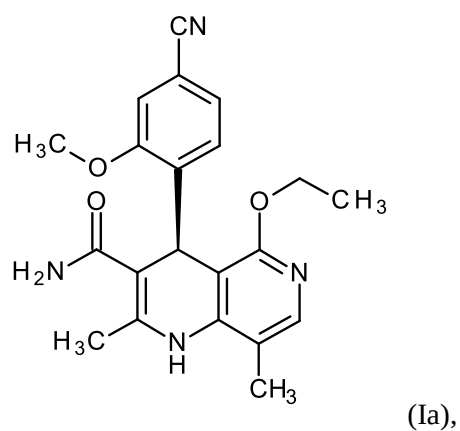


en una mezcla de brandy-agua primero en la sal diastereoisómera (IVa)

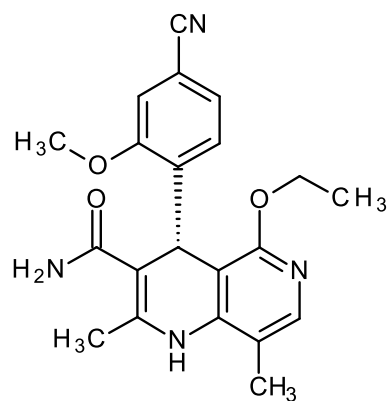


y luego se trata con fosfato de sodio y se elimina el disolvente.

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



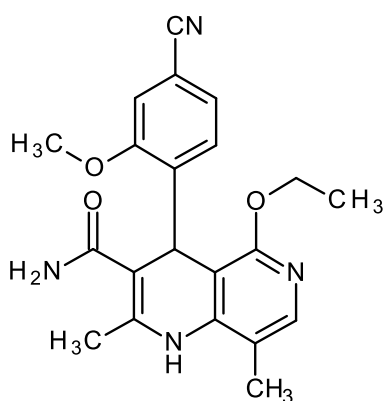
caracterizado porque se convierte un compuesto de la fórmula (Ib)



(Ib),

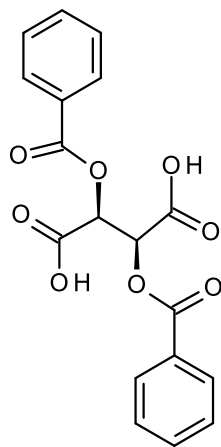
a una temperatura de 40 °C a 60 °C en acetona o acetonitrilo o sus mezclas en el rango de concentración del 0,05% al 10%, así como en presencia de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno o 1,5-diazabicyclo(4.3.0)non-5-eno, en donde se usan 5-12 equivalentes de la base orgánica, por irradiación con luz en un compuesto racémico de la fórmula (I)

5



(I),

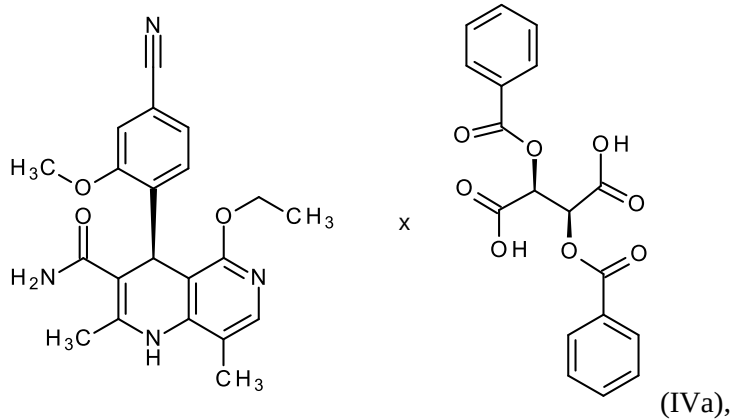
y este compuesto racémico se convierte por separación de racematos con un éster de ácido tartárico quiral de la fórmula (III)



(III),

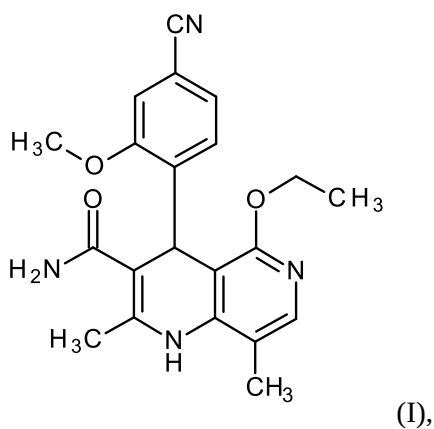
10

en una mezcla de brandy-agua primero en la sal diastereoisómera (IVa)



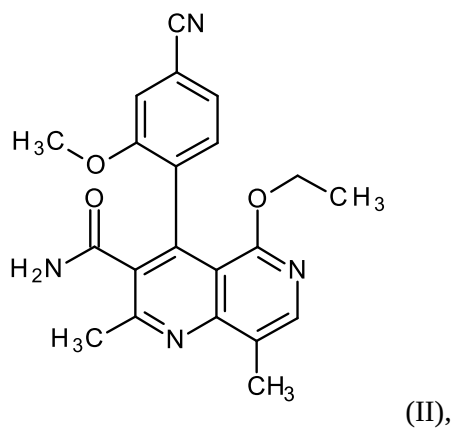
y luego se trata con fosfato de sodio y se elimina el disolvente.

8. Un procedimiento para producir (4R,4S)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida racémica de la fórmula (I)



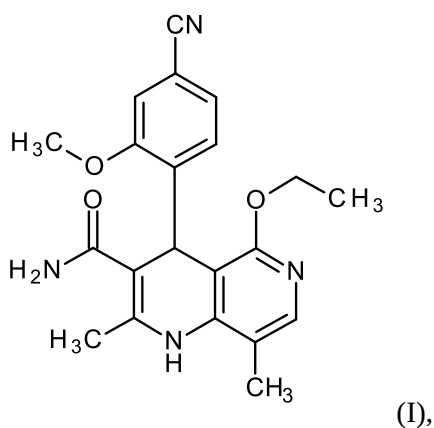
5

a partir de la piridina de la fórmula (II)

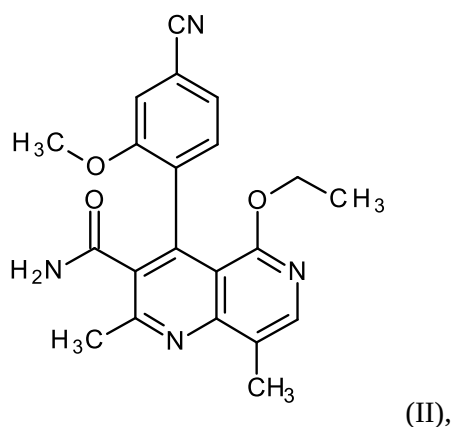


por irradiación con luz en un disolvente apropiado, o mezcla de disolventes, así como la presencia de una base.

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



a partir de la piridina de la fórmula (II)

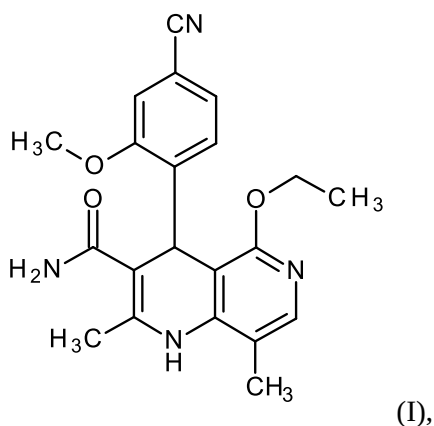


por irradiación con luz a una temperatura de 40 °C a 60 °C en acetona o acetonitrilo o sus mezclas en el rango de concentración del 0,05% al 10%, así como en presencia de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno o 1,5-diazabicyclo(4.3.0)non-5-eno, en donde se usan 5-12 equivalentes de la base orgánica.

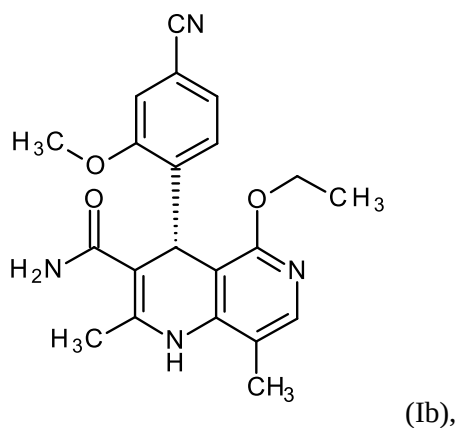
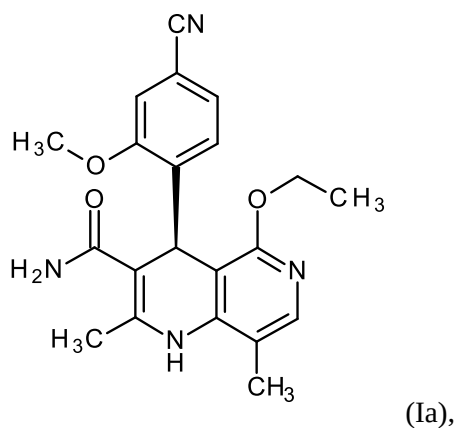
Párrafos (1) a (42)

- 10 En los siguientes párrafos (1) a (28), se describen más formas de realización de la invención:

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



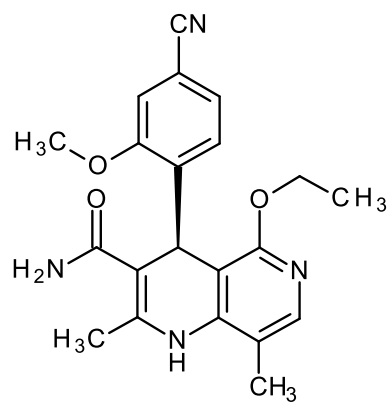
a partir de los enantiómeros de las fórmulas (Ia) y/o (Ib)



que comprende el paso (i):

- 5 (i) irradiación de los enantiómeros de las fórmulas (Ia) y/o (Ib) con luz en un disolvente adecuado o una mezcla disolvente en presencia de una base,
 en donde la irradiación en el paso (i) se lleva a cabo opcionalmente a una temperatura de 0 °C a 100 °C.
- 10 (2) Procedimiento de acuerdo con el párrafo (1), en donde el procedimiento se lleva a cabo de acuerdo con el párrafo (1), en donde la irradiación con luz en el paso (i) tiene lugar a una temperatura de 30 °C a 70 °C.
- 15 (3) Procedimiento de acuerdo con el párrafo (1) o (2), en donde la irradiación con luz en el paso (i) tiene lugar a una temperatura de 40 °C a 60 °C.
- (4) Procedimiento de acuerdo con uno de los párrafos (1) a (3), en donde el disolvente o la mezcla de disolventes se selecciona del grupo que consiste en diclorometano, acetona, tolueno, tetrahidrofurano, metanol, 4-metil-2-pentanona, metiletilcetona, ciclohexanona, acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido y sus mezclas.

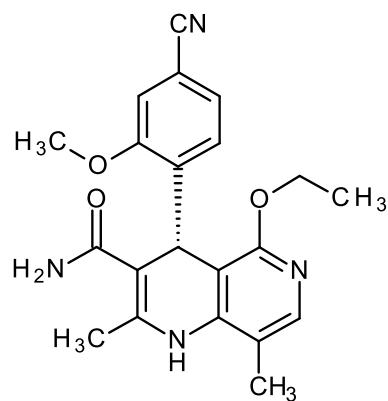
- 5 (5) Procedimiento de acuerdo con uno de los párrafos (1) a (4), en donde el disolvente o la mezcla de disolventes se selecciona en el paso (i) del grupo que consiste en acetona, acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido y sus mezclas.
- (6) Procedimiento de acuerdo con uno de los párrafos (1) a (5), en donde el disolvente o la mezcla de disolventes se selecciona en el paso (i) del grupo que consiste en acetona, acetonitrilo y sus mezclas.
- 10 (7) Procedimiento de acuerdo con uno de los párrafos (1) a (6), en donde el rango de concentración de los enantiómeros utilizados en el paso (i) en el disolvente o la mezcla de disolventes es del 0,05% al 10% (m/v), en base al volumen del disolvente o la mezcla de disolventes.
- 15 (8) Procedimiento de acuerdo con uno de los párrafos (1) a (7), en donde la base se selecciona en el paso (i) del grupo que consiste en 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, 1,5-diazabicyclo(4.3.0)non-5-eno, trietilamina, diisopropilamina, trimetilamina, tripropilamina, tributilamina, 1,4-diazabicyclo(2.2.2)octano, 4-(dimetilamino)piridina, TBD, 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno, 7-metil-1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno, tetrametilguanidina, N,N,N,N-tetrametil-1,8-naftalindiamina, lutidina, piridina, imidazol, N-metilimidazol, fosfaceno y sus mezclas.
- 20 (9) Procedimiento de acuerdo con uno de los párrafos (1) a (8), en donde se utilizan 1 a 20 equivalentes de la base orgánica en el paso (i).
- (10) Procedimiento de acuerdo con uno de los párrafos (1) a (9), en donde se utilizan 2 a 15 equivalentes de la base orgánica en el paso (i).
- 25 (11) Procedimiento de acuerdo con uno de los párrafos (1) a (10), en donde se utilizan 5 a 12 equivalentes de la base orgánica en el paso (i).
- (12) Procedimiento de acuerdo con uno de los párrafos (1) a (11), en donde la irradiación tiene lugar en el paso (i) por un período de 1 hora a 40 horas.
- 30 (13) Procedimiento de acuerdo con uno de los párrafos (1) a (12), en donde la irradiación tiene lugar en el paso (i) por un período de 10 horas a 20 horas.
- 35 (14) 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)



(Ia),

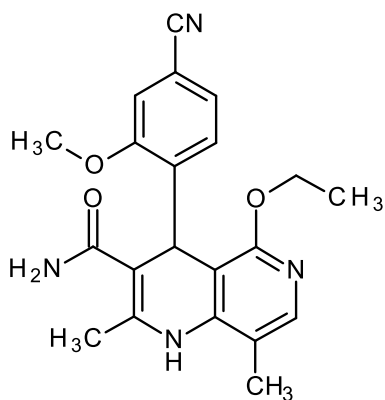
que comprende los pasos (ii), (iii) y (iv):

(ii) irradiación del compuesto de la fórmula (Ib)



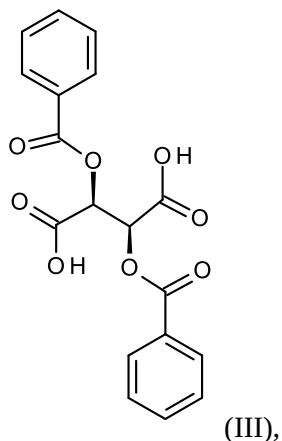
(Ib),

5 en un disolvente apropiado o mezcla de disolventes en presencia de una base con luz, en donde el compuesto de la fórmula (Ib) se convierte en un compuesto racémico de la fórmula (I)

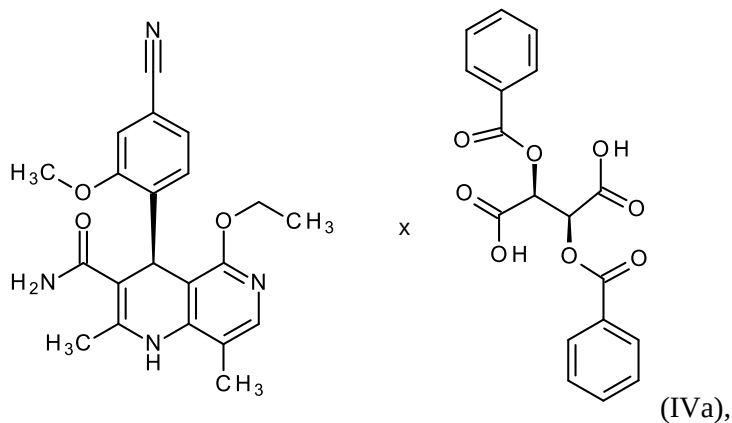


(I),

(iii) separación en racematos de este compuesto racémico (I) del paso (ii) con un éster de ácido tartárico quiral de la fórmula (III)



en una mezcla de brandy-agua, en donde se forma la sal diastereoisómera (IVa)



y

- 5 (iv) tratamiento de la sal diastereoisómera (IVa) del paso (iii) con una base, en donde se forma el compuesto de la fórmula (Ia).

- (15) Procedimiento de acuerdo con el párrafo (14), en donde el procedimiento comprende además el paso (v):
- 10 (v) eliminación del disolvente o la mezcla de disolventes.

- (16) Procedimiento de acuerdo con uno de los párrafos (14) o (15), en donde la irradiación tiene lugar en el paso (ii) a una temperatura de 0 °C a 100 °C.

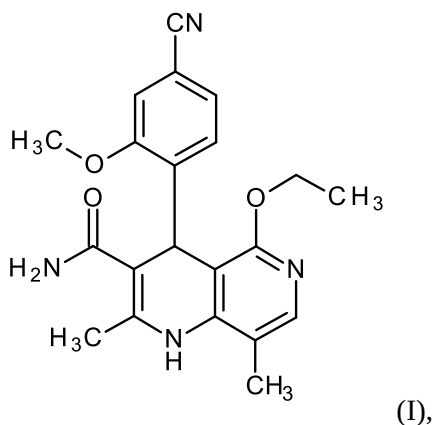
- 15 (17) Procedimiento de acuerdo con uno de los párrafos (14) a (16), en donde la irradiación con luz en el paso (ii) tiene lugar a una temperatura de 30 °C a 70 °C.

- (18) Procedimiento de acuerdo con uno de los párrafos (14) a (17), en donde la irradiación con luz en el paso (ii) tiene lugar a una temperatura de 40 °C a 60 °C.

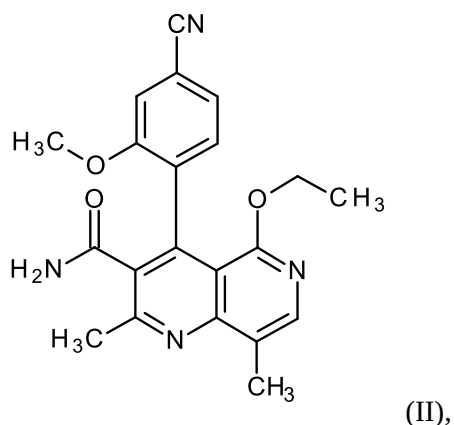
- 5 (19) Procedimiento de acuerdo con uno de los párrafos (14) a (18), en donde el disolvente o la mezcla de disolventes se selecciona en el paso (ii) del grupo que consiste en diclorometano, acetona, tolueno, tetrahidrofurano, metanol, 4-metil-2-pentanona, metiletilcetona, ciclohexanona, acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido y sus mezclas.
- 10 (20) Procedimiento de acuerdo con uno de los párrafos (14) a (19), en donde el disolvente o la mezcla de disolventes se selecciona en el paso (ii) del grupo que consiste en acetona, acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido y sus mezclas.
- (21) Procedimiento de acuerdo con uno de los párrafos (14) a (20), en donde el disolvente o la mezcla de disolventes se selecciona en el paso (ii) del grupo que consiste en acetona, acetonitrilo y sus mezclas.
- 15 (22) Procedimiento de acuerdo con uno de los párrafos (14) a (21), en donde el rango de concentración de los enantiómeros utilizado en el paso (ii) en el disolvente o la mezcla de disolventes es del 0,05% al 10% (m/v) en base al volumen del disolvente o la mezcla de disolventes.
- 20 (23) Procedimiento de acuerdo con uno de los párrafos (14) a (22), en donde la base se selecciona en el paso (ii) del grupo que consiste en 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, 1,5-diazabicyclo(4.3.0)non-5-eno, trietilamina, diisopropiletilamina, trimetilamina, tripropilamina, tributilamina, 1,4-diazabicyclo(2.2.2)octano, 4-(dimetilamino)piridina, TBD, 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno, 7-metil-1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno, tetrametilguanidina, N,N,N,N-tetrametil-1,8-naftalin-diamina, lutidina, piridina, imidazol, N-metilimidazol, fosfaceno y sus mezclas.
- 25 (24) Procedimiento de acuerdo con uno de los párrafos (14) a (23), en donde se utilizan 1 a 20 equivalentes de la base orgánica en el paso (ii).
- (25) Procedimiento de acuerdo con uno de los párrafos (14) a (24), en donde se utilizan 2 a 15 equivalentes de la base orgánica en el paso (ii).
- 30 (26) Procedimiento de acuerdo con uno de los párrafos (14) a (25), en donde se utilizan 5 a 12 equivalentes de la base orgánica en el paso (ii).
- (27) Procedimiento de acuerdo con uno de los párrafos (14) a (26), en donde la irradiación tiene lugar en el paso (ii) por un período de 1 hora a 40 horas.
- 35

(28) Procedimiento de acuerdo con uno de los párrafos (14) a (27), en donde la irradiación tiene lugar en el paso (ii) durante un período de 6 horas a 35 horas.

(29) Procedimiento para la preparación de (4R,4S)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida racémica de la fórmula (I)



a partir de la piridina de la fórmula (II)



que comprende el paso (vi):

(vi) irradiación del compuesto de la fórmula (II) con luz en un disolvente apropiado, o mezcla de disolventes, en presencia de una base, en donde se forma el compuesto según la fórmula (I).

(30) Procedimiento de acuerdo con el párrafo (29), en donde la irradiación tiene lugar en el paso (vi) a una temperatura de 0 °C a 100 °C.

(31) Procedimiento de acuerdo con uno de los párrafos (29) a (30), en donde la irradiación con luz en el paso (vi) tiene lugar a una temperatura de 30 °C a 70 °C.

- (32) Procedimiento de acuerdo con uno de los párrafos (29) a (31), en donde la irradiación con luz en el paso (vi) tiene lugar a una temperatura de 40 °C a 60 °C.
- 5 (33) Procedimiento de acuerdo con uno de los párrafos (29) a (32) a (32), en donde el disolvente o la mezcla de disolventes se selecciona en el paso (vi) del grupo que consiste en diclorometano, acetona, tolueno, tetrahidrofurano, metanol, 4-metil-2-pentanona, metiletilcetona, ciclohexanona, acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido y sus mezclas.
- 10 (34) Procedimiento de acuerdo con cualquiera de los párrafos (29) a (33), en donde el disolvente o la mezcla de disolventes se selecciona en el paso (vi) del grupo que consiste en acetona, acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido y sus mezclas.
- 15 (35) Procedimiento de acuerdo con uno de los párrafos (29) a (34), en donde el disolvente o la mezcla de disolventes se selecciona en el paso (vi) del grupo que consiste en acetona, acetonitrilo y sus mezclas.
- (36) Procedimiento de acuerdo con cualquiera de los párrafos (29) a (35), en donde el rango de concentración de los enantiómeros utilizados en el paso (vi) en el disolvente o la mezcla de disolventes es del 0,05% al 10% (m/V) en base al volumen del disolvente o mezcla de disolventes.
- 20 (37) Procedimiento de acuerdo con uno de los párrafos (29) a (36), en donde la base se selecciona en el paso (iv) del grupo que consiste en 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, 1,5-diazabicyclo(4.3.0)non-5-eno, trietilamina, diisopropiletilamina, trimetilamina, tripropilamina, tributilamina, 1,4-diazabicyclo(2.2.2)octano, 4-(dimetilamino)piridina, TBD, 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno, 7-metil-1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno, tetrametilguanidina, N,N,N,N-tetrametil-1,8-naftalin-25-diamina, lutidina, piridina, imidazol, N-metilimidazol, fosfaceno y sus mezclas.
- (38) Procedimiento de acuerdo con uno de los párrafos (29) a (37), en donde se utilizan 1 a 20 equivalentes de la base orgánica en el paso (vi).
- 30 (39) Procedimiento de acuerdo con uno de los párrafos (29) a (38), en donde se utilizan 2 a 15 equivalentes de la base orgánica en el paso (vi).
- (40) Procedimiento de acuerdo con uno de los párrafos (29) a (39), en donde se utilizan 5 a 12 equivalentes de la base orgánica en el paso (vi).
- 35 (41) Procedimiento de acuerdo con uno de los párrafos (29) a (40), en donde la irradiación tiene lugar en el paso (vi) durante un período de 1 hora a 40 horas.

- (42) Procedimiento de acuerdo con uno de los párrafos (29) a (41), en donde la irradiación tiene lugar en el paso (vi) durante un período de 10 horas a 20 horas.

Ejemplos

5 Parte experimental

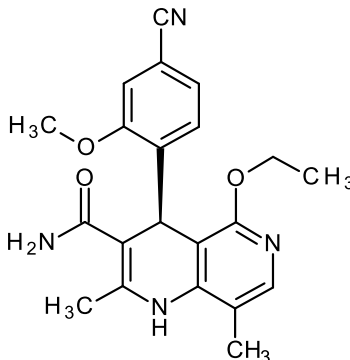
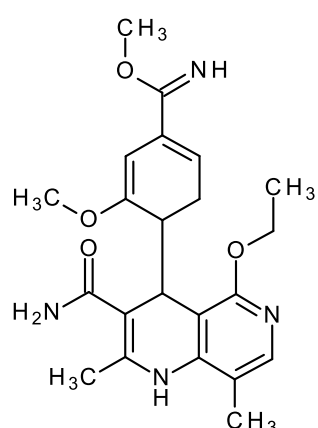
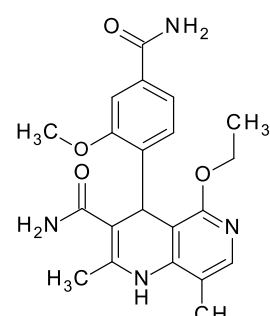
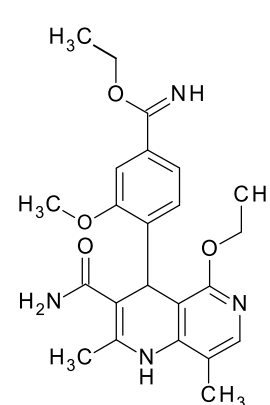
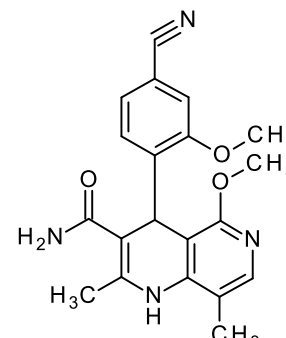
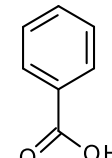
Abreviaciones y acrónimos:

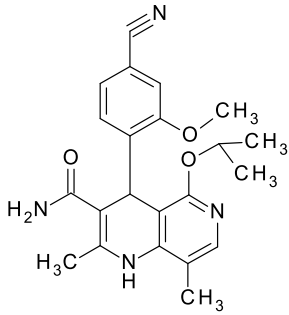
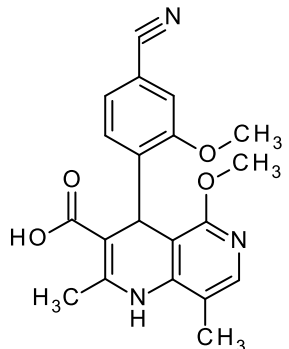
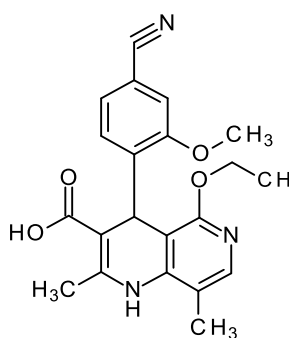
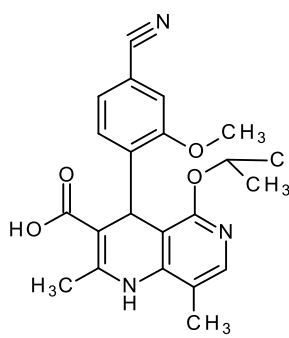
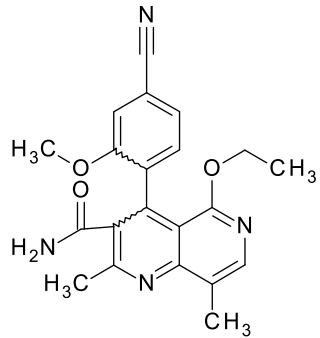
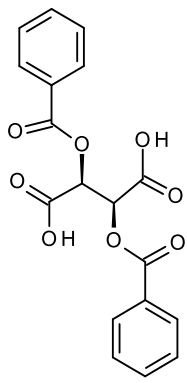
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DBN	1,5-diazabicyclo(4.3.0)non-5-eno
base de Hünig	diisopropiletilamina
DABCO	1,4-diazabicyclo(2.2.2)octano
DMAP	4-(dimetilamino)piridina
TBD	1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno
MTBD	7-metil-1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno
MEK	metiletilcetona
THF	tetrahidrofurano
DCM	diclorometano
MibK	4-metil-2-pentanona
EtOH	etanol
ACN	acetonitrilo
DMF	dimetilformamida
ácido DB-tartárico	ácido dibenzoiltartárico
DMSO	dimetilsulfóxido
d. Th.	del teórico (en el rendimiento)
HPLC	cromatografía líquida de alta presión, de alto rendimiento
¹H-RMN	espectrometría de resonancia magnética ¹H
IT	temperatura interna
MS	espectrometría de masas
TA	temperatura ambiente
RRT	temperatura ambiente
TFA	ácido trifluoroacético
TI	temperatura interna
TM	temperatura de la camisa
XRPD	difracción de polvos por rayos X

	(difractómetro de polvos)
Brandy	etanol con 2% de tolueno desnaturalizado

La siguiente tabla brinda las estructuras de los compuestos recuperados en la HPLC. La asignación de tiempos de retención en la HPLC se da a continuación.

Tabla

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

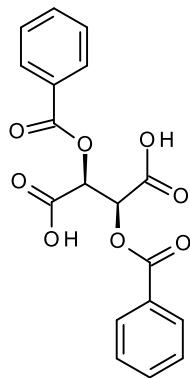
		
Impureza I 	Impureza J 	Impureza K (II) 
Impureza N (III) 		

1) **Método analítico para probar el contenido de impurezas y pureza enantiomérica en el ácido di-benzoiltartárico**

Contenido e
impurezas orgánicas

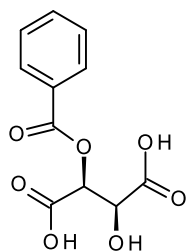
RT(min RRT
)

Ácido dibenzoiltartárico

Ca. 1,00
11,1

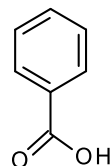
Ácido monobenzoiltartárico

Ca. 5,1 3,46



Ácido benzoico

Ca. 7,6 3,69

**Equipo:**

Cromatógrafo líquido de ultra alto rendimiento (con un rango de presión de hasta 1200 bar con horno de columna termostatzado, y detector UV

Columna:

Ymc triart c8

Longitud: 100 mm, diámetro interior: 3,0 mm, tamaño de grano: 1.9 µm

Presión máxima: 1000 bar

Condiciones:

20 °C; 0,50 mL/min; 1,7 µL(10 °C); 240 nm/6 nm

Eluyente:

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

Gradiente:	Punto temporal (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

Pureza enantiomérica:	RT(min)	RRT
Ácido (+)-dibenzoiltartárico	2,1	1,00
Ácido (-)-dibenzoiltartárico	3,9	1,86

Equipo: Cromatógrafo líquido de alto rendimiento con horno de columna termostatzado y detector UV

Columna:

Condiciones: 40 °C; 2,0 mL/min; 5 µL; 234 nm/6 nm

Eluyente: A: heptano; B: 0,1% de TFA en etanol

Isocrático: A(%) 80: B (%) 20

2) Procedimiento analítico para probar el contenido de impurezas y pureza enantiomérica en el paso de la sal diastereoisómera

5

Contenido e impurezas orgánicas	Finerenona (Ia)	RT (min)	RRT
	Impureza A	6,2	1,00
	Impureza B	3,3	0,53
	Impureza C	3,7	0,60
	Impureza D	3,9	0,62
	Impureza E	4,4	0,70
	Impureza F	5,5	0,89
	Impureza G	6,8	1,10
	Impureza H	7,2	1,17

Impureza H	7,7	1,25
Impureza I	7,8	1,27
Impureza J	8,4	1,36
Impureza K	10,4	1,69
Impureza N	11,1	1,80

Equipo: Cromatógrafo líquido de alto rendimiento (con un rango de presión de hasta 1200 bar con horno de columna termostatzado, y detector UV

Columna: YMC triart C8
Longitud: 100 mm, diámetro interno: 3,0 mm, tamaño de grano: 1,9 µm
Presión máxima: 1000 bar

Condiciones: 20 °C; 0,50 mL/min; 3,5 µL(10 °C); 242 nm/6 nm

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

Gradiente:	Punto	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 enantiomérica:</u>	RT(min)	RRT
Finerenona (Ia)	5,34	1,00
(Ib)	6,14	1,15

Equipo: cromatógrafo líquido de alto rendimiento con horno de columna termostatzado y detector UV

Columna: Lux 3µm i-Cellulose-5
Longitud: 150 mm, diámetro interno: 4,6 mm, tamaño de grano: 3,0 µm
Presión máxima: 300 bar

Condiciones: 40 °C; 1,0 mL/min; 10 µL(20 °C); 252 nm/6 nm

Eluyente: A: 20 mmol de tampón de acetato de amonio pH 9,0 (1,54 g de acetato de amonio en 1 L de agua Milli-Q y con amoníaco regulado en pH 9,0);

B: acetonitrilo

Isocrático: A(%) 50: B
(%) 50

3) Procedimiento analítico para probar el contenido de impurezas y pureza enantiomérica en la en el paso de finerenona, cruda (Ia).

Contenido e impurezas		RT(min)	RRT
orgánicas	Finerenona (Ia)	6,2	1,00
Impurezas	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
	Impureza N	11,1	1,79

Equipo: Cromatógrafo líquido de ultra alto rendimiento (con un rango de presión de hasta 1200 bar con horno de columna termostatzado, y detector UV

Columna: YMC triart C8
Longitud: 100 mm, diámetro interno: 3,0 mm, tamaño de grano: 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 de ácido DB-tartárico

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

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

<u>Pureza enantiomérica:</u>	RT(min)	RRT
-------------------------------------	---------	-----

<u>Método A</u>	Finerenona (Ia)	Ca. 11	1,00
	(Ib)	Ca. 9	0,82

Equipo: cromatógrafo líquido de alto rendimiento con horno de columna
termostatzado y detector UV

Columna: **Chiralpak Ia**
Longitud: 250 mm, diámetro interno: 4,6 mm, tamaño de grano: 5,0 µm
Presión máxima: 300 bar

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

Eluyente: A: acetonitrilo; B: metil-tert-butil-ether (MTBE)

Isocrático: A(%) 90: B (%) 10

Pureza enantiomérica

Método B

RT(min) RRT

5 Finerenona (Ia) 5,7 1,00

Enantiómero (Ib) 6,8 1,19

Equipo/detector: cromatógrafo líquido de alto rendimiento con horno de columna termostatzado, detector UV

y sistema de evaluación de datos

5 **Longitud de onda de medición:** 252 nm

Temperatura del horno: 40 °C

Columna: Chiralpak IC

Longitud: 150 mm, **diámetro interno:** 4.6 mm, **tamaño de grano:** 3 µm

Fase móvil:

10 A: 50% de tampón 20 mM de NH₄OAc pH 9

B: 50% de acetonitrilo

Flujo: 1 mL/min.

Tiempo de elución: 8 min.

Equilibrio: no necesario, isocrático

15 **Disolvente de prueba:** eluyente

Solución de prueba: aproximadamente 0,5 mg/mL de la sustancia racemato, diluir con disolvente de prueba

Solución comparativa: se prepara una solución comparativa análogamente a la solución de prueba

Volumen de inyección: 10 µL

20 Los valores medidos dados en los siguientes ejemplos para la determinación enantiomérica fueron determinados por el Procedimiento B. Algunos valores, antes de que todos los lotes fabricados en la planta Technikum se midieron con un procedimiento A para comparación y entregados resultados comparables.

25 Los datos de análisis de HPLC a los que se hace referencia en los ejemplos a continuación, respectivamente, la pureza y el contenido para la finerenona del producto final, puramente (Ia) se relacionan solo con las impurezas que están presentes con > 0,05% en el producto. Esto es esencialmente la impureza E. Todas las demás impurezas que se muestran en la tabla enumeradas con anterioridad son generalmente < 0,05%. La estructura de tales impurezas se determinó mediante el aislamiento de los licores madre enriquecidos.

Los siguientes dispositivos se utilizaron en los ejemplos:

Dispositivo de medición de oxígeno.

Se utilizó un dispositivo de medición de oxígeno de la empresa “pyro science sensor technology”. Era el modelo "Firesting O2", que utiliza fibra óptica y registro opcional para medir y almacenar los niveles de oxígeno.

Aparatos de reacción

Para los experimentos de selección (hasta 1000 ml de volumen de reacción), inicialmente se utilizó un pequeño sistema casero con reactores y accesorios de Peschl Ultraviolett. Los primeros lotes también se fabricaron a mayor escala (entre 1000 y 2500 ml de volumen de reacción) en un sistema de fabricación propia con piezas de varios fabricantes, incluido Peschl Ultraviolett. Posteriormente, se llevaron a cabo cribados y lotes más grandes en sistemas de reacción compactos de Peschl Ultraviolett.

Para llevar a cabo las soluciones individuales, opcionalmente los reactores de lotes o sideloop, así como los reactores de la película de caída.

Lámparas UV

Para las soluciones individuales se utilizaron lámparas LED y de mercurio de baja presión de Peschl Ultraviolett. Se trataba de la TQ 150 (150 W de potencia), TQ 1000 (1000 W) y TQ 2000 (2000 W) así como lámparas LED (40 W de potencia) con longitudes de onda de 365 nm y 405 nm. Las lámparas de mercurio de baja presión (TQ XXX HG) emitían luz en el rango espectral de 260 a 600 nm.

“Filtros” o soportes de vidrio para las lámparas

Las lámparas UV respectivas se fijaron en soportes de vidrio hechos de cuarzo transparente o vidrio Duran. El vidrio Duran filtra por debajo de 310 nm.

Aire sintético

Se utilizó aire sintético que contenía 20% de oxígeno/80% de nitrógeno y también 30% de oxígeno/70% de nitrógeno.

Con contenidos de oxígeno aún más pequeños, el aire sintético se diluyó con nitrógeno

El antiómero faltante (Ib), que se utiliza en el procedimiento de reciclado fotoquímico, puede por un lado separarse por separación de racematos mediante separación SMB en una fase estacionaria quiral (utilizando una mezcla disolvente de acetonitrilo/metanol, como 70:30 y, por ejemplo, fase Chiralpak AS-V, 20 µm),

ver el documento WO 2016/016287 A1, por otro lado, por una separación de racemato con ácido (+)-O,O-dibenzoil-D-tartárico.

Dado que las antípodas (Ia) y (Ib) no difieren en sus propiedades fotoquímicas, en algunos casos se utilizaron ambos compuestos porque los resultados son transferibles. Por lo tanto, se desarrolló el reciclaje fotoquímico con ambas antípodas, pero con el objetivo de racemizar el correspondiente antiómero faltante (Ib) a escala industrial.

Ejemplo 1

Lote de laboratorio con ácido (+)-O,O-dibenzoil-D-tartárico (III) anhidro

Ejemplo 1a

10 Sal de tartrato (IVa) Preparación de (4S)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida (Ia)

Se dispusieron 250 g (660,616 mmol) de racemato (I) (rac (4S,4R)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida) en 3500 ml de una mezcla constituida por etanol, tolueno desnaturalizado/agua = 75:25 (v/v) a temperatura ambiente (alrededor de 23 °C). Se añadieron 130,2 g (363,339 mmol) de ácido (+)-O,O-dibenzoil-D-tartárico (III) mediante un embudo de sólidos y luego se enjuagó con 250 ml de una mezcla compuesta por etanol, tolueno desnaturalizado/agua = 75:25 (v/v). La suspensión así obtenida se calentó a una temperatura interna de 75 °C en el transcurso de 0,75 horas y luego se agitó a esta temperatura durante 3,0 horas. A continuación, la mezcla se enfrió desde 23 °C a través de una rampa de enfriamiento en el transcurso de 5,0 horas y se agitó a esta temperatura durante la noche (alrededor de 16 horas). La suspensión se filtró a través de una frita y se lavó una vez con 250 ml de una mezcla compuesta por etanol, tolueno desnaturalizado/agua = 75:25 (v/v). Rendimiento húmedo: 334,7 g. A continuación, el producto húmedo se secó durante la noche (alrededor de 16 horas) a 50 °C bajo presión reducida (<100 mbar). Rendimiento: 250,2 g (100,08 % del teórico) de un polvo cristalino incoloro.

Resultados analíticos:

Finerenona (Ia)	47,2% en peso (HPLC)
exceso enantiomérico	97,68 % e.e.
Componente menor desconocido más grande en Rt 5.606 min	0,47 %
Disolvente residual:	

EtOH	2,24 %
tolueno	0,0 %

MS (EIpos): $m/z = 379 [M+H]^+$

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.05$ (t, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.99–4.07 (m, 2H), 5.39 (s, 1H), 5.89 (s, 2H), 6.60–6.84 (m (señal amplia), 2H), 7.14 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.61 (t, 4H), 7.69 (s, 1H), 7.75 (t, 2H), 8.04 (d, 4H), 12.50–15.40 (señal muy amplia, 2H) y señal del disolvente DMSO y señal de agua elevada: $\delta = 2,5$ –2,6, así como pequeños picos a $\delta = 3,40$ – 3,50 (q) y $\delta = 1,05$ – 1,10 (t), señales superpuestas de disolvente residual etanol.

Ejemplo 1b

10 Preparación del producto bruto (Ia) de (4S)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida

248 g del compuesto (IVa) preparado en el ejemplo 1a se suspendieron a temperatura ambiente en 2480 ml de una mezcla constituida por etanol, tolueno desnaturalizado/agua=20:80 (v/v) (se midió un valor de pH de pH=4). Luego se añadieron gota a gota en 60 minutos 819,6 g de una solución acuosa de fosfato de sodio (100 g de fosfato de sodio disueltos en 1000 ml de agua) y se ajustó el pH a pH = 7,2. La mezcla se agitó a 23 °C durante 50 minutos (pH=7,1). Luego se añadieron gota a gota en 10 minutos 98,3 g de una solución acuosa de fosfato de sodio (100 g de fosfato de sodio disueltos en 1000 ml de agua) y se ajustó el pH a pH = 7,5. Se calentó a una temperatura interna de 50 °C en el plazo de una hora y se agitó a esta temperatura durante 3,0 horas. Se enfrió a 22 °C en el plazo de una hora y se agitó a esta temperatura durante una hora.

20 Los cristales se filtraron con frita y se lavaron una vez con 200 ml y una vez con 100 ml de una mezcla de etanol, tolueno desnaturalizado/agua = 20:80 (v/v) y dos veces con 200 g de agua. Rendimiento húmedo: 263,4 g. A continuación, el producto húmedo se secó durante el fin de semana (> 48 horas) a 50 °C bajo presión reducida (< 100 mbar). Rendimiento: 116,9 g (93,52 % del teórico) de un polvo cristalino incoloro.

Resultados analíticos:

Finerenona (Ia)	Pureza: 99,86% de área (HPLC); Contenido: 100,0% en peso
-----------------	---

Exceso enantiomérico	97,02 % e.e.
Máximo subcomponente Impureza E	0,07 %
Disolvente residual:	
EtOH	0,19 %
tolueno	0,13 %
agua (Karl-Fischer)	0,042 %

MS (Elpos): $m/z = 379 [M+H]^+$

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.05$ (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 amplia), 2H), 7.14 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.69 (s, 1H) y señal del disolvente DMSO señal de agua significativamente elevada: $\delta = 2,5$ – $2,6$, así como un muy pequeño pico a $\delta = 3,38$ (no asignar).

Ejemplo 1c

Preparación de productopuro (Ia) de (4S)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida

Se suspendieron 116,0 g del producto bruto (Ia) preparado en el Ejemplo 1b en 2330 ml de etanol desnaturalizado con tolueno y luego se calentó a reflujo. El producto se disolvió. Se agitó a esta temperatura durante una hora. La solución se filtró a través de un filtro de presión calentado ($T = 75\text{ }^\circ\text{C}$) y luego el filtro de presión se enjuagó con 30 ml de etanol desnaturalizado con tolueno. A continuación, el disolvente se eliminó por destilación (se eliminaron por destilación aproximadamente 1920 ml) hasta que se alcanzó un volumen final de aproximadamente 4 veces (referido a la sustancia utilizada: 116 g x 4~484 ml). A continuación, la temperatura interna se enfrió a $23\text{ }^\circ\text{C}$ (duración aproximada de 1,5 a 2 horas). A continuación, la mezcla se agitó a una temperatura interna de $3\text{ }^\circ\text{C}$ durante 2 horas. El producto se filtró y se lavó una vez con 100 ml de etanol desnaturalizado con tolueno. Rendimiento húmedo: 124 g. El producto húmedo se secó a $50\text{ }^\circ\text{C}$ durante el fin de semana ($>48\text{ h}$) al vacío ($<100\text{ mbar}$). Rendimiento: 112,6 g (97,07 % del teórico) de un polvo cristalino incoloro (cristales de aguja fina).

Resultados analíticos:

Finerenona (Ia)	Pureza: 99,86% de área (HPLC); Contenido: 99,5% en peso
Exceso enantiomérico	100 % e.e.
Mayor subcomponente Impureza E	0,07 %
Disolvente residual:	
EtOH	0,05 %
tolueno	0,00 %
agua (Karl-Fischer)	0,00 %

MS (EIpos): 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 amplia), 2H), 7.14 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.69 (s, 1H) y pequeñas señales del disolvente DMSO y agua a δ = 2,5–2,6 así como un muy pequeño pico a δ = 3,38 (no asignable)

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

Ejemplo 1d

10 Aislamiento del antiómero faltante (Ib) del agua madre de (4R)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida

El agua madre y la solución de lavado combinadas del Ejemplo 1a (alrededor de 3750 ml de solución amarillenta, pH = 4,5) se ajustaron a pH = 7,5 a temperatura ambiente agregando 101,1 g de una solución acuosa de fosfato de sodio (100 g disueltos en 1 L de agua). A continuación, el brandy se eliminó por destilación en gran parte a presión reducida (85 a 65 mbar, 38 a 20 °C de temperatura interna) y se redujo a un volumen final de aproximadamente 0,85 l. Se enfrió a temperatura ambiente y la suspensión precipitada se agitó durante el fin de semana (> 48 horas) y luego se agitó a 22 °C durante otras 2 horas. La suspensión se filtró y se lavó dos veces con 200 ml de agua cada vez. Rendimiento húmedo: 139,1 g. El producto

húmedo se secó bajo presión reducida (<100 mbar) a 50 °C durante la noche (aprox. 16 h). Rendimiento: 103,1 g (82,48 % del teórico, referido al racemato (I) utilizado en el ejemplo 1a).

Enantiómero de finerenona (Ib)	Pureza: 99,75 % de área (HPLC); Contenido: 99,2% en peso
Exceso enantiomérico	99,34 % e.e.
Mayor subcomponente Impureza E	0,12 %
Ácido (+)-O,O-dibenzoil-D-tartárico	0,14 % (0,05% en peso)
Agua	0,102 %

Ejemplo 2

5 Experimentos iniciales sobre fotoquímica:

Influencia de los disolventes (pruebas de cribado para seleccionar el disolvente óptimo)

S-finerenona (4S)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida (> 99 % ee) se irradió en un disolvente o mezcla de disolventes (ver tablas) con un LED de 365 nm durante 10 min. Se utilizaron 2 equivalentes de DBU. La concentración fue de aproximadamente 1,5%.

10 Las siguientes tablas muestran los resultados:

Inicialmente, de modo sorprendente, se encontraron grandes cantidades de compuesto de piridina (II):

Disolvente	(II) %	(I) %
acetona	59,7	39,60
DMF	68,8	27,5
NMP	74,1	19,3
DCM	84,4	15,6

Ciclohexanona	76	16
MEK	64,9	34,1

Disolvente	(II) %	(I) %
acetona	59,7	39,60
DMF	68,8	27,5
DMF/acetona 80:20	74,3	19,9
DMF/acetona 50:50	69,4	28,1
MEK	64,9	34,1
MEK/acetona 80:20	73,2	25,5
MEK/acetona 50:50	71,6	26,9
DCM	84,4	15,6
DCM/acetona	78,5	19,9

50:50		
-------	--	--

Ejemplo 3

Experimentos iniciales sobre fotoquímica:

Influencia de la base (intentos de selección para seleccionar la base óptima)

- 5 S-finerenona (4S)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida (> 99 % ee) se irradió en acetona con un LED de 365 nm durante 10 min. Se utilizaron 2 equivalentes de base. La concentración fue de aproximadamente 1,5%. Las siguientes tablas muestran los resultados:

Base	(II) %	(I) %
DBN	50,5	49,5
TBD	74,4	25,7
DBU	59,7	39,6

10 Ejemplo 4

Disolvente: acetonitrilo

Ejemplo 4a

Irradiación de finerenona (Ia) (4S)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxaamida para preparar rac (4S, 4R)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida (I)

15

Equipo: fotorreactor de bucle FT03, lámpara UV Q1023, bomba peristáltica Watson-Marlow 620s (con tubería de bomba GORE STA-PURE instalada) a 70 rpm, 2 termostatos a 50 °C para el reactor y el receptor, N2 a través del receptor y la lámpara.

21,16 g de S-finerenona (4S)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida > 99% ee) se disolvió en 2,5 L de acetonitrilo (1949,99 g) y se añadieron 51,30 g de DBU (6 equivalentes). La reacción se inició encendiendo la lámpara, inicialmente gaseada con aire sintético (30% de oxígeno) durante 30 min y luego se dejó bajo una corriente constante de nitrógeno. Después de 5 h, se introdujo aire sintético (30% de O₂) durante una hora más y luego se ajustó nuevamente una corriente constante de nitrógeno. Tiempo total de irradiación: 16 h. Se midió una medición de muestra de la solución de reacción una vez finalizada la reacción: 12 % e.e., pureza: 87 %, contenido: 81 %.

A continuación, se elaboró la solución de reacción:

La solución de reacción se concentró a 150 mL. Luego, con agitación, se agregaron gota a gota 500 mL de agua durante un período de 3 h. A partir de 200 mL se observó un precipitado lechoso durante la instilación. Después de 300 ml, la solución se volvió turbia. La mezcla se agitó a temperatura ambiente (aprox. 20 °C) durante 24 h. La suspensión se filtró y el producto se lavó con 100 ml de agua. El producto se secó durante 72 horas a 45 °C y 60 mbar.

Rendimiento: 16,02 g (76% del teórico) de un polvo cristalino incoloro (I rac (4S,4R)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida)

Analítica:

Contenido de materia sólida: 97,3%

Exceso enantiomérico: 0,9%

Pureza: 98,30 % de área (HPLC)

Contenido de sustancia sólida: 97,3%

Exceso enantiomérico: 0.9%

Pureza: 98.30 % de área (HPLC)

Ejemplo 4b

Irradiación de enantiómero faltante (Ib) (4R)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida para preparar rac (4S, 4R)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida (I)

De manera análoga a la descrita en el Ejemplo 4a, el antiómero faltante se irradió y evaluó una vez finalizada la reacción.

Equipos: fotorreactor de bucle, lámpara UV TQ 150 (nivel 1), tubo de vidrio Duran, bomba de circulación, termostato (50 °C), espesor de capa 5 mm.

- 5 2,13 g del antiómero faltante (Ib) eran (4R)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida disuelto en 250 ml de acetonitrilo (196,69 g) y se añaden 4,95 g de DBU (6 equivalentes). La reacción se inició encendiendo la lámpara y se purgó con aire sintético durante 30 minutos. Posteriormente, la reacción se dejó bajo un flujo constante de nitrógeno. Tiempo total de irradiación: 8,5 h. Se midió una medición de muestra de la solución de reacción después de que terminó la reacción: 9 % e.e.,
- 10 pureza: 91 %, contenido: 91 %

Ejemplo 4c

- 15 Irradiación de enantiómero faltante (Ib) (4R)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida para preparar rac (4S, 4R)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida (I)

De manera análoga a la descrita en el Ejemplo 4a, el antiómero faltante se irradió y evaluó una vez finalizada la reacción.

Equipos: fotorreactor de bucle, lámpara UV TQ 150 (nivel 1), tubo de vidrio Duran, bomba de circulación, termostato (50 °C), espesor de capa 5 mm.

- 20 2,11 g del antiómero faltante (Ib) se convirtió en (4R)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida disuelta en 250 ml de acetonitrilo (195 g) y se añadieron 2,55 g de DBU (3 equivalentes). La reacción se inició encendiendo la lámpara y se purgó con aire sintético durante 30 minutos. Posteriormente, la reacción se dejó bajo un flujo constante de nitrógeno. Tiempo total de irradiación: 13 h.
- 25 Se midió una medición de muestra de la solución de reacción después del final de la reacción: 10,7% e.e., pureza: 95,93 %, contenido: 97 %.

Ejemplo 4d

Irradiación de enantiómero faltante (Ib) (4R)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida para preparar rac (4S, 4R)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida (I)

5 De manera análoga a la descrita en el Ejemplo 4a, el antiómero faltante se irradió y evaluó una vez finalizada la reacción.

Equipos: fotorreactor de bucle, lámpara UV TQ 150 (nivel 1), tubo de vidrio Duran, bomba de circulación, termostato (50 °C), espesor de capa 5 mm.

10 2,15 g del antiómero faltante (Ib) eran (4R)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida se disolvió en 250 ml de acetonitrilo (195 g) y se añadieron 5,13 g de DBU (6 equivalentes). La reacción se inició encendiendo la lámpara y se purgó con aire sintético durante 30 minutos. Posteriormente, la reacción se dejó bajo un flujo constante de nitrógeno. Tiempo total de irradiación: 7 h 45 min.

Se midió una medición de muestra de la solución de reacción una vez finalizada la reacción: 15% e.e., pureza: 95,4%, contenido: 97%.

15

Ejemplo 4e

Irradiación de enantiómero faltante (Ib) (4R)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida para preparar rac (4S, 4R)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida (I)

20 De manera análoga a la descrita en el Ejemplo 4a, el antiómero faltante se irradió y evaluó una vez finalizada la reacción.

Equipos: fotorreactor de bucle, lámpara UV TQ 150 (nivel 1), tubo de vidrio Duran, bomba de circulación, termostato (50 °C), espesor de capa 5 mm.

25 2,12 g del antiómero faltante (Ib) eran (4R)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida disuelta en 250 ml de acetonitrilo (195 g) y añadida DBU 5,12 g (6 equivalentes). La reacción se inició encendiendo la lámpara y se purgó con aire sintético durante 15 minutos. Posteriormente, la reacción se dejó bajo un flujo constante de nitrógeno. Tiempo total de irradiación: 8 horas 7 minutos.

30 Se midió una medición de muestra de la solución de reacción después de que la reacción hubiera terminado: 12,6% e.e., pureza: 95,4%, contenido: 97,4%.

Ejemplo 4f

Irradiación de enantiómero faltante (Ib) (4R)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida para preparar rac (4S, 4R)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida (I)

De manera análoga a la descrita en el Ejemplo 4a, el antiómero faltante se irradió y evaluó una vez finalizada la reacción.

Equipo: fotorreactor de bucle FT03, ancho de abertura 1,0 mm, lámpara UV Q1023, bomba de engranajes Ismatec MCP-Z, caudal 2,4 L/m, 2 termostatos a 50 °C para reactor y receptor, nitrógeno a través del receptor y lámpara. Plantilla de flujo de nitrógeno: aproximadamente 360 ml/min, adición de aire sintético para establecer un contenido de oxígeno definido de 0,5 %.

Se disolvieron 10,62 g del antiómero faltante (Ib) eran (4R)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida en 2,5 L de acetonitrilo (1946,32 g) y se añadieron 25,23 g de DBU (6 equivalentes). La mezcla de reacción se gaseó constantemente con una corriente de nitrógeno y oxígeno, regulándose el contenido de oxígeno al 0,5%. La reacción se inició encendiendo la lámpara. La irradiación se detuvo después de 6 horas y se almacenó durante la noche bajo nitrógeno/oxígeno a temperatura ambiente. Continuación: La irradiación se detuvo después de 8 horas y se almacenó durante la noche a temperatura ambiente bajo nitrógeno/oxígeno. Continuación: Control de oxígeno desactivado después de 2 horas. Se detuvo después de 5 horas y el lote terminó. Tiempo total de irradiación: 19,5 h.

Se midió una medición de muestra de la solución de reacción después de que terminó la reacción: 8,22% e.e., pureza: 91,47%.

Ejemplo 4 g

Irradiación de enantiómero faltante (Ib) (4R)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida para preparar rac (4S, 4R)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida (I)

De manera análoga a la descrita en el Ejemplo 4a, el antiómero faltante se irradió y evaluó una vez finalizada la reacción.

Equipo: fotorreactor de bucle FT03, ancho de separación de 1,0 mm, lámpara UV Q1023, bomba peristáltica Watson-Marlow, caudal de 4 l/min, 2 termostatos a 45 °C para el reactor y el receptor, nitrógeno a través del

receptor y la lámpara. Plantilla de flujo de nitrógeno: aproximadamente 500 ml/min, adición de aire sintético para establecer un contenido de oxígeno definido del 18,0 %.

5 Se disolvieron 7,52 g del antiómero faltante (Ib) (4R)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida en 2,5 L de acetonitrilo (1952,7 g) y se añadieron 18,1 g (6 equivalentes) de DBU. La mezcla de reacción se gaseó primero con una corriente constante de aire sintético durante 30 minutos, regulándose el contenido de oxígeno al 18,6%.

Después de 30 minutos, se cambió a nitrógeno puro y el contenido de oxígeno cayó al 0% en aproximadamente 75 minutos. La reacción se inició encendiendo la lámpara. Después de 8,5 horas, se detuvo la irradiación. Tiempo total de irradiación: 8,5 h.

10 Se midió una medición de muestra de la solución de reacción después del final de la reacción: 8,41%, es decir, pureza: 89,66%.

Ejemplo 4 h

15 Irradiación de enantiómero faltante (Ib) (4R)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida para preparar rac (4S, 4R)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida (I)

De manera análoga a la descrita en el Ejemplo 4a, el antiómero faltante se irradió y evaluó una vez finalizada la reacción.

20 Equipos: fotorreactor de bucle FT03, ancho de separación de 1,0 mm, lámpara UV Q1023, bomba peristáltica Watson-Marlow, caudal de 4 l/min, 2 termostatos a 45 °C para el reactor y el receptor, nitrógeno a través del receptor y la lámpara. Plantilla de flujo de nitrógeno: aproximadamente 500 ml/min, adición de aire sintético para establecer un contenido de oxígeno definido del 17,0 %. Arranque hasta 30 minutos: contenido de oxígeno 16,7%. 30 minutos a 8 horas: contenido de oxígeno 0%.

25 Se disolvieron 7,50 g del antiómero faltante (Ib) (4R)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida en 2,5 L de acetonitrilo (1951 g) y se añadieron 17,4 g de DBU (6 equivalentes). La mezcla de reacción se gaseó primero constantemente con una corriente de aire sintético durante 30 minutos, ajustándose el contenido de oxígeno al 16,7%. Después de 30 minutos, el sistema cambió a nitrógeno puro y el contenido de oxígeno cayó al 0 % en unos 40 minutos. La reacción se inició encendiendo la lámpara. Después de 8 horas, se detuvo la irradiación. Tiempo total de irradiación: 8 horas.

30 Se midió una medición de muestra de la solución de reacción después de que la reacción había terminado: 4,08% e.e. Pureza: 87,55%.

Ejemplo 4i

5 Irradiación de enantiómero faltante (Ib) (4R)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida para preparar rac (4S, 4R)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida (I)

De manera análoga a la descrita en el Ejemplo 4a, el antiómero faltante se irradió y evaluó una vez finalizada la reacción.

10 Equipos: fotorreactor de película descendente FORA01, lámpara UV TLED 100/365 nm, termostato a 45 °C para reactor y receptor, nitrógeno y oxígeno a través de receptor y reactor. Plantilla de flujo de nitrógeno: aproximadamente 300 ml/min, adición de aire sintético para establecer un contenido de oxígeno definido de 18,0 % o 0 %.

15 Se disolvieron 3,41 g del antiómero faltante (Ib) (4R)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida en 450 ml de ACN (350 g) y se añadieron 8,2 g (6 equivalentes) de DBU. La mezcla de reacción se gaseó primero con una corriente constante de aire sintético durante 30 minutos, regulándose el contenido de oxígeno al 18,4%. Después de 30 minutos, el sistema cambió a nitrógeno puro y el contenido de oxígeno cayó al 0,4 % en aproximadamente 30 minutos. Después de 60 minutos, el contenido de oxígeno era del 0,0%. La irradiación se detuvo después de 8 h y la mezcla de reacción se almacenó durante la noche a 20 °C bajo nitrógeno en el receptor. Tiempo total de irradiación: 8 horas.

20 Se midió una medición de muestra de la solución de reacción una vez finalizada la reacción: 9,45 % e.e., pureza: 83,02 %.

Ejemplo 5

Disolvente: DMF dimetilformamida

Ejemplo 5a

25 Irradiación de enantiómero faltante (Ib) (4R)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida para preparar rac (4S, 4R)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida (I)

De manera análoga a la descrita en el ejemplo 4a, el antiómero faltante (Ib) se irradió y evaluó una vez finalizada la reacción.

Equipos: Fotorreactor EVO FoRA02 con reactor de película descendente y lámpara TLED365 de 8 horas y lámpara TQ2000 de 2 horas, cada uno con manguito de cuarzo.

Se disolvieron 35,0 g de (4R)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida (Ib) (4S)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida en 2500 ml de DMF (2350 g) y se añadieron 84,5 g (6 equivalentes) de DBU. La mezcla de reacción se transfirió al reactor y el termostato se ajustó a 45 °C. Se alimentó aire sintético y el contenido de oxígeno en el reactor fue entonces del 18,2%. Se encendió la bomba de circulación y se reguló el caudal a aproximadamente 90 g/min. La temperatura del receptor se ajustó a 45 °C y la temperatura del reactor a 44°C. Se inició el muestreo para determinar el contenido de oxígeno.

10 En t = 0 min, la lámpara se encendió con una potencia del 100 %, el contenido de oxígeno era del 18 %.

En t = 30 min, el sistema cambia a la alimentación de nitrógeno.

En t = 120 min se mide una muestra de oxígeno, resultado: oxígeno = 0,0%

En t = 240 min se mide una muestra de oxígeno, resultado: oxígeno = 0,0%

En t = 420 min se mide una muestra de oxígeno, resultado: oxígeno = 0,0%

15 Después de eso, se apagaron la lámpara y el termostato, así como la bomba. La alimentación de nitrógeno funcionó durante la noche. Después de eso, se llevó a cabo una conversión a la lámpara TQ2000 para una mayor irradiación.

Después de un reinicio, se volvió a medir una muestra de oxígeno, resultado oxígeno = 0,0 %

A continuación, se apagaron la lámpara y la bomba y finalizó el experimento.

20 Se midió una medición de muestra de la solución de reacción después de que terminó la reacción: 3,45 % e.e., pureza: 94,54 %

Ejemplo 5b

Irradiación de enantiómero faltante (Ib) (4R)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida para preparar rac (4S, 4R)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida (II)

De manera análoga a la descrita en el Ejemplo 4a, el antiómero faltante se irradió y evaluó una vez finalizada la reacción.

Se estudió la cinética de la reacción.

Equipo: Fotorreactor de bucle grande, lámpara UV Q1023, 100 % de potencia (U=150 V, I=6,8), manguito de cuarzo, dedo de inmersión Duran, 2 termostatos a 50 °C, bomba peristáltica Watson–Marlow 620s (con GORE STA–PURE tubería de la bomba instalada) a 70 rpm, la pared interna del reactor se revisó y limpió antes de la preparación. El nitrógeno pasó a través de la lámpara y la plantilla.

- 5 Se añadieron 40,54 g de (4R)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida (Ib) en 2,0 L (1881,52 g) de DMF y luego se agregaron 95,84 mL (6 equivalentes, 95,91 g) de DBU y luego la mezcla se desgasificó en un baño ultrasónico durante 10 min. Luego, esta mezcla de reacción se transfirió a un recipiente de almacenamiento (bajo nitrógeno) y se enjuagó con 0,7 l de DMF (696,95 g). A esto le siguió el equilibrio durante 15 min bajo nitrógeno a un caudal de 120 l/h. La reacción se
- 10 inició encendiendo la lámpara UV. La solución de reacción se drenó durante el fin de semana y se enjuagó con 400 ml de DMF (372,19 g). Luego se continuó la reacción. Tiempo total de irradiación: 34 h. La siguiente tabla muestra el resultado de la racemización durante 34 horas:

Toma de muestra	% e.e.	Toma de muestra	% e.e.
Muestra inicial 0h	100,0	11h	38,9
1h	98,7	12,5h	35,1
2h	95,8	14,5h	30,8
3h	91,6	16h	27,7
4h	86,3	18h	24,8
5h	82,3	20h	22,1
6h	76,9	22h	19,8
7h	67,2	24h	18,5
9h	49,2	26h	17,2

Toma de muestra	% e.e.
29h	15,2
32h	13,4

Toma de muestra	% e.e.
Fin 34 h	12,3

Ejemplo 6

Mezcla de disolventes: acetonitrilo/acetona = 19:1

Irradiación de enantiómero faltante (4R)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida (Ib) para preparar rac (4S, 4R)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida (I)

De manera análoga a la descrita en el Ejemplo 4a, el antiómero faltante se irradió y evaluó una vez finalizada la reacción.

Equipos: fotorreactor de bucle, lámpara UV TQ 150 (nivel 1), Duran, bomba de circulación, termostato (50 °C), espesor de capa 5 mm.

Se disolvieron 2,12 g de (4R)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida (Ib) en 237,5 mL (190,08 g) de acetonitrilo y 12,5 ml (9,48 g) de acetona y se añadieron 4,89 g (6 equivalentes) de DBU. La reacción se inició encendiendo la lámpara y se mantuvo inicialmente bajo un flujo constante de nitrógeno. Después de un tiempo de reacción de 6 horas y 40 minutos, el recipiente de recogida se ventiló durante 10 minutos. Después de un tiempo de reacción de 7h15min a 8h y de 9h30min a 13h10min, se cortó el flujo de nitrógeno. Entre y después de estas fases, la reacción se llevó a cabo bajo un flujo constante de nitrógeno. El tiempo total de irradiación fue de 16 horas 10 minutos.

Una medición de muestra de la solución de reacción se midió después de que terminó la reacción: 9% ee, pureza: 90%, contenido: 90%.

Ejemplo 7

Disolvente: acetona

Irradiación de enantiómero faltante (Ib) (4R)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida para preparar rac (4S, 4R)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida (I)

De manera análoga a la descrita en el Ejemplo 4a, el antiómero faltante se irradió y evaluó una vez finalizada la reacción.

Equipos:

Reactor de bucle fotográfico grande, lámpara UV Q1023, 100 % de potencia (U=150 V, I=6,8),
 5 manguito de cuarzo, dedo de inmersión Duran, 2 termostatos a 50 °C, bomba peristáltica Watson–Marlow 620s (con tubería de bomba GORE STA PURE instalada) a 70 rpm, se comprobó y limpió la pared interna del reactor antes de la preparación. El nitrógeno pasó a través del reactor y la plantilla.

Se añadieron 20,50 g del antiómero faltante (4R-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-
 10 1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida (Ib) en 2,0 L (1564,06 g) de acetona y luego se agregaron 48,28 mL (6 equivalentes, 47,75 g) de DBU, se desgasificó en baño ultrasónico por 10 min, luego se transfirió esta mezcla de reacción a un recipiente de almacenamiento (bajo nitrógeno) y se enjuagó con 0,6 L de acetona (591,01 g). Luego se llevó a cabo el equilibrio bajo nitrógeno durante 15 min a un caudal de 120 L/h. La reacción se inició encendiendo la lámpara UV. El
 15 tiempo total de irradiación fue 12 horas.

La siguiente tabla muestra el resultado de la racemización durante 12 horas:

Tiempo (h)	% e.e.	Tiempo (h)	% e.e.
0,00	100	6,50	41,66
1,00	84,10	7,50	40,70
2,00	70,74	9,00	27,62
3,00	60,13	10,00	17,49
4,00	54,16	11,00	11,77
5,50	45,37	12,00	7,07

Ejemplo 8

Preparación de rac (I) (4S,4R)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida a partir de derivado de piridina (II)

Equipos: fotorreactor de bucle, lámpara UV TQ 150 (lámpara nueva), tubo de revestimiento M282, bomba de circulación, termostato (50 °C), espesor de capa de 5 mm. Lámpara comprobada antes del intento. Argón vía regulador de gas al mínimo. Supervisión de la reacción UV/VIS: celda de flujo de 1 mm instalada entre la salida de la bomba y la entrada del reactor. Espectrómetro FLAME de Ocean Optics, fuente de luz de deuterio/halógeno.

Se disolvieron 3,75 g de derivado de piridina (II) en 250 ml de acetona y se desgasificaron en un baño ultrasónico durante 15 minutos. La mezcla de reacción es una solución transparente de color amarillo. Luego se colocó en el reactor en el recipiente de almacenamiento, mantenido bajo argón (caudal 500 ml/min.).

A continuación, la mezcla de reacción se calentó a 50 °C y se equilibró bajo argón durante 30 min. Luego se añadieron 9 ml (9,18 g, 6 equivalentes) de DBU bajo argón (DBU se almacenó bajo nitrógeno). La mezcla de reacción es una solución clara, amarillenta. Luego se inició la irradiación. Después de 5 h 34 min, la lámpara se apagó después de que se indicara una meseta en el UV. Posteriormente, se añadieron 2 equivalentes de DBU (3 mL) mientras continuaba la reacción. El tiempo total de irradiación fue de 6 horas.

Resultado:

Rac-(I) rac-(4S,4R)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida: Pureza: 91,4% (HPLC)

Derivado de piridina (II): 1,5 %

20 Ejemplo 9

Reproducibilidad de los enfoques de irradiación

De manera análoga a la descrita en el ejemplo 4a, se utilizaron varios lotes de diferentes cantidades utilizadas y diferentes disolventes (acetona y acetonitrilo), la concentración es del orden del 1% y se utilizaron 6 equivalentes de DBU en cada caso.

25 Los productos obtenidos después de la precipitación con agua se secaron y luego se recrystalizaron en brandy (o etanol). La cristalización se llevó a cabo de la siguiente manera: a modo de ejemplo:

A 600 ml de brandy se añadieron 30 g de racemato (I), que se obtuvo después de la elaboración (concentración de la solución de reacción, precipitación con agua, aislamiento y secado), y luego se calentó la suspensión a reflujo suave ($T_{int} = 75\text{ °C}$); se formó una solución amarilla a partir de una temperatura interna de aproximadamente 57 °C. Se agitó a esta temperatura durante 30 minutos. A continuación, se

clarificó por filtración a través de una frita P4 revestida de tierra de diatomeas (empapado en 50 ml de brandy) y se lavó con 50 ml.

El brandy se separó por destilación a presión reducida y el volumen se redujo en un factor de aproximadamente 5. Hacia el final de la destilación, comenzó la cristalización y se obtuvo la suspensión de color amarillo pálido fácilmente agitable. Se dejó enfriar a 23 °C. La mezcla se agitó a una temperatura interna de 23 °C durante la noche. A continuación, la temperatura interna se enfrió a 2 °C y se agitó a esta temperatura durante dos horas. Los cristales se aislaron mediante una frita P3 de 45 mm y se lavaron una vez en frío con 45 ml de brandy.

Se secó en una cabina de secado al vacío a 50 °C bajo aire nitrógeno a aproximadamente 100 mbar. La siguiente tabla resume los resultados.

Medio disolvente	Cantidad de preparación (g)	Pureza después de precipitación de agua % (HPLC)	Exceso enantiomérico antes de la recristalización % e.e.	Pureza después de la recristalización a partir de brandy % (HPLC)	Rendimiento % del teórico después de la cristalización a partir de brandy	Exceso enantiomérico antes de la recristalización % e.e.
ACN	60	97,45	1,26	98,54	61,3	0,0
acetona	30	98,2	0,06	99,05	70,0	0,0
acetona	30	98,0	0,04	98,78	67,1	0,0
acetona	37,5	96,2	0,02	97,75	66,1	0,0
acetona	40	96,9	0,06	99,02	61,2	0,0

Ejemplo 10

Preparación de finerenona (Ia) a partir del producto rac reciclado (I) del Ejemplo 4a

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

Ejemplo 10a

Sal tartrato de (+)O,O-dibenzoilo (IVa) Preparación de (4S)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-
5 dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida (Ia)

Se dispusieron 14,3 g del compuesto del título del Ejemplo 4a (I) en 127,1 g de brandy y se añadieron 53,7 g de agua. Luego se añadieron 7,4 g de ácido (+)-O,O-dibenzoil-D-tartárico. La suspensión algo amarillenta se calentó a una temperatura interna de 75 °C en una hora (la temperatura del baño es de 82-85 °C) y se agitó a esta temperatura durante tres horas. El baño de aceite se apagó y se enfrió a una temperatura interna de 22
10 °C en aproximadamente cinco horas, y se continuó agitando a esta temperatura durante la noche (si se apagó el agitador, los cristales sedimentaron bastante rápido). La suspensión se aisló utilizando una frita P4 (50 ml) y se lavó una vez con una mezcla de 15,5 g de brandy y 6,5 g de agua: Rendimiento húmedo: 23,2 g. Se secó durante la noche en un gabinete de secado al vacío a 50 °C y <100 mbar bajo nitrógeno.

Rendimiento: 14,0 g sal tartrato (IVa) de (4S)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-
15 dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida (Ia)

Analítica:

Pureza > 98% (HPLC)

Exceso enantiomérico: 96,42% e.e.

20 Ejemplo 10b

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

Se suspendieron 13,00 g del compuesto del título del Ejemplo 10a en 104,0 g de agua y luego 20,5 g de etanol, tol. desnaturalizado (brandy), el pH era pH=4,0. La temperatura interna fue de 50 °C y la temperatura
25 del baño fue de 60-62 °C en 1 hora. En ~30 minutos, el pH se ajustó a 7,3 con una solución de fosfato de sodio (100 g de Na₃PO₄/1 L de agua). A continuación, la mezcla se agitó a una temperatura interna de 50 °C durante 60 minutos y se ajustó a pH=7,5 con una solución de fosfato de sodio (100 g de Na₃PO₄/1 L de agua). A continuación, la mezcla se agitó a una temperatura interna de 50 °C durante 180 minutos. El baño de aceite se apagó y se dejó enfriar en el interior. La mezcla se agitó a una temperatura interna de 23 °C

durante la noche. Los cristales se aislaron usando una frita P3 de 50 mm y se lavaron una vez con una mezcla de 4,0 g de etanol y 20,4 g de agua y luego dos veces con 21 g de agua cada vez.

Rendimiento húmedo: 7,6 g. Se secó durante la noche en un gabinete de secado al vacío a 50 °C bajo aire nitrógeno,

5 Rendimiento: 6,3 g del compuesto del título.

Analítica:

Pureza > 99,21% (HPLC)

Exceso enantiomérico: 97,21% e.e.

Ejemplo 10c

10 (4S)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida, pura (Ia)

Se añadieron 5,0 g del compuesto del título del Ejemplo 10b a 100 ml (20 veces) de etanol, tolueno desnaturalizado (= brandy). La suspensión se calentó a reflujo suave, la temperatura interna fue de 75 °C y la temperatura del baño ~90–92 °C. A partir de una temperatura interna de aproximadamente 70 °C todo se solucionó. Se agitó a esta temperatura durante una hora. A continuación, el disolvente se eliminó por destilación bajo un ligero vacío (temperatura del baño de 40 °C) y se concentró hasta aproximadamente 5 veces (~25 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se enfrió a una temperatura interna de 1–2 °C y se agitó a esta temperatura durante aproximadamente dos horas. Los cristales se aislaron usando una frita P4 de 30 mm, se lavaron dos veces con 5 ml de etanol frío desnaturalizado con tolueno.

20 Rendimiento en húmedo: 5,2 g

Se secó durante la noche en una cabina de secado al vacío a 80 °C bajo nitrógeno–aire <100 mbar

Rendimiento: 4,4 g del compuesto del título

Analítica:

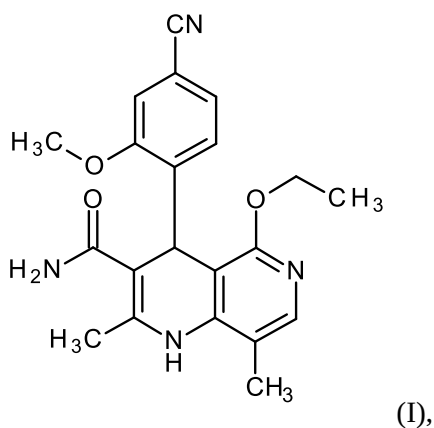
Pureza > 99,62% (HPLC)

25 Exceso enantiomérico: 99,45% e.e.

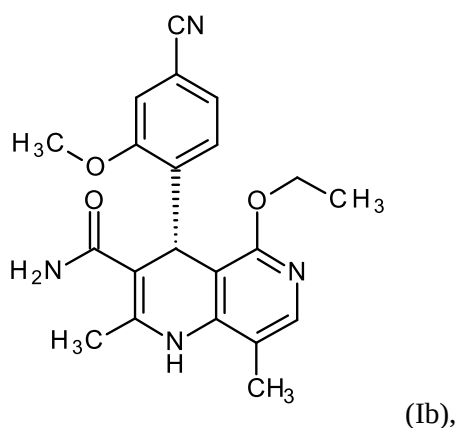
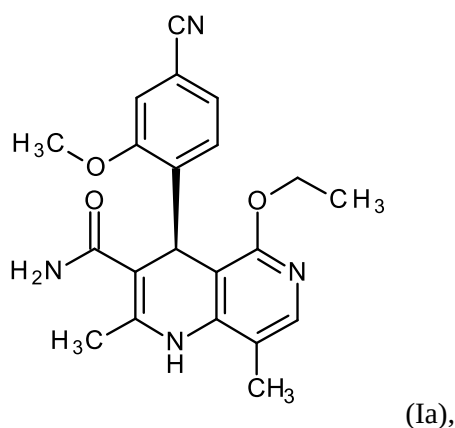
Rendimiento húmedo: 5,2 g

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para preparar (4R,4S)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida racémica de la fórmula (I)



a partir de los enantiómeros de las fórmulas (Ia) y/o (Ib)



que comprende el paso (i):

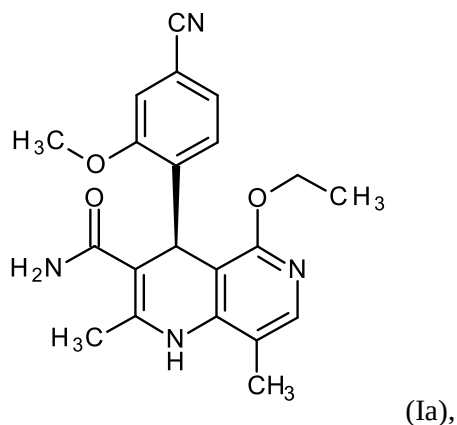
- (i) irradiación de los enantiómeros de las fórmulas (Ia) y/o (Ib) con luz en un disolvente apropiado o mezcla de disolventes en presencia de una base,
- 10 en donde la irradiación en el paso (i) tiene lugar opcionalmente a una temperatura de 0 °C a 100 °C.

2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la irradiación con luz en el paso (i) tiene
- 15 lugar a una temperatura de 30 °C a 70 °C.

3. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en donde el disolvente o la mezcla de disolventes en el paso (i) se selecciona del grupo que consiste en diclorometano, acetona,

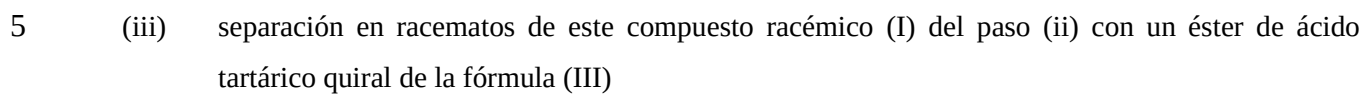
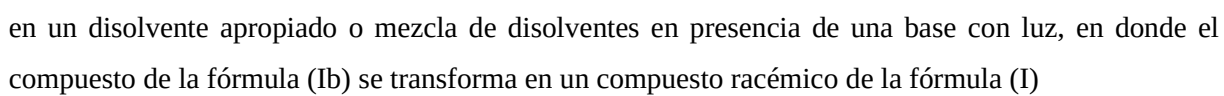
tolueno, tetrahidrofurano, metanol, 4-metil-2-pentanona, metiletilcetona, ciclohexanona, acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido y sus mezclas.

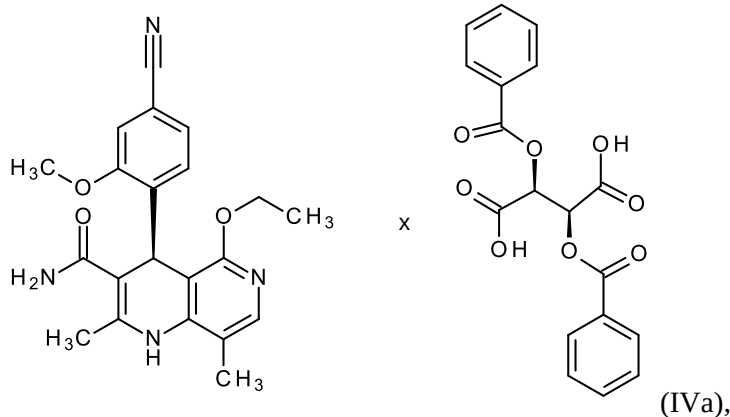
4. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el rango de concentración del enantiómero utilizado en el paso (i) en el disolvente o mezcla de disolventes es del 0,05% al 10% (p/v), en base al volumen del disolvente o mezcla de disolventes.
5. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la base en el paso (i) se selecciona del grupo que consiste en 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, 1,5-diazabicyclo(4.3.0)non-5-eno, trietilamina, diisopropilamina, trimetilamina, tripropilamina, tributilamina, 1,4-diazabicyclo(2.2.2)octano, 4-(dimetilamino)piridina, TBD, 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno, 7-metil-1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno, tetrametilguanidina, N,N,N,N-tetrametil-1,8-naftalindiamina, lutidina, piridina, imidazol, N-metilimidazol, fosfaceno y sus mezclas.
6. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la irradiación en el paso (i) tiene lugar durante un período de 1 hora a 40 horas.
7. 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)



que comprende los pasos (ii), (iii) y (iv):

- (ii) irradiación del compuesto de la fórmula (Ib)





y

- (iv) tratamiento de la sal diastereoisómera (IVa) del paso (iii) con una base, en donde se forma el compuesto de la fórmula (Ia).

5

8. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, en donde la irradiación en el paso (ii) tiene lugar a una temperatura de 0 °C a 100 °C.

10

9. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 u 8, en donde el disolvente o la mezcla de disolventes en el paso (ii) se selecciona del grupo que consiste en diclorometano, acetona, tolueno, tetrahidrofurano, metanol, 4-metil-2-pentanona, metiletilcetona, ciclohexanona, acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido y sus mezclas.

15

10. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en donde el rango de concentración del enantiómero usado en el paso (ii) en el disolvente o mezcla de disolventes es del 0,05% al 10% (m/v) en base al volumen del disolvente o mezcla de disolventes.

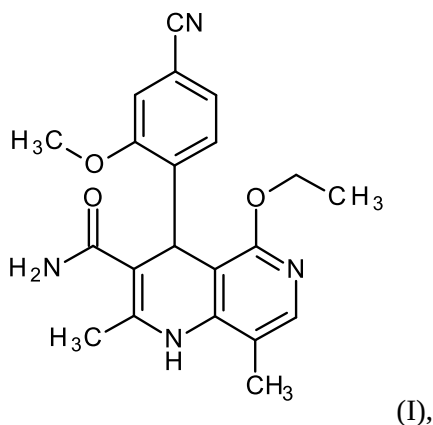
20

11. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, en donde la base en el paso (ii) se selecciona del grupo que consiste en 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, 1,5-diazabicyclo(4.3.0)non-5-eno, trietilamina, diisopropiletilamina, trimetilamina, tripropilamina, tributilamina, 1,4-diazabicyclo(2.2.2)octano, 4-(dimetilamino)piridina, TBD, 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno, 7-metil-1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno, tetrametilguanidina, N,N,N,N-tetrametil-1,8-naftalin-diamina, lutidina, piridina, imidazol, N-metilimidazol, fosfaceno y sus mezclas.

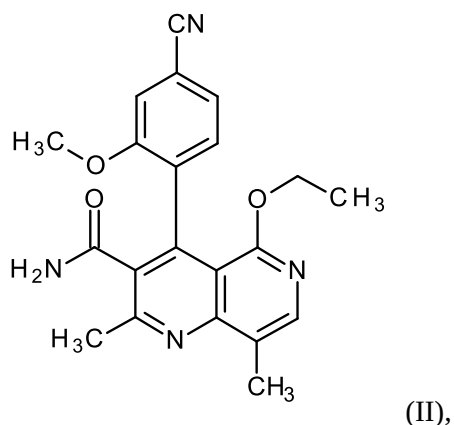
25

12. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11, en donde la irradiación en el paso (ii) tiene lugar durante un período de 1 hora a 40 horas.

13. Procedimiento para preparar (4R,4S)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida racémica de la fórmula (I)



- 5 a partir de la piridina de la fórmula (II)



que comprende el paso (vi):

(vi) irradiación del compuesto de la fórmula (II) con luz en un disolvente apropiado, o mezcla de disolventes, en presencia de una base, en donde se forma el compuesto según la fórmula (I).

10

14. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 13, en donde la irradiación en el paso (vi) se lleva a cabo a una temperatura de 0 °C a 100 °C y/o en donde la irradiación en el paso (vi) se lleva a cabo por un período de 1 hora a 40 horas.

15

15. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13 o 14, en donde el disolvente o mezcla de disolventes en el paso (vi) se selecciona del grupo que consiste en diclorometano, acetona, tolueno, tetrahidrofurano, metanol, 4-metil-2-pentanona, metiletilcetona, ciclohexanona, acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido y sus mezclas y/o en donde la base en el paso (iv) se selecciona del

grupo que consiste en 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, 1,5-diazabicyclo(4.3.0)non-5-eno, trietilamina, diisopropiletilamina, trimetilamina, tripropilamina, tributilamina, 1,4-diazabicyclo(2.2.2)octano, 4-(dimetilamino)piridina, TBD, 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno, 7-metil-1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno, tetrametilguanidina, N,N,N,N-tetrametil-1,8-naftalindiamina, lutidina, piridina, imidazol, N-metilimidazol, fosfaceno y sus mezclas.

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

RESUMEN

La invención se refiere a un procedimiento para preparar (4R,4S)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida racémica de la fórmula (I) a partir de los enantiómeros (Ia) o (Ib); 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); a un procedimiento para preparar (4R,4S)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida racémica de la fórmula (I) a partir de la piridina de la fórmula (II). Los objetos de la invención tiene en común la irradiación del compuesto de las fórmulas (Ia), (Ib) y/o (II) con luz en un disolvente apropiado, o mezcla de disolventes, en presencia de una base. Los compuestos de las fórmulas (Ia), (Ib) y/o (II) son productos intermedios, subproductos o compuestos meta en la síntesis de la finerenona (compuesto según la fórmula (Ia)).