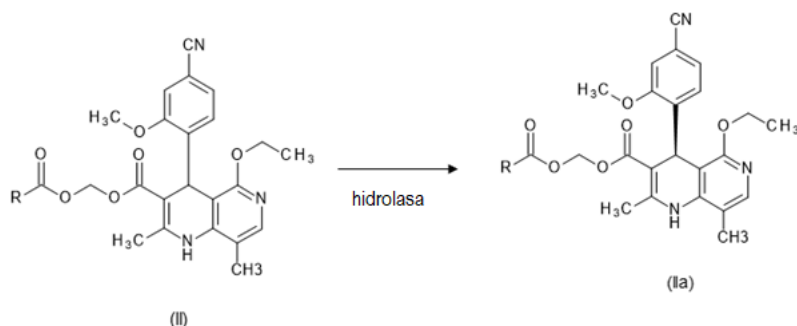


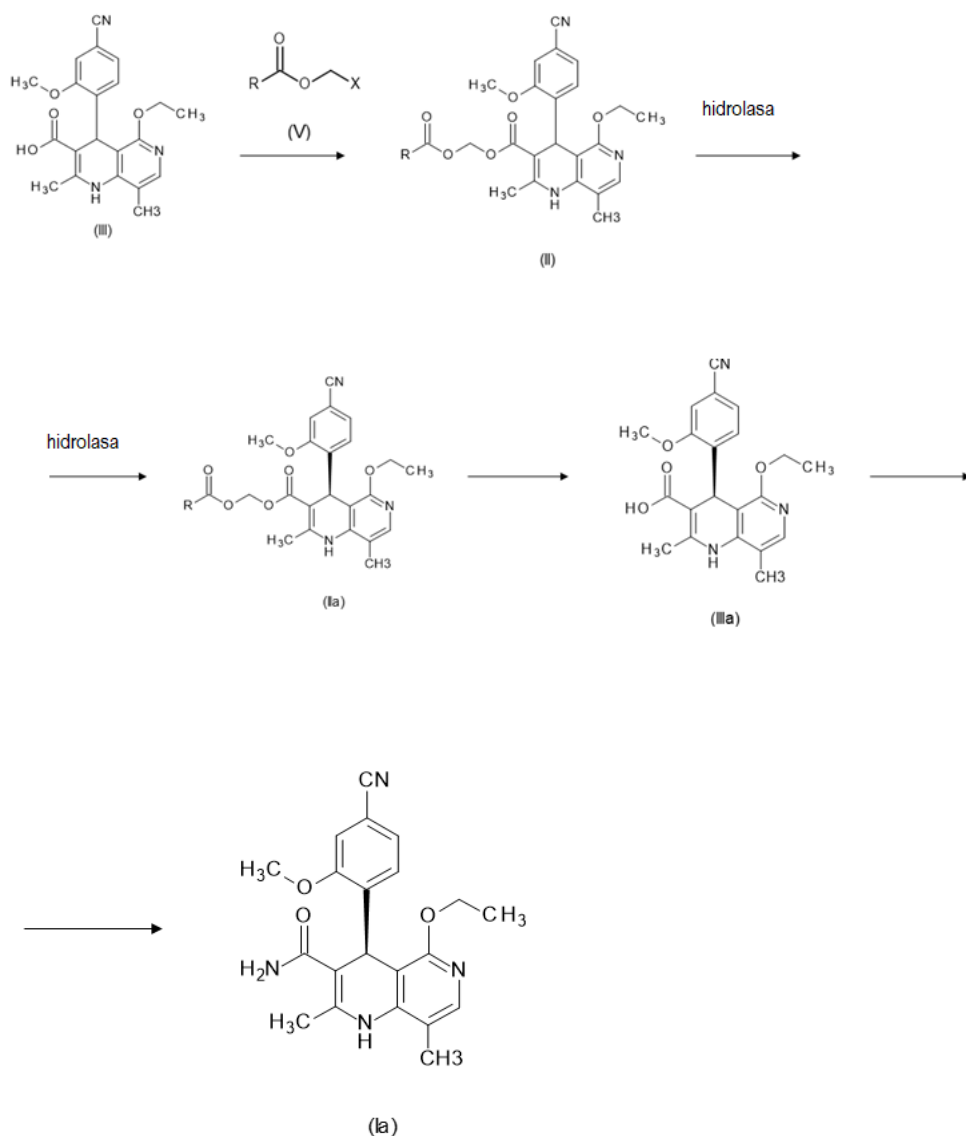
Procedimiento para preparar ésteres aciloximetílicos del ácido (4S)–(4–ciano–2–metoxifenil)–5–etoxi–2,8–dimetil–1,4–dihidro–1,6–naftiridin–3–carboxílico

La presente invención se refiere un procedimiento para preparar ésteres aciloximetílicos del ácido (4S)–(4–ciano–2–metoxifenil)–5–etoxi–2,8–dimetil–1,4–dihidro–1,6–naftiridin–3–carboxílico de la fórmula (IIa), por
5 separación de racematos del compuesto según la fórmula (II) usando una hidrolasa:

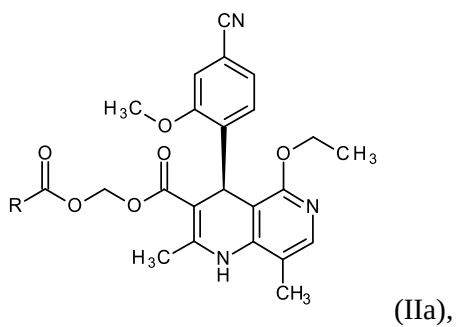


La invención también se refiere a un procedimiento para preparar (4S)–4–(4–ciano–2–metoxifenil)–5–etoxi–2,8–dimetil–1,4–dihidro–1,6–naftiridin–3–carboxamida de la fórmula (Ia), en donde el procedimiento comprende la separación de racematos del compuesto de la fórmula (II) usando una hidrolasa.

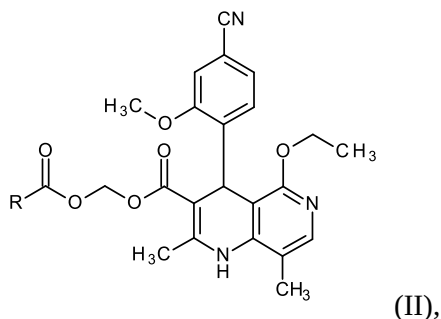
- 10 La invención también se refiere a un procedimiento para preparar (4S)–4–(4–ciano–2–metoxifenil)–5–etoxi–2,8–dimetil–1,4–dihidro–1,6–naftiridin–3–carboxamida de la fórmula (Ia), en donde se hace reaccionar el ácido racémico de la fórmula (III) con ésteres de halógeno de la fórmula general (V) en ésteres aciloximetílicos racémicos de ácido (4S)–(4–ciano–2–metoxifenil)–5–etoxi–2,8–dimetil–1,4–dihidro–1,6–naftiridin–3–carboxílico de la fórmula (II), y se convierte por separación de racematos usando una hidrolasa en los ésteres
15 aciloximetílicos enantioméricos de ácido (4S)–(4–ciano–2–metoxifenil)–5–etoxi–2,8–dimetil–1,4–dihidro–1,6–naftiridin–3–carboxílico de la fórmula (IIa), y se saponifica en el compuesto de la fórmula (IIIa) y este compuesto de la fórmula (IIIa) luego se hace reaccionar para obtener el compuesto según la fórmula (Ia):



En especial, la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar ésteres aciloximetílicos del ácido
 5 (4S)-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico de la fórmula
 (IIa)

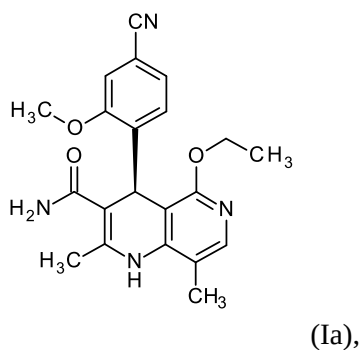


en donde R representa una cadena C1-C25 lineal o ramificada, que opcionalmente está sustituida con un resto aromático, por separación de racematos del compuesto según la fórmula (II)

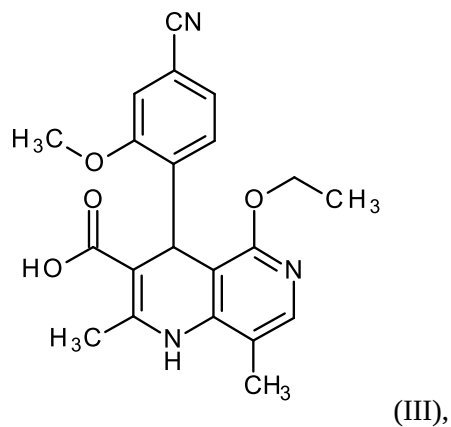


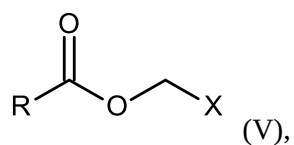
en donde R representa una cadena C1-C25 lineal o ramificada, usando una hidrolasa.

- 5 La invención se refiere en especial 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)



en donde se hace reaccionar el ácido racémico de la fórmula (III)



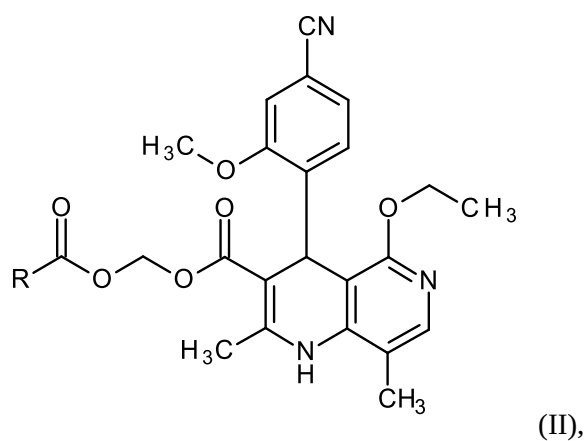


en donde

R representa una cadena C1-C25 lineal o ramificada, que opcionalmente está sustituida con un resto aromático,

5 X representa cloro o bromo,

en ésteres aciloximetílicos racémicos de ácido (4S)-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico de la fórmula (II)

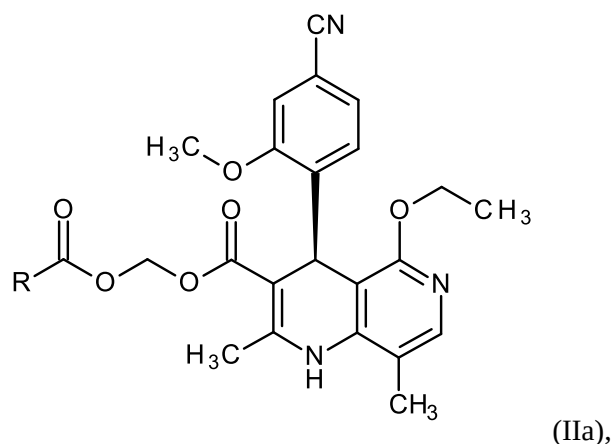


10 en donde R representa una cadena C1-C25 lineal o ramificada, que opcionalmente está sustituida con un resto aromático,

y se convierte por separación de racematos usando

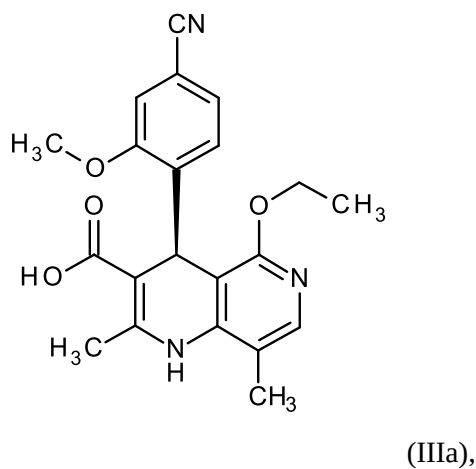
una hidrolasa

en los ésteres aciloximetílicos enantioméricos de ácido (4S)-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico de la fórmula (IIa)



en donde R representa una cadena C1-C25 lineal o ramificada, que opcionalmente está sustituida con un resto aromático,

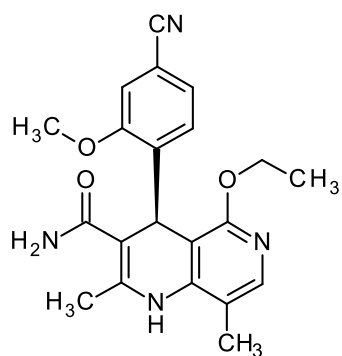
y se saponifica en una mezcla de THF/agua (2:1) con soda cáustica en el compuesto de la fórmula (IIIa)



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

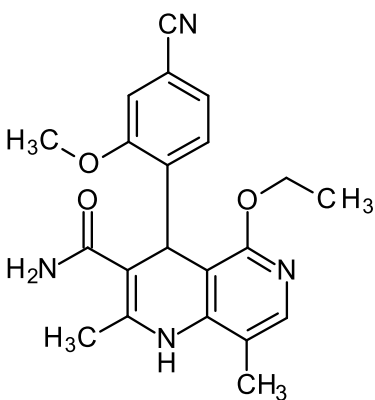
Además, la invención se refiere al uso de una hidrolasa en un procedimiento para preparar un compuesto según la fórmula (IIa).

La invención también se refiere al uso de una hidrolasa en un procedimiento para preparar un compuesto según la fórmula (Ia). La expresión “finerenona” se refiere al compuesto (4S)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida o al compuesto según la fórmula (Ia)



(Ia).

En el caso del compuesto de la fórmula (I)

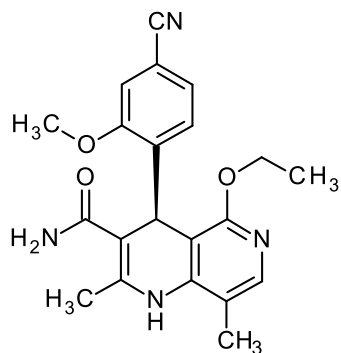


(I)

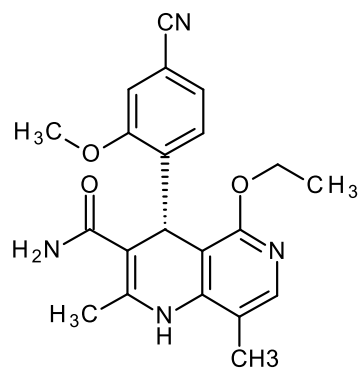
se trata del racemato de finerenona.

5

En el caso de la expresión “antípodas de finerenona” o “antípodas del compuesto según la fórmula (I)”, se trata de los compuestos según la fórmula (Ia) y (Ib)



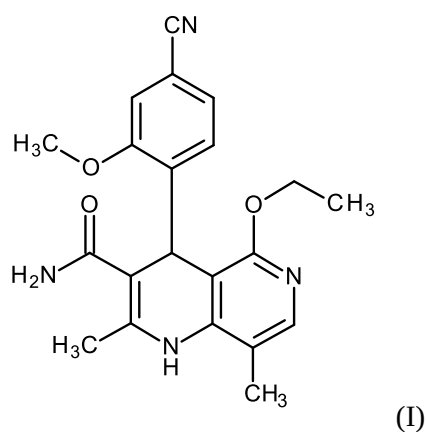
(Ia)



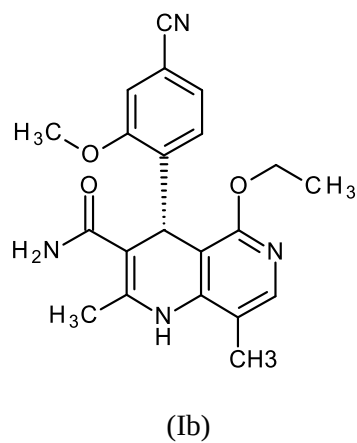
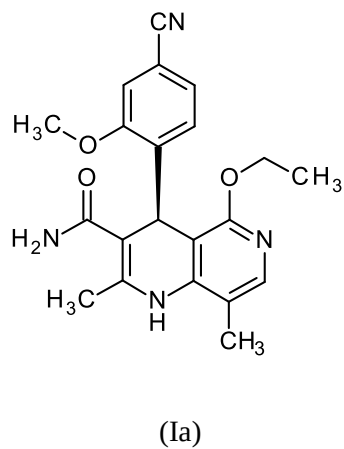
(Ib).

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

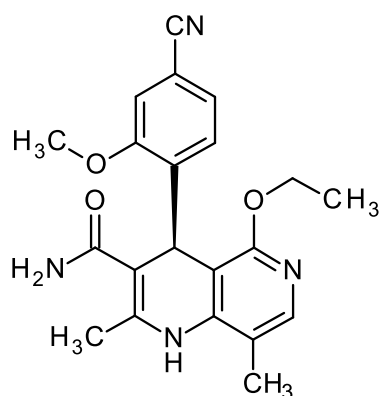
El compuesto de la fórmula (Ia) y su proceso de preparación se describen en los documentos WO 2008/104306 A1 y ChemMedChem **2012**, 7, 1385, así como en el documento WO 2016/016287 A1. A fin de acceder al compuesto de la fórmula (Ia), se debe separar la mezcla racémica de las amidas (I)



en las antípodas (Ia) y (Ib)



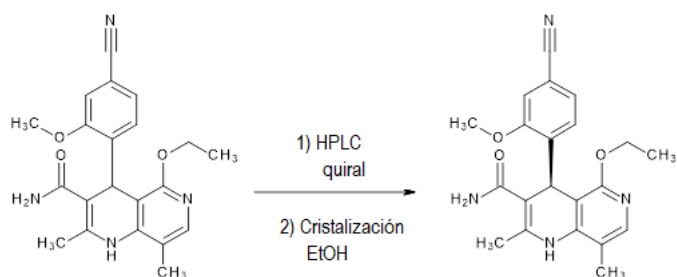
ya que solo es activa la antípoda de la fórmula (Ia)



(Ia),

En la síntesis de investigación publicada (documento WO 2008/104306 A1), se utilizó una fase quiral especialmente sintetizada (producción interna), que contenía N-(d ciclopropilmetil)-N2-metacriloil-D-leucinamida como selector quiral. Se ha encontrado que la separación también se puede llevar a cabo en una fase comercialmente accesible. Esta es la fase Chiralpak AS–V, 20 μ m. Como fase móvil se utilizó una mezcla de metanol/acetonitrilo 60:40. La cromatografía se puede llevar a cabo en una columna de cromatografía disponible comercialmente, pero se utilizan técnicas conocidas por los expertos en la técnica como SMB (simulated moving bed; G. Paredes, M. Mazotti, Journal of Chromatography A, 1142 (2007): 56– 68) o Varicol (Computers and Chemical Engineering 27 (2003) 1883–1901).

10



(I) racémico

(Ia)

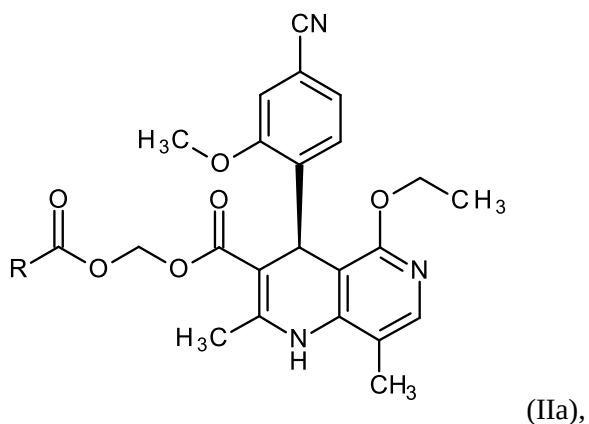
Aunque la separación SMB proporciona un muy buen rendimiento y pureza óptica, los costos de adquisición y operación de un sistema de este tipo en condiciones de GMP son un gran desafío y están asociados con altos costos. La fase quiral utilizada en cada caso también es muy cara y tiene una vida útil limitada y tiene que ser reemplazada una y otra vez durante la producción en curso. Por motivos de producción, esto no es óptimo a menos que se disponga de un segundo sistema para garantizar un funcionamiento continuo, lo que conlleva

15

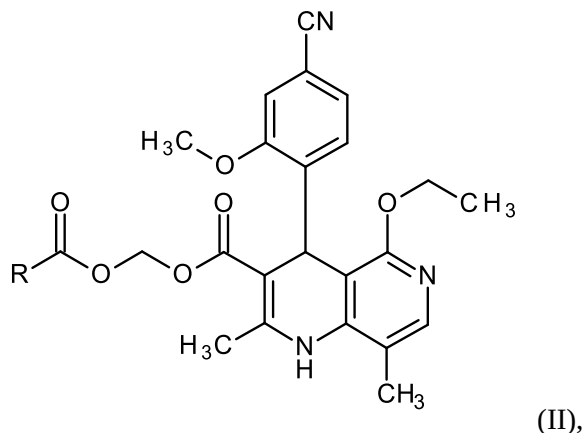
costos adicionales. Además, especialmente para los productos que se fabrican en toneladas, la recuperación del solvente es el paso que determina el tiempo y requiere la compra de enormes evaporadores de película descendente y está asociado con el consumo de enormes cantidades de energía.

Por lo tanto, la tarea consistía en proporcionar un acceso sintético alternativo a las finerenonas (Ia) enantioméricamente puras, que es significativamente más económico y puede llevarse a cabo con equipos de planta piloto convencionales (tanques agitados/aparatos de aislamiento). Dichos sistemas son tradicionalmente parte del equipo estándar de las plantas de producción farmacéutica y no requieren inversiones adicionales. La cualificación y validación de los procesos por lotes también es mucho más sencilla que con los métodos cromatográficos, lo que supone una ventaja adicional.

10 La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar ésteres aciloximetílicos del ácido (4S)-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico de la fórmula (IIa)



en donde R representa una cadena C1–C25 lineal o ramificada, por separación de racematos de (II)



15 en donde R representa una cadena C1–C25 lineal o ramificada, usando una hidrolasa.

Con la expresión “cadena C1–C25” se entiende una “cadena de alquilo C₁–C₂₅”. La expresión “alquilo C₁–C₂₅” significa un grupo hidrocarbonado monovalente saturado lineal o ramificado con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o 25 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo útiles según la invención son grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *ter*-butilo, pentilo, isopentilo, 2-metilbutilo, 1-metilbutilo, 1-etilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, neopentilo, 1,1-dimetilpropilo, hexilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo o 1,3-dimetilbutilo o uno de sus isómeros.

La cadena C1–C25 puede ser lineal o ramificada.

10

La cadena C1–C25 puede estar sustituida con un radical aromático.

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

15 El término "no sustituido" significa que no se ha reemplazado ningún átomo de hidrógeno.

El término "radical aromático" incluye "arilo" y "heteroarilo".

Por "arilo" se entiende preferentemente un anillo hidrocarbonado mono- o bi- o tricíclico monovalente, aromático o parcialmente aromático con 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 átomos de carbono (un grupo "arilo C₆–C₁₄"), en especial un anillo con 6 átomos de carbono (un grupo "arilo C₆"), por ejemplo, un grupo fenilo; o un anillo con 9 átomos de carbono (un grupo "arilo C₉"), por ejemplo, un grupo indanilo o indenilo o un anillo con 10 átomos de carbono (un grupo "arilo C₁₀"), por ejemplo, un grupo tetralinilo, dihidronaftilo o naftilo o un grupo bifenilo (un grupo "arilo C₁₂") o un anillo con 13 átomos de carbono (un grupo "arilo C₁₃"), por ejemplo, un grupo fluorenilo o un anillo con 14 átomos de carbono (un grupo "arilo C₁₄"), por ejemplo, un grupo antracenilo. Preferentemente el grupo arilo es un grupo fenilo.

25 Por "heteroarilo" se entiende preferiblemente un sistema de anillo aromático monovalente, monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 átomos en el anillo (grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros), en particular con 5 o 6 o 9 o 10 átomos, y el al menos un heteroátomo, que puede ser idéntico o diferente, en donde el heteroátomo como oxígeno, nitrógeno o azufre y adicionalmente en cada caso puede ser benzocondensado. En particular, el heteroarilo se selecciona de tienilo, furanilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tia-4H-pirazolilo, etc. y sus

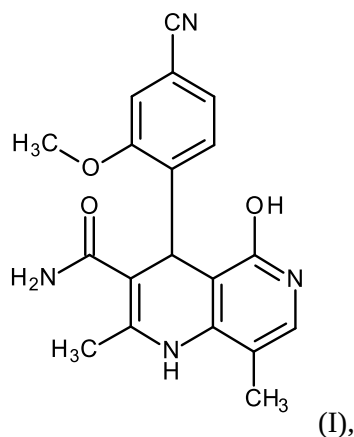
30

benzoderivados, como, por ejemplo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, indazolilo, indolilo, isoindolilo, etc.; o piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, etc. y sus benzoderivados, tales como, por ejemplo, quinolinilo, quinazolinilo, isoquinolinilo, etc.; o azocinilo, indolizínilo, purínilo, etc. y sus benzoderivados; o cinnolinilo, pftalazinilo, 5 quinazolinilo, quinoxalinilo, naftpiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, xantenilo u oxepinilo, etc .

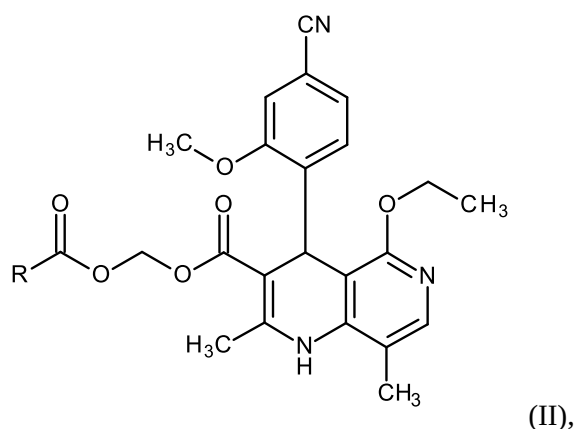
“Hidrolasas” son enzimas que escinden hidrolíticamente ésteres, éteres, péptidos, glucósidos, anhídridos de ácido o enlaces C–C en una reacción reversible. El término se utiliza en el sentido habitual para el experto en la técnica. A continuación se enumeran ejemplos de hidrolasas. El término “hidrolasa” incluye “lipasas”, “esterasas”, “amidases” y “proteasas”.

“Lipasas”, “esterasas”, “amidases” y “proteasas” son un subgrupo perteneciente a las hidrolasas. El término se utiliza en el sentido habitual para el experto en la técnica. A continuación se enumeran ejemplos de lipasas.

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



en las antípodas de la fórmula (Ia) y (Ib), se lleva a cabo una ventajosa separación de racematos enzimática en una etapa previa de síntesis, el componente racémico (II),

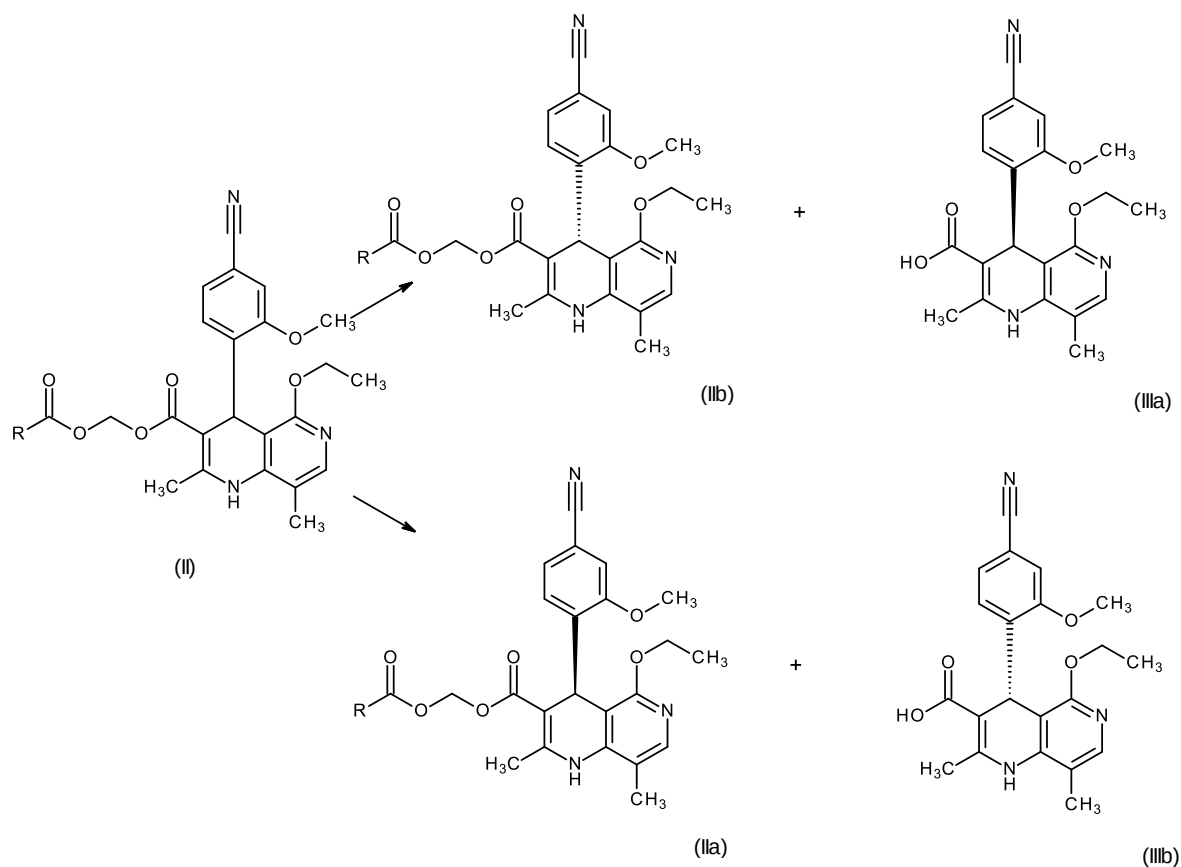


La reacción de ésteres de dihidropiridina racémica con hidrolasas, preferiblemente lipasas, para la escisión de racematos se describe en la literatura. Los ejemplos incluyen: Torres et al., *Org. Biomol. Chem.*, 2017, 15, 5171–5181; Xin et al., CN 2016–106279000; Verdecia et al., US 2014/0275042; Torres et al., *Tetrahedron* 71 (2015) 3976–3984; Sobolev et al., *Biocatalysis and Biotransformations*, 2004, 231–252 (Review); Schnell et al. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2000, 4382–4389;

Además, se describió la separación de otros sustratos: *Tetrahedron Letters*, Volume 29, Issue 36, 1988, Pages 4623–4624; *Biotechnology Letters*, September 1994, Volume 16, Issue 9, pp 919–922.

Se han realizado numerosos intentos usando métodos enzimáticos para sintetizar derivados quirales adecuados que pueden usarse para la síntesis de finerenona (Ia). Los derivados aquí descritos se caracterizan por una solubilidad extremadamente pobre en agua (<<100 mg/L) o en disolventes orgánicos miscibles en agua, por lo que fue muy sorprendente para el experto en la técnica que se pudieran encontrar condiciones que permitieran preparar éster aciloximetílico del ácido (4S)–(4-ciano–2-metoxifenil)–5-etoxi–2,8-dimetil–1,4-dihidro–1,6-naftiridin–3-carboxílico (IIa) con buen rendimiento y mayor pureza enantiomérica.

En el caso de la saponificación enzimática, se deben distinguir dos casos. Por un lado, que el enantiómero objetivo con la configuración 4S (IIa) se saponifica y se convierte en el ácido (IIIa), que luego se separa o por otro lado el enantiómero con la configuración 4R (IIb) se saponifica y el éster configurado en 4S (IIa) permanece en la solución y luego se convierte en el ácido (IIIa) después de la separación.



Ambos productos, éster y ácido, se pueden separar muy fácilmente mediante extracción.

La reacción se puede llevar a cabo usando las siguientes enzimas disponibles comercialmente:

- Lipasa AK de *Pseudomonas fluorescens* [Número CAS 9001-62-1; preferentemente UniProtKB entrada – Q7WZT7 (Sigma-Aldrich, Amano Enzyme)]
- lipasa de tipo VII de *Candida rugosa* (Sigma-Aldrich, L1754)
- lipasa de *Candida rugosa* (Sigma-Aldrich 62316)
- Amano lipasa M, de *Mucor javanicus* (Sigma-Aldrich 534803)
- Amano lipasa PS, de *Burkholderia cepacia* (Sigma-Aldrich 534641)
- Amano lipasa PS-IM (Sigma-Aldrich 709603)
- lipasa de *Aspergillus niger* (Sigma-Aldrich 62301)
- lipasa de *Thermomyces lanuginosus* (Sigma-Aldrich L0777)

- lipasa de *Rhizomucor miehei* (Sigma–Aldrich L4277)
- lipasa de *Candida antarctica* B (Lipozyme, Novozymes)
- lipasa de *Candida antarctica* A (Novacor AD L, Novozymes)
- lipasa de *Aspergillus oryzae* (Resinase HT, Novozymes)
- 5 • lipasa de *Humicola insolens* (Novozym 51032, Novozymes)
- lipasa de *Candida antarctica* B, inmovilizada (Novozym 435, Novozymes)
- lipasa de *Thermomyces lanuginosus*, inmovilizada (Lipozyme TL IM, Novozymes)
- lipasa de *Rhizomucor miehei*, inmovilizada (Novozym 40086, Novozymes)
- lipasa de *Candida antarctica* en resina acrílica (Sigma–Aldrich L4777)
- 10 • lipasa de hígado de cerdo (Sigma–Aldrich E3019)

La reacción se lleva a cabo en un sistema de una o dos fases con un tampón acuoso como, por ejemplo, fosfato de sodio, fosfato de potasio, preferentemente fosfato de potasio y un disolvente orgánico miscible con agua o no miscible con agua tales como, por ejemplo, etanol, metanol, n–butanol, iso–propanol, acetona, THF, DMF, DMSO, éter ter–butilmetílico, éter ciclopentilmetílico, 1,4–dioxano, 2–metil–THF, tolueno o sus mezclas. La

15 reacción se lleva a cabo a un valor pH de pH 7,0 a pH 10, preferentemente entre pH 7–8, con preferencia especial, de pH 7. El valor pH se puede mantener constante por capacidad suficiente del tampón o también por goteo lento de una base inorgánica como, por ejemplo, KOH o NaOH, ambas como solución acuosa. En algunos casos, se mostró ventajoso añadir aditivos tales como, por ejemplo, azúcar, glicerina, sales de Mg, sales de Ca.

La reacción se lleva a cabo a temperaturas de 22 – 45 °C, preferentemente 25 – 38 °C, se agita durante 10 horas

20 a 10 días (en función de la enzima usada).

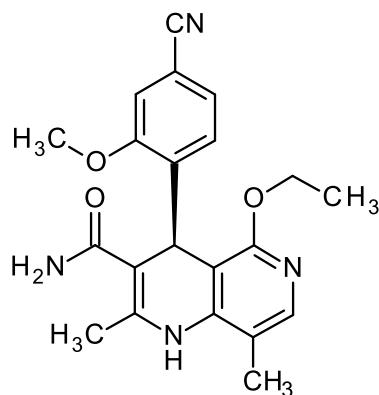
Las combinaciones de disolventes enumeradas a continuación han demostrado ser especialmente eficaces:

- 2–metil–THF / tampón de fosfato de potasio pH 7
- 10% de DMSO/90% 50 mM de tampón de fosfato de potasio pH 7
- 20% de éter ter–butilmetílico/80% 50 mM tampón de fosfato de potasio pH 7

- éter ter-butilmetílico saturado con agua / diversos tampones pH 7 – pH 7,5
- 50% de éter ciclopentilmetílico/50% 50 mM de tampón de fosfato de potasio pH 7
- 1:1 p/p de Triton X-100, 1,5% de DMF/98,5% 50 mM de tampón de fosfato de potasio pH 7 – pH 8
- 1,4-Dioxano saturado con agua / diversos tampones pH 7 – pH 7,5

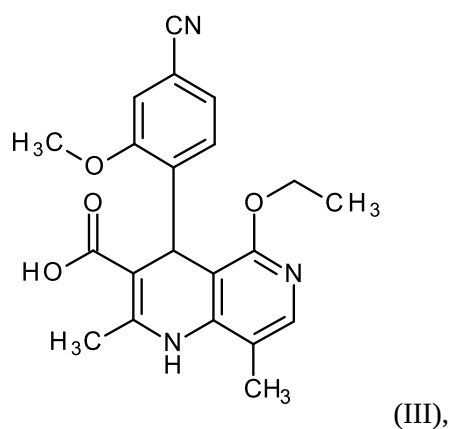
5 Para elaborar la solución de reacción, se puede detener la reacción agregando solución saturada de cloruro de sodio (u otra solución salina, como CaCl₂) y luego se puede extraer el producto mediante extracción con un solvente adecuado. El producto se puede purificar más por cromatografía. En muchos casos, el producto bruto también se puede recrystalizar directamente. En general, ha resultado ventajoso recrystalizar los productos (que suelen mostrar valores de % de ee > 70 %) de nuevo para obtener valores de % de ee > 99 %. Las mezclas de
10 ter.-butilmetílico con alcoholes como por ejemplo etanol, metanol, isopropanol o acetato de etilo o acetato de isopropilo han demostrado ser disolventes adecuados para la recrystalización final.

La 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)

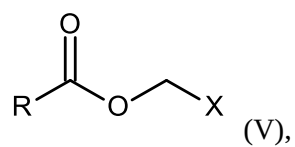


(Ia),

15 en donde se hace reaccionar el ácido racémico de la fórmula (III)



con ésteres de halógeno de la fórmula general (V)

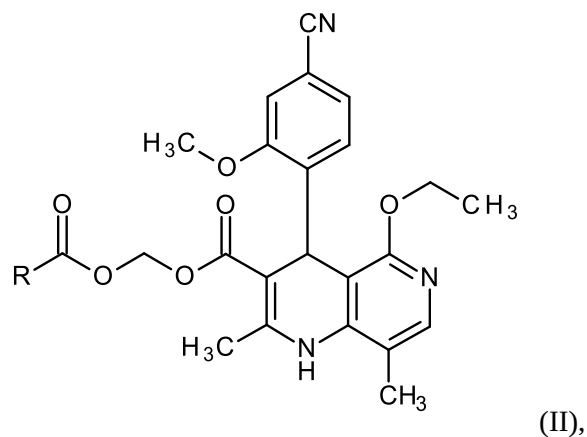


en donde

5 R representa una cadena C1-C25 lineal o ramificada, que opcionalmente está sustituida con un resto aromático,

X representa cloro o bromo,

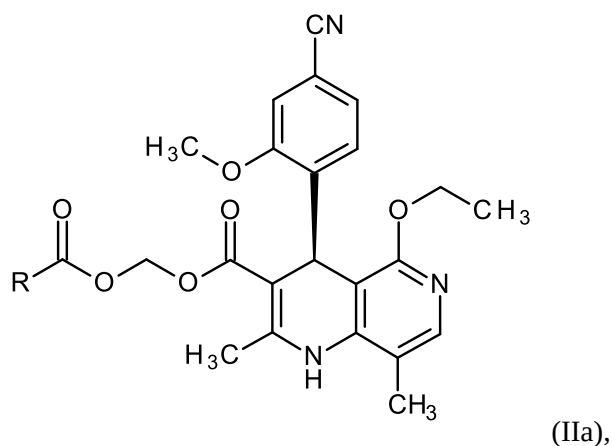
en ésteres aciloximetílicos racémicos de ácido (4S)-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico de la fórmula (II)



en donde R representa una cadena C1-C25 lineal o ramificada, que opcionalmente está sustituida con un resto aromático,

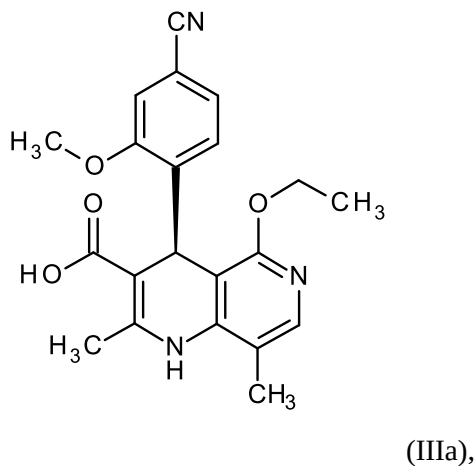
y se convierte por separación de racematos usando una hidrolasa

en los ésteres aciloximetílicos enantioméricos de ácido (4S)-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico de la fórmula (IIa)



en donde R representa una cadena C1-C25 lineal o ramificada, que opcionalmente está sustituida con un resto aromático,

y se saponifica en una mezcla de THF/agua (2:1) con soda cáustica en el compuesto de la fórmula (IIIa)

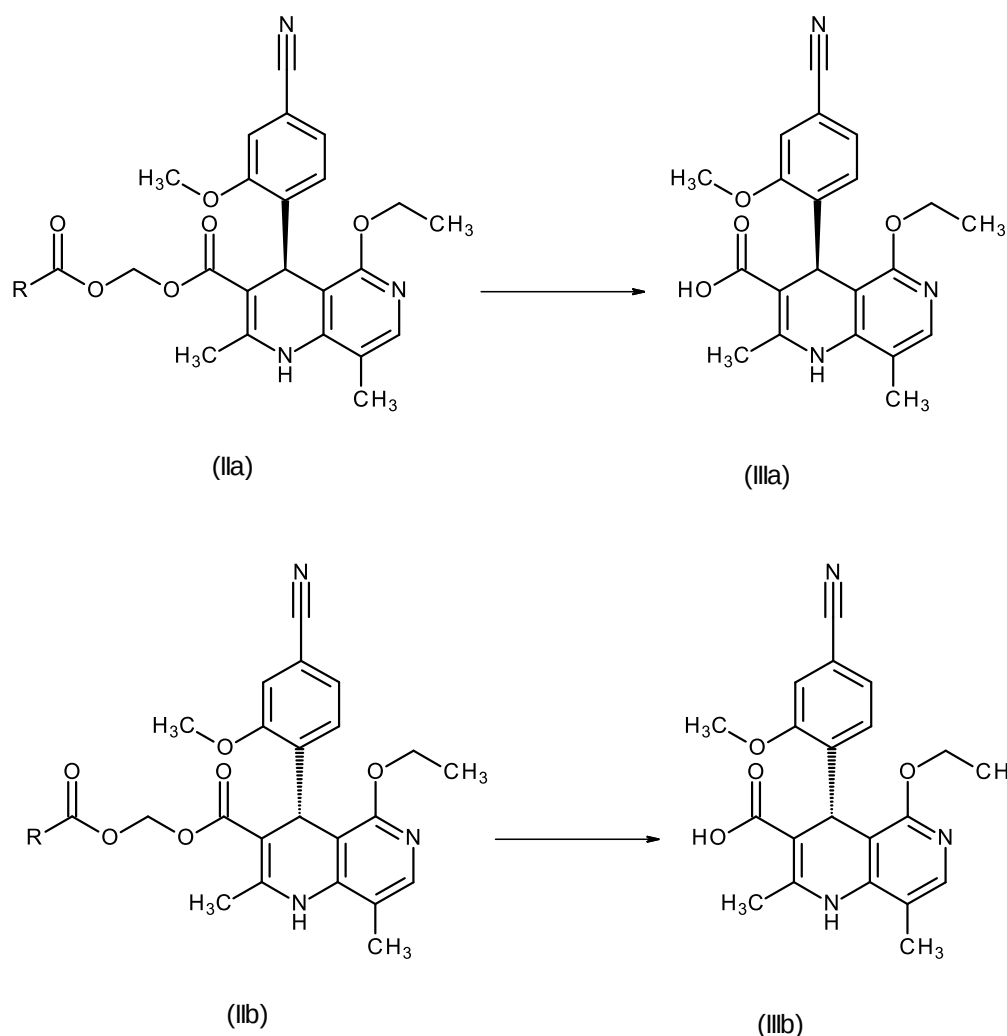


y este compuesto de la fórmula (IIIa) luego se hace reaccionar en THF como disolvente primero con 1,1-carbodiimidazol y cantidades catalíticas de 4-(dimetilamino)piridina, después de la adición de

hexametildisilazano durante 16–24 horas se calienta a reflujo y luego se mezcla con una mezcla de THF/agua.

La conversión adicional del éster aciloximetílico quiral (IIa) en finerenona (Ia) se describe a continuación.

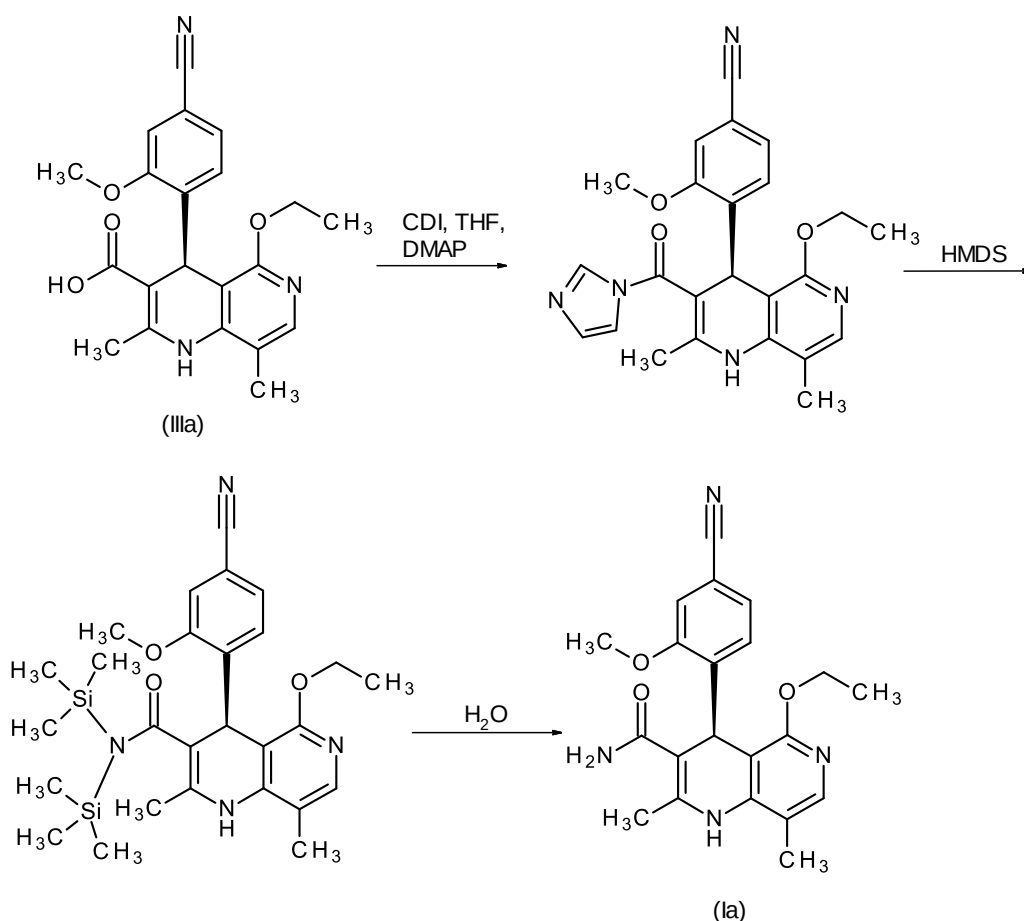
A partir de ésteres aciloximetílicos quirales (IIa o IIb) se obtiene el ácido (IIIa o IIIb) por saponificación alcalina y posterior elaboración ácida:



La saponificación puede llevarse a cabo de manera en sí conocida por métodos conocidos por el experto en la técnica en disolventes orgánicos o disolventes miscibles en agua utilizando una base inorgánica. Se ha encontrado que la reacción se puede llevar a cabo muy fácilmente en mezclas de THF/agua de manera relativamente concentrada. Para ello, se utiliza preferentemente una mezcla de THF/agua 2:1 (9 veces), la solución de hidróxido de sodio se dosifica a 0–5 °C y luego se agita a 0–5 °C durante 1–2 horas. También se puede usar hidróxido de potasio, pero se usa preferiblemente hidróxido de sodio o hidróxido de potasio. Para el

procesamiento, el acetato de etilo se extrae con MTBE (éter ter-butilmetílico) o incluso solo con tolueno o, para el aislamiento, se ajusta a pH 7 con un ácido mineral, como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico, pero preferentemente ácido clorhídrico. A continuación, se puede añadir una solución saturada de sal de amonio del ácido correspondiente, pero preferentemente una solución de cloruro de amonio, después de lo cual el producto cristaliza cuantitativamente. Después del aislamiento, se lava con agua y con acetato de etilo o acetonitrilo o acetona, pero preferentemente con acetonitrilo y se seca al vacío a 40–50 °C. El rendimiento es casi cuantitativo (99%).

La reacción posterior del ácido (IIIa o IIIb) a la amida (Ia o Ib) se describe a continuación: Se encontró que cuando el ácido (IIIa o IIIb) se convirtió en THF, la amida (Ia o Ib) forma directamente la solución cristaliza y se puede obtener un alto rendimiento y pureza. Para ello, el ácido carboxílico (IIIa o IIIb) con 1,1 a 1,6 equivalentes, preferentemente 1,3 – 1,4 equivalentes de 1,1'-carbodiimidazol bajo catálisis DMAP (5 – 15% en moles, preferentemente 10% en moles / en algunos casos se ha demostrado que la reacción también se puede llevar a cabo sin agregar DMAP) en THF para formar la imidazolidina, esto se lleva a cabo a temperaturas entre 20 ° – 50 ° C. Se ha demostrado que el procedimiento preferido es comenzar primero a 20 ° C, luego 1 a 2 horas de agitación a esta temperatura y luego de 2 a 3 horas a 50 °C. Una vez completada la activación, se añaden de 3 a 8 equivalentes, preferentemente 4,5 equivalentes, de hexametildisilazano y se someten a reflujo durante 16 a 24 horas, pero preferentemente 16. El compuesto de disililamida resultante se puede aislar si es necesario, pero se ha demostrado que es más ventajoso continuar en una reacción de un solo recipiente. Una vez finalizada la reacción, se enfría por lo tanto a 0 – 3 °C y se dosifica una mezcla de agua o mezclada con THF; ha demostrado ser ventajoso utilizar una cantidad de agua de 0,5 a 0,7 veces (referido al material de partida), siendo especialmente ventajosa una cantidad de 0,52 veces de agua. El agua se puede añadir directamente, o en una mezcla con aproximadamente el doble del volumen de THF. Una vez completada la extinción, la mezcla se somete a reflujo durante un total de 1–3 horas, preferiblemente 1 hora. La mezcla se enfría a 0 °C y luego se agita a esta temperatura durante 1–5 horas, preferiblemente 3 horas, y luego el producto se aísla por filtración o centrifugación. Se lava con agua THF y después se seca al vacío a temperatura elevada (30 °C a 100 °C, preferiblemente de 40 °C a 70 °C). Los rendimientos son muy altos, normalmente >93% del teórico. La pureza suele ser > 99 % (HPLC, método del 100 %). El compuesto (Ia) también se puede obtener directamente por reacción con gas amoníaco en autoclave (aprox. 25 a 30 bar). Para ello, la preactivación descrita anteriormente se lleva a cabo mediante y luego se calienta a presión con gas amoníaco. Una vez finalizada la reacción, el producto se enfría y se filtra. Los rendimientos y purezas logrados de esta manera son comparables.



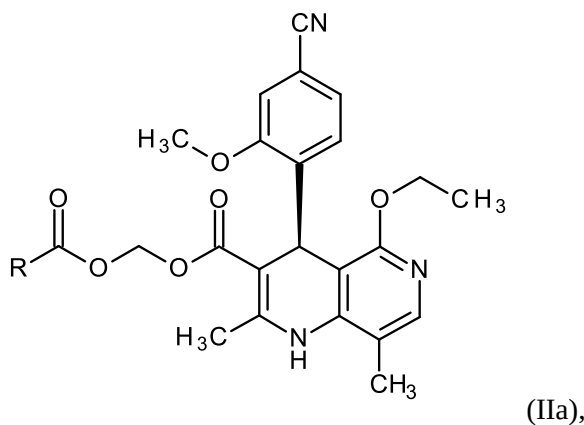
Proceso de cristalización final (ajuste de la modificación final Mod A): Por razones técnicas de GMP, (Ia) primero se disuelve en etanol, se somete a filtración de partículas y luego se destila el solvente ya sea a presión reducida o a temperatura normal, preferiblemente con etanol desnaturalizado con tolueno utilizado. Se concentra a un volumen de aproximadamente 3 a 5 veces, durante lo cual el producto cristaliza. Se enfría a 0 °C y luego se aíslan los cristales y se secan al vacío a 40 – 50 °C. Los rendimientos suelen ser > 90% del teórico. La pureza química alcanzada es > 99,8 % y el contenido ~ 100 % corresponde a los criterios para productos comerciales según la directriz ICH. El disolvente residual, en este caso etanol, es < 0,02%. La pureza óptica es >> 99% e.e.

El nuevo procedimiento de la invención descrito en el presente documento se caracteriza por varias ventajas sobre la técnica anterior. No se requiere equipo especial (por ejemplo, SMB, métodos cromatográficos quirales) para separar los enantiómeros en los precursores de la síntesis de finerenona (Ia). La escisión enzimática se puede llevar a cabo en reactores agitados normales. El uso de agua como medio de reacción ahorra costes con respecto a disolventes caros. La eliminación de residuos también es más respetuosa con el medio ambiente que los métodos anteriores. En el caso de la resolución enzimática de racematos, se suele obtener el producto intermedio (IIa) con un exceso enantiomérico del 70–91% (e.e.%). El exceso enantiomérico se puede aumentar a

> 99% e.e. mediante una cristalización relativamente simple, y se sabe que con 93% e.e. se puede obtener material de finerenona (Ia) muy puro, ya que el enantiómero incorrecto se pierde en la secuencia de síntesis posterior a través de la cristalización. Por lo tanto, el éster (IIa) se puede recrystalizar de una manera relativamente más concentrada para mantener las pérdidas lo más bajas posible.

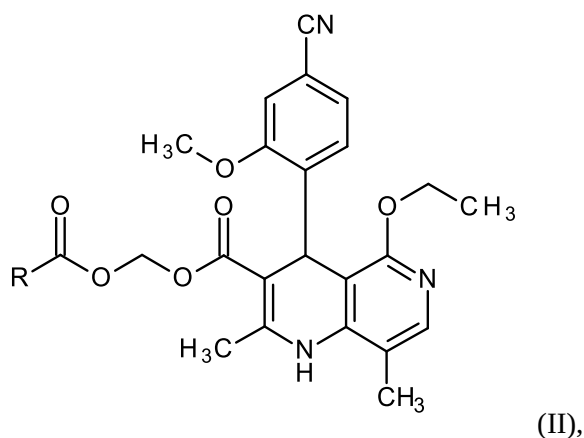
5 Otras formas de realización de la invención se describen de la siguiente manera:

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar ésteres aciloximetílicos del ácido (4S)-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico de la fórmula (IIa)



10 en donde R representa una cadena C1-C25 lineal o ramificada, que opcionalmente está sustituida con un resto aromático,

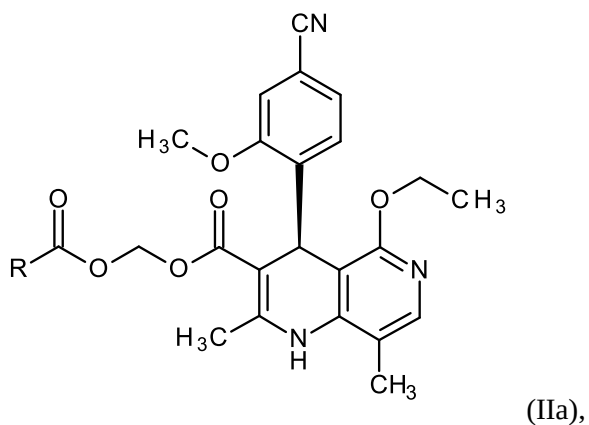
por separación de racematos de (II)



en donde R representa una cadena C1-C25 lineal o ramificada, que opcionalmente está sustituida con un resto aromático,

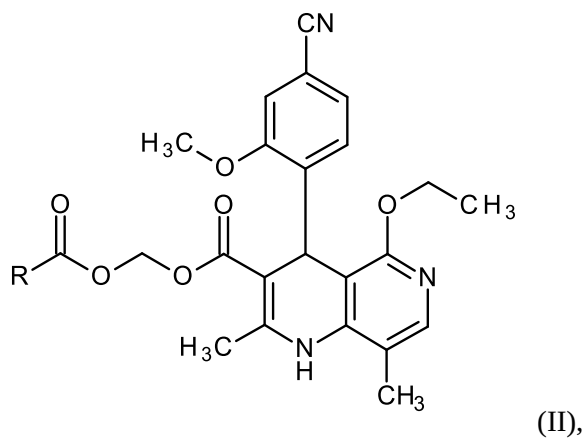
usando una hidrolasa.

Se prefiere en el marco de la presente invención un procedimiento para preparar ésteres aciloximetílicos del ácido (4S)-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico de la fórmula (IIa)



en donde R representa una cadena C1-C25 lineal o ramificada, que opcionalmente está sustituida con un resto aromático,

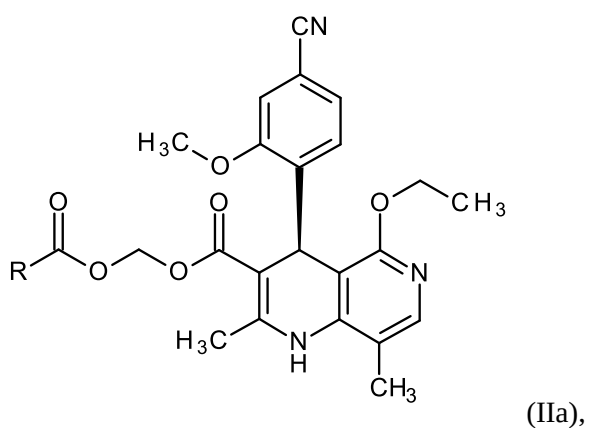
por separación de racematos de (II)



en donde R representa una cadena C1-C25 lineal o ramificada, que opcionalmente está sustituida con un resto aromático,

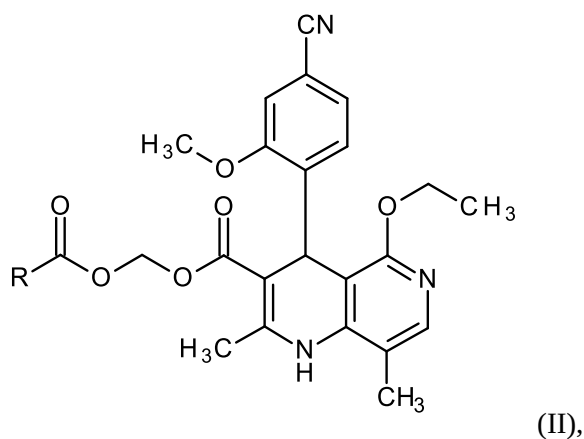
usando una lipasa.

Se prefiere en el marco de la presente invención un procedimiento para preparar ésteres aciloximetílicos del
 5 ácido (4S)-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico de la fórmula (IIa)



en donde R representa una cadena C1-C25 lineal o ramificada, que opcionalmente está sustituida con un resto
 10 aromático,

por separación de racematos de (II)



en donde R representa una cadena C1-C25 lineal o ramificada, que opcionalmente está sustituida con un resto aromático,

usando Lipasa AK de *Pseudomonas fluorescens*.

Se prefiere en el marco de la presente invención un procedimiento para preparar ésteres aciloximetílicos del
5 ácido (4S)-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico de la fórmula (IIa)

en donde R representa metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, ter.-butilo, bencilo, n-butilo, n-pentilo o n-hexilo
por separación de racematos de (II),

en donde R representa metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, ter.-butilo, bencilo, n-butilo, n-pentilo o n-hexilo,
10 usando una hidrolasa.

Se prefiere en el marco de la presente invención un procedimiento para preparar ésteres aciloximetílicos del
ácido (4S)-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico de la
fórmula (IIa)

en donde R representa metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, ter.-butilo, bencilo, n-butilo, n-pentilo o n-hexilo
15 por separación de racematos de (II),

en donde R representa metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, ter.-butilo, bencilo, n-butilo, n-pentilo o n-hexilo,
usando una lipasa.

Se prefiere en el marco de la presente invención un procedimiento para preparar ésteres aciloximetílicos del
ácido (4S)-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico de la
20 fórmula (IIa)

en donde R representa metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, ter.-butilo, bencilo, n-butilo, n-pentilo o n-hexilo
por separación de racematos de (II),

en donde R representa metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, ter.-butilo, bencilo, n-butilo, n-pentilo o n-hexilo,
usando Lipasa AK de *Pseudomonas fluorescens*.

Se prefiere en el marco de la presente invención un procedimiento para preparar ésteres aciloximetílicos del ácido (4S)-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico de la fórmula (IIa),

en donde R representa metilo, etilo e isopropilo, n-butilo o n-pentilo,

5 por separación de racematos de (II),

en donde R representa metilo, etilo e isopropilo, n-butilo o n-pentilo,

usando una hidrolasa.

Se prefiere en el marco de la presente invención un procedimiento para preparar ésteres aciloximetílicos del ácido (4S)-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico de la
10 fórmula (IIa),

en donde R representa metilo, etilo e isopropilo, n-butilo o n-pentilo,

por separación de racematos de (II),

en donde R representa metilo, etilo e isopropilo, n-butilo o n-pentilo,

usando una lipasa.

15 Se prefiere en el marco de la presente invención un procedimiento para preparar ésteres aciloximetílicos del ácido (4S)-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico de la fórmula (IIa),

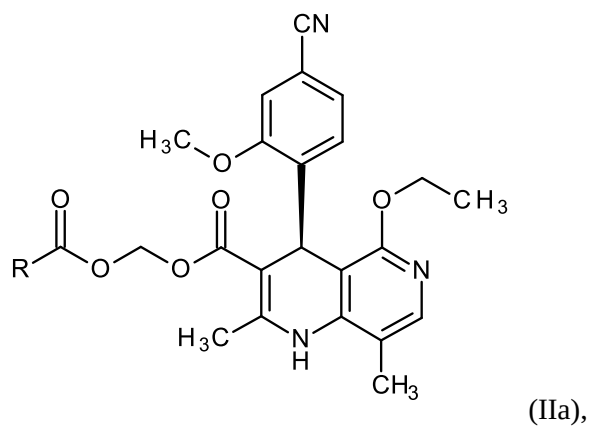
en donde R representa metilo, etilo e isopropilo, n-butilo o n-pentilo,

por separación de racematos de (II),

20 en donde R representa metilo, etilo e isopropilo, n-butilo o n-pentilo,

usando Lipasa AK de Pseudomonas fluorescens.

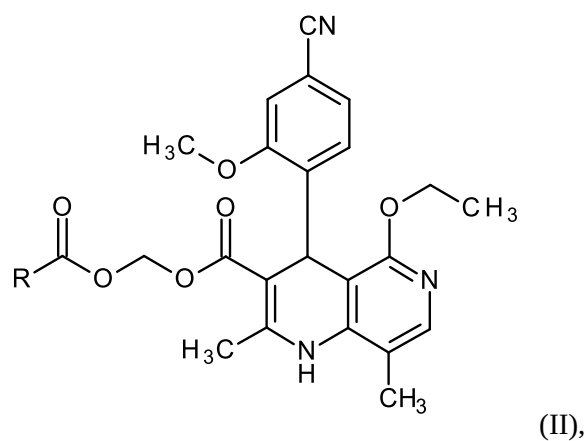
Especialmente preferido en el marco de la presente invención es un procedimiento para preparar ésteres aciloximetílicos del ácido (4S)-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico de la fórmula (IIa)



en donde R representa metilo,

por separación de racematos de (II)

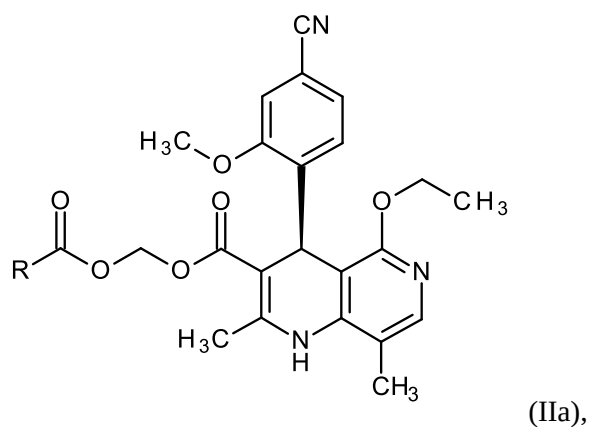
5



en donde R representa metilo,

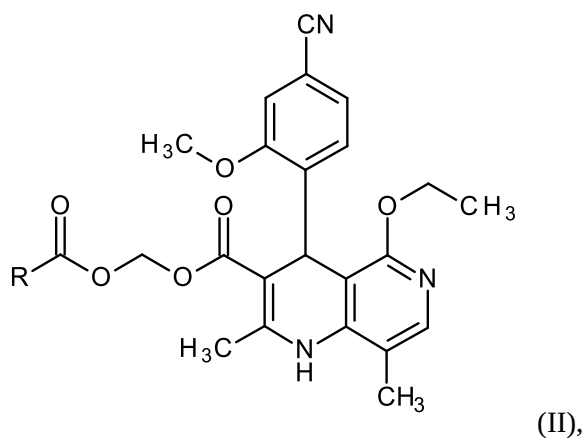
usando una hidrolasa.

10 Especialmente preferido en el marco de la presente invención es un procedimiento para preparar ésteres aciloximetílicos del ácido (4S)-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico de la fórmula (IIa)



en donde R representa metilo,

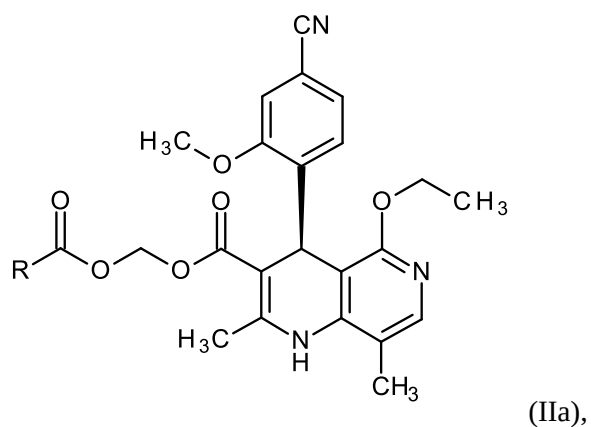
por separación de racematos de (II)



5 en donde R representa metilo,

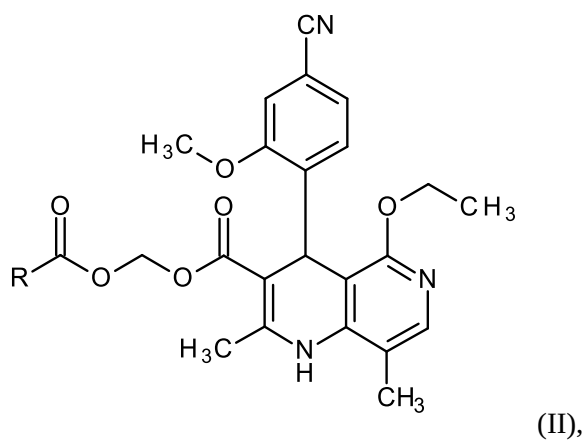
usando una lipasa.

Especialmente preferido en el marco de la presente invención es un procedimiento para preparar ésteres aciloximetílicos del ácido (4S)-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico de la fórmula (IIa)



en donde R representa metilo,

por separación de racematos de (II)

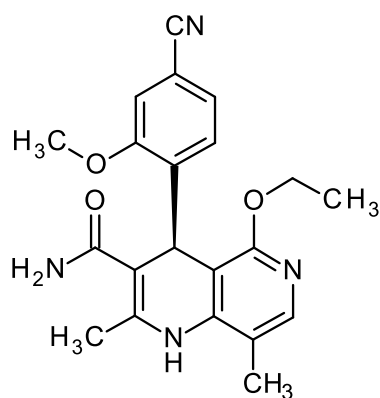


5

en donde R representa metilo,

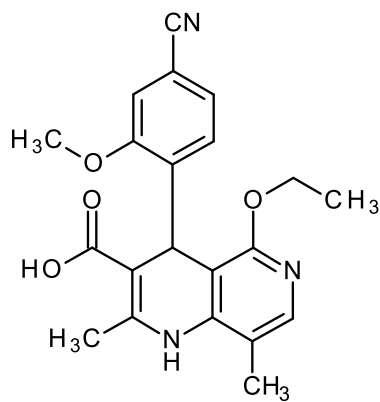
usando Lipasa AK de *Pseudomonas fluorescens*.

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)



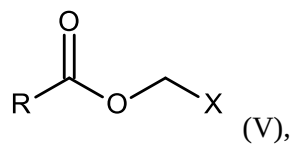
(Ia),

caracterizado porque se hace reaccionar el ácido racémico de la fórmula (III)



(III),

5 con ésteres de halógeno de la fórmula general (V)

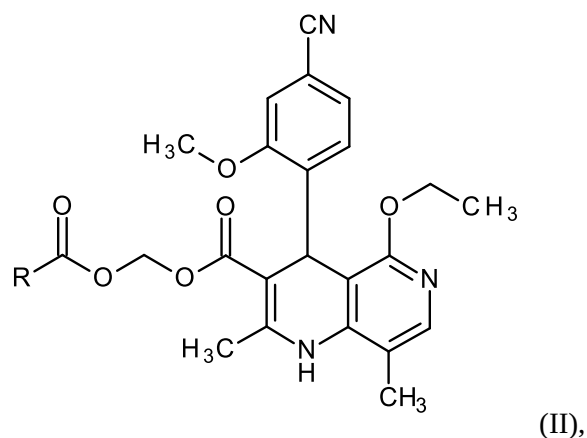


en donde

R representa una cadena C1-C25 lineal o ramificada, que opcionalmente está sustituida con un resto aromático,

X representa cloro o bromo,

en ésteres aciloximetílicos racémicos de ácido (4S)-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico de la fórmula (II)

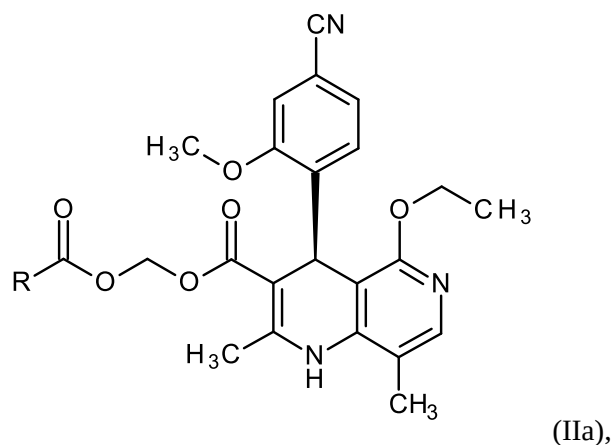


5 en donde R representa una cadena C1-C25 lineal o ramificada, que opcionalmente está sustituida con un resto aromático,

y se convierte por separación de racematos usando

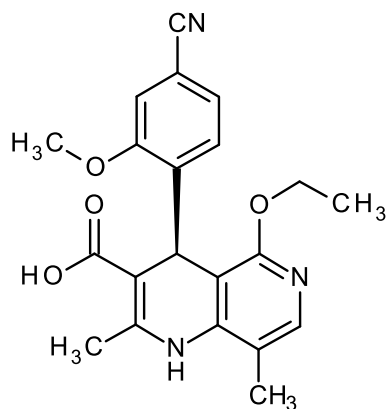
una hidrolasa

10 en los ésteres aciloximetílicos enantioméricos de ácido (4S)-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico de la fórmula (IIa)



en donde R representa una cadena C1-C25 lineal o ramificada, que opcionalmente está sustituida con un resto aromático,

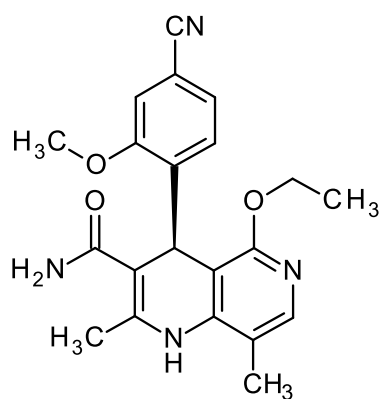
y se saponifica en una mezcla de THF/agua (2:1) con soda cáustica en el compuesto de la fórmula (IIIa)



(IIIa),

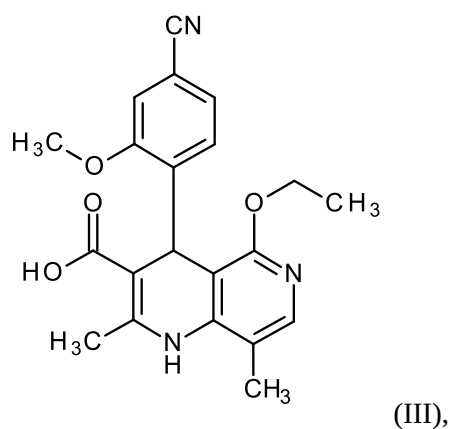
y este compuesto de la fórmula (IIIa) luego se hace reaccionar en THF como disolvente primero con 1,1-carbodiimidazol y cantidades catalíticas de 4-(dimetilamino)piridina, después de la adición de
5 hexametildisilazano durante 16-24 horas se calienta a reflujo y luego se mezcla con una mezcla de THF/agua.

Se prefiere en el marco de la presente invención 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)

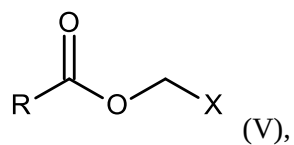


(Ia),

caracterizado porque se hace reaccionar el ácido racémico de la fórmula (III)



con ésteres de halógeno de la fórmula general (V)

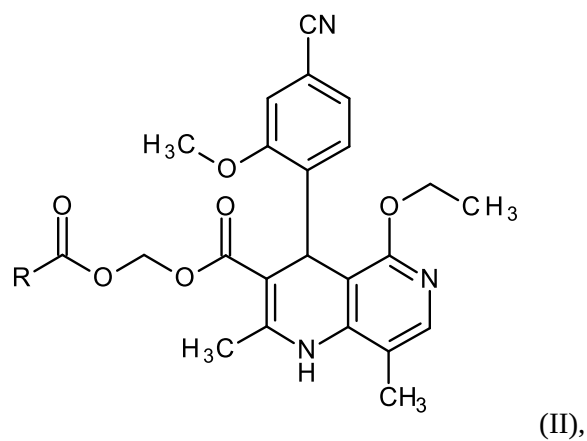


5 en donde

R representa una cadena C1-C25 lineal o ramificada, que opcionalmente está sustituida con un radical aromático,

X representa cloro o bromo,

10 en ésteres aciloximetílicos racémicos de ácido (4S)-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico de la fórmula (II)

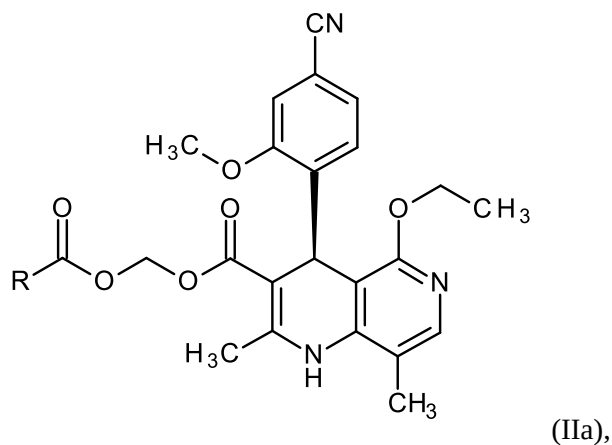


en donde R representa una cadena C1-C25 lineal o ramificada, que opcionalmente está sustituida con un resto aromático,

y se convierte por separación de racematos usando

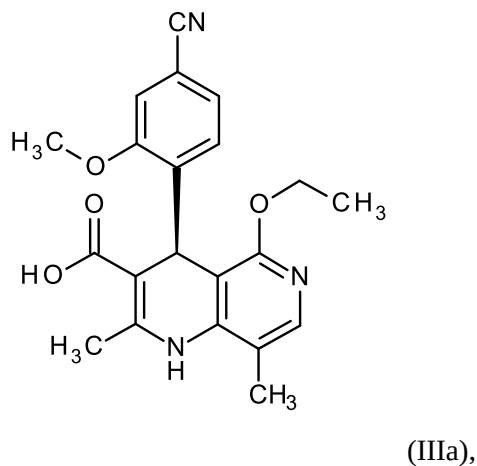
una lipasa,

- 5 en los ésteres aciloximetílicos enantioméricos de ácido (4S)-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico de la fórmula (IIa)



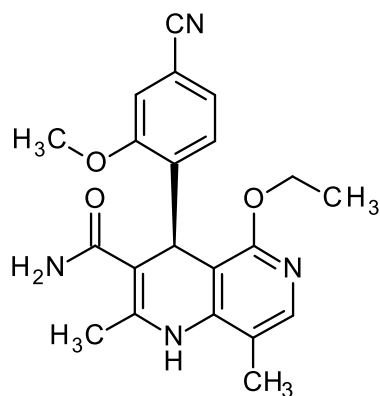
en donde R representa una cadena C1-C25 lineal o ramificada, que opcionalmente está sustituida con un resto aromático,

- 10 y se saponifica en una mezcla de THF/agua (2:1) con soda cáustica en el compuesto de la fórmula (IIIa)



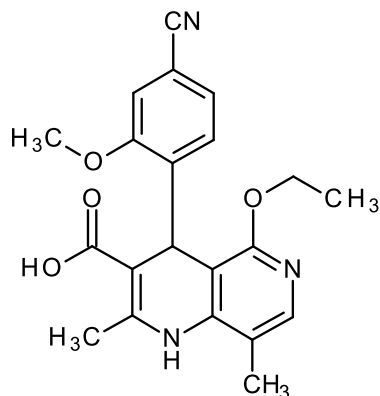
y este compuesto de la fórmula (IIIa) luego se hace reaccionar en THF como disolvente primero con 1,1-carbodiimidazol y cantidades catalíticas de 4-(dimetilamino)piridina, después de la adición de hexametildisilazano durante 16-24 horas se calienta a reflujo y luego se mezcla con una mezcla de THF/agua.

Se prefiere en el marco de la presente invención 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)



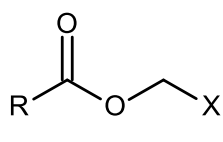
(Ia),

caracterizado porque se hace reaccionar el ácido racémico de la fórmula (III)



(III),

con ésteres de halógeno de la fórmula general (V)



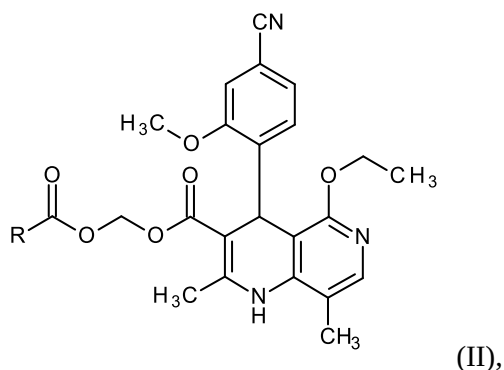
(V),

en donde

R representa una cadena C1-C25 lineal o ramificada, que opcionalmente está sustituida con un resto aromático,

X representa cloro o bromo,

en ésteres aciloximetílicos racémicos de ácido (4S)-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico de la fórmula (II)

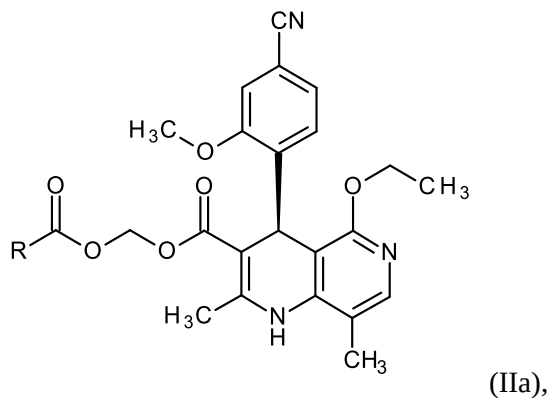


en donde R representa una cadena C1-C25 lineal o ramificada, que opcionalmente está sustituida con un resto aromático,

y se convierte por separación de racematos usando

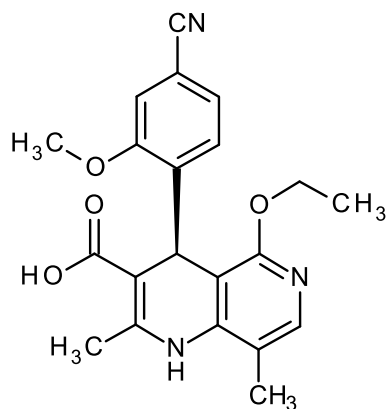
10 Lipasa AK de *Pseudomonas fluorescens*,

en los ésteres aciloximetílicos enantioméricos de ácido (4S)-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico de la fórmula (IIa)



en donde R representa una cadena C1-C25 lineal o ramificada, que opcionalmente está sustituida con un resto aromático,

y se saponifica en una mezcla de THF/agua (2:1) con soda cáustica en el compuesto de la fórmula (IIIa)



(IIIa),

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

Se prefiere en el marco de la presente invención 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),

caracterizado porque se hace reaccionar el ácido racémico de la fórmula (III),

con ésteres de halógeno de la fórmula general (V),

10 en donde

R representa metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, ter.-butilo, bencilo, n-butilo, n-pentilo o n-hexilo

X representa cloro o bromo,

en ésteres aciloximetílicos racémicos de ácido (4S)-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico de la fórmula (II),

15 en donde

R representa metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, ter.-butilo, bencilo, n-butilo, n-pentilo o n-hexilo,

y se convierte por separación de racematos usando

una hidrolasa,

en los ésteres aciloximetílicos enantioméricos de ácido (4S)-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico de la fórmula (IIa),

en donde

5 R representa metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, ter.-butilo, bencilo, n-butilo, n-pentilo o n-hexilo

y se saponifica en una mezcla de THF/agua (2:1) con soda cáustica en el compuesto de la fórmula (IIIa),

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

10 Se prefiere en el marco de la presente invención 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),

caracterizado porque se hace reaccionar el ácido racémico de la fórmula (III),

con ésteres de halógeno de la fórmula general (V),

en donde

15 R representa metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, ter.-butilo, bencilo, n-butilo, n-pentilo o n-hexilo

X representa cloro o bromo,

en ésteres aciloximetílicos racémicos de ácido (4S)-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico de la fórmula (II),

en donde

20 R representa metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, ter.-butilo, bencilo, n-butilo, n-pentilo o n-hexilo,

y se convierte por separación de racematos usando

una lipasa,

en los ésteres aciloximetílicos enantioméricos de ácido (4S)-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico de la fórmula (IIa),

en donde

5 R representa metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, ter.-butilo, bencilo, n-butilo, n-pentilo o n-hexilo y se saponifica en una mezcla de THF/agua (2:1) con soda cáustica en el compuesto de la fórmula (IIIa),

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

10 Se prefiere en el marco de la presente invención 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),

caracterizado porque se hace reaccionar el ácido racémico de la fórmula (III),

con ésteres de halógeno de la fórmula general (V),

en donde

R representa metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, ter.-butilo, bencilo, n-butilo, n-pentilo o n-hexilo

15 X representa cloro o bromo,

en ésteres aciloximetílicos racémicos de ácido (4S)-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico de la fórmula (II),

en donde

R representa metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, ter.-butilo, bencilo, n-butilo, n-pentilo o n-hexilo,

20 y se convierte por separación de racematos usando

Lipasa AK de *Pseudomonas fluorescens*,

en los ésteres aciloximetílicos enantioméricos de ácido (4S)-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico de la fórmula (IIa),

en donde

R representa metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, ter.-butilo, bencilo, n-butilo, n-pentilo o n-hexilo, y se saponifica en una mezcla de THF/agua (2:1) con soda cáustica en el compuesto de la fórmula (IIIa),

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

Se prefiere en el marco de la presente invención 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),

caracterizado porque se hace reaccionar el ácido racémico de la fórmula (III),

con ésteres de halógeno de la fórmula general (V),

10 en donde

R representa metilo, etilo e isopropilo, n-butilo o n-pentilo,

X representa cloro o bromo,

en ésteres aciloximetílicos racémicos de ácido (4S)-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico de la fórmula (II),

15 en donde

R representa metilo, etilo e isopropilo, n-butilo o n-pentilo,

y se convierte por separación de racematos usando

una hidrolasa,

en los ésteres aciloximetílicos enantioméricos de ácido (4S)-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-
20 dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico de la fórmula (IIa),

en donde

R representa metilo, etilo e isopropilo, n-butilo o n-pentilo,

y se saponifica en una mezcla de THF/agua (2:1) con soda cáustica en el compuesto de la fórmula (IIIa),

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

Se prefiere en el marco de la presente invención 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),

caracterizado porque se hace reaccionar el ácido racémico de la fórmula (III),

con ésteres de halógeno de la fórmula general (V),

en donde

R representa metilo, etilo e isopropilo, n-butilo o n-pentilo,

10 X representa bromo,

en ésteres aciloximetílicos racémicos de ácido (4S)-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico de la fórmula (II),

en donde

R representa metilo, etilo e isopropilo, n-butilo o n-pentilo,

15 y se convierte por separación de racematos usando

una hidrolasa,

en los ésteres aciloximetílicos enantioméricos de ácido (4S)-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico de la fórmula (IIa),

en donde

20 R representa metilo, etilo e isopropilo, n-butilo o n-pentilo,

y se saponifica en una mezcla de THF/agua (2:1) con soda cáustica en el compuesto de la fórmula (IIIa),

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

Se prefiere en el marco de la presente invención 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),

caracterizado porque se hace reaccionar el ácido racémico de la fórmula (III),

con ésteres de halógeno de la fórmula general (V),

5 en donde

R representa metilo, etilo e isopropilo, n-butilo o n-pentilo,

X representa cloro o bromo,

en ésteres aciloximetílicos racémicos de ácido (4S)-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico de la fórmula (II),

10 en donde

R representa metilo, etilo e isopropilo, n-butilo o n-pentilo,

y se convierte por separación de racematos usando

una lipasa,

15 en los ésteres aciloximetílicos enantioméricos de ácido (4S)-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico de la fórmula (IIa),

en donde

R representa metilo, etilo e isopropilo, n-butilo o n-pentilo,

y se saponifica en una mezcla de THF/agua (2:1) con soda cáustica en el compuesto de la fórmula (IIIa),

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

Se prefiere en el marco de la presente invención 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),

caracterizado porque se hace reaccionar el ácido racémico de la fórmula (III),

con ésteres de halógeno de la fórmula general (V),

en donde

R representa metilo, etilo e isopropilo, n-butilo o n-pentilo,

5 X representa bromo,

en ésteres aciloximetílicos racémicos de ácido (4S)-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico de la fórmula (II),

en donde

R representa metilo, etilo e isopropilo, n-butilo o n-pentilo,

10 y se convierte por separación de racematos usando

una lipasa,

en los ésteres aciloximetílicos enantioméricos de ácido (4S)-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico de la fórmula (IIa),

en donde

15 R representa metilo, etilo e isopropilo, n-butilo o n-pentilo,

y se saponifica en una mezcla de THF/agua (2:1) con soda cáustica en el compuesto de la fórmula (IIIa),

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

20 Se prefiere en el marco de la presente invención 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),

caracterizado porque se hace reaccionar el ácido racémico de la fórmula (III),

con ésteres de halógeno de la fórmula general (V),

en donde

R representa metilo, etilo e isopropilo, n-butilo o n-pentilo,

X representa cloro o bromo,

5 en ésteres aciloximetílicos racémicos de ácido (4S)-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico de la fórmula (II),

en donde

R representa metilo, etilo e isopropilo, n-butilo o n-pentilo,

y se convierte por separación de racematos usando

de Lipasa AK de *Pseudomonas fluorescens*,

10 en los ésteres aciloximetílicos enantioméricos de ácido (4S)-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico de la fórmula (IIa),

en donde

R representa metilo, etilo e isopropilo, n-butilo o n-pentilo, y se saponifica en una mezcla de THF/agua (2:1) con soda cáustica en el compuesto de la fórmula (IIIa),

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

Se prefiere en el marco de la presente invención 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),

20 caracterizado porque se hace reaccionar el ácido racémico de la fórmula (III),

con ésteres de halógeno de la fórmula general (V),

en donde

R representa metilo, etilo e isopropilo, n-butilo o n-pentilo,

X representa bromo,

en ésteres aciloximetílicos racémicos de ácido (4S)-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico de la fórmula (II),

en donde

5 R representa metilo, etilo e isopropilo, n-butilo o n-pentilo,

y se convierte por separación de racematos usando

Lipasa AK de *Pseudomonas fluorescens*,

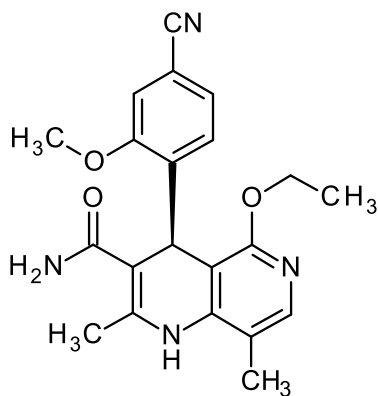
en los ésteres aciloximetílicos enantioméricos de ácido (4S)-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico de la fórmula (IIa),

10 en donde

R representa metilo, etilo e isopropilo, n-butilo o n-pentilo, y se saponifica en una mezcla de THF/agua (2:1) con soda cáustica en el compuesto de la fórmula (IIIa),

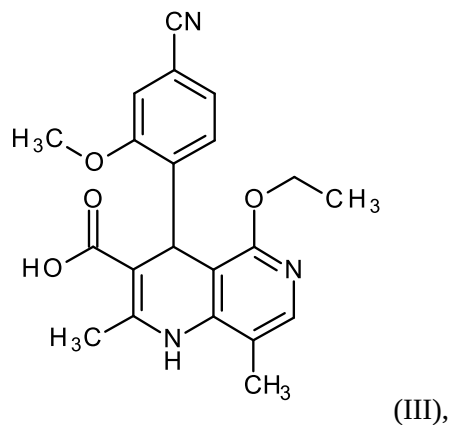
y este compuesto de la fórmula (IIIa) luego se hace reaccionar en THF como disolvente primero con 1,1-carbodiimidazol y cantidades catalíticas de 4-(dimetilamino)piridina, después de la adición de
15 hexametildisilazano durante 16-24 horas se calienta a reflujo y luego se mezcla con una mezcla de THF/agua.

Se prefiere en el marco de la presente invención 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)

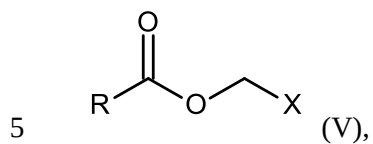


(Ia),

caracterizado porque se hace reaccionar el ácido racémico de la fórmula (III)



con ésteres de halógeno de la fórmula general (V)

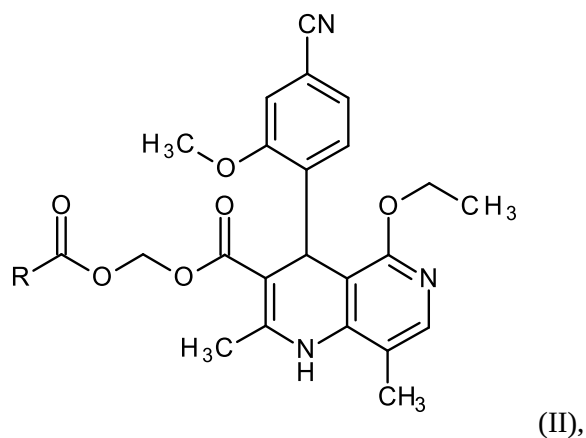


en donde

R representa metilo,

X representa cloro o bromo,

10 en ésteres aciloximetílicos racémicos de ácido (4S)-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico de la fórmula (II)

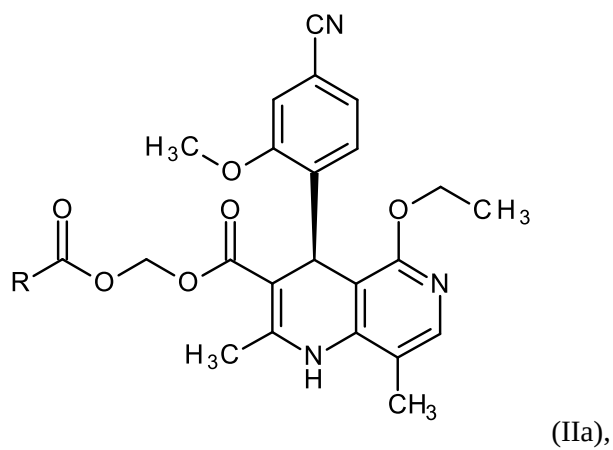


R representa metilo,

y se convierte por separación de racematos usando

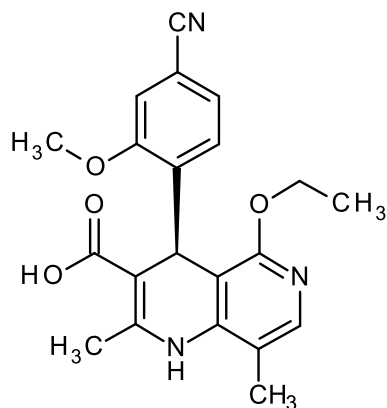
una hidrolasa,

- 5 en los ésteres aciloximetílicos enantioméricos de ácido (4S)-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico de la fórmula (IIa)



R representa metilo,

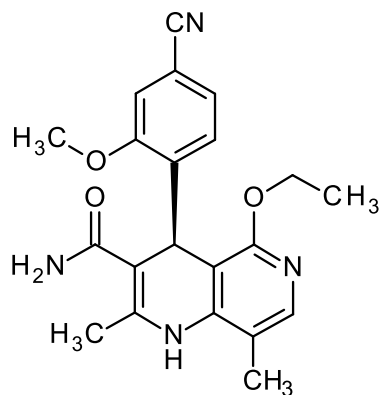
- 10 y se saponifica en una mezcla de THF/agua (2:1) con soda cáustica en el compuesto de la fórmula (IIIa)



(IIIa),

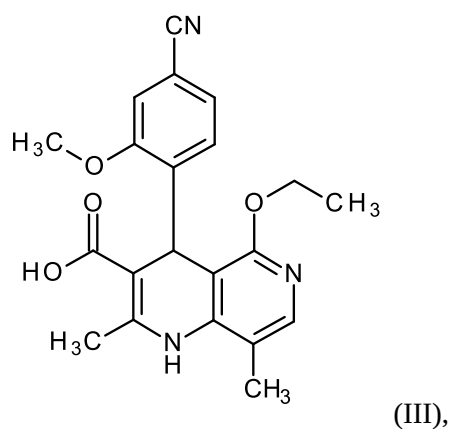
y este compuesto de la fórmula (IIIa) luego se hace reaccionar en THF como disolvente primero con 1,1-carbodiimidazol y cantidades catalíticas de 4-(dimetilamino)piridina, después de la adición de hexametildisilazano durante 16-24 horas se calienta a reflujo y luego se mezcla con una mezcla de THF/agua.

- 5 Se prefiere en el marco de la presente invención 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)

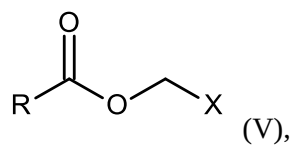


(Ia),

caracterizado porque se hace reaccionar el ácido racémico de la fórmula (III)



con ésteres de halógeno de la fórmula general (V)

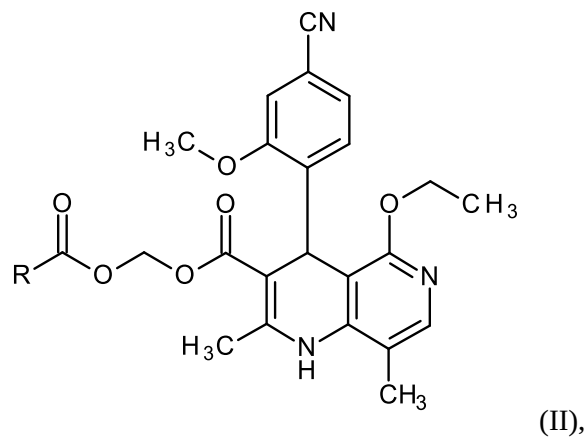


5 en donde

R representa metilo,

X representa bromo,

en ésteres aciloximetílicos racémicos de ácido (4S)-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico de la fórmula (II)



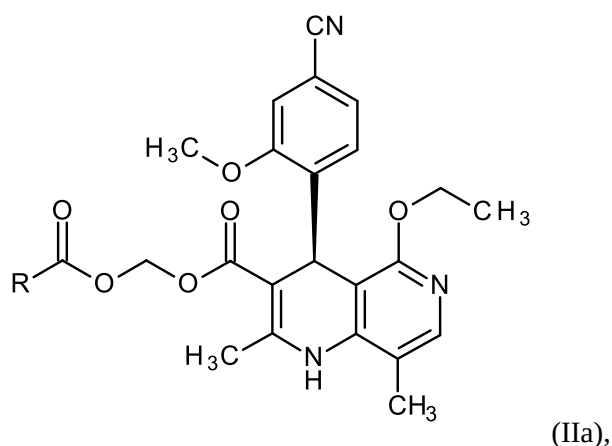
R representa metilo,

y se convierte por separación de racematos usando

una hidrolasa,

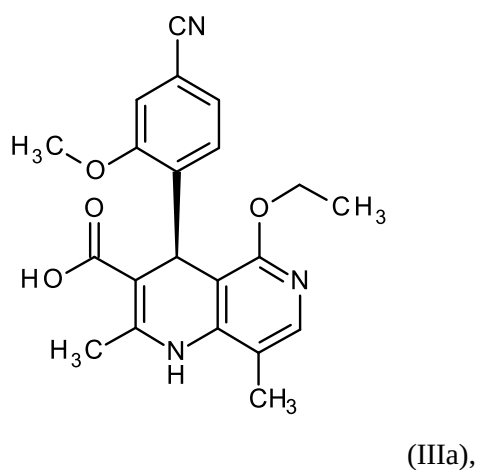
en los ésteres aciloximetílicos enantioméricos de ácido (4S)-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-

5 dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico de la fórmula (IIa)



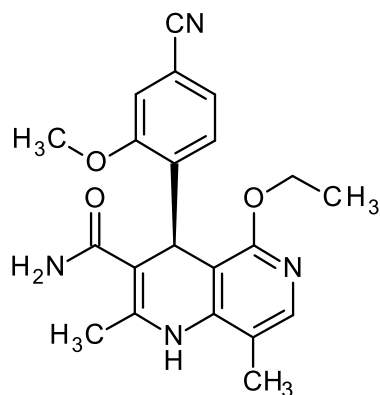
R representa metilo,

y se saponifica en una mezcla de THF/agua (2:1) con soda cáustica en el compuesto de la fórmula (IIIa)



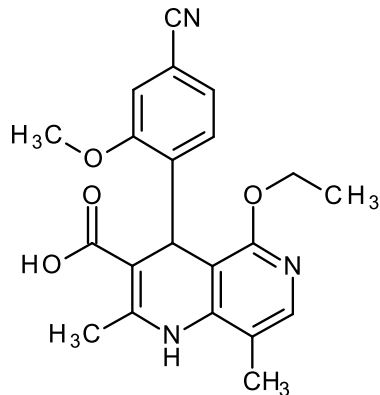
10 y este compuesto de la fórmula (IIIa) luego se hace reaccionar en THF como disolvente primero con 1,1-carbodiimidazol y cantidades catalíticas de 4-(dimetilamino)piridina, después de la adición de hexametildisilazano durante 16-24 horas se calienta a reflujo y luego se mezcla con una mezcla de THF/agua.

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



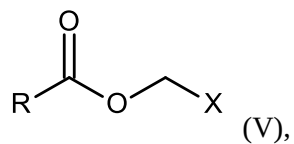
(Ia),

5 caracterizado porque se hace reaccionar el ácido racémico de la fórmula (III)



(III),

con ésteres de halógeno de la fórmula general (V)

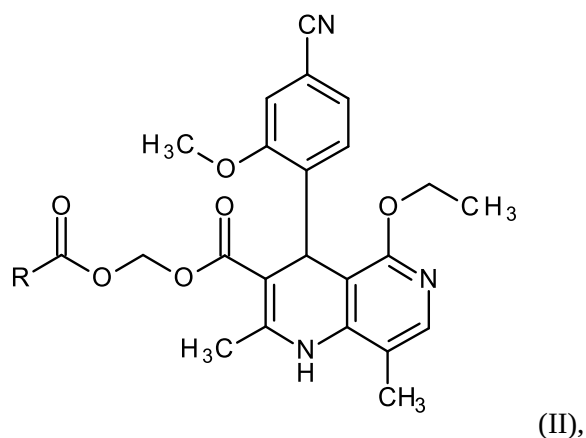


en donde

10 R representa metilo,

X representa cloro o bromo,

en ésteres aciloximetílicos racémicos de ácido (4S)-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico de la fórmula (II)

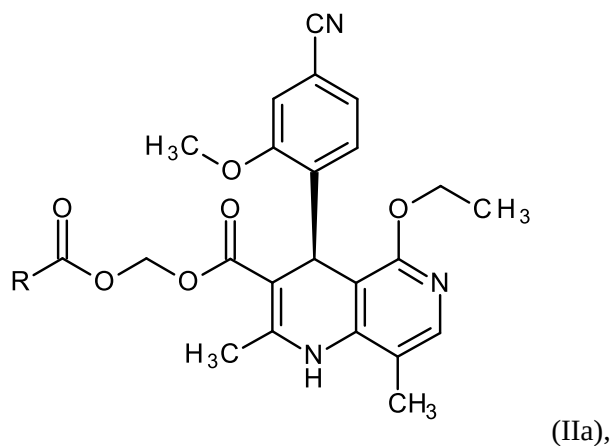


5 R representa metilo,

y se convierte por separación de racematos usando

una lipasa,

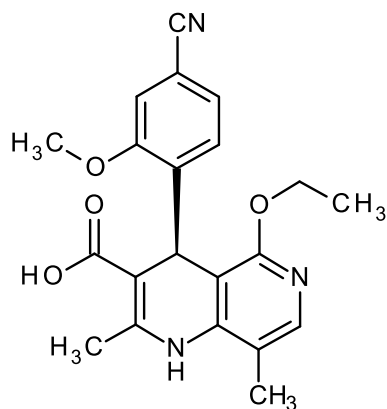
en los ésteres aciloximetílicos enantioméricos de ácido (4S)-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico de la fórmula (IIa)



10

R representa metilo,

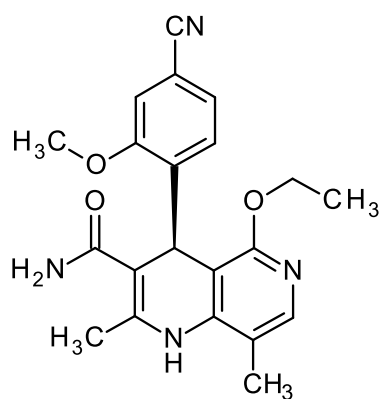
y se saponifica en una mezcla de THF/agua (2:1) con soda cáustica en el compuesto de la fórmula (IIIa)



(IIIa),

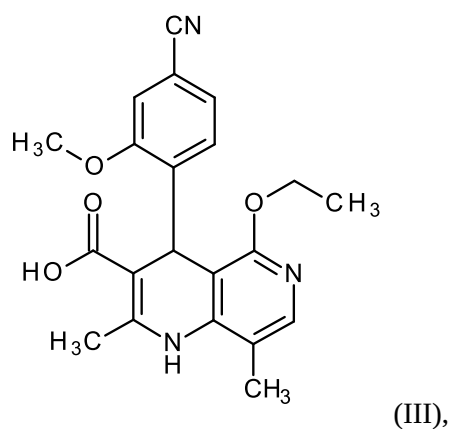
y este compuesto de la fórmula (IIIa) luego se hace reaccionar en THF como disolvente primero con 1,1-carbodiimidazol y cantidades catalíticas de 4-(dimetilamino)piridina, después de la adición de
5 hexametildisilazano durante 16-24 horas se calienta a reflujo y luego se mezcla con una mezcla de THF/agua.

Se prefiere en el marco de la presente invención 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)

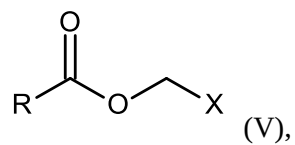


(Ia),

caracterizado porque se hace reaccionar el ácido racémico de la fórmula (III)



con ésteres de halógeno de la fórmula general (V)

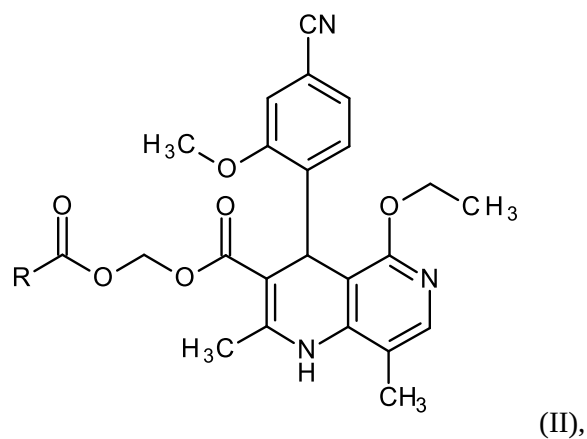


en donde

5 R representa metilo,

X representa bromo,

en ésteres aciloximetílicos racémicos de ácido (4S)-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico de la fórmula (II)

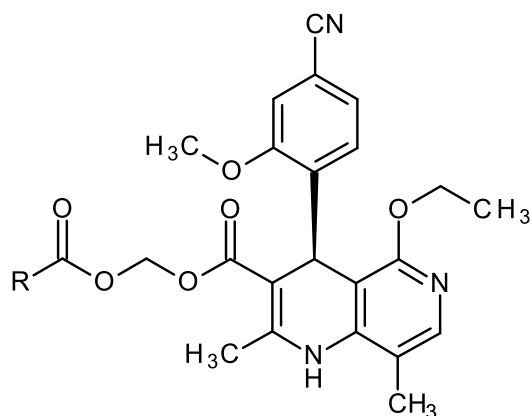


10 R representa metilo,

y se convierte por separación de racematos usando

una lipasa,

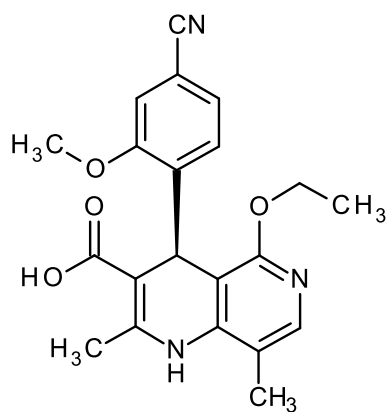
en los ésteres aciloximetílicos enantioméricos de ácido (4S)-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico de la fórmula (IIa)



(IIa),

R representa metilo,

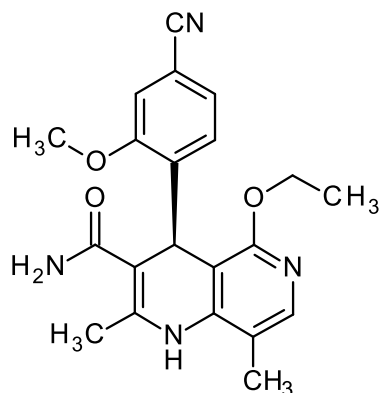
y se saponifica en una mezcla de THF/agua (2:1) con soda cáustica en el compuesto de la fórmula (IIIa)



(IIIa),

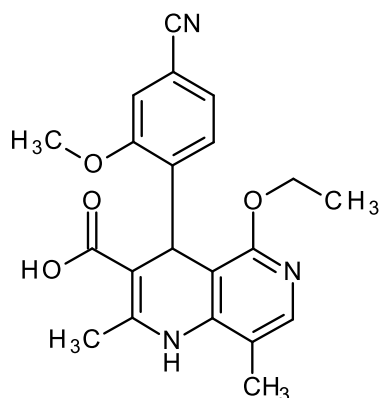
y este compuesto de la fórmula (IIIa) luego se hace reaccionar en THF como disolvente primero con 1,1-carbodiimidazol y cantidades catalíticas de 4-(dimetilamino)piridina, después de la adición de hexametildisilazano durante 16-24 horas se calienta a reflujo y luego se mezcla con una mezcla de THF/agua.

Se prefiere en el marco de la presente invención 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)



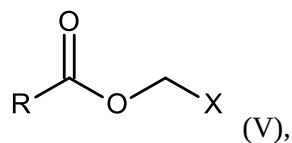
(Ia),

caracterizado porque se hace reaccionar el ácido racémico de la fórmula (III)



(III),

con ésteres de halógeno de la fórmula general (V)



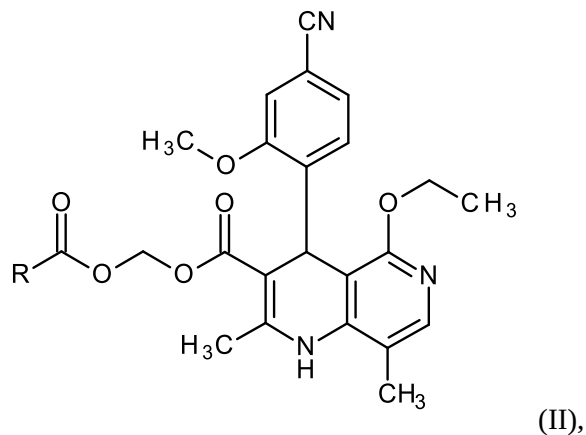
(V),

en donde

R representa metilo,

10 X representa cloro o bromo,

en ésteres aciloximetílicos racémicos de ácido (4S)-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico de la fórmula (II)



en donde

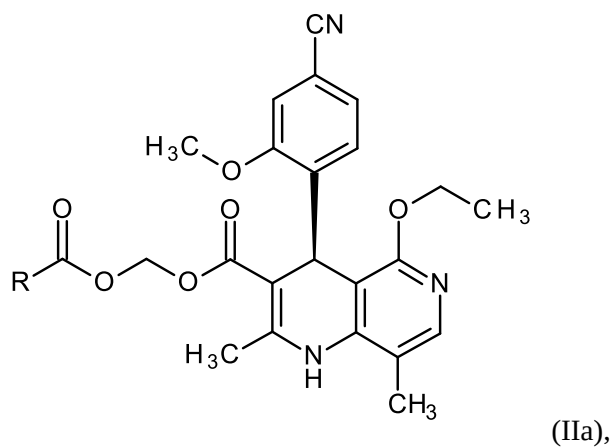
5 R representa metilo,

y se convierte por separación de racematos usando

Lipasa AK de *Pseudomonas fluorescens*,

en los ésteres aciloximetílicos enantioméricos de ácido (4S)-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico de la fórmula (IIa)

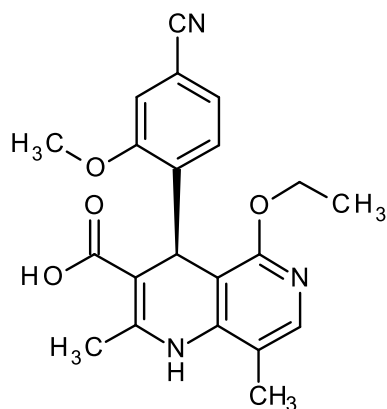
10



en donde

R representa metilo,

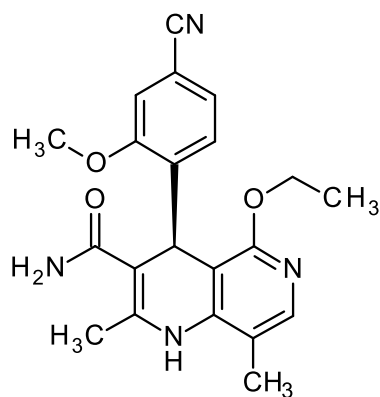
y se saponifica en una mezcla de THF/agua (2:1) con soda cáustica en el compuesto de la fórmula (IIIa)



(IIIa),

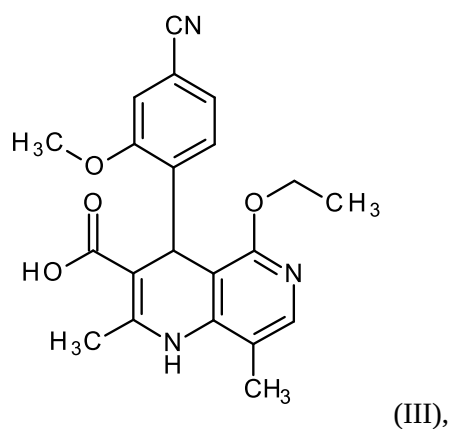
5 y este compuesto de la fórmula (IIIa) luego se hace reaccionar en THF como disolvente primero con 1,1-carbodiimidazol y cantidades catalíticas de 4-(dimetilamino)piridina, después de la adición de hexametildisilazano durante 16-24 horas se calienta a reflujo y luego se mezcla con una mezcla de THF/agua.

Se prefiere en el marco de la presente invención 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)

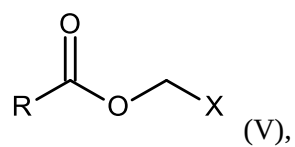


(Ia),

caracterizado porque se hace reaccionar el ácido racémico de la fórmula (III)



con ésteres de halógeno de la fórmula general (V)

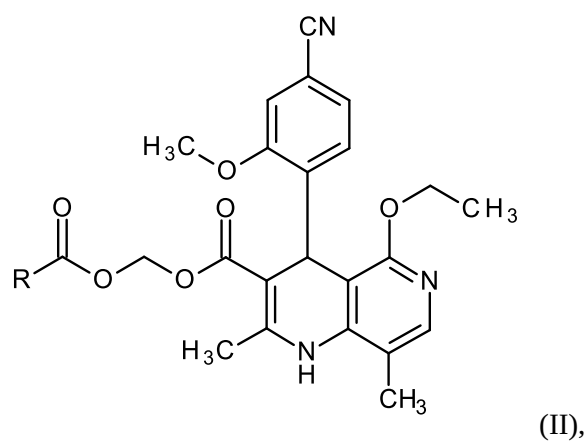


en donde

5 R representa metilo,

X representa bromo,

en ésteres aciloximetílicos racémicos de ácido (4S)-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico de la fórmula (II)



10 en donde

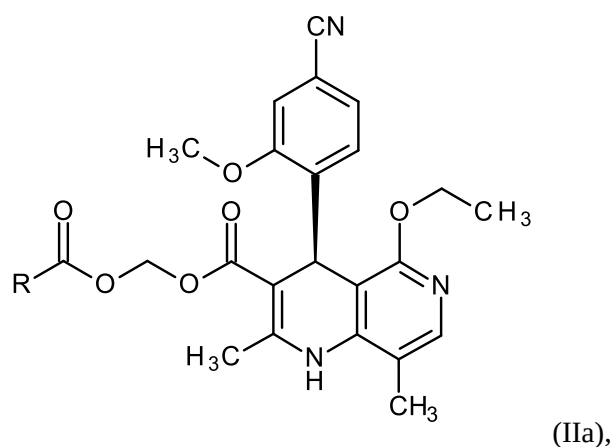
R representa metilo,

y se convierte por separación de racematos usando

Lipasa AK de *Pseudomonas fluorescens*,

en los ésteres aciloximetílicos enantioméricos de ácido (4S)-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-

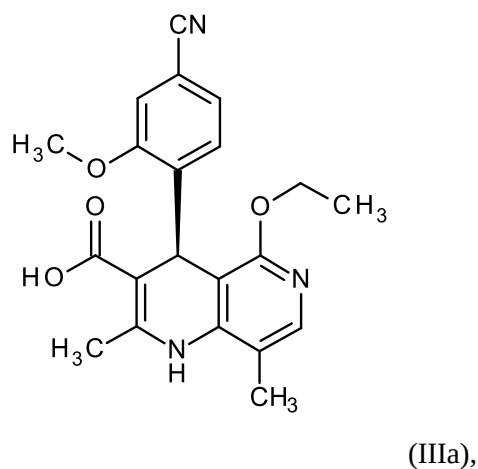
5 dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico de la fórmula (IIa)



en donde

R representa metilo,

10 y se saponifica en una mezcla de THF/agua (2:1) con soda cáustica en el compuesto de la fórmula (IIIa)



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

Se prefiere en el marco de la presente invención 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),

caracterizado porque se hace reaccionar el ácido racémico de la fórmula (III),

con ésteres de halógeno de la fórmula general (V),

en donde

R representa metilo, etilo e isopropilo, n-butilo o n-pentilo,

10 X representa cloro,

en ésteres aciloximetílicos racémicos de ácido (4S)-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico de la fórmula (II),

en donde

R representa metilo, etilo e isopropilo, n-butilo o n-pentilo,

15 y se convierte por separación de racematos usando

una hidrolasa,

en los ésteres aciloximetílicos enantioméricos de ácido (4S)-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico de la fórmula (IIa),

en donde

20 R representa metilo, etilo e isopropilo, n-butilo o n-pentilo,

y se saponifica en una mezcla de THF/agua (2:1) con soda cáustica en el compuesto de la fórmula (IIIa),

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

Se prefiere en el marco de la presente invención 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),

caracterizado porque se hace reaccionar el ácido racémico de la fórmula (III),

5 con ésteres de halógeno de la fórmula general (V),

en donde

R representa metilo, etilo e isopropilo, n-butilo o n-pentilo,

X representa cloro,

10 en ésteres aciloximetílicos racémicos de ácido (4S)-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico de la fórmula (II),

en donde

R representa metilo, etilo e isopropilo, n-butilo o n-pentilo,

y se convierte por separación de racematos usando

una lipasa,

15 en los ésteres aciloximetílicos enantioméricos de ácido (4S)-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico de la fórmula (IIa),

en donde

R representa metilo, etilo e isopropilo, n-butilo o n-pentilo,

y se saponifica en una mezcla de THF/agua (2:1) con soda cáustica en el compuesto de la fórmula (IIIa),

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

Se prefiere en el marco de la presente invención 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),

caracterizado porque se hace reaccionar el ácido racémico de la fórmula (III),

con ésteres de halógeno de la fórmula general (V),

5 en donde

R representa metilo, etilo e isopropilo, n-butilo o n-pentilo,

X representa cloro,

en ésteres aciloximetílicos racémicos de ácido (4S)-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico de la fórmula (II),

10 en donde

R representa metilo, etilo e isopropilo, n-butilo o n-pentilo,

y se convierte por separación de racematos usando

Lipasa AK de *Pseudomonas fluorescens*,

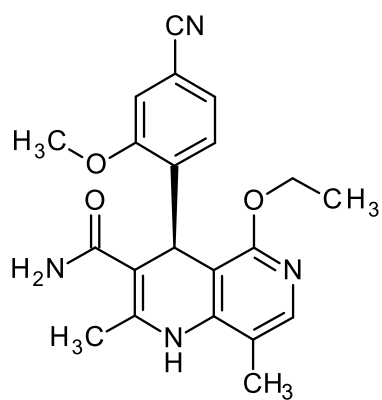
15 en los ésteres aciloximetílicos enantioméricos de ácido (4S)-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico de la fórmula (IIa),

en donde

R representa metilo, etilo e isopropilo, n-butilo o n-pentilo, überführt, y se saponifica en una mezcla de THF/agua (2:1) con soda cáustica en el compuesto de la fórmula (IIIa),

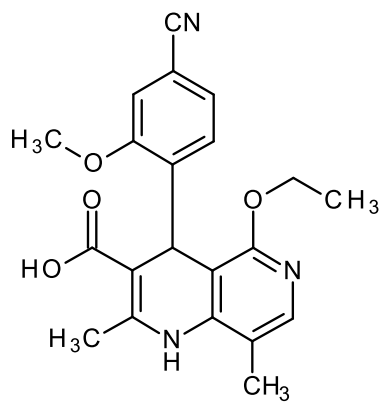
20 y este compuesto de la fórmula (IIIa) luego se hace reaccionar en THF como disolvente primero con 1,1-carbodiimidazol y cantidades catalíticas de 4-(dimetilamino)piridina, después de la adición de hexametildisilazano durante 16-24 horas se calienta a reflujo y luego se mezcla con una mezcla de THF/agua.

Se prefiere en el marco de la presente invención 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)



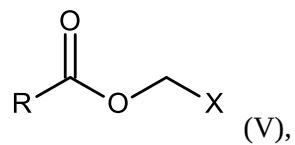
(Ia),

caracterizado porque se hace reaccionar el ácido racémico de la fórmula (III)



(III),

5 con ésteres de halógeno de la fórmula general (V)

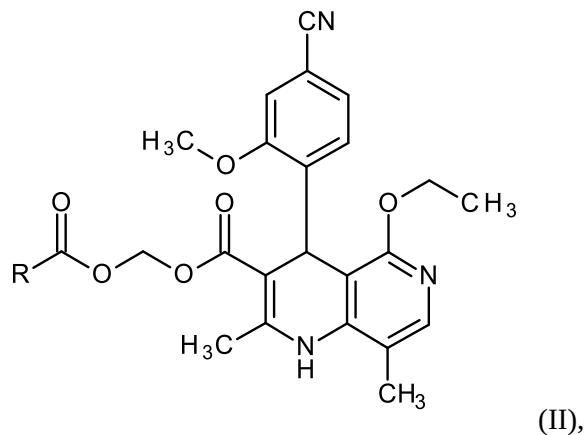


en donde

R representa metilo,

X representa cloro,

en ésteres aciloximetílicos racémicos de ácido (4S)-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico de la fórmula (II)

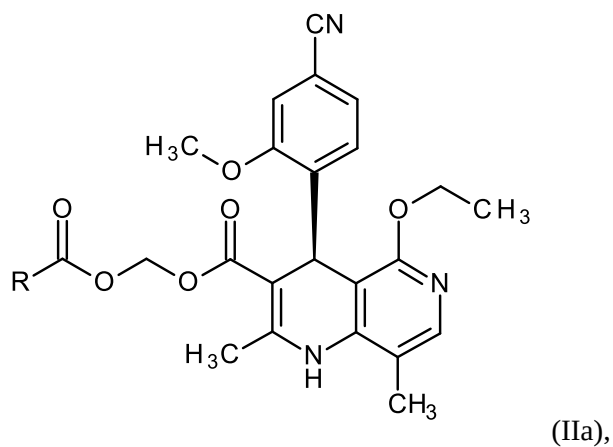


R representa metilo,

5 y se convierte por separación de racematos usando

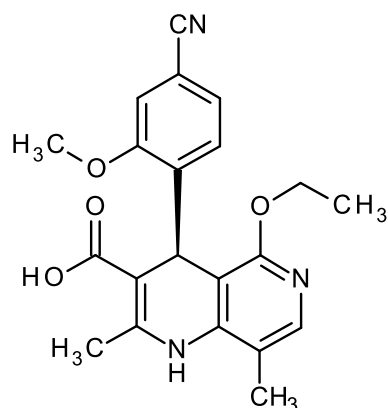
una lipasa,

en los ésteres aciloximetílicos enantioméricos de ácido (4S)-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico de la fórmula (IIa)



10 R representa metilo,

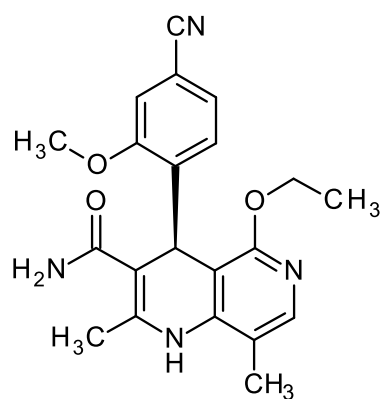
y se saponifica en una mezcla de THF/agua (2:1) con soda cáustica en el compuesto de la fórmula (IIIa)



(IIIa),

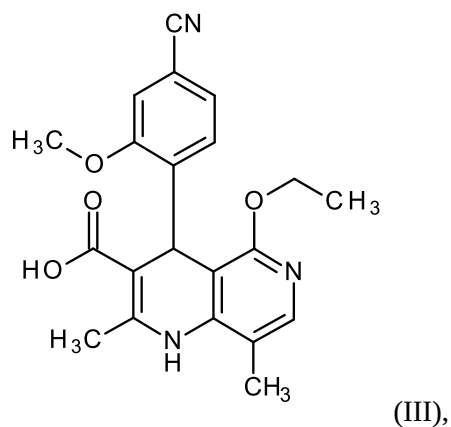
y este compuesto de la fórmula (IIIa) luego se hace reaccionar en THF como disolvente primero con 1,1-carbodiimidazol y cantidades catalíticas de 4-(dimetilamino)piridina, después de la adición de hexametildisilazano durante 16-24 horas se calienta a reflujo y luego se mezcla con una mezcla de THF/agua.

- 5 Se prefiere en el marco de la presente invención 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)

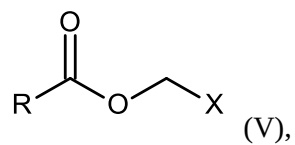


(Ia),

caracterizado porque se hace reaccionar el ácido racémico de la fórmula (III)



con ésteres de halógeno de la fórmula general (V)

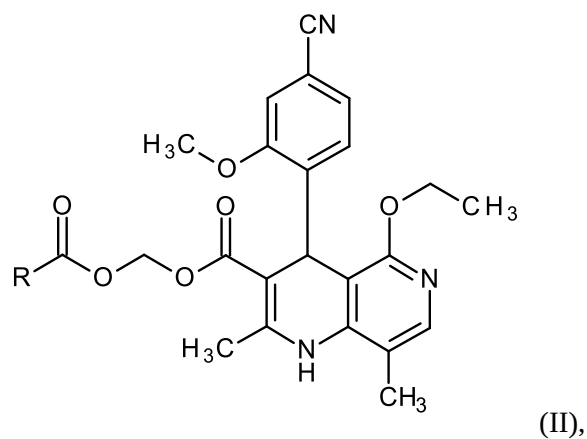


en donde

5 R representa metilo,

X representa cloro,

en ésteres aciloximetílicos racémicos de ácido (4S)-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico de la fórmula (II)



10 en donde

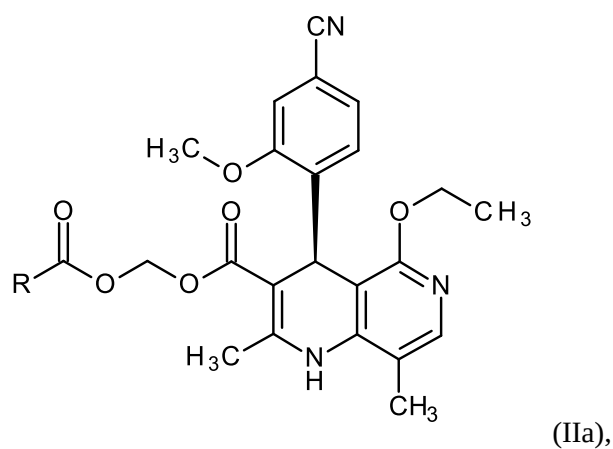
R representa metilo,

y se convierte por separación de racematos usando

Lipasa AK de *Pseudomonas fluorescens*,

en los ésteres aciloximetílicos enantioméricos de ácido (4S)-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-

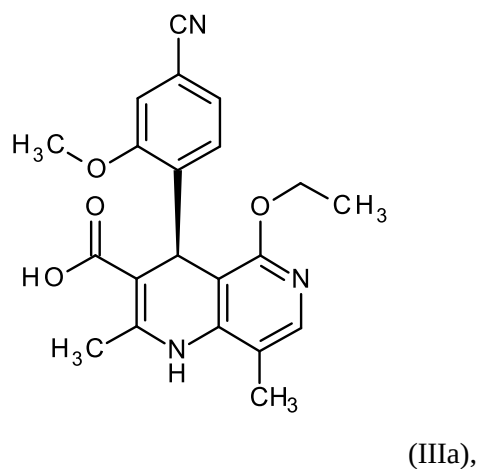
5 dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico de la fórmula (IIa)



en donde

R representa metilo,

10 y se saponifica en una mezcla de THF/agua (2:1) con soda cáustica en el compuesto de la fórmula (IIIa)



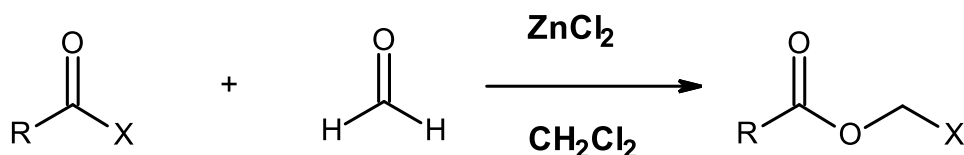
y este compuesto de la fórmula (IIIa) luego se hace reaccionar en THF como disolvente primero con 1,1-carbodiimidazol y cantidades catalíticas de 4-(dimetilamino)piridina, después de la adición de hexametildisilazano durante 16-24 horas se calienta a reflujo y luego se mezcla con una mezcla de THF/agua.

La reacción se lleva a cabo en disolventes orgánicos tales como dimetilformamida, dimetilacetamida, NMP, acetonitrilo, THF, DMSO, sulfolano, acetona, 2-butanona en presencia de una base orgánica o inorgánica tales como, por ejemplo, trietilamina, tributilamina, piridina, carbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, hidrogenocarbonato de sodio, hidróxido de litio. La reacción se lleva a cabo a 0 °C a 80 °C, preferentemente a 20° - 60 °C, con preferencia especial, a 20° - 40 °C. Los productos crudos obtenidos después de la elaboración se purifican por cristalización.

10 La preparación del ácido (III) se describe en el documento WO 2016/016287 A1 (ejemplo 6).

La preparación de los ésteres de halógeno (V) se lleva a cabo análogamente a la síntesis descrita por G Sosnovsky, N. U. M. Rao, S. W. Li, H. M. Swartz, J. Org. Chem. 1988, 54, 3667 y N. P. Mustafaev, M. A. Kulieva, K. N. Mustafaev, T. N. Kulibekova, G. A. Kakhramanova, M. R. Safarova, N. N. Novotorzhina, Russ. J. Org. Chem. 2012, 49, 198.

15



Además, la invención también se refiere al uso de una hidrolasa en un procedimiento para preparar un compuesto según la fórmula (IIa).

20 En una forma de realización, la invención se refiere al uso de una hidrolasa en un procedimiento para preparar un compuesto según la fórmula (IIa) por separación de racematos del compuesto (II).

En otra forma de realización, la invención se refiere al uso de una hidrolasa en un procedimiento para preparar un compuesto según la fórmula (IIa) por separación de racematos del compuesto (II), en donde el procedimiento corresponde a otras formas de realización comentadas más arriba del procedimiento para preparar un compuesto según la fórmula (IIa).

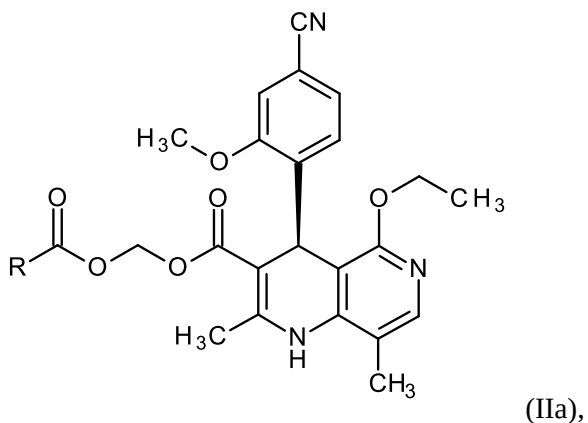
25

La invención también se refiere al uso de una hidrolasa en un procedimiento para preparar un compuesto según la fórmula (Ia).

En una forma de realización, la invención se refiere al uso de una hidrolasa para preparar un compuesto según la fórmula (Ia), en donde el procedimiento correspondiente a una de las otras formas de realización comentadas más arriba del procedimiento para preparar un compuesto según la fórmula (Ia).

Los siguientes párrafos 1. a 10. representan otras formas de realización de la invención:

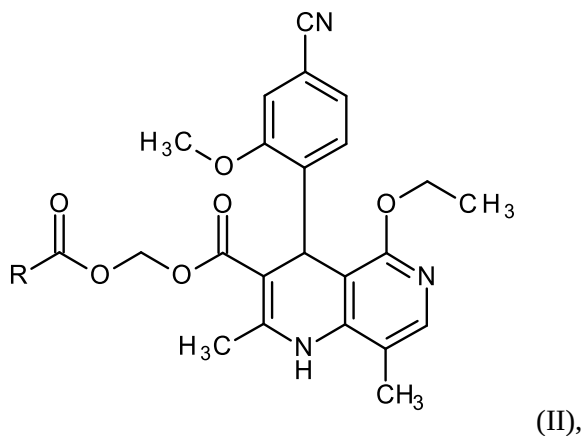
1. Procedimiento para preparar ésteres aciloximetílicos del ácido (4S)-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico de la fórmula (IIa)



10

en donde R representa una cadena C1-C25 lineal o ramificada, que opcionalmente está sustituida con un resto aromático,

por separación de racematos de (II)



en donde R representa una cadena C1-C25 lineal o ramificada, que opcionalmente está sustituida con un resto aromático,

usando una hidrolasa.

2. Procedimiento de acuerdo con el párrafo 1 caracterizado porque

5 R representa metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, ter.-butilo, bencilo, n-butilo, n-pentilo o n-hexilo

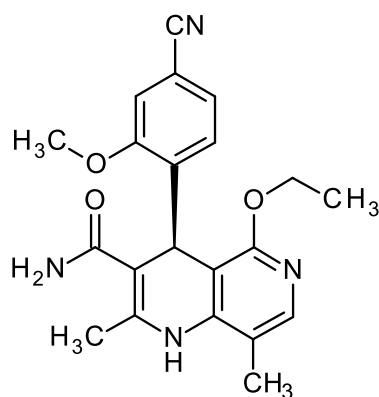
3. Procedimiento de acuerdo con el párrafo 1 o 2, caracterizado porque

R representa metilo,

4. Procedimiento de acuerdo con el párrafo 1, 2 o 3 caracterizado porque la hidrolasa usada es una lipasa.

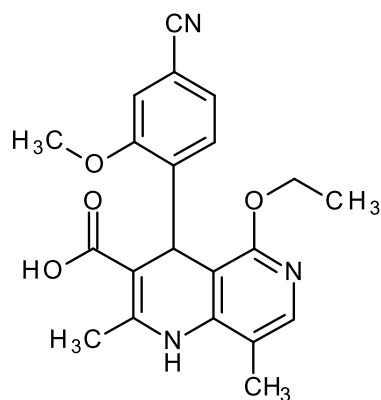
10 5. Procedimiento de acuerdo con el párrafo 4 caracterizado porque se usa Lipasa AK de *Pseudomonas fluorescens*.

6. 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)



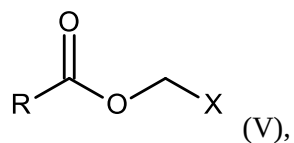
(Ia),

15 caracterizado porque se hace reaccionar el ácido racémico de la fórmula (III)



(III),

con ésteres de halógeno de la fórmula general (V)



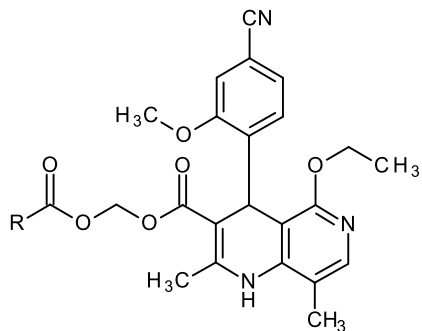
(V),

en donde

5 R representa una cadena C1-C25 lineal o ramificada, que opcionalmente está sustituida con un resto aromático,

X representa cloro o bromo,

en ésteres aciloximetílicos racémicos de ácido (4S)-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico de la fórmula (II)



(II),

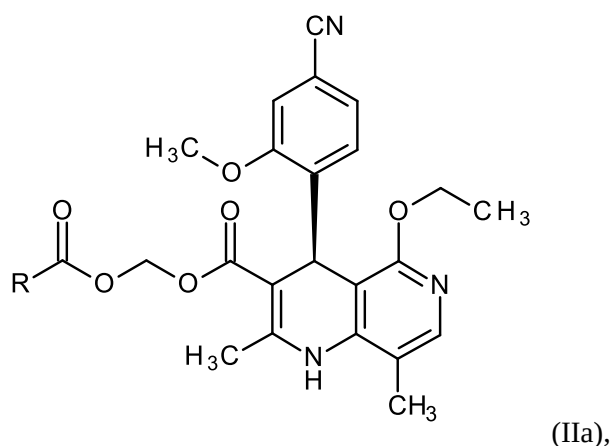
10 en donde R representa una cadena C1-C25 lineal o ramificada, que opcionalmente está sustituida con un resto aromático,

y se convierte por separación de racematos usando

una hidrolasa

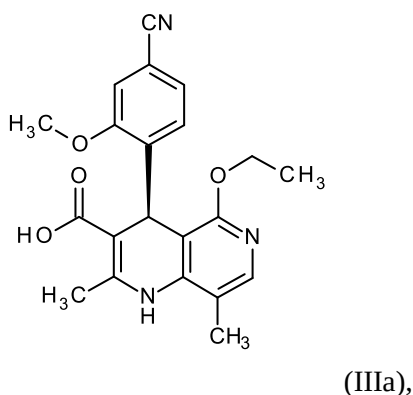
en los ésteres aciloximetílicos enantioméricos de ácido (4S)-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico de la fórmula (IIa)

5



en donde R representa una cadena C1-C25 lineal o ramificada, que opcionalmente está sustituida con un resto aromático,

y se saponifica en una mezcla de THF/agua (2:1) con soda cáustica en el compuesto de la fórmula (IIIa)



10

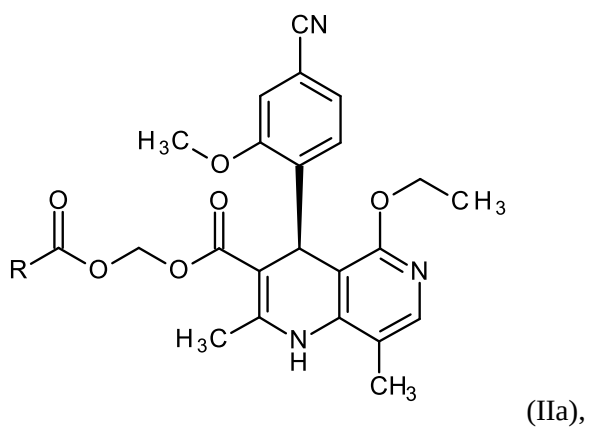
y este compuesto de la fórmula (IIIa) luego se hace reaccionar en THF como disolvente primero con 1,1-carbodiimidazol y cantidades catalíticas de 4-(dimetilamino)piridina, después de la adición de hexametildisilazano durante 16-24 horas se calienta a reflujo y luego se mezcla con una mezcla de THF/agua.

7. Procedimiento de acuerdo con el párrafo 6 caracterizado porque
- R representa metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, ter.-butilo, bencilo, n-butilo, n-pentilo o n-hexilo
- y
- 5 X representa bromo.
8. Procedimiento de acuerdo con el párrafo 6 o 7 caracterizado porque
- R representa metilo,
- y
- X representa bromo.
- 10 9. Procedimiento de acuerdo con el párrafo 6, 7 u 8 caracterizado porque para la separación de racematos se usa lipasa.
10. Procedimiento de acuerdo con el párrafo 9, caracterizado porque para la separación de racematos se usa Lipasa AK de *Pseudomonas fluorescens*.

Párrafos 1. a 10.

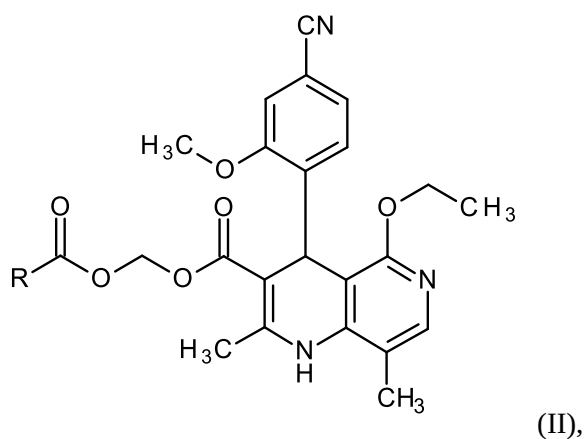
Los siguientes párrafos 1. a 10. representan otras formas de realización de la invención.

1. Procedimiento para preparar ésteres aciloximetílicos del ácido (4S)-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico de la fórmula (IIa)



en donde R representa una cadena C1-C25 lineal o ramificada, que opcionalmente está sustituida con un resto aromático,

por separación de racematos de (II)



en donde R representa una cadena C1-C25 lineal o ramificada, que opcionalmente está sustituida con un resto aromático,

usando una hidrolasa.

2. Procedimiento de acuerdo con el párrafo 1 caracterizado porque

R representa metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, ter.-butilo, bencilo, n-butilo, n-pentilo o n-hexilo

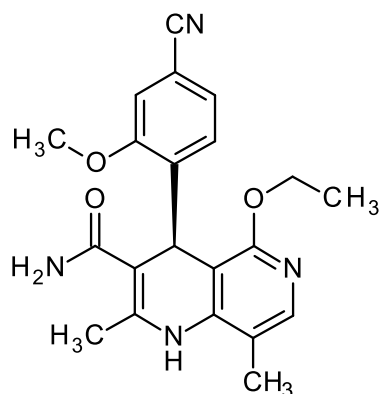
3. Procedimiento de acuerdo con el párrafo 1 o 2, caracterizado porque

R representa metilo,

5 4. Procedimiento de acuerdo con el párrafo 1, 2 o 3 caracterizado porque la hidrolasa usada es una lipasa.

5. Procedimiento de acuerdo con el párrafo 4 caracterizado porque se usa Lipasa AK de *Pseudomonas fluorescens*.

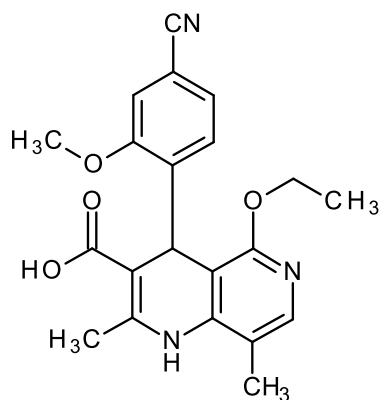
6. Procedimiento para preparar (4S)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamida de la fórmula (Ia)



10

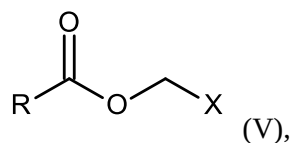
(Ia),

caracterizado porque se hace reaccionar el ácido racémico de la fórmula (III)



(III),

con ésteres de halógeno de la fórmula general (V)

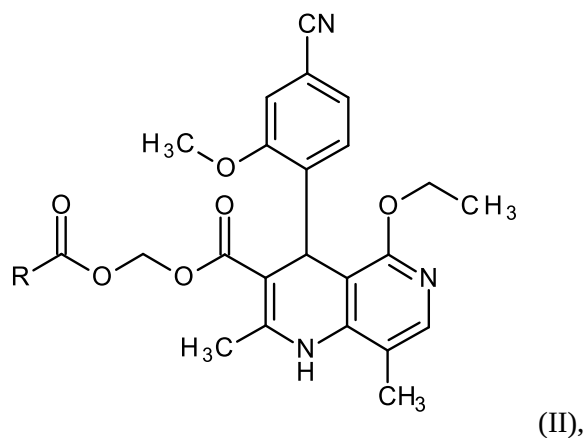


en donde

R representa una cadena C1-C25 lineal o ramificada, que opcionalmente está sustituida con un resto aromático,

X representa cloro o bromo,

en ésteres aciloximetílicos racémicos de ácido (4S)-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico de la fórmula (II)

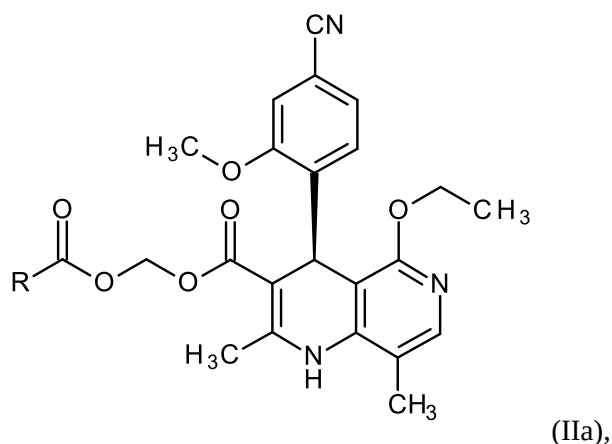


en donde R representa una cadena C1-C25 lineal o ramificada, que opcionalmente está sustituida con un resto aromático,

y se convierte por separación de racematos usando

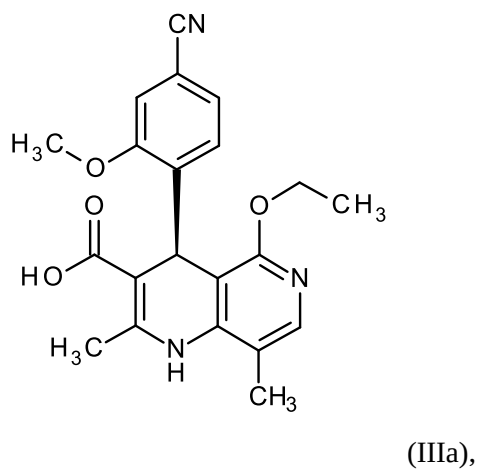
una hidrolasa

en los ésteres aciloximetílicos enantioméricos de ácido (4S)-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico de la fórmula (IIa)



en donde R representa una cadena C1–C25 lineal o ramificada, que opcionalmente está sustituida con un resto aromático,

y se saponifica en una mezcla de THF/agua (2:1) con soda cáustica en el compuesto de la fórmula (IIIa)



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

10 7. Procedimiento de acuerdo con el párrafo 6 caracterizado porque

R representa metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, ter.-butilo, bencilo, n-butilo, n-pentilo o n-hexilo

y

X representa bromo.

8. Procedimiento de acuerdo con el párrafo 6 o 7 caracterizado porque

R representa metilo,

5

y

X representa bromo.

9. Procedimiento de acuerdo con el párrafo 6, 7 u 8 caracterizado porque para la separación de racematos se usa lipasa.

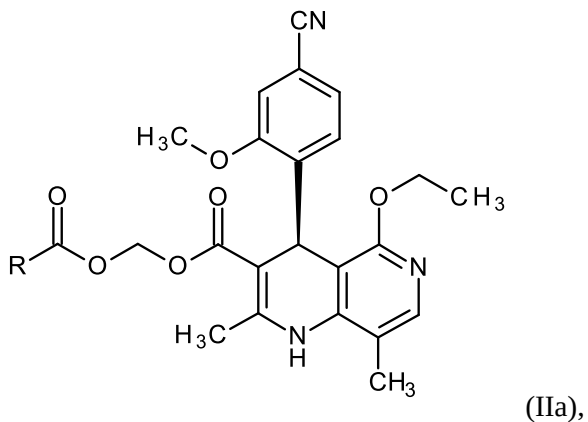
10. Procedimiento de acuerdo con el párrafo 9 caracterizado porque para la separación de racematos se usa Lipasa AK de *Pseudomonas fluorescens*.

10

Párrafos (1) a (27)

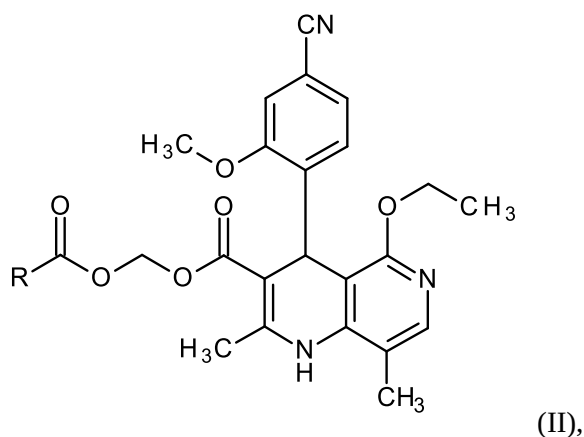
Los siguientes párrafos (1) a (27) representan otras formas de realización de la invención:

15 (1) Procedimiento para preparar ésteres aciloximetílicos del ácido (4S)-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico de la fórmula (IIa)



en donde R representa una cadena C1-C25 lineal o ramificada, que opcionalmente está sustituida con un resto aromático,

por separación de racematos de (II)



en donde R representa una cadena C1-C25 lineal o ramificada, que opcionalmente está sustituida con un resto aromático,

5 usando una hidrolasa.

(2) Procedimiento de acuerdo con el párrafo 1, en donde en el compuesto según la fórmula (IIa)

R representa metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, ter.-butilo, bencilo, n-butilo, n-pentilo o n-hexilo, y

en donde en el compuesto según la fórmula (II)

10 R representa metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, ter.-butilo, bencilo, n-butilo, n-pentilo o n-hexilo.

(3) Procedimiento de acuerdo con el párrafo 1 o 2, en donde en el compuesto según la fórmula (IIa)

R representa metilo, etilo e isopropilo, n-butilo o n-pentilo, y

en donde en el compuesto según la fórmula (II)

15 R representa metilo, etilo e isopropilo, n-butilo o n-pentilo.

(4) Procedimiento de acuerdo con el párrafo 1, 2 o 3, en donde en el compuesto según la fórmula (IIa)

R representa metilo y

en donde en el compuesto según la fórmula (II)

R representa metilo.

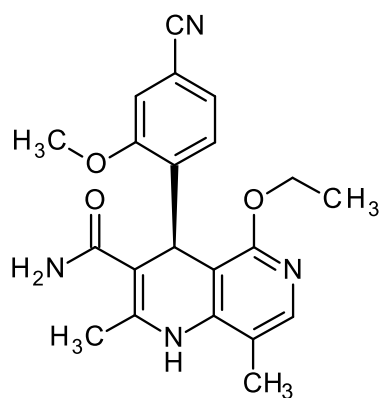
- (5) Procedimiento de acuerdo con uno de los párrafos 1 a 4, en donde la hidrolasa usada es una lipasa.
- 5 (6) Procedimiento de acuerdo con uno de los párrafos 1 a 5, en donde la lipasa se selecciona de lipasa de tipo VII de *Candida rugosa*, lipasa de *Candida rugosa*, Amano lipasa M, de *Mucor javanicus*, Amano lipasa PS de *Burkholderia cepacia*, Amano lipasa PS-IM, lipasa de *Aspergillus niger*, lipasa de *Thermomyces lanuginosus*, lipasa de *Rhizomucor miehei*, lipasa de *Candida antarctica* B, lipasa de *Candida antarctica* A, lipasa de *Aspergillus oryzae*, lipasa de *Humicola insolens*, lipasa de *Candida antarctica* B, lipasa de *Thermomyces lanuginosus*, lipasa de *Rhizomucor miehei*, lipasa de *Candida antarctica* y lipasa de hígado de cerdo.
- 10 (7) Procedimiento de acuerdo con uno de los párrafos 1 a 6, en donde la lipasa es Lipasa AK de *Pseudomonas fluorescens*.
- (8) Procedimiento de acuerdo con uno de los párrafos 1 a 7, en donde la separación de racematos se lleva a cabo en un sistema monofásico.
- 15 (9) Procedimiento de acuerdo con uno de los párrafos 1 a 7, en donde la separación de racematos se lleva a cabo en un sistema bifásico.
- (10) Procedimiento de acuerdo con uno de los párrafos 1 a 9, en donde la separación de racematos se lleva a cabo en un tampón acuoso.
- (11) Procedimiento de acuerdo con uno de los párrafos 1 a 10, en donde la separación de racematos se lleva a cabo en un tampón acuoso seleccionado de fosfato de sodio, fosfato de potasio y sus mezclas.
- 20 (12) Procedimiento de acuerdo con uno de los párrafos 1 a 11, en donde la separación de racematos se lleva a cabo a un valor pH de entre pH 7,0 a pH 10, de entre pH 7 a 8, o de pH 7.
- (13) Procedimiento de acuerdo con uno de los párrafos 1 a 12, en donde la separación de racematos se lleva a cabo en un disolvente miscible con agua u orgánico no miscible con agua.
- 25 (14) Procedimiento de acuerdo con uno de los párrafos 1 a 13, en donde la separación de racematos se lleva a cabo en un disolvente orgánico miscible con agua, seleccionado del grupo compuesto por etanol,

metanol, n-butanol, iso-propanol, acetona, THF, DMF, DMSO, éter ter.-butilmetílico, éter ciclopentilmetílico, 1,4-dioxano, 2-metil-THF, tolueno y sus mezclas.

(15) Procedimiento de acuerdo con uno de los párrafos 1 a 14, en donde la separación de racematos se lleva a cabo en una combinación de disolventes seleccionados del grupo compuesto por

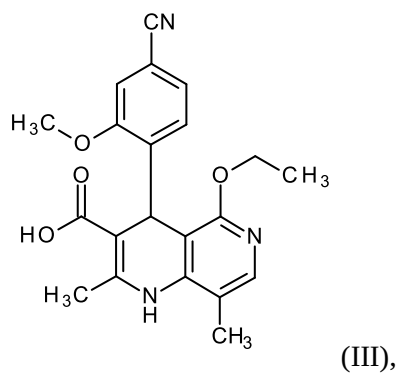
- 5
- 2-metil-THF / tampón de fosfato de potasio pH 7;
 - 10% de DMSO/90% de 50 mM de tampón de fosfato de potasio pH 7;
 - 20% de éter ter.-butilmetílico/80% de 50 mM de tampón de fosfato de potasio pH 7;
 - éter ter.-butilmetílico saturado con agua / diversos tampones pH 7 – pH 7,5;
 - 50% de éter ciclopentilmetílico/50% de 50 mM de tampón de fosfato de potasio pH 7;
- 10
- 1:1 p/p de Triton X-100, 1,5% de DMF/98,5% de 50 mM de tampón de fosfato de potasio pH 7 – pH 8; y
 - 1,4-Dioxano saturado con agua / diversos tampones pH 7 – pH 7,5.

(16) 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)

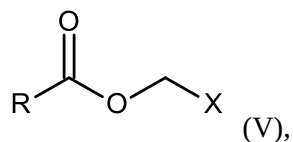


(Ia),

caracterizado porque se hace reaccionar el ácido racémico de la fórmula (III)



con ésteres de halógeno de la fórmula general (V)

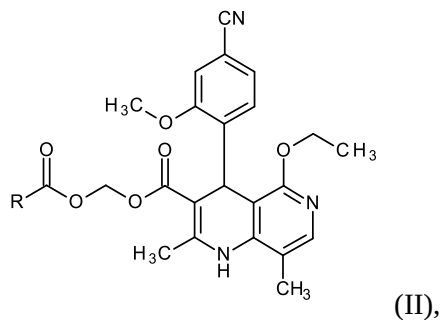


en donde

5 R representa una cadena C1-C25 lineal o ramificada, que opcionalmente está sustituida con un resto aromático,

X representa cloro o bromo,

en ésteres aciloximetílicos racémicos de ácido (4S)-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico de la fórmula (II)

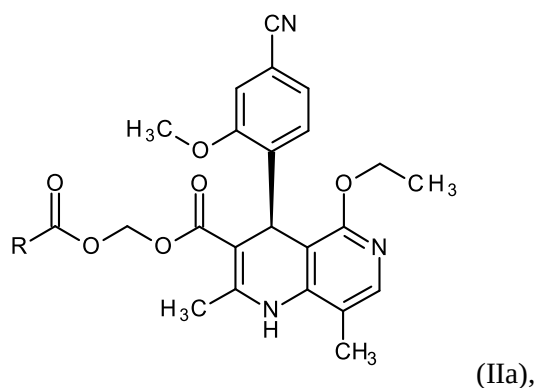


10 en donde R representa una cadena C1-C25 lineal o ramificada, que opcionalmente está sustituida con un resto aromático,

y se convierte por separación de racematos usando

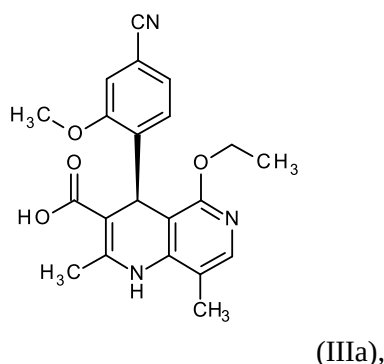
una hidrolasa

en los ésteres aciloximetílicos enantioméricos de ácido (4S)-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico de la fórmula (IIa)



5 en donde R representa una cadena C1-C25 lineal o ramificada, que opcionalmente está sustituida con un resto aromático,

y se saponifica en una mezcla de THF/agua (2:1) con soda cáustica en el compuesto de la fórmula (IIIa)



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

(17) Procedimiento de acuerdo con el párrafo 16, en donde en el compuesto según la fórmula (V)

15 R representa metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, ter.-butilo, bencilo, n-butilo, n-pentilo o n-hexilo

y

X representa bromo,

y en donde en el compuesto según la fórmula (II)

R representa metilo, etilo, n–propilo, iso–propilo, ter.–butilo, bencilo, n–butilo o n–pentilo n–hexilo,

y en donde en el compuesto según la fórmula (IIa)

R representa metilo, etilo, n–propilo, iso–propilo, ter.–butilo, bencilo, n–butilo o n–pentilo.

(18) Procedimiento de acuerdo con el párrafo 16 o 17, en donde en el compuesto según la fórmula (V)

R representa metilo, etilo e isopropilo, n–butilo o n–pentilo,

y

X representa bromo,

y en donde en el compuesto según la fórmula (II)

R representa metilo, etilo e isopropilo, n–butilo o n–pentilo,

y en donde en el compuesto según la fórmula (IIa)

R representa metilo, etilo e isopropilo, n–butilo o n–pentilo.

(19) Procedimiento de acuerdo con uno de los párrafos 16 a 18, en donde en el compuesto según la fórmula (V)

R representa metilo,

y

X representa bromo,

y en donde en el compuesto según la fórmula (II)

R representa metilo,

y en donde en el compuesto según la fórmula (IIa)

R representa metilo.

- 5 (20) Procedimiento de acuerdo con uno de los párrafos 8 a 11, en donde en la fórmula (V) X representa cloro y R se define como en uno de los párrafos 16 a 19, y en donde en el compuesto según la fórmula (II) R se define como en uno de los párrafos 16 a 19, y en donde en el compuesto según la fórmula (IIa) R se define como en uno de los párrafos 16 a 19.
- 10 (21) Procedimiento de acuerdo con uno de los párrafos 16 a 20, en donde para la separación de racematos se usa lipasa.
- 15 (22) Procedimiento de acuerdo con uno de los párrafos 16 a 21, en donde la lipasa se selecciona de lipasa de tipo VII de *Candida rugosa*, lipasa de *Candida rugosa*, Amano lipasa M, de *Mucor javanicus*, Amano Lipasa PS de *Burkholderia cepacia*, Amano Lipasa PS–IM, lipasa de *Aspergillus niger* lipasa de *Thermomyces lanuginosus*, lipasa de *Rhizomucor miehei*, lipasa de *Candida antarctica* B, lipasa de *Candida antarctica* A, lipasa de *Aspergillus oryzae*, lipasa de *Humicola insolens*, lipasa de *Candida Antarctica* B, lipasa de *Thermomyces lanuginosus*, lipasa de *Rhizomucor miehei*, lipasa de *Candida Antarctica* y lipasa de hígado de cerdo.
- 20 (23) Procedimiento de acuerdo con uno de los párrafos 16 a 22, en donde la lipasa es Lipasa AK de *Pseudomonas fluorescens*.
- 20 (24) Uso de una hidrolasa en un procedimiento para preparar un compuesto según la fórmula (IIa) por separación de racematos del compuesto (II).
- 25 (25) Uso de acuerdo con el párrafo 24, en donde el procedimiento para preparar el compuesto según la fórmula (IIa) se define de acuerdo con uno de los párrafos 1 a 15.
- 25 (25) Uso de una hidrolasa en un procedimiento para preparar un compuesto según la fórmula (Ia).
- 25 (26) Uso de acuerdo con el párrafo 25, en donde el procedimiento para preparar el compuesto según la fórmula (Ia) se define de acuerdo con uno de los párrafos 16 a 22.

- (27) Uso de acuerdo con el párrafo 25 o 26, en donde el procedimiento para preparar el compuesto según la fórmula (Ia) se define de acuerdo con uno de los párrafos 16 a 22 y además comprende el procedimiento para preparar el compuesto según la fórmula (IIa) de acuerdo con uno de los párrafos 1 a 15.

Parte experimental

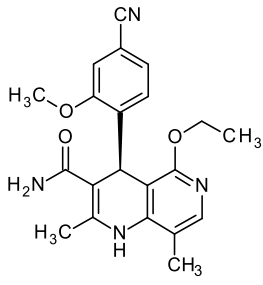
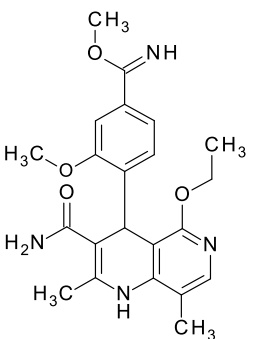
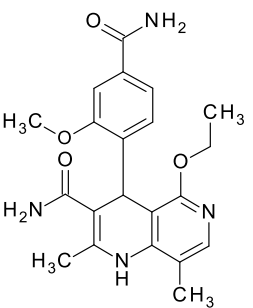
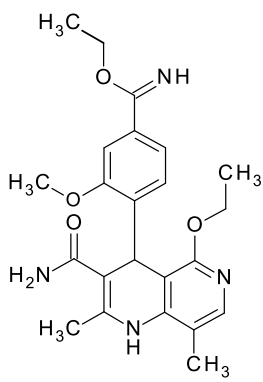
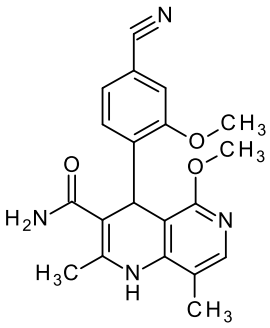
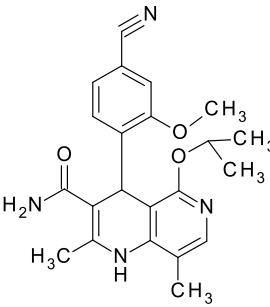
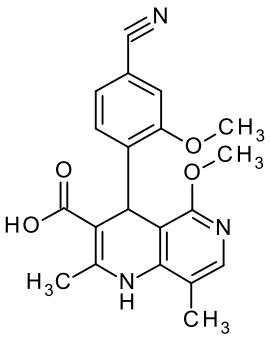
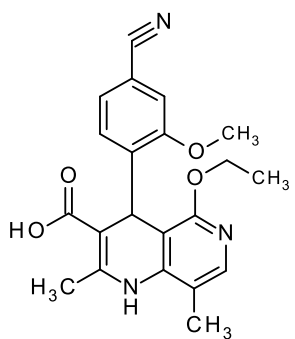
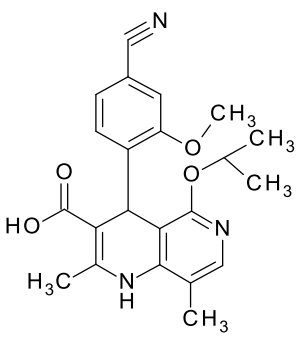
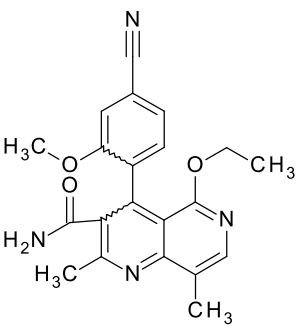
Abreviaturas y acrónimos:

<u>EtOH</u>	etanol
<u>Ácido DB-tartárico</u>	ácido dibenzoiltartárico
<u>DMSO</u>	dimetilsulfóxido
<u>d.Th</u>	del teórico (en el caso del rendimiento)
HPLC	cromatografía líquida de alta presión, de alto rendimiento
¹H-RMN	espectrometría de resonancia nuclear ¹H
IT	temperatura interna
MS	espectrometría de masas
TA	temperatura ambiente
RRT	tiempo de retención relativo
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

Ejemplos

La siguiente tabla 3 reproduce las estructuras de los compuestos recuperados en la HPLC. La asignación de los
5 tiempos de retención en la HPLC se brinda abajo.

Tabla 3

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 I 	Impureza J 	Impureza K 	

Método analítico para la prueba del contenido de impurezas y pureza enantiomérica en la etapa de finerenona, cruda (Ia).

Contenido	e	RT(min)	RRT
impurezas orgánicas	finerenona (Ia)	3,2	1,00
	Impureza A	3,3	0,53
	Impureza B	3,7	0,60
	Impureza C	3,9	0,62
	Impureza D	4,4	0,70
	Impureza E	5,5	0,89
	Impureza F	5,6	0,91
	Impureza G	5,8	1,10
	Impureza H	7,6	1,23
	Impureza K	10,4	1,68
Dispositivo	cromatógrafo líquido de ultraalto rendimiento (con un rango de presión de hasta 1200 bar con horno de columnas 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 m y 230 nm/6 m para la evaluación de ácido DB–tartárico		
Eluyente:	A: 0,1% de TFA en agua; B: acetonitrilo		

Gradiente: punto de tiempo A (%) B (%)
(min)

Pureza RRT
enantiomérica: RT(min)

Método A

Dispositivo cromatógrafo líquido de alto rendimiento con horno de columnas
termostatizado 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 m

Eluyente: A: acetonitrilo; B: metil–ter–butil–éter (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

Dispositivo/detector: cromatógrafo líquido de alto rendimiento con horno de columnas termostatizado, detector
UV

y sistema de evaluación de datos

Longitud de ondas 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

5 **Fase móvil:**

A: 50% de tampón 20 mM de NH₄OAc pH 9

B: 50% de acetonitrilo

Flujo: 1 mL/min.

Tiempo de elución: 8 min.

10 **Equilibrio:** no necesario, isocrático

Disolvente de prueba: eluyente

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

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

Volumen de inyección: 10 µL

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

- Los datos del análisis de HPLC proporcionados en los siguientes ejemplos con respecto a la pureza y el contenido del producto final finerenona, pura (Ia) solo se refieren a las impurezas que están presentes en el producto a >0,05 %. Esta es esencialmente la Impureza E. Todas las demás impurezas que se muestran en la tabla anterior son típicamente <0,05%. La estructura de tales impurezas se determinó por aislamiento de licores madre enriquecidos.
- 20

Condiciones de HPLC/métodos

Método (C)

YMC Hydrosphere C18

150*4,6 mm, 3,0 µm

25 °C, 1 ml/min, 270 nm, 4 nm

5 0' : 70% TFA 0,1%*; 30% de acetonitrilo

17': 20% TFA 0,1%; 80% de acetonitrilo

18': 70% TFA 0,1 %; 30% de acetonitrilo

*: TFA en agua

Método (D)

10 YMC Hydrosphere C18

150*4,6 mm, 3,0 µm

25 °C, 1 ml/min, 255 nm, 6 nm

0' : 90% TFA 0,1%; 10% de acetonitrilo

20': 10% TFA 0,1%; 90% de acetonitrilo

15 18': 10% TFA 0,1 %; 90% de acetonitrilo

Método (E)

Nucleodur Gravity C18

150*2 mm, 3,0 µm

35 °C, 0,22 ml/min, 255 nm, 6 nm

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

Solución B: acetonitrilo

0' : 30% de B; 70% de A

15' : 80% de B; 20% de A

25' : 80% de B; 20% de A

5 **Método (F)**

Columna: Nucleodur C18 Gravity, 50x3 mm, 1.8 µm, 45 °C, 1.2 mL/min, 210 nm, 1.2 nm;

Disolvente A: solución acuosa al 0,1% de ácido fórmico

Disolvente B: solución en acetonitrilo al 0,1% de ácido fórmico

0': 80% de A; 20% de B

10 1.3': 20% de A; 80% de B

2': 20% de A; 80% de B

2.5': 80% de A; 20% de B

Método (G)

RT(min) RRT

15 Éster aciloximetílico (IIAa) aproximadamente 9,9 1,00

Éster aciloximetílico (IIAb) aproximadamente 11,4 1,15

Columna: Chiralpak AD–H, 250x4,6 mm, 5 µm, 40 °C, 2 mL/min, 207 nm, 6 nm;

Disolvente A: n–Heptano

20 Disolvente B: etanol + solución al 0,1% de dietilamina

0': 95% de A; 5% de B

Ejemplo 2

Resultados de cribado

Para la resolución cinética de los aciloxi ésteres racémicos (II A-F), se probó el potencial de varias hidrolasas. El material de partida racémico se disolvió en un disolvente orgánico como DMSO, éter ter-butilmetílico, éter ciclopentilmetílico, 1,4-dioxano, DMF o 2-metil-THF y sobre una solución acuosa tamponada (pH 7) de una enzima. Se usaron las siguientes lipasas: Lipasa AK de *Pseudomonas fluorescens*, Lipasa tipo VII de *Candida rugose*, lipasa de *Candida rugose*, Amano-Lipasa M, de *Mucor javanicus*, Amano-Lipasa PS, de *Burkholderia cepacia*, Amano-Lipasa PS-IM, lipasa de *Aspergillus niger*, lipasa de *Thermomyces lanuginosus*, lipasa de *Rhizomucor miehei*, lipasa de *Candida antarctica* B, lipasa de *Candida antarctica* A, lipasa de *Aspergillus oryzae*, lipasa de *Humicola insolens*, lipasa de *Candida antarctica* B, inmovilizada, lipasa de *Thermomyces lanuginosus* (inmovilizada), lipasa de *Rhizomucor miehei* (inmovilizada), lipasa de *Candida antarctica* en resina acrílica o lipasa de hígado de cerdo. El sistema bifásico resultante se agitó de 22 a 36 °C hasta alcanzar un grado de conversión de casi el 50%. La separación del producto y del sustrato enantioenriquecido se realizó mediante extracción con ácido y base. El tratamiento de la capa orgánica con una solución acuosa de fosfato de potasio al 5% separa el éster residual enantioméricamente enriquecido deseado del ácido y realiza una determinación cromatográfica del exceso enantiomérico (Método G).

Los excesos enantioméricos (ee) que se consiguen están generalmente entre el 70% e.e. y el 91% e.e.; el enantiómero 4R se saponifica preferentemente.

Para ampliar aún más la reacción, ($\pm$)-acetoximetil-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-3-carboxilato se utilizó (IIA) seleccionado porque mostró los mejores resultados en el tamizaje. En principio, los otros ésteres (II B-F) también serían adecuados para una ampliación adecuada.

Ejemplo 3a

Acetoximetil-(4S,4R)-4-(4-ciano-2-metoxi-fenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato (IIA)

57,68 g (152,024 mmol) de ácido (4S, 4R)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico racémico (III) 46,51 g (304,049 mmol) de bromometilacetato (VA) y 42,02 g (304,05 mmol) de carbonato de potasio se dispusieron en 288 ml de dimetilacetamida y se agitaron durante 20 h a 20 °C (según DC reacción completa, acetato de etilo / heptano 1:1, R_f (éster = 0,18)). La mezcla de reacción se filtra (separación de las sales) y el residuo filtrante se lava con 400 ml de acetato de etilo. El filtrado se lava dos veces

con 400 ml de agua y luego con 200 ml de solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se evaporó al vacío hasta sequedad y el residuo se cristalizó en 200 ml de ter. butilmetiléter/50 ml de etanol.

Rendimiento: 27,04 g (39% del teórico); de la solución madre, se pudieron aislar otros 20 g de material.

MS (ES⁺): 452 [M+H]⁺,

- 5 ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1.10 (t, *J*=7.09 Hz, 3 H), 1.96 (s, 3 H), 2.16 (s, 3 H), 2.42 (s, 3 H), 3.75 (s, 3 H), 3.99 – 4.11 (m, 2 H), 5.32 (s, 1 H), 5.56 – 5.64 (m, 2 H), 7.21 – 7.27 (m, 2 H), 7.31 (s, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 8.50 (s, 1 H) ppm.

Ejemplo 3b

- 10 Acetoximetil-(4S)-4-(4-ciano-2-metoxi-fenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato (IIa: R=Me))

- 15 Se dispusieron en un reactor de doble vidrio de 6 litros Lipasa AK de *Pseudomonas fluorescens* (22,5 g, 21.000 U/g), tampón de fosfato de potasio (2,1 l, 50 mM, pH 7,0) y una solución de (±)-acetoximetil-(4S,4R)-4(4-ciano)-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-3-carboxilato racémico (IIA) (15 g, 33,224 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (2-Me-THF, 0,9 l). La mezcla bifásica resultante se agitó a 28,5 °C y 110 rpm (emulsión) durante 7 días. Se añadieron cantidades adicionales de enzima después de 2, 3 y 4 días para un total de 45 g (1:3 p/p de sustrato/enzima). Después de una conversión del 55 % (éster enriquecido enantioméricamente (IIa: R=Me; 92 % ee), la reacción se inactivó mediante la adición de cloruro de sodio (150 g) y se extrajo con 2-MeTHF (2 × 1 L). Las fases orgánicas se combinaron con 2 L de una solución acuosa de fosfato de potasio al 5% a 0° C y se agitó durante 40 min. La fase orgánica se separó, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a sequedad al vacío.
- 20

Se obtuvo un aceite de naranja (8,34 g). El producto de reacción bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice utilizando un gradiente de disolvente (EtOAc al 15 %/heptano – EtOAc al 100 %). Se obtienen 4,78 g (32% del teórico) de un sólido blanco.

Exceso enantiomérico: 91% e.e. (Método G)

- 25 *t*_R (HPLC Método F): 1.1 min;

MS (ES⁺): 452 [M+H]⁺,

^1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.10 (t, J =7.09 Hz, 3 H), 1.96 (s, 3 H), 2.16 (s, 3 H), 2.42 (s, 3 H), 3.75 (s, 3 H), 3.99 – 4.10 (m, 2 H), 5.31 (s, 1 H), 5.56 – 5.64 (m, 2 H), 7.21 – 7.28 (m, 2 H), 7.31 (s, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 8.49 (s, 1 H) ppm.

Se realizaron 10 lotes partiendo de 15 g de ($\pm$)-acetoximetil-(4S,4R)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-racémico 1,6-naftiridina-3-carboxilato (IIA) saponificado enzimáticamente y combinado los productos crudos. Se obtuvieron 46 g de material con 91% e.e. Este producto bruto se recrystalizó en 120 ml de ter.-butilmetiléter/30 ml de etanol para dar 41 g del éster ópticamente puro (IIa: R=Me; e.e.% >99%).

Este material se convirtió en finerenona (Ia) de forma análoga al método descrito en el documento WO 2016/016287 A1. Esto se describe en los ejemplos siguientes.

10 Ejemplo 3c

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

40,0 g (88,69 mmol) de acetoximetil-(4S)-4-(4-ciano-2-metoxi-fenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato (IIa: R=Me)) se disolvieron en una mezcla de 240 ml de THF y 120 ml agua y se enfrió a 0 °C. A esta solución se le añadió gota a gota una solución de hidróxido de sodio (preparada a partir de 16,4 g (184,96 mmol) de solución acuosa de hidróxido de sodio al 45% y 85 ml de agua) durante 15 minutos a 0 °C y luego se agitó a 0 °C durante 1,5 horas. Se extrajo dos veces con 100 ml de éter metiliterbutílico y una vez con 100 ml de acetato de etilo. La solución acuosa se ajustó a pH 7 a 0 °C con ácido clorhídrico diluido (preparado a partir de 37,1 g de ácido clorhídrico al 37% y 151 ml de agua). Se dejó calentar la mezcla a 20 °C y se añadió una solución acuosa de 41 g de cloruro de amonio en 110 ml de agua. La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 hora, el producto se filtró y se lavó dos veces con 30 ml de agua cada vez y una vez con 80 ml de acetonitrilo. Se secó a 40 °C al vacío bajo un gas portador.

Rendimiento: 30,6 g (91,0 % del teórico) de un polvo casi incoloro (tinte amarillo muy claro).

HPLC-Método E: RT: aproximadamente 6,8 min.

MS (EIpos): m/z = 380 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.14 (t, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.04 (m, 2H), 5.33 (s, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 11.43 (br. s, 1H).

Ejemplo 3d

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

30 g (79,13 mmol) de ácido (4S)-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico (IIIa) y 17,96 g (110,8 mmol) de 1,1-carbodiimidazol se dispusieron en 150 ml de THF y se añadieron a 20 °C 956 mg (7,82 mmol) de DMAP. Se agitó durante una hora a 20 °C (producción de gas) y luego se calentó durante 2,5 horas a 50 °C. A esta solución se añadieron 55,7 g (0,345 mol) de hexametildisilazano y la mezcla se calentó a reflujo durante 22 horas. Se añadieron otros 34 ml de THF y la mezcla se enfrió a 5 °C. Se dosificó una mezcla de 22 ml de THF y 15,7 g de agua durante 3 horas para que la temperatura se mantuviera entre 5° y 20 °C. A continuación, la mezcla se hirvió a reflujo durante una hora y luego se enfrió a 0 °C mediante una rampa (3 horas) y luego se agitó a esta temperatura durante una hora. El producto se filtró dos veces con 38 ml de THF y se lavó dos veces con 60 ml de agua cada vez. Se secó al vacío a 70 °C bajo gas portador.

Rendimiento: 27,67 g (92,5 % del teórico) un polvo casi incoloro (muy ligero tinte amarillo).

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

MS (EIpos): m/z = 379 [M+H]⁺

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

Ejemplo 3ePreparación de producto puro (Ia = finerenona)

27,0 g del producto crudo (Ia) preparado en el Ejemplo 3d se suspendieron en 540 ml de etanol, tolueno desnaturalizado y luego se calentó a reflujo. El producto se disuelve. Se agitó a esta temperatura durante una hora. La solución se filtró a través de un filtro de presión calentado (T = 75 °C), el filtro de presión se enjuagó con 7 ml de etanol desnaturalizado con tolueno. A continuación, se eliminó por destilación el disolvente (se eliminaron por destilación aproximadamente 444 ml) hasta que se alcanzó un volumen final de aproximadamente 4 veces (con respecto a la sustancia utilizada: 27,0 g x 4 ~ 110 ml). A continuación, la temperatura interna se enfrió a 23 °C (duración aproximada de 1,5 a 2 horas). A continuación, la mezcla se agitó a una temperatura interna de 3 °C durante 2 horas. El producto se filtró y se lavó una vez con 100 ml de etanol desnaturalizado con tolueno. Rendimiento húmedo: 28 g. El producto húmedo se secó a 50 °C durante el fin de semana (>48 h) al vacío (<100 mbar). Rendimiento: 25,67 g (95,1 % del teórico) de un polvo cristalino incoloro, cristales en aguja fina.

Resultados analíticos:

finerenona (Ia)	Pureza: 99,85% de área (HPLC); Contenido: 99,7% en peso
Exceso enantiomérico	100 % e.e.
Máximo subcomponente Impureza E	0,05 %
Disolvente residual:	
EtOH	0,05 %
tolueno	0,00 %
agua (Karl–Fischer)	0,00 %

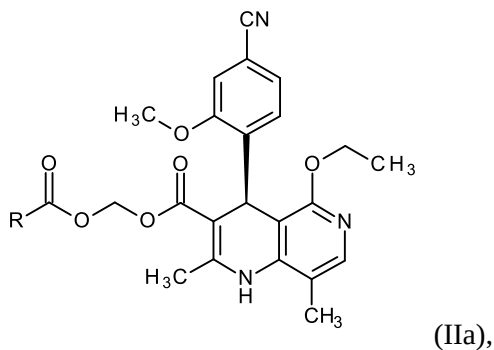
MS (EIpos): $m/z = 379 [M+H]^+$

^1H –RMN (400 MHz, DMSO– 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 5.37 (s, 1H), 6.60–6.84 (m (señal ancha), 2H), 7.14 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.69 (s, 1H) y pequeñas señales de disolvente DMSO y agua a $\delta = 2,5$ –2,6, así como un pico muy pequeño a $\delta = 3,38$ (no asignable)

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

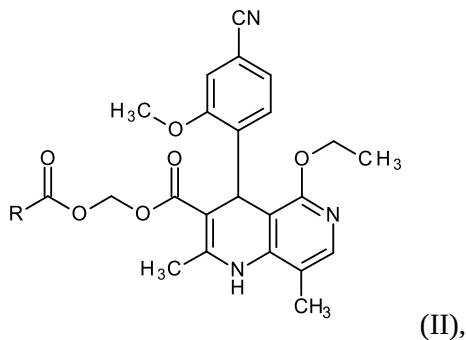
REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para preparar ésteres aciloximetílicos del ácido (4S)-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico de la fórmula (IIa)



- 5 en donde R representa una cadena C1-C25 lineal o ramificada, que opcionalmente está sustituida con un resto aromático,

por separación de racematos de (II)



- 10 en donde R representa una cadena C1-C25 lineal o ramificada, que opcionalmente está sustituida con un resto aromático,

usando una hidrolasa.

2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en donde en el compuesto según la fórmula (IIa)

- 15 R representa metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, ter.-butilo, bencilo, n-butilo, n-pentilo o n-hexilo, y

en donde en el compuesto según la fórmula (II)

R representa metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, ter.-butilo, bencilo, n-butilo, n-pentilo o n-hexilo.

3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde en el compuesto según la fórmula (IIa)

R representa metilo y

5 en donde en el compuesto según la fórmula (II)

R representa metilo.

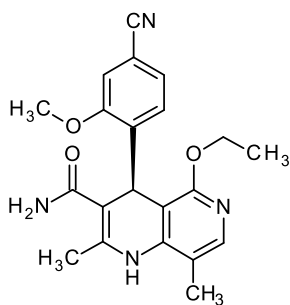
4. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la hidrolasa usada es una lipasa, esterasa, amidasas o proteasas.

5. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la hidrolasa es una lipasa.

10 6. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la lipasa se selecciona de lipasa de tipo VII de Candida rugosa, lipasa de Candida rugosa, Amano lipasa M, de Mucor javanicus, Amano lipasa PS de Burkholderia cepacia, Amano lipasa PS-IM, lipasa de Aspergillus niger, lipasa de Thermomyces lanuginosus, lipasa de Rhizomucor miehei, lipasa de Candida antarctica B, lipasa de Candida antarctica A, lipasa de Aspergillus oryzae, lipasa de Humicola insolens, lipasa de Candida antarctica B, lipasa de Thermomyces lanuginosus, lipasa de Rhizomucor miehei, lipasa de Candida antarctica y lipasa de hígado de cerdo.

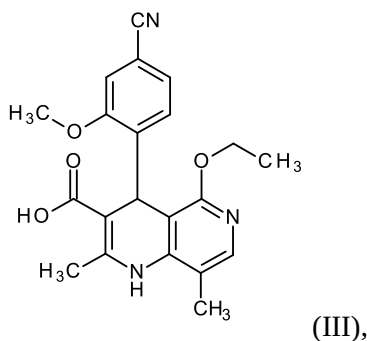
7. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la lipasa es lipasa AK de Pseudomonas fluorescens.

20 8. 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)

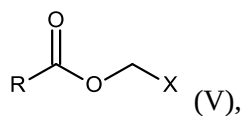


(Ia),

caracterizado porque se hace reaccionar el ácido racémico de la fórmula (III)



con ésteres de halógeno de la fórmula general (V)

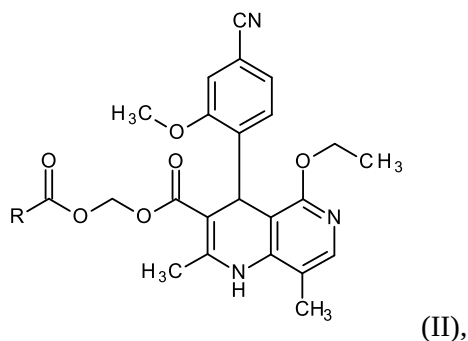


5 en donde

R representa una cadena C1-C25 lineal o ramificada, que opcionalmente está sustituida con un resto aromático,

X representa cloro o bromo,

10 en ésteres aciloximetílicos racémicos del ácido (4S)-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico de la fórmula (II)

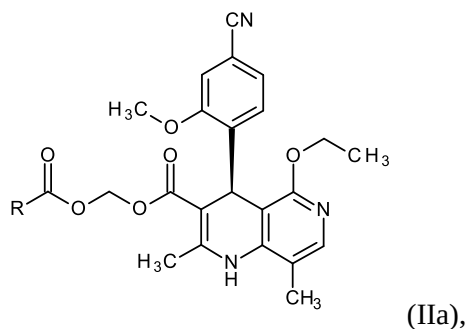


en donde R representa una cadena C1-C25 lineal o ramificada, que opcionalmente está sustituida con un resto aromático,

y se convierte por separación de racematos usando

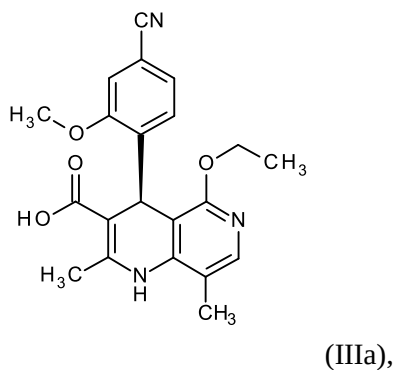
una hidrolasa

en los ésteres aciloximetílicos enantioméricos del ácido (4S)-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico de la fórmula (IIa)



5 en donde R representa una cadena C1-C25 lineal o ramificada, que opcionalmente está sustituida con un resto aromático,

y se saponifica en una mezcla de THF/agua (2:1) con soda cáustica en el compuesto de la fórmula (IIIa)



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

9. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8, en donde en el compuesto según la fórmula (V)

15 R representa metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, ter.-butilo, bencilo, n-butilo, n-pentilo o n-hexilo,

y

X representa bromo,

y en donde en el compuesto según la fórmula (II)

R representa metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, ter.-butilo, bencilo, n-butilo o n-pentilo, n-hexilo,

y en donde en el compuesto según la fórmula (IIa)

R representa metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, ter.-butilo, bencilo, n-butilo o n-pentilo.

10. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8 o 9, en donde en el compuesto según la fórmula (V)

R representa metilo, etilo e isopropilo, n-butilo o n-pentilo,

y

X representa bromo,

y en donde en el compuesto según la fórmula (II)

R representa metilo, etilo e isopropilo, n-butilo o n-pentilo,

y en donde en el compuesto según la fórmula (IIa)

R representa metilo, etilo e isopropilo, n-butilo o n-pentilo.

11. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 8 a 10, en donde en el compuesto según la fórmula (V)

R representa metilo,

y

X representa bromo,

y en donde en el compuesto según la fórmula (II)

R representa metilo,

y en donde en el compuesto según la fórmula (IIa)

5 R representa metilo.

12. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 8 a 11, en donde en la fórmula (V) X representa cloro y R se define como en una de las reivindicaciones 8 a 11, y en donde en el compuesto según la fórmula (II) R se define como en una de las reivindicaciones 8 a 11, y en donde en el compuesto según la fórmula (IIa) R se define como en una de las reivindicaciones 8 a 11.

10 13. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 8 a 12, en donde para la separación de racematos

– se usa lipasa o

– la lipasa se selecciona de lipasa de tipo VII de *Candida rugosa*, lipasa de *Candida rugosa*, Amano lipasa M, de *Mucor javanicus*, Amano Lipasa PS de *Burkholderia cepacia*, Amano Lipasa PS-IM, lipasa de *Aspergillus niger* lipasa de *Thermomyces lanuginosus*, lipasa de *Rhizomucor miehei*, lipasa de *Candida antarctica B*, lipasa de *Candida antarctica A*, lipasa de *Aspergillus oryzae*, lipasa de *Humicola insolens*, lipasa de *Candida Antarctica B*, lipasa de *Thermomyces lanuginosus*, lipasa de *Rhizomucor miehei*, lipasa de *Candida Antarctica* y lipasa de hígado de cerdo, o

20 – la lipasa es Lipasa AK de *Pseudomonas fluorescens*.

14. Uso de una hidrolasa en un procedimiento para preparar un compuesto según la fórmula (IIa) por separación de racematos del compuesto (II).

15. Uso de una hidrolasa en un procedimiento para preparar un compuesto según la fórmula (Ia).

RESUMEN

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar ésteres aciloximetílicos del ácido (4S)-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico de la fórmula (IIa) por separación de racematos del compuesto de la fórmula (II) usando una hidrolasa. La invención se refiere también 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), en donde el procedimiento comprende la separación de racematos del compuesto de la fórmula (II) usando una hidrolasa. Además, la invención también se refiere al uso de una hidrolasa en un procedimiento para preparar un compuesto según la fórmula (IIa). La invención también se refiere al uso de una hidrolasa en un procedimiento para preparar un compuesto según la fórmula (Ia).