

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 436 633**

51 Int. Cl.:

C07D 251/10 (2006.01)

A61K 31/53 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.03.2010** **E 10710359 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.08.2013** **EP 2411375**

54 Título: **Procedimiento para la separación de enantiómeros de dihidro-1,3,5-triazinas racémicas por cristalización preferencial**

30 Prioridad:

26.03.2009 EP 09004315

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.01.2014

73 Titular/es:

**POXEL (100.0%)
200 avenue Jean Jaurès
69007 Lyon, FR**

72 Inventor/es:

**HELMREICH, MATTHIAS;
NIESERT, CLAUS-PETER;
CRAVO, DANIEL;
COQUEREL, GÉRARD;
LEVILAIN, GUILLAUME;
WACHARINE-ANTAR, SAOUSSEN y
CARDINAE, PASCAL**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

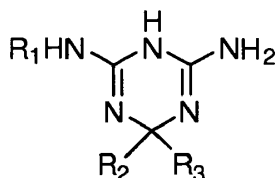
ES 2 436 633 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

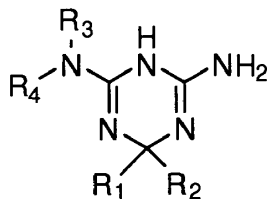
Procedimiento para la separación de enantiómeros de dihidro-1,3,5-triazinas racémicas por cristalización preferencial

Los derivados de 3,6-dihidro-1,3,5-triazina muestran propiedades farmacológicas en el tratamiento de estados patológicos asociados con el síndrome de resistencia a la insulina. Varias patentes describen la preparación de derivados de 3,6-dihidro-1,3,5-triazina. Por ejemplo, en la patente de EE.UU. 3.287.366 se describe la síntesis de dihidro-triazinas que tienen la siguiente estructura:



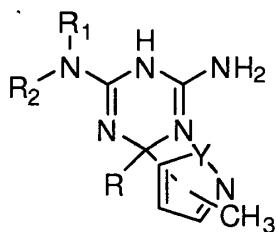
La síntesis implica la reacción de una bisguanidina monosustituida y un aldehído o una cetona en presencia de un ácido a temperaturas elevadas.

La Patente JP48064088 describe la síntesis de dihidro-triazinas que tienen la siguiente estructura:



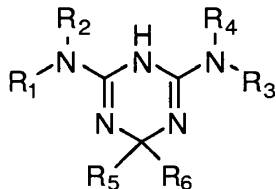
La síntesis de análogos también implica calentamiento en condiciones ácidas.

La Patente JP54014986 describe la síntesis de dihidro-triazinas que tienen la siguiente estructura:



Similarmente este método requiere calentamiento en condiciones ácidas.

La solicitud de patente WO 01/55122 describe la síntesis de dihidro-triazinas de la siguiente estructura:



La síntesis está dirigida a la reacción de bisguanidinas mono-sustituidas y un acetal, hemiacetal, cetal, hemiacetal, aldehído o una cetona en presencia de un ácido a temperaturas elevadas.

La solicitud de patente WO 04/089917 describe un procedimiento para la separación de mezclas de enantiómeros de dihidro-1,3,5-triazinas usando un agente de resolución quiral (resolución de diastereoisómeros). Este método permite obtener un producto que presenta un ee (exceso de enantiómeros) de 70% (pureza de enantiómeros 85%).

La solicitud de patente WO 95/08522 o la patente de EE.UU. 6.022.409 describe un método de resolución óptica de enantiómeros por cristalización preferencial.

G. Coquerel es el autor de un artículo titulado "Preferential Crystallization" en *Top. Curr. Chem.* (2007) 269: 1-51; ©Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2007, publicado en Internet el 4 de noviembre de 2006.

El artículo se centra principalmente en la discriminación quiral en estado sólido, es decir, la formación de conglomerados, cómo detectarlos y los diversos beneficios que se pueden obtener del reconocimiento quiral en retículos cristalinos.

5 La cristalización preferencial es aplicable a mezclas racémicas que cristalizan como un conglomerado estable. Las estadísticas muestran que aproximadamente 5% de las mezclas racémicas forman un conglomerado estable. Las ventajas de este método son las siguientes:

- rendimiento cuantitativo teórico, puesto que se pueden reciclar las aguas madres
- no se necesita un agente de resolución (que es caro en la mayoría de los casos).

10 Un conglomerado es una mezcla de fases cristalizadas de imágenes especulares que presentan excesos de enantiómeros simétricos.

La invención tenía el objeto de encontrar un nuevo método para la resolución de los dos enantiómeros ópticos de dihidro-1,3,5-triazinas de fórmula I.

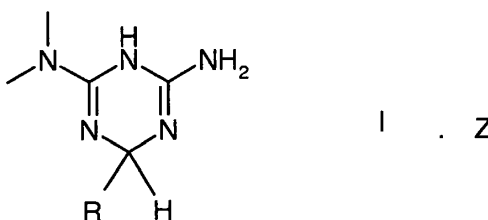
Esto ahorraría energía, reduciría la cantidad de residuos generados y mejoraría la seguridad del procedimiento.

15 Inesperadamente, se ha encontrado que compuestos de fórmula I pueden formar sales de conglomerado estables y que los enantiómeros ópticos de estas sales se pueden resolver por cristalización preferencial.

Las ventajas de este método son:

- rendimiento cuantitativo teórico, puesto que se puede reciclar las aguas madres
- no se necesita un agente de resolución quiral, que es caro en la mayoría de los casos.

20 La invención se refiere a un procedimiento para la resolución de los dos enantiómeros ópticos de una sal de compuestos de la fórmula I o un solvato de esta sal:



en la que:

R es metilo, fenilo, 4-hidroxifenilo o 4-metoxifenilo,

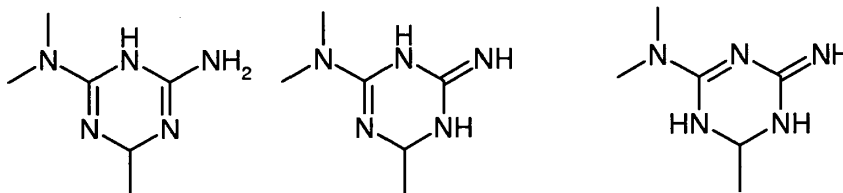
Z es ácido propanoico o ácido 2,4-diclorofenilacético,

25 o uno de sus tautómeros,

por cristalización preferencial.

La fórmula I abarca también las formas tautómeras de los compuestos.

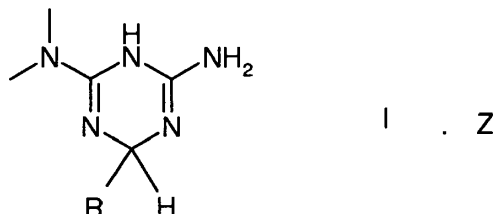
Por ejemplo, las formas tautómeras del compuesto de fórmula I en la que R es metilo incluyen las siguientes:



30 Las sales de los compuestos de fórmula I se pueden formar con diferentes relaciones Z:compuestos de la fórmula I. Por ejemplo, las sales pueden ser mono-, di- o tri-sales, es decir, 1, 2 o 3 moléculas de Z, respectivamente, por cada molécula de la fórmula I. Otro ejemplo sería el de una sal con 1, 2 o 3 moléculas de la fórmula I por cada molécula de Z.

Preferiblemente, la separación de los enantiómeros se refiere a un procedimiento, en el que:

a) una mezcla racémica de una sal de un compuesto de fórmula I



en la que

R es metilo, fenilo, 4-hidroxi-fenilo o 4-metoxifenilo,

5 Z es ácido propanoico o ácido 2,4-diclorofenilacético, se disuelve en un disolvente orgánico,

b) se siembra la solución con un único enantiómero de la sal del compuesto de fórmula I, y

c) se aísla el enantiómero cristalizado obtenido.

La mezcla racémica usada en la etapa (a) es una mezcla racémica que cristaliza en forma de un conglomerado.

10 Un procedimiento preferido para la resolución de los dos enantiómeros ópticos corresponde a compuestos de fórmula I en la que R es metilo o 4-hidroxifenilo; más preferiblemente R es metilo.

Preferiblemente, Z es ácido propanoico, también llamado ácido propiónico.

Preferiblemente, el procedimiento se lleva a cabo en tolueno, acetona, etanol, isopropanol, metanol, agua o mezclas de estos disolventes.

15 Preferiblemente, el procedimiento se realiza en un disolvente orgánico seleccionado del grupo que consiste en etanol, isopropanol, metanol y sus mezclas. Más preferiblemente, se utiliza etanol como disolvente orgánico.

De acuerdo con una realización particular, el procedimiento se lleva a cabo con un co-disolvente, en particular metanol.

Las condiciones físicas del procedimiento, incluyendo las temperaturas y el programa cinético, son determinadas fácilmente por un experto en la técnica dependiendo de la sal y el disolvente elegidos.

20 Preferiblemente, el procedimiento se realiza a temperaturas entre -20 y 90°C, más preferiblemente entre 0 y 65°C, y altamente preferido entre 0 y 50°C.

Un procedimiento muy preferido es uno en el que:

a) una suspensión de una mezcla racémica de propionato de 2-amino-3,6-dihidro-4-dimetilamino-6-metil-1,3,5-triazina ("A1") en etanol se calienta a 40-50°C hasta que se obtiene una solución transparente,

25 b) la solución se enfría y se siembra con un único enantiómero de propionato de 2-amino-3,6-dihidro-4-dimetilamino-6-metil-1,3,5-triazina (más particularmente el enantiómero R), y

c) se aísla a temperaturas entre 5 y 10°C, el propionato de 2-amino-3,6-dihidro-4-dimetilamino-6-metil-1,3,5-triazina cristalizado (más particularmente el enantiómero R).

30 El procedimiento de acuerdo con la invención se lleva a cabo preferiblemente de modo repetitivo. Más específicamente, después de la etapa c) se añade la misma mezcla racémica de la etapa a) a las aguas madres (solución recuperada después de cosechar los cristales - etapa c)), preferiblemente la cantidad en peso de la mezcla racémica añadida es igual a la cantidad en peso de los cristales cosechados (o aislados). Dichas aguas madre presentan por consiguiente un exceso del otro (u opuesto) enantiómero. De acuerdo con una realización específica, la solución obtenida se siembra luego con el otro enantiómero. El otro enantiómero cristalizado se puede aislar después. Por consiguiente, se puede repetir luego (1, 2, 3, 4, 5 veces o más) el ciclo de operaciones (o etapas) para separar sucesivamente el primer y segundo enantiómeros de la mezcla racémica.

35 De acuerdo con una realización particular, el procedimiento comprende, después de las etapas a, b y c las siguientes etapas:

40 d) la misma mezcla racémica de la etapa a) (o posteriormente, la misma mezcla racémica de la etapa d) anterior) se añade a la solución recuperada de la etapa c) posterior (o, subsiguientemente, la solución recuperada de la etapa f anterior), preferiblemente, la cantidad en peso de la mezcla racémica añadida es igual a la cantidad en peso de los

cristales previamente aislados,

e) opcionalmente, la solución obtenida se siembra luego con el otro enantiómero, y

f) se aísla el otro enantiómero cristalizado.

5 Ventajosamente, se repiten las etapas d), e) y f) para separar sucesivamente el primero y segundo enantiómeros de la mezcla racémica.

Los conglomerados se pueden caracterizar por el uso de análisis de rayos X y el exceso de enantiómero (ee) se puede determinar por HPLC.

10 Una vez que se identifica un conglomerado, se sintetiza la sal ácida racémica y se realiza el procedimiento de cristalización preferencial. El enantiómero aislado puro se convierte luego en la forma de sal correcta (si es necesario).

Un par de enantiómeros puede cristalizar en tres formas principales:

- el conglomerado;
- la mezcla racémica; la sustancia forma una única fase cristalina en la que los dos enantiómeros están presentes en una relación 1:1 ordenada en la celdilla unidad; y
- 15 • solución completa de sólidos; en la que coexisten los dos enantiómeros de una manera desordenada en el retículo cristalino.

20 Un conglomerado es una mezcla mecánica de cristales enantioméricamente puros (se supone la ausencia de solución parcial de sólidos). El grupo espacial de cualquier enantiómero puro es quiral. Dichos enantiómeros presentan el mismo patrón de difracción de rayos X por polvo (abreviadamente XRPD por la expresión inglesa *X-Ray Powder Diffraction*). Las estadísticas muestran que 5-10% de las parejas de enantiómeros cristaliza como un conglomerado.

En este caso, los enantiómeros puros se pueden aislar fácilmente a partir de la mezcla racémica por cristalización. Cuando los enantiómeros no pueden ser calentados (problema de degradación), la adición de otro componente (preferiblemente un disolvente) permite que sea separado el enantiómero en exceso.

25 La cristalización preferencial puede ser implementada a las mezclas racémicas de la presente invención debido a que las parejas de enantiómeros de dichas mezclas cristalizan como conglomerados.

Las mezclas racémicas de las sales seleccionadas de la invención cristalizan como conglomerados. Un experto en la técnica conocerá los procedimientos clásicos para producir las sales seleccionadas de la invención.

30 El método de cristalización preferencial, como se describe en la solicitud de patente WO 95/08522, implica más específicamente entrar, cada vez que comienza la cristalización, en el dominio de dos fases que contiene el exceso de enantiómero y la solución saturada (obtenida después de la siembra) y enfriar de acuerdo con un programa cinético (que puede ser fácilmente definido por un experto en la técnica basándose en parámetros físico-químicos, incluyendo disolvente, concentraciones y sal dados). El enfriamiento hace que cristalice el enantiómero, que así puede ser aislado. Una mezcla racémica (ventajosamente de tamaño de partículas fino) se añade preferiblemente a 35 las aguas madres obtenidas después de la cosecha de los cristales, siendo calentadas ventajosamente luego las aguas madre, más específicamente a una temperatura inferior a la de homogeneización de la solución de modo que el exceso de enantiómero esté presente sólo en estado sólido en equilibrio con la solución. El enfriamiento adicional, y preferiblemente la siembra con el otro enantiómero, produce el otro enantiómero y completa el ciclo de operaciones que entonces puede llevarse a cabo repetidamente.

40 La cristalización preferencial es por consiguiente un método atractivo para la separación de enantiómeros. La situación de partida se compone de una mezcla de enantiómeros enriquecida en un isómero óptico. Cuando se aplica el método de cristalización preferencial programada politérmica y auto-sembrada (abreviadamente AS3PC por la expresión inglesa *Autoseeded Polythermic Programmed Crystallization*), una parte de la enantiómero en exceso es sólido en el momento de partida (es decir, a la temperatura más alta). Por el contrario, para el método de 45 cristalización preferencial programada politérmica sembrada (abreviadamente S3PC por la expresión inglesa *Seeded Polythermic Programmed Crystallization*), el producto enriquecido inicial está completamente disuelto (la situación de partida es una solución homogénea). A continuación, se añade una pequeña cantidad de enantiómero puro (de la misma quiralidad que la del enantiómero en exceso inicial) a la siembra del sistema. Se crea y aumenta sobresaturación por aplicación de una rampa de enfriamiento (de acuerdo con un programa cinético). La 50 cristalización del enantiómero inicialmente en exceso se debe a una nucleación secundaria estéreo-selectiva y al crecimiento de los cristales. Si el procedimiento está optimizado correctamente, la germinación del enantiómero opuesto no se produce antes del final del procedimiento (filtración). Cuando ha cristalizado la cantidad máxima de isómero (las aguas madre han llegado a un punto próximo a la solubilidad meta-estable del enantiómero en

cristalización), se realiza una filtración rápida. Idealmente, se obtienen el isómero óptico puro y un líquido enriquecido en el enantiómero opuesto. A continuación, se añade a las aguas madre una masa igual de mezcla racémica como la recogida por filtración e y se aumenta la temperatura hasta la disolución completa del sólido. Por enfriamiento, la solución sobresaturada se siembra con el segundo enantiómero lo que conduce a la cristalización preferencial de este segundo enantiómero. Las siguientes etapas consisten en la repetición de estas cristalizaciones preferenciales alternadas (R, S, R, S, R, S, R, S. ... o viceversa).

Otros aspectos y ventajas de la presente invención se ilustran por los siguientes ejemplos que deben considerarse como ilustrativos y no restrictivos.

Breve descripción de las figuras de los dibujos

Figura 1: Análisis por XRPD del conglomerado de propionato de 2-amino-3,6-dihidro-4-dimetilamino-6-metil-1,3,5-triazina (espectro inferior) en comparación con el análisis por XRPD de un solo enantiómero (espectro superior).

Figura 2: Análisis por XRPD del conglomerado hidrocloreto de 2-amino-3,6-dihidro-4-dimetilamino-6-metil-1,3,5-triazina (espectro inferior) en comparación con el análisis por XRPD de un solo enantiómero (espectro superior).

Figura 3: Análisis por XRPD del conglomerado de 2,4-diclorofenilacetato de 2-amino-3,6-dihidro-4-dimetilamino-6-metil-1,3,5-triazina (solvato con metanol) (espectro inferior) en comparación con el análisis por XRPD de un solo enantiómero (espectro superior).

Figura 4: Análisis por XRPD del conglomerado de ($\pm$) di-O,O'-p-toliltartrato de 2-amino-3,6-dihidro-4-dimetilamino-6-metil-1,3,5-triazina (espectro inferior) en comparación con el análisis por XRPD de un solo enantiómero (espectro superior).

Para demostrar que una sal cristaliza en forma de un conglomerado, se realizaron varios experimentos.

Para probar definitivamente que existe un conglomerado, tanto el enantiómero como la mezcla racémica se cristalizan utilizando el mismo protocolo. A continuación, se analizan ambos sólidos XRPD. Si los patrones coinciden, la sal cristaliza en forma de un conglomerado.

Ejemplos:

I. Procedimiento general para experimentos de caracterización de seis sales de conglomerado.

Este procedimiento se utilizó para evaluar el interés potencial de los conglomerados específicos de la invención.

Procedimiento: Se preparó una solución de base de partida de ee 62,9% de 2-amino-3,6-dihidro-4-dimetilamino-6-metil-1,3,5-triazina a partir de una mezcla de sales de hidrocloreto enantiómeras. La concentración se determinó por HPLC utilizando un patrón externo. Los ácidos (3,22 mmol para las sales 1:1, 1,61 mmol para las sales 2:1) se cargaron a un tubo de una estación de trabajo del carrusel de reacción paralela Radleys. Se añadió EtOH/i-PrOH (6 mL) y se agitó el ácido. Se añadió la cantidad apropiada de solución de base (ee 62,9%, 3,22 mmol) y las mezclas resultantes se agitaron durante 15 minutos. Los tubos se sometieron a vacío para eliminar todo el disolvente. A continuación se disolvieron las sales en la cantidad mínima de disolvente (etanol o IPA como se indica a continuación) requerida para la disolución a la temperatura de reflujo. Se añadió el disolvente en porciones de 0,25 mL hasta disolución completa a 80°C. Ésto se dejó enfriar hasta 21°C durante una noche. Esta operación se repitió luego para cada ácido usando 2 veces y 3 veces la cantidad de disolvente. Los productos de reacción se analizaron por HPLC en las aguas madres y en los cristales después de la filtración (sin lavado).

Después de la determinación de la cantidad de disolvente necesaria para disolver 3,22 mmol de la sal, se llevaron a cabo dos experimentos más en cada sal utilizando 1,5 veces y 2/3 veces la cantidad de disolvente. Los cristales en este caso se prensaron en seco y también se lavaron y secaron.

Los resultados de los experimentos con una base de partida de ee 62,9%:

Abreviaturas: líquido antes de lavado: (a)

cristales prensados en seco: (b)

aguas madre + lavado: (c)

cristales lavados: (d)

Ácido	Sólo disuelto en caliente	2/3 veces la cantidad de disolvente	1,5 veces la cantidad de disolvente
Ácido propiónico	(a): ee 3,7% de (R) (b): ee 84,8% de (R) (c): ee 4,9% de (R) (d): ee 87,8% de (R) i-PrOH (4,85 mL)	(a): ee 10,3% de (R) (b): ee 90,0% de (R) (c): ee 15,0% de (R) (d): ee 96,4% de (R)	(a): ee 28,7% de (R) (b): ee 92,9% de (R) (c): ee 31,5% de (R) (d): ee 96,9% de (R)
Ácido adípico 2:1	(a): ee 42,9% de (R) (b): ee 71,9% de (R) (c): ee 44,3% de (R) (d): ee 72,7% de (R) EtOH (25 mL)	(a): ee 49,3% de (R) (b): ee 65,4% de (R) (c): ee 51,2% de (R) (d): ee 66,9% de (R)	(a): ee 50,2% de (R) (b): ee 64,6% de (R) (c): ee 53,1% de (R) (d): ee 65,7% de (R)
Ácido cloroacético	(a): ee 44,3% de (R) (b): ee 88,4% de (R) (c): ee 46,0% de (R) (d): ee 87,9% de (R) EtOH (1,5 mL)	(a): ee 47,8% de (R) (b): ee 86,2% de (R) (c): ee 49,1% de (R) (d): ee 91,1% de (R)	(a): ee 45,4% de (R) (b): ee 90,0% de (R) (c): ee 47,0% de (R) (d): ee 96,1% de (R)
Ácido glicólico	(a): ee 15,7% de (R) (b): ee 65,4% de (R) (c): ee 19,4% de (R) (d): ee 69,3% de (R) EtOH (1,25 mL))	(a): ee 16,9% de (R) (b): ee 63,4% de (R) (c): ee 36,5% de (R) (d): ee 70,1% de (R)	(a): ee 16,5% de (R) (b): ee 74,2% de (R) (c): ee 23,0% de (R) (d): ee 76,0% de (R)
HBr	(a): ee 1,5% de (R) (b): ee 69,1% de (R) (c): ee 6,5% de (R) (d): ee 70,6% de (R) EtOH (2,75 mL)	(a): ee -2,6% de (R) (b): ee 68,6% de (R) (c): ee 10,1% de (R) (d): ee 70,2% de (R)	(a): ee 8,0% de (R) (b): ee 71,6% de (R) (c): ee 26,3% de (R) (d): ee 73,1% de (R)
Ácido succínico (1:1)	(a): ee 54,7% de (R) (b): ee 56,9% de (R) (c): ee 56,3% de (R) (d): ee 56,7% de (R) EtOH (9,5 mL)	(a): ee 54,8% de (R) (b): ee 53,8% de (R) (c): ee 57,6% de (R) (d): ee 58,1% de (R)	(a): ee 54,6% de (R) (b): ee 55,0% de (R) (c): ee 52,6% de (R) (d): ee 56,1% de (R)

En estas condiciones experimentales, esta tabla muestra que la sal de ácido propiónico de 2-amino-3,6-dihidro-4-dimetilamino-6-metil-1,3,5-triazina, corresponde a la sal óptima para ser resuelta por cristalización preferencial.

Una solución saturada de sal hidrocloreto racémica se preparó calentando 50 g de sal en EtOH (350 mL) a reflujo. Se formó una solución transparente. Esta se dejó enfriar hasta 40°C. La mezcla se sembró con una suspensión de sal hidrocloreto racémica.

- 5 Se observó cristalización. Los cristales se dejaron equilibrar durante una noche. La mezcla se filtró en el recipiente de reacción (precalentado a 40°C). Se calentó hasta 60°C para asegurar su disolución completa, se enfrió hasta 40°C y se tomaron muestras para determinar la concentración por HPLC. A continuación se enfrió hasta 13°C en incrementos de 1°C/5 minutos. A 13°C se observó una pequeña cantidad de cristalización. También se añadió una muestra de siembra y se dejó equilibrar durante una noche. Se retiró una muestra para la determinación de la concentración a 13°C.
- 10 La mezcla se calentó hasta 60°C para disolver todo el sólido en EtOH. A continuación se enfrió a 40°C y se mantuvo a esta temperatura durante 30 minutos. Se añadió una suspensión recién tratada con ultrasonidos de sal (R)-hidrocloreto de ee 94,5% (4,8 g en 25 mL) y la temperatura de reacción se redujo 1°C cada 5 minutos. Se tomaron muestras de la mezcla cada 10 minutos para determinar la pureza óptica de los cristales. Los resultados se indican a continuación.
- 15 Concentración de la solución saturada solución a 40°C = 92,2 g/L

Concentración a 13°C = 69,74 g/L

Tiempo (minutos)	Temperatura interna (°C)	% de S (en ML*)	% de R (en ML)	ee de (S) (en ML)	% de R en cristales	% de S en cristales	ee de (R) en cristales
0	40	49,47	50,53	-1,1	-	-	-
10	38,5	49,6	50,4	-0,8	-	-	-
20	37	49,89	50,11	-0,2	-	-	-
30	35	49,81	50,19	-0,4	95,46	4,54	90,9
40	33	50,19	49,81	0,4	-	-	-
50	31	50,58	49,42	1,2	-	-	-
60	29	50,82	49,18	1,6	94,81	5,19	89,6
70	27	51,62	48,38	3,2	-	-	-
80	25	52,02	47,98	4,0	-	-	-
90	23	52,44	47,56	4,9	81,79	17,63	64,1
100	22	52,4	47,60	4,8	-	-	-
110	19,5	51,87	48,13	3,7	-	-	-
120	17,5	51,10	48,90	2,2	70,36	29,64	40,7
130	15,5	51,01	48,98	2,0	-	-	-
140	13,0	50,31	49,69	0,6	-	-	-
* ML = aguas madre							

- 20 Esta tabla muestra que los cristales cosechados se deben usar para una mezcla racémica de 2-amino-3,6-dihidro-4-dimetilamino-6-metil-1,3,5-triazina ("A1")·HCl ANTES de 30 minutos para obtener la mejor resolución con respecto a una disminución de la temperatura de 1°C cada 5 minutos.

III. Separación de enantiómeros de la sal de propionato de "A1"

Una suspensión de una mezcla racémica de 200 g de propionato de 2-amino-3,6-dihidro-4-dimetilamino-6-metil-1,3,5-triazina ("A1") en 600 g de etanol se calentó hasta que se obtuvo una solución transparente (45°C). Esta solución se enfrió a continuación y se sembró con un único enantiómero del propionato de 2-amino-3,6-dihidro-4-

5 dimetilamino-6-metil-1,3,5-triazina (enantiómero R) y sólo comenzó a cristalizar el isómero sembrado. Después de alcanzar la temperatura final (7°C) los cristales se aislaron (40 g; ee 76-80% del enantiómero R) y se recogieron las aguas madre. El progreso de la cristalización se puede controlar por polarimetría en línea de las aguas madre. Por aplicación de este método, es posible encontrar el punto óptimo (en términos de pureza y rendimiento de enantiómeros) para el aislamiento de los cristales. Para el siguiente ciclo, se añadieron 40 g de propionato de 2-amino-3,6-dihidro-4-dimetilamino-6-metil-1,3,5-triazina racémico a las aguas madres del primer ciclo y la suspensión se calentó con el fin de obtener una solución transparente con la concentración inicial. Esta solución (ahora enriquecida con el enantiómero S) se enfrió y sembró con cristales del enantiómero S. Los cristales se aislaron de nuevo a la temperatura final (40 g; ee 76-80% de enantiómero S) y se recogieron las aguas madre (ahora enriquecidas con el enantiómero R).

Este ciclo se puede repetir varias veces sin una disminución importante del exceso de enantiómero ni del rendimiento.

Método de HPLC para la determinación del exceso de enantiómero:

Sistema HPLC: Merck Hitachi LaChrom

15 Fase estacionaria: Chirobiotic™ T2

Fase móvil: metanol con 0,1% en p/p de trifluoroacetato de amonio

Caudal: 1 mL/minuto

Temperatura de la columna: 25°C

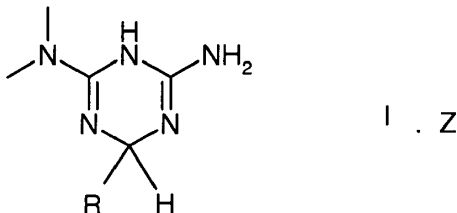
Volumen de inyección: 50 µL

20 Presión: 50-200 bar

Detección con UV a 240 nm.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la resolución por cristalización preferencial de los dos enantiómeros ópticos de una sal de los compuestos de la fórmula I



5 en la que:

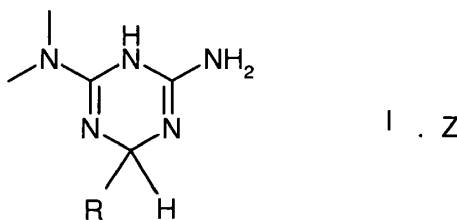
R es metilo, fenilo, 4-hidroxi-fenilo o 4-metoxifenilo,

Z es ácido propanoico o ácido 2,4-diclorofenilacético,

o uno de sus tautómeros.

2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende las siguientes etapas:

10 a) se disuelve en un disolvente orgánico una mezcla racémica de una sal de un compuesto de fórmula (I)



en la que:

R es metilo, fenilo, 4-hidroxi-fenilo o 4-metoxifenilo,

Z es ácido propanoico o ácido 2,4-diclorofenilacético,

15 b) se siembra la solución con un único enantiómero de la sal del compuesto de fórmula I, y

c) se aísla el enantiómero cristalizado obtenido.

3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que R es metilo o 4-hidroxifenilo.

4. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que R es metilo.

5. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que Z es ácido propanoico.

20 6. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que el procedimiento se realiza en un disolvente seleccionado del grupo que consiste en etanol, isopropanol, metanol y sus mezclas.

7. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que el procedimiento se realiza a temperaturas entre -20 y 90°C.

25 8. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el procedimiento se realiza a temperaturas entre 0 y 50°C.

9. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que:

a) se calienta a 40-50°C una suspensión de una mezcla racémica de propionato de 2-amino-3,6-dihidro-4-dimetilamino-6-metil-1,3,5-triazina ("A1") en etanol hasta que se obtiene una solución transparente,

30 b) se enfría la solución y se siembra con un único enantiómero de propionato de 2-amino-3,6-dihidro-4-dimetilamino-6-metil-1,3,5-triazina, y

c) se aísla a temperaturas entre 5 y 10°C, el propionato de 2-amino-3,6-dihidro-4-dimetilamino-6-metil-1,3,5-triazina cristalizado.

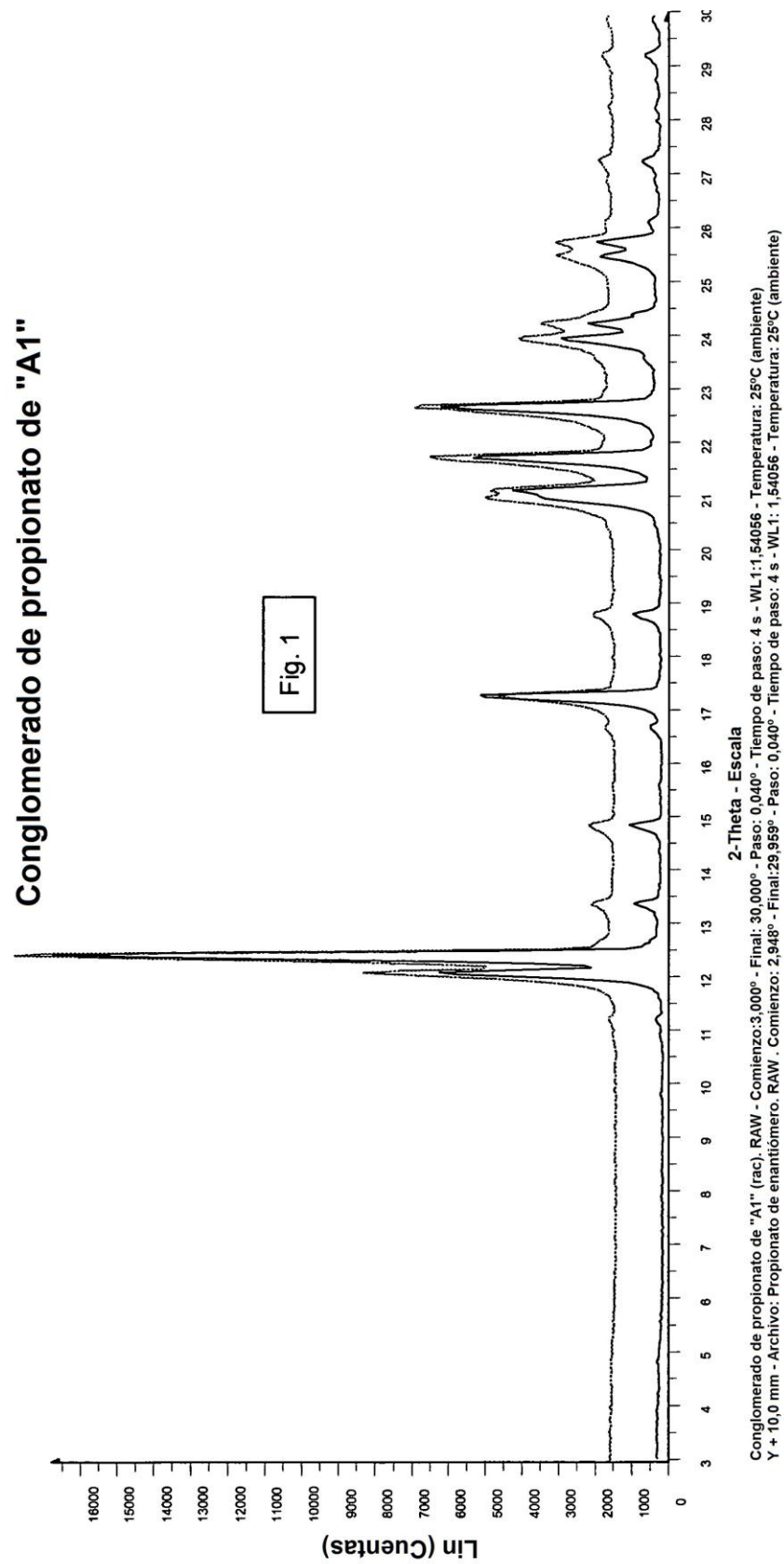
10. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el único enantiómero de propionato de 2-amino-3,6-dihidro-4-dimetilamino-6-metil-1,3,5-triazina es el enantiómero R.

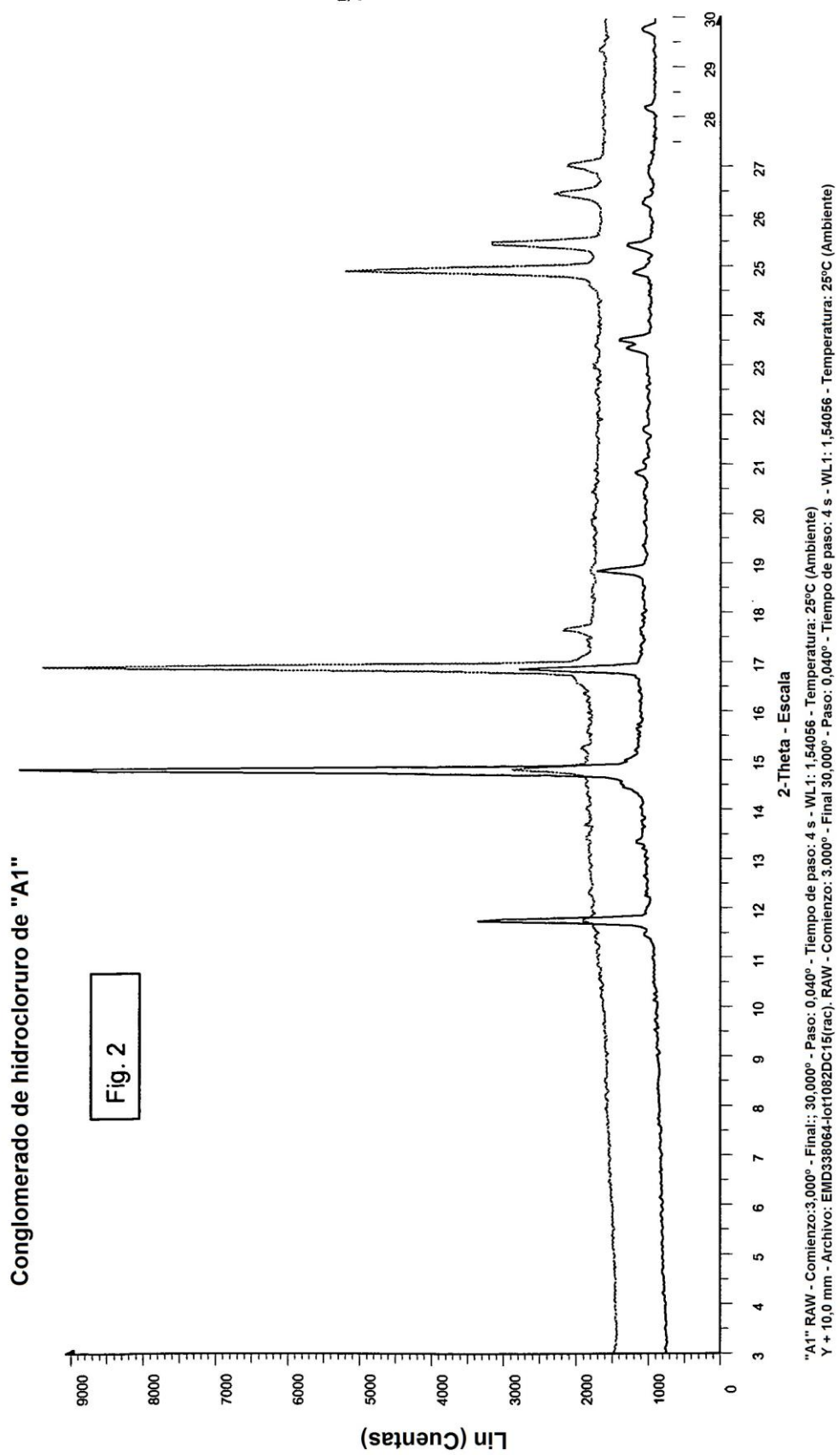
11. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2-10, que comprende además las siguientes etapas:

- 5 - d) se añade después de la etapa c), la misma mezcla racémica de la etapa a) a la solución recuperada después de la etapa c),
- e) opcionalmente la solución obtenida se siembra luego con el otro enantiómero, y
- f) se aísla el otro enantiómero cristalizado.

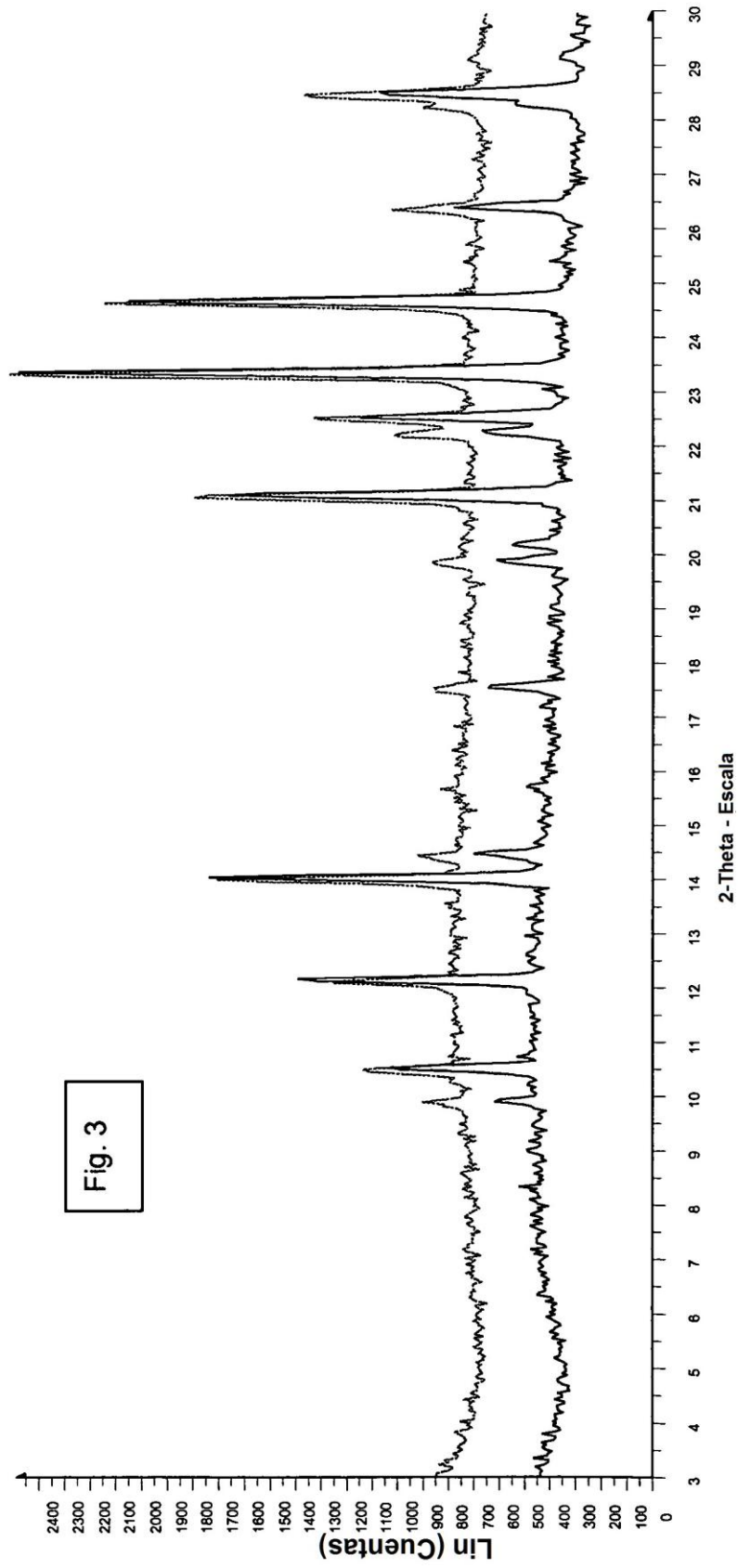
10 12. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11, en el que la cantidad en peso de la mezcla racémica añadida en la etapa d) es igual a la cantidad en peso de los cristales aislados en la etapa c).

13. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11 o 12, en el que las etapas d), e) y f) se repiten para separar sucesivamente los primero y segundo enantiómeros de la mezcla racémica.





Conglomerado de sal con ácido 2,4-diclorofenilacético de "A1"



- Comienzo: 3,000° - Final: 30,000° - Paso: 0,040° - Tiempo de paso: 4 s - WL: 1:1,54056 - Temperatura: 25°C (Ambiente)
Y + 20,0 mm - Comienzo: 3,000° - Final: 30,000° - Paso: 0,040° - Tiempo de paso: 4 s - WL: 1:1,54056 - Temperatura: 25°C (Ambiente)

Conglomerado de "A1" de sales distereoisómeras con ácido (+) di-O,O'-p-toliltartárico

Figura 4

