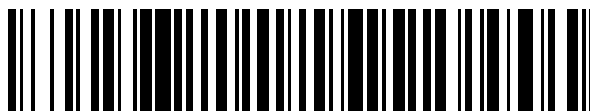


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 528 220**

51 Int. Cl.:

C07D 251/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.02.2010 E 10707216 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.11.2014 EP 2411374**

54 Título: **Proceso para la separación de enantiómeros de derivados de 3,6- dihidro-1,3,5- triazina**

30 Prioridad:

25.03.2009 DE 102009014898

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

05.02.2015

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es:

**HELMREICH, MATTHIAS;
NIESERT, CLAUS-PETER;
SCHULTE, MICHAEL;
LINDNER, WOLFGANG;
LAEMMERHOFER, MICHAEL y
HOFFMANN, CHRISTIAN**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

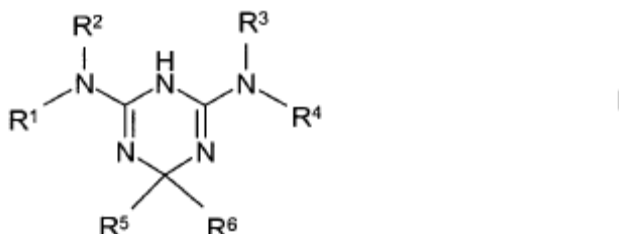
ES 2 528 220 T3

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

Proceso para la separación de enantiómeros de derivados de 3,6- dihidro-1,3,5- triazina

La presente invención hace referencia a un método para la separación cromatográfica de mezclas racémicas y no racémicas de los enantiómeros de los compuestos de la fórmula I,



5

en donde

R^1 , R^2 , respectivamente de forma independiente el uno del otro, representan H o A,

R^3 , R^4 , respectivamente de forma independiente el uno del otro, representan H, A, alqueno con 2-10 átomos de C, alquino con 2-10 átomos de C, Ar o Het,

10 R^5 y R^6 , de forma conjunta, representan también alqueno con 2, 3, 4 ó 5 átomos de C,

R^5 , R^6 , respectivamente de forma independiente el uno del otro, representan H, A, $(CH_2)_nAr$, $(CH_2)_mOAr$, $(CH_2)_mOA$ o $(CH_2)_mOH$,

R^5 y R^6 , de forma conjunta, representan también alqueno con 2, 3, 4 ó 5 átomos de C, en donde un grupo CH_2 puede ser reemplazado por O, NH o NA y/o en donde 1 átomo de H puede ser reemplazado por OH,

15 Ar representa fenilo, naftilo o bifenilo no sustituido o mono-, di-, o tri-sustituido por Hal, A, OA, OH, COOH, COOA, CN, NH_2 , NHA, NA_2 , SO_2A y/o por COA,

Het representa un heterociclo mononuclear, binuclear o trinuclear, saturado, insaturado o aromático con 1 a 4 átomos de N, O y/o de S, el cual puede ser mono-, di- o tri-sustituido por Hal, A, OH, OA, NH_2 , $(CH_2)_nAr$, NHA, NA_2 , COOH, COOA y/o =O (oxígeno de carbonilo),

20 A representa alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, en donde 1-7 átomos de H pueden ser reemplazados por F, o alquilo cíclico con 3-7 átomos de C,

Hal representa F, Cl, Br o I,

m representa 1, 2, 3, 4, 5 ó 6,

n representa 0, 1 ó 2,

25 así como sus sales de adición ácida,

caracterizado porque la separación se efectúa en un material de intercambio de iones quirál.

Los compuestos de la fórmula I son de utilidad para el tratamiento de enfermedades asociadas al síndrome de resistencia a la insulina.

30 Por la solicitud WO 2004/098817 se conoce un procedimiento para la disociación de racematos de compuestos de la fórmula I a través de la formación de sal y de la separación de las sales diastereoméricas.

Sorprendentemente, ensayos en el marco de la separación de derivados de dihidro-1, 3, 5 triazinamina dieron como resultado que, en comparación con el estado del arte, los compuestos de la fórmula I pueden ser obtenidos con un rendimiento considerablemente más elevado y con un mayor excedente de enantiómeros.

Según el método acorde a la invención se produce en particular el compuesto 4-amino-3,6-dihidro-2-dimetilamino-6-metil-1,3,5-triazina.

5 A diferencia de la separación analítica de los enantiómeros, conocida hasta el momento por el estado del arte, mediante HPLC supercrítico en fases quirales, lo cual se describe en la solicitud WO 2004/098817, de modo llamativo pudo hallarse un método analítico para determinar ambos enantiómeros mediante HPLC estándar. Esto presenta la ventaja de que para la separación ya no se necesitan dispositivos especiales.

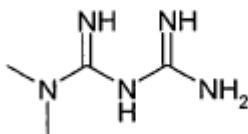
Por lo general la fase móvil se compone de un disolvente polar, como por ejemplo metanol, etanol, agua, isopropanol y una sal tampón ácida o básica. Generalmente la fase móvil contiene de 0,01% a 2% de esa sal tampón ácida o básica.

10 Como fase estacionaria se selecciona por lo general un soporte quiral del grupo de los oligosacáridos, polisacáridos o glicoproteínas macrocíclicas fijadas en gel de sílice. Los soportes de ese tipo pueden adquirirse a través del comercio, bajo las denominaciones comerciales Chiralcel® de Daicel, Chirose® de Chiralsep, así como Chirobiotic® de Astec.

15 En cuanto a lo mencionado anteriormente y a lo subsiguiente, los radicales R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ poseen las representaciones indicadas en la fórmula I, a menos que se indique lo contrario de forma explícita.

La fórmula I comprende también las formas ópticamente activas (estereoisómeros), como los enantiómeros.

Como educto preferente la metformina posee la estructura



A representa alquilo, no ramificado (lineal) o ramificado, y posee 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos de C.

20 A, de forma preferente, representa metilo, además etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo sec. o terc., también pentilo, 1-, 2- ó 3- metilbutilo, 1,1-, 1,2- ó 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- ó 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- ó 3,3-dimetilbutilo, 1- ó 2-etilbutilo, 1-etilo- 1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- ó 1,2,2-trimetilpropilo, de forma aún más preferente por ejemplo trifluorometilo.

25 A, de forma aún más preferente, representa alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C, preferentemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo secundario, butilo terciario, pentilo, hexilo, trifluorometilo, pentafluoretilo ó 1,1,1-trifluoretilo.

A, de manera completamente preferente, representa metilo.

Alquilo cíclico (cicloalquilo), de forma preferente, representa ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

30 Alqueno posee 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C, y preferentemente representa vinilo, propenilo o hexenilo.

Alquino posee 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C, y preferentemente representa C≡CH o C≡C-CH₃.

35 Ar representa por ejemplo o-, m- o p-tolilo, o-, m- o p-etilfenilo, o-, m- o p-propilfenilo, o-, m- o p-isopropilfenilo, o-, m- o p-terc.-butilfenilo, o-, m- o p-hidroxifenilo, o-, m- o p-aminofenilo, o-, m- o p-(N-metilamino)-fenilo, o-, m- o p-(N-metilamino-carbonil)-fenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-etoxifenilo, o-, m- o p-etoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetil-amino)-fenilo, o-, m- o p-(metilamino)- fenilo, o-, m- o p-(N,N-dietilamino)-fenilo, o-, m- o p-fluorfenilo, o-, m- o p-bromofenilo, o-, m- o p- clorofenilo, o-, m- o p-(metilsulfonil)-fenilo, o-, m- o p-cianofenilo, o-, m- o p-carboxifenilo, o-, m- o p-metoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-acetilfenilo, de forma aún más preferente 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5- difluorfenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-diclorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dibromofenilo, 2,4- o 2,5-dinitrofenilo, 2,5- o 3,4-dimetoxifenilo, 3-amino-4-cloro-, 2-amino-3-cloro-, 2-amino-4-cloro-, 2-amino-5-cloro- o 2-amino-6-clorofenilo, 2,3-diaminofenilo, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- o 3,4,5-triclorofenilo, 2,4,6- trimetil-oxifenilo, 2-hidroxi-3,5-diclorofenilo, p-yodofenilo, 3,6-dicloro-4-aminofenilo, 4-fluor-3-clorofenilo, 2-fluor- 4-

bromofenilo, 2,5-difluor-4-bromofenilo, 3-bromo-6-metoxifenilo, 3-cloro-6-metoxifenilo, 3-fluor-4-metoxifenilo, 3-amino-6-metilfenilo o 2,5-dimetilo-4-clorofenilo.

Ar, de manera especialmente preferente, representa fenilo, hidroxifenilo o metoxifenilo.

5 Het, más allá de otras sustituciones, representa por ejemplo 2- ó 3-furilo, 2-ó 3-tienilo, 1-, 2- ó 3-pirrolilo 1-,2,4- ó 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4-ó 5-pirazolilo, 2-, 4- ó 5-oxazolilo, 3-, 4- ó 5-isoxazolilo, 2-, 4- ó 5-tiazolilo, 3-, 4- ó 5-isotiazolilo, 2-, 3- ó 4-piridilo, 2-, 4-, 5- ó 6-pirimidinilo, aún más preferentemente 1,2,3-triazol-1-, -4- ó -5-il, 1,2,4-triazol-1-, -3- ó 5-il, 1- ó 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- ó -5-il, 1,2,4-oxadiazol-3- ó -5-il, 1,3,4-tiadiazol-2- ó -5-il, 1,2,4-tiadiazol-3- ó -5-il, 1,2,3-tiadiazol-4- ó -5-il, 3- ó 4-piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- ó 7-indolilo, 4- ó 5-isoindolilo, indazolilo, 1-, 2-, 4- ó 5-bencimidazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- ó 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- ó 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- ó 7-bencisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- ó 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- ó 7-bencisotiazolilo, 4-, 5-, 6- ó 7-benz-2,1,3-oxadiazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- ó 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-ó 8-isoquinolilo, 3-, 4-,5-,6-,7- ó 8-quinolinilo, 2-, 4-,5-,6-,7- ó 8-quinazolinilo, 5- ó 6-quinoxalino 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-2H-benzo-[1,4]oxazinilo, de forma más preferente 1,3-benzodioxol- 5-ilo, 1,4-benzodioxano6-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4- ó -5-ilo ó 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo o dibenzofuranilo.

15 Los radicales heterocíclicos pueden ser también parcial o completamente hidrogenados.

Más allá de otras sustituciones, Het puede representar también por ejemplo 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- ó -5-furilo, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- ó 5-furilo, tetrahidro-2- ó -3-furilo, 1,3-dioxolano-4-il, tetrahidro-2- ó -3-tienilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- ó -5-pirrolilo, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- ó -5-pirrolilo, 1-, 2- ó 3-pirrolidinilo, tetrahidro-1-, -2- ó -4-imidazolilo, 2,3-dihidro- 1-, -2-, -3-, -4- ó -5-pirazolilo, tetrahidro-1-, -3- ó -4-pirazolilo, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- ó -4-piridilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- ó -6-piridilo, 1-, 2-, 3- ó 4-piperidinilo, 2-, 3- ó 4-morfolinilo, tetrahidro-2-, -3- ó -4-pirano, 1,4-dioxano, 1,3-dioxano-2-, -4- ó -5-il, hexahidro-1-, -3- ó -4-piridazinilo, hexahidro-1-, -2-, -4- ó -5-pirimidinilo, 1-, 2- ó 3-piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- u -8-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- u -8-isoquinolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8- 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, de forma aún más preferente, 2,3-metilendioxifenilo, 3,4-metilendioxifenilo, 2,3-etilenodioxifenilo, 3,4-etilenodioxifenilo, 3,4-(difluormetilenodioxifenilo), 2,3-dihidrobenzofurano-5- ó 6-il, 2,3-(2-oxo-metilendioxifenilo) o también 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepina-6- ó -7-il, de forma aún más preferente 2,3-dihidrobenzofuranilo o 2,3-dihidro-2-oxofuranilo, 3,4-dihidro-2-oxo-1H-quinazolinilo, 2,3-dihidro-benzoxazolilo, 2-oxo- 2,3-dihidrobenzoxazolilo, 2,3-dihidro-benzimidazolilo, 1,3-dihidroindol, 2-oxo-1,3-dihidro-indol ó 2-oxo-2,3-dihidro- benzimidazolilo.

30 Het, de manera preferente, representa piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, benzimidazolilo, benzotriazolilo, indolilo, benzo[1,3]dioxolilo, indazolilo o benzo[2,1,3]tiadiazolilo no sustituido o mono-, di- o tri-sustituido por A, COOA, Hal y/o =O (oxígeno de carbonilo).

De manera preferente, R¹, R² representan A.

De manera preferente, R³, R⁴ representan H.

35 De manera preferente, R⁵ representa H.

De manera preferente, R⁶ representa A.

De manera completamente preferente

R¹ representa metilo,

R³, R⁴ representan H,

40 R⁵ representa H,

R⁶ representa metilo,

45 Una base de la fórmula I puede convertirse en la respectiva sal de adición ácida con un ácido, por ejemplo a través de la reacción de cantidades equivalentes de la base y del ácido en un disolvente inerte como etanol, y de la subsiguiente evaporación. Para esa reacción se consideran en particular ácidos que proporcionen sales fisiológicamente aceptables. De este modo, pueden utilizarse ácidos inorgánicos, como por ejemplo ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácidos de haluro de hidrógeno como ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, ácidos fosfóricos como ácido ortofosfórico, ácido sulfamínico, además ácidos orgánicos, en particular ácidos monocarboxílicos, sulfónicos o sulfúricos, alifáticos, alicíclicos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos, por ejemplo ácido fórmico, ácido acético,

5 ácido propiónico, ácido pivalico, ácido dietilacético, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido nicotínico, ácido isonicotínico, ácido metanosulfónico o etanosulfónico, ácido etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácidos naftalinmonosulfónicos y naftalindisulfónicos, ácido lauril sulfúrico. Las sales con ácidos fisiológicamente inaceptables, por ejemplo picratos, pueden utilizarse para aislar y/o purificar los compuestos de la fórmula I.

10 En principio los enantiómeros pueden separarse en sorbentes quirales. El experto conoce una gran cantidad de sorbentes quirales, por ejemplo los basados en derivados de celulosa, ciclodextrinas, o en derivados de poli(met)acrilamida con cadena lateral ópticamente activa. A modo de ejemplo, sorbentes quirales de este tipo y su utilización se describen en "Recent developments in liquid chromatographic enantioseparation. M. Lämmerhofer, W. Lindner in Handbook of analytical separations (Vol. 1): Separation methods in drug synthesis and purification (K. Valko, Editor), Elsevier, NL, 2000" o en "Enantiomer Separation. M. Lämmerhofer, N. M. Maier, W. Lindner, en: L. R. Snyder, J. J. Kirkland, y J. W. Dolan (editores), Introduction to Modern Liquid Chromatography, tercera edición, John Wiley, Hoboken, NJ, USA, 2009".

15 Sin embargo, de manera sorprendente se comprobó que una separación de esa clase de compuestos es posible también en un material de intercambio de iones.

Materiales de intercambio de este tipo para la separación selectiva de enantiómeros se describen por ejemplo en la solicitud WO 03/068397 A1.

20 A continuación se describen características de los materiales de intercambio de iones selectivos de enantiómeros, que solucionan el problema acorde a la invención. Los materiales de intercambio de iones utilizados se constituyen esencialmente en base a i.) un selector quiral aniónico o zwitteriónico, en) un soporte, así como iii) un enlazador que une el selector quiral con el soporte.

25 El selector quiral aniónico o zwitteriónico se compone de una estructura base quiral en forma enantiomérica con al menos una función ácida, donde la función ácida consiste en un grupo carboxílico, sulfónico, sulfínico, fosfórico, fosfónico o fosfínico. Este grupo ácido provoca la interacción iónica del selector quiral, así como del material de intercambio de iones, con el compuesto de la fórmula I a ser separado. La estructura base quiral contiene al menos un elemento quiral del grupo de los centros de quiralidad, ejes quirales, planos quirales, así como hélices quirales, y se utiliza en forma de un estereoisómero definido, donde la pureza estereoquímica de esa estructura base quiral debe ser lo más elevada posible. Con frecuencia los selectores quirales se constituyen a través de la vinculación de varios centros de quiralidad, lo cual produce una cantidad de estereoisómeros bien definida. El elemento quiral y la combinación de los elementos quirales de la estructura base proporcionan la base para la capacidad quiral de detección del material de intercambio de iones selectivo de enantiómeros. De manera preferente, la estructura base del intercambio de iones quiral consiste en un compuesto de bajo peso molecular del grupo de los aminoácidos naturales o sintéticos, cíclicos o no cíclicos, ácidos hidroxicarboxílicos, ácidos aminosulfónicos, ácidos aminofosfónicos, ácidos aminofosfínicos, ácidos aminosulfínicos, ácidos hidroxifosfónicos, ácidos hidroxifosfínicos, ácidos de cetosulfonas, ácido tartárico, ácido alcanfor sulfónico, ácido mandélico, compuestos sulfatados, péptidos o sulfo-péptidos.

40 El selector de intercambio de iones de bajo peso molecular puede ser también un compuesto anfótero que, bajo las condiciones aplicadas, porta al menos un grupo ácido cargado. Otros elementos estructurales típicos que se destacan por un selector de intercambio de iones quiral conveniente para la separación enantiómeros de los compuestos-objetivo de la fórmula I, son los grupos de aceptor donante de hidrógeno adicionales (como amidas, carbamatos, sulfonamidas, urea, carbonilo, semicarbazida, hidrazida, o grupos sulfonimida, u otros sistemas de aceptor donante de hidrógeno), puntos de interacción pi-pi (es decir grupos aromáticos, preferentemente con grupos funcionales que atraen o que ceden electrones), así como eventualmente grupos de bloqueo para interacciones estéricas o interacción de Van der Waals. Estas fuerzas de interacción secundarias con frecuencia se caracterizan por ser estereoselectivas y producen una afinidad diferente de los dos enantiómeros del compuesto-objetivo a ser separado.

50 Para la mayoría de las aplicaciones el selector de intercambio de iones quiral debe ser inmovilizado en un soporte sólido o eventualmente líquido. Como soportes se consideran materiales híbridos inorgánicos, orgánicos o mezclas de inorgánicos y orgánicos. El soporte puede provenir del grupo de los materiales particulados o monolíticos, los cuales contienen gel de sílice (SiO₂), alúmina (Al₂O₃), zirconia (ZrO₂), óxido de titanio (TiO₂), otros materiales sol-gel, materiales híbridos orgánicos o inorgánicos que contienen carbono o silicio, polisiloxanos opcionalmente reticulados de forma transversal, polímeros orgánicos opcionalmente reticulados de forma transversal del grupo de los poli(met)acrilatos, poli(met)acrilamidas, poliestirols, polímeros "ring-opening methathesis" (metátesis con apertura de anillo), formas mixtas de esos polímeros orgánicos, polisacáridos, agarosa y materiales cerámicos. De manera preferente, los soportes son materiales porosos con un tamaño de los poros promedio de 60Å a 1000Å, donde sin embargo éstos también pueden ser no porosos o súper-porosos con un tamaño de los poros superior a 1000Å.

El enlazador cumple la función de anclar el selector en la superficie del soporte y de hacer accesible el selector para la interacción con el compuesto-objetivo. Tanto la longitud, así como también la estructura química del enlazador son variables, ya que éste por lo general sólo participa de forma indirecta en la detección quiral y en la separación. Eventualmente no se requiere ningún enlazador, a saber, cuando el selector de intercambio de iones en forma monomérica o polimérica está recubierto directamente sobre la superficie del soporte. Pueden considerarse todos los conceptos tradicionales de enlazadores de fases sólidas. Las estrategias típicas de inmovilización utilizan un enlazador bifuncional que primero se ancla con un grupo funcional en el soporte y en un segundo paso, mediante un grupo activo reactivo del soporte modificado, se hace reaccionar con el selector de intercambio de iones quiral, inmovilizándose así en el soporte. Los selectores de intercambio de iones con un enlace doble pueden unirse de este modo de forma covalente por ejemplo en gel de sílice modificado con tiol.

Junto con el anclaje posterior a modo de cepillo en la superficie del soporte son posibles también conceptos como la polimerización por injerto y estrategias similares para el anclaje de polímeros. El selector de intercambio de iones quiral puede ser incorporado en el soporte a través de co-polimerización in-situ, anclándose de este modo.

Las densidades de ocupación resultantes se ubican preferentemente entre 100 y 1000 μmol de selector de intercambio de iones/g de fase estacionaria.

Como eluyente se utiliza preferentemente

- i) un disolvente orgánico del grupo metanol, etanol, propanol, acetonitrilo, THF, dioxano, acetato de etilo, cloroformo, diclorometano, terc.-butil metil éter, hexano, heptano, o una mezcla binaria, ternaria, cuaternaria de esos disolventes, añadiendo co-iones y contra-iones, o también sin aditivos ionogénicos,
- ii) un medio acuoso con o sin agregado de aditivos tampón, así como con o sin disolventes polares orgánicos miscibles del grupo especificado en i),
- iii) CO_2 supercrítico, así como subcrítico, con o sin un disolvente orgánico como los especificados en i), añadiendo co-iones y contra-iones, o también sin aditivos ionogénicos.

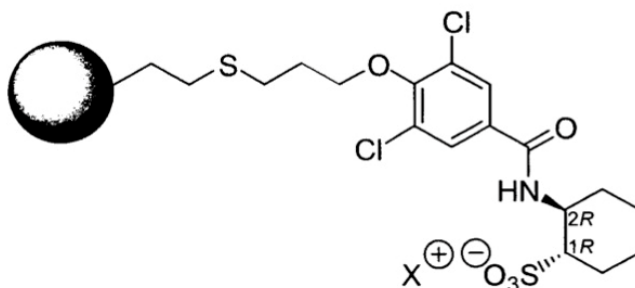
De manera preferente los aditivos utilizados son volátiles. La elución de los componentes se realiza preferentemente en el modo isocrático, pero también puede efectuarse en el modo de gradientes.

La separación puede efectuarse en un procedimiento tradicional de cromatografía de elución por zonas con inyecciones discontinuas y elución continua, en el modo por lotes, a través de cromatografía de reciclado, o a través de un procedimiento de cromatografía continuo (como la técnica de lecho móvil simulado -simulated moving bed SMB). La separación cromatográfica puede realizarse mediante tecnología HPLC, UPLC, SFC.

El método acorde a la invención produce rendimientos de casi el 50% con un ee > 98%, referido a la mezcla racémica utilizada a ser separada.

Ejemplo 1)

Para el método acorde a la invención puede utilizarse por ejemplo el material de intercambio de iones quiral con la siguiente estructura química, en base a gel de sílice como material soporte. El tipo de contra-ion X para el punto de intercambio de cationes depende del tipo de sal tampón en la fase móvil.



Utilizando ese material de intercambio de iones puede lograrse la siguiente separación cromatográfica del racemato del compuesto de la fórmula I, en donde

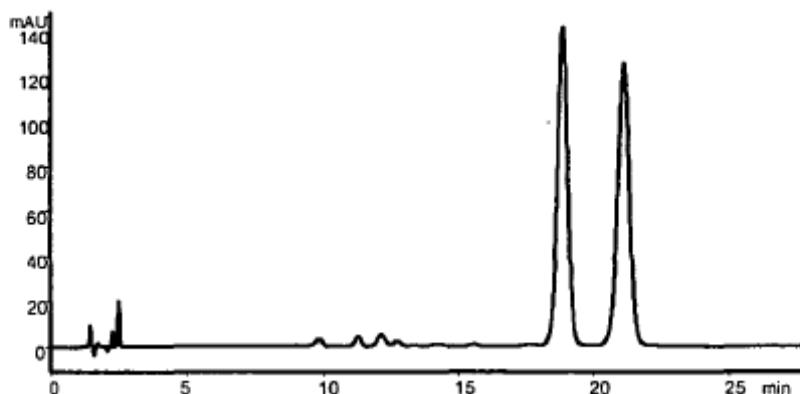
R^1 , R^2 representan metilo,

R³, R⁴ representan H,

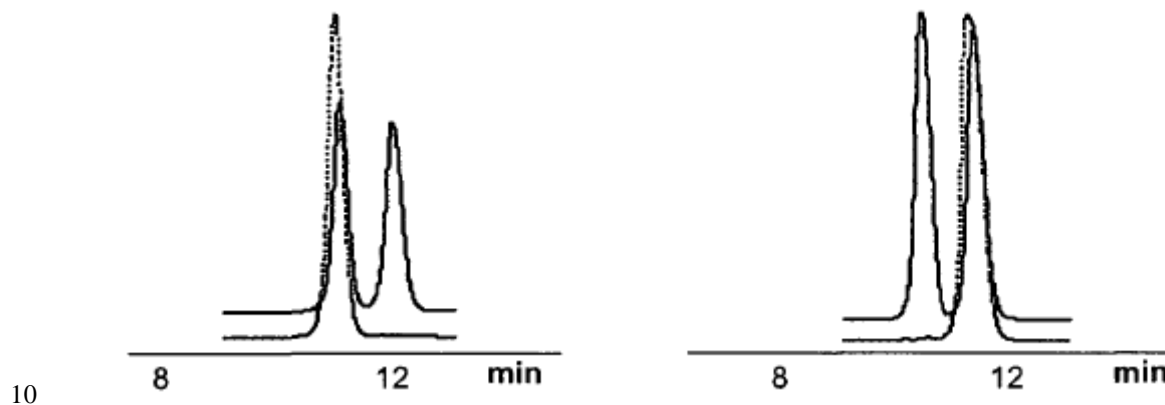
R⁵ representa H,

R⁶ representa metilo.

5 Condiciones experimentales: dimensión de las columnas 150 x 4 mm I.D., tamaño de las partículas 5 µm, temperatura 25°C, velocidad de flujo 1.0 ml/min, detección 240 nm, fase móvil de 50 mM de ácido fórmico y 25 mM de dietilamina en acetonitrilo/metanol 9/1 (v/v).



La secuencia de elución puede invertirse a través del cambio a un material de intercambio de iones con configuración absoluta de enantiómeros.



A la izquierda: material de intercambio de iones que se muestra en la parte superior con configuración (1 R,2R)

A la derecha: material de intercambio de iones que se muestra en la parte superior con configuración (1 S,2S)

Línea continua: Separación del racemato, línea punteada: Elución de un enantiómero por separado

15 Condiciones experimentales: dimensión de las columnas 100 x 4 mm I.D., tamaño de las partículas 5 µm, temperatura 25°C, velocidad de flujo 1.0 ml/min, detección 240 nm, fase móvil: 10 mM de NH₄Cl en metanol

Ejemplo 2)

Otros ejemplos para el método acorde a la invención mediante el material de intercambio de iones antes mencionado para separar el racemato del compuesto de la fórmula I, donde en a)

R¹ representa alilo,

R² representa metilo,

R³, R⁴ representan H,

R⁵ representa H,

R⁶ representa metilo

5 y en b)

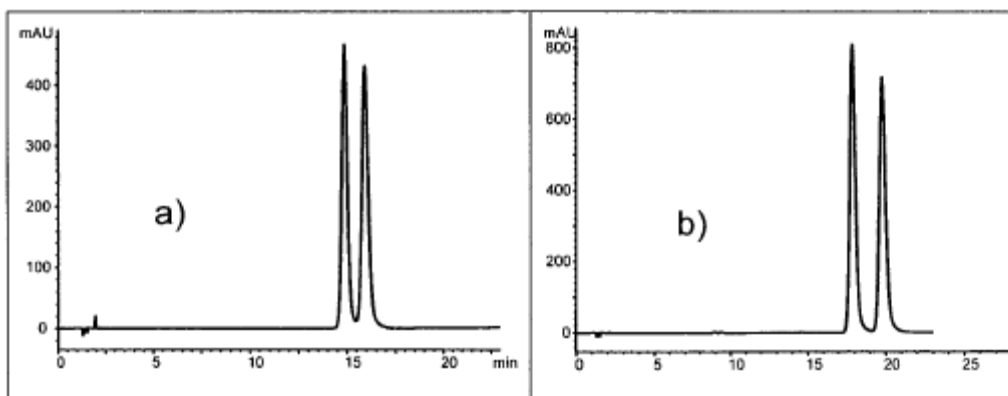
R¹, R² representan metilo,

R³ representa alilo,

R⁴ representa H,

R⁵ representa H,

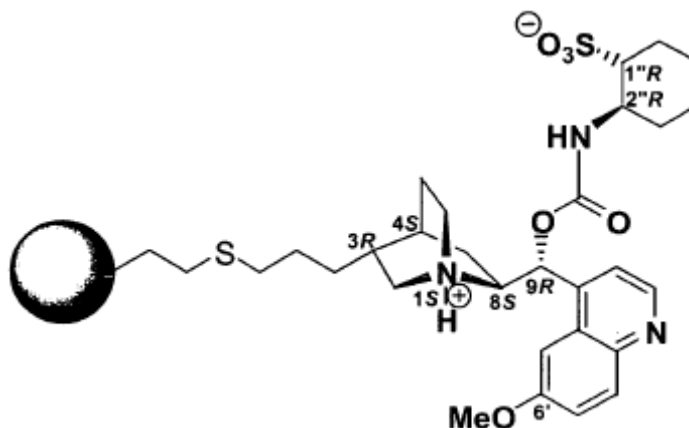
10 R⁶ representa metilo:



15 Condiciones experimentales: dimensión de las columnas 150 x 4 mm I.D., tamaño de las partículas 5 µm, temperatura 25°C, velocidad de flujo 1.0 ml/min, detección 240 nm, fase móvil: 50 mM de ácido fórmico y 25 mM de dietilamina en metanol.

Ejemplo 3)

Otros ejemplos para el método acorde a la invención mediante el material de intercambio de iones zwitteriónico con la estructura química



para separar el racemato del compuesto de la fórmula I,

donde en a)

R¹, R² representan metilo,

R³, R⁴ representan H,

5 R⁵ representa H,

R⁶ representa metilo

y en b)

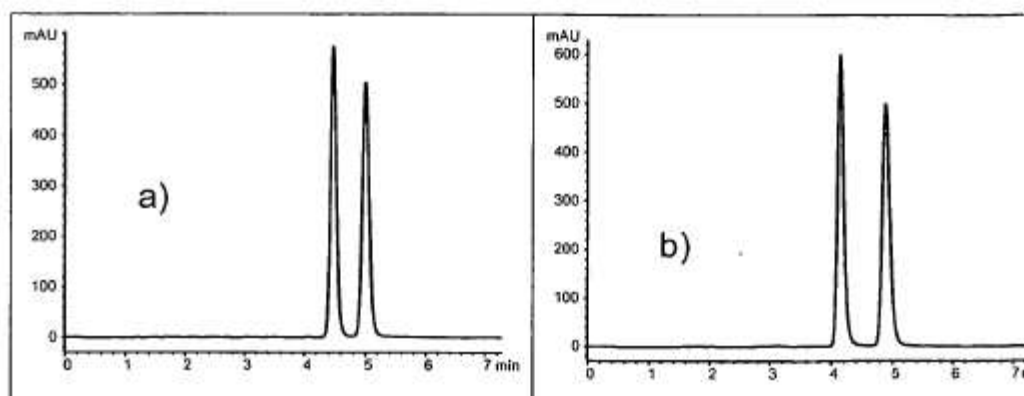
R¹, R² representan metilo,

R³ representa alilo,

10 R⁴ representa H,

R⁵ representa H,

R⁶ representa metilo:



15 Condiciones experimentales: dimensión de las columnas 150 x 4 mm I.D., tamaño de las partículas 5 µm, temperatura 25°C, velocidad de flujo 1.0 ml/min, detección 240 nm, fase móvil: 50 mM de ácido fórmico y 25 mM de amoníaco en metanol.

Ejemplo 4)

Ejemplo del método acorde a la invención para la separación preparativa del racemato del compuesto de la fórmula I,

20 en donde

R¹ representa alilo,

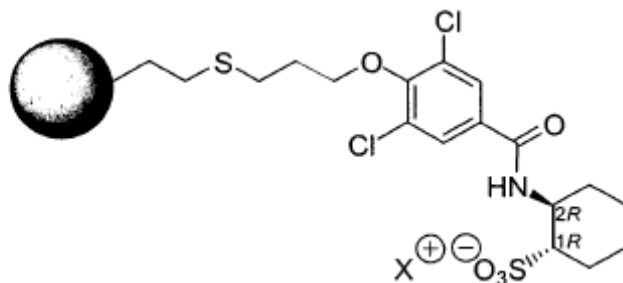
R² representa metilo,

R³, R⁴ representan H,

R⁵ representa H,

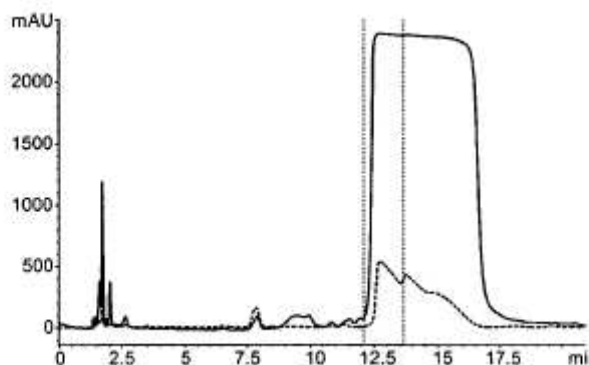
25 R⁶ representa metilo

con el material de intercambio de iones quiral de la siguiente estructura química, en base a gel de sílice como material soporte; el tipo de contra-ion X para el punto de intercambio de cationes depende del tipo de sal tampón en la fase móvil.



5 Condiciones experimentales para el siguiente cromatograma:

Dimensión de las columnas 150 x 4 mm I.D., tamaño de las partículas 5 μm , temperatura 25°C, velocidad de flujo 1.0 ml/min, detección 254 nm, (línea continua), 280 nm (línea punteada), fase móvil: 50 mM de ácido acético y 25 mM de amoníaco en acetonitrilo/metanol 4/1 (v/v), concentración de la muestra 113 mg/ml, volumen de la inyección 26,5 μl .



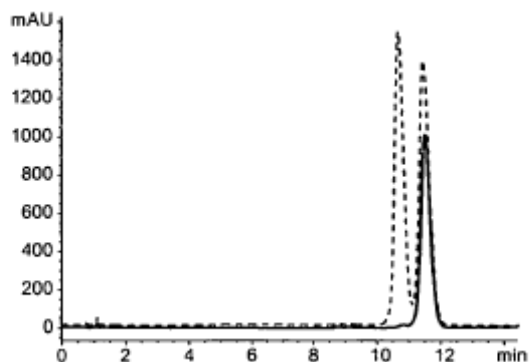
10

La fracción recolectada (12,20 - 13,85 min) para el primer enantiómero a ser eluido se indica a través de las líneas punteadas verticales.

A través del análisis en el material de intercambio de iones quiral puede determinarse la pureza de los enantiómeros de la fracción recolectada.

15 Condiciones experimentales para el siguiente cromatograma: configuración absoluta del material de intercambio de iones (1 S,2S), dimensión de las columnas 150 x 4 mm I.D., tamaño de las partículas 5 μm , temperatura 25°C, velocidad de flujo 1.0 ml/min, detección 254 nm, fase móvil: 50 mM de ácido fórmico y 25 mM de amoníaco en metanol.

20 Línea continua: análisis de la fracción completa en >98% ee, en el caso de un rendimiento de >80%, referido a la línea punteada de enantiómeros: Separación del racemato correspondiente para una comparación

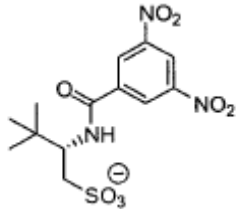
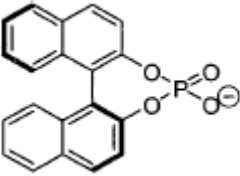


Ejemplo 5)

Ejemplos de compuestos quirales que permiten la separación de racematos de los compuestos de la fórmula I, por ejemplo en forma disuelta, como aditivo con respecto al electrolito de fondo en la electroforesis capilar, pueden presentar la siguiente estructura:

5

Estructura química	Enantioselectividad	Estructura química	Enantioselectividad
	1.075		1.030
	1.015		1.028
	1.006		1.012
	1.033		1.024

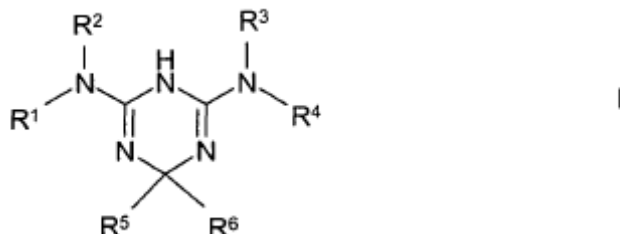
Estructura química	Enantioselectividad	Estructura química	Enantioselectividad
	1.046		1.037

Condiciones experimentales del experimento recíproco CE:

- 5 Electrolito de fondo: 50 mM de ácido fórmico + 25 mM de trietilamina + 50 mM de 4-amino-3,6-dihidro-2-dimetilamino- 6-metil-1,3,5-triazina (enantio puro) en etanol; T = 25°C; inyección: 50 mbar/5s; muestras: compuestos de la tabla en forma racémica (1-10 mg/mL en electrolito); capilares de sílice fundida: diámetro interno de 50 μm ; longitud total = 50 cm; longitud efectiva hasta el detector = 41,5 cm; tensión = -25 kV; después de 30 minutos en el lado del inyector se aplica una presión de 20 mbar para separar de los capilares los compuestos no eluidos.
- 10 Después del anclaje adecuado de esos compuestos en un soporte, como gel de sílice particulado o monolítico, o polímero orgánico particulado o monolítico, pueden obtenerse intercambiadores de iones que posibilitan la separación de los compuestos quirales de la fórmula I en sus enantiómeros.

REIVINDICACIONES

1. Método para la separación cromatográfica de compuestos de la fórmula I



en donde

- 5 R¹, R², respectivamente de forma independiente el uno del otro, representan H o A,
- R³, R⁴, respectivamente de forma independiente el uno del otro, representan H, A, alqueniilo con 2-10 átomos de C, alquinilo con 2-10 átomos de C, Ar o Het,
- R⁵ y R⁶, de forma conjunta, representan también alqueniilo con 2, 3, 4 ó 5 átomos de C,
- 10 R⁵, R⁶, respectivamente de forma independiente el uno del otro, representan H, A, (CH₂)_nAr, (CH₂)_mOAr, (CH₂)_mOA o (CH₂)_mOH,
- R⁵ y R⁶, de forma conjunta, representan también alqueniilo con 2, 3, 4 ó 5 átomos de C, en donde un grupo CH₂ puede ser reemplazado por O, NH o NA y/o en donde 1 átomo de H puede ser reemplazado por OH,
- Ar representa fenilo, naftilo o bifenilo no sustituido o mono-, di-, o tri-sustituido por Hal, A, OA, OH, COOH, COOA, CN, NH₂, NHA, NA₂, SO₂A y/o por COA,
- 15 Het representa un heterociclo mononuclear, binuclear o trinuclear, saturado, insaturado o aromático con 1 a 4 átomos de N, O y/o de S, el cual puede ser mono-, di- o tri-sustituido por Hal, A, OH, OA, NH₂, (CH₂)_nAr, NHA, NA₂, COOH, COOA y/o =O (oxígeno de carbonilo),
- A representa alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, en donde 1-7 átomos de H pueden ser reemplazados por F, o alquilo cíclico con 3-7 átomos de C,
- 20 Hal representa F, Cl, Br o I,
- m representa 1, 2, 3, 4, 5 ó 6,
- n representa 0, 1 ó 2,
- así como sus sales de adición ácida,
- caracterizado porque la separación se efectúa en un intercambiador de iones quiral.
- 25 2. Método según la reivindicación 1, caracterizado porque la separación de los enantiómeros de la fórmula I,
- en donde
- R¹, R², respectivamente de forma independiente el uno del otro, representan H o A,
- R³, R⁴, respectivamente de forma independiente el uno del otro, representan H, A, alqueniilo con 2-10 átomos de C, alquinilo con 2-10 átomos de C, Ar o Het,
- 30 R⁵ y R⁶, de forma conjunta, representan también alqueniilo con 2, 3, 4 ó 5 átomos de C,

R^5 , R^6 , respectivamente de forma independiente el uno del otro, representan H, A, $(CH_2)_nAr$, $(CH_2)_mOAr$, $(CH_2)_mOA$ o $(CH_2)_mOH$,

R^5 y R^6 , de forma conjunta, representan también alquileo con 2, 3, 4 ó 5 átomos de C, en donde un grupo CH_2 puede ser reemplazado por O, NH o NA y/o en donde 1 átomo de H puede ser reemplazado por OH,

5 Ar representa fenilo, naftilo o bifenilo no sustituido o mono-, di-, o tri-sustituido por Hal, A, OA, OH, COOH, COOA, CN, NH_2 , NHA, NA_2 , SO_2A y/o por COA,

Het representa un heterociclo mononuclear, binuclear o trinuclear, saturado, insaturado o aromático con 1 a 4 átomos de N, O y/o de S, el cual puede ser mono-, di- o tri-sustituido por Hal, A, OH, OA, NH_2 , $(CH_2)_nAr$, NHA, NA_2 , COOH, COOA y/o =O (oxígeno de carbonilo),

10 A representa alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, en donde 1-7 átomos de H pueden ser reemplazados por F, o alquilo cíclico con 3-7 átomos de C,

Hal representa F, Cl, Br o I,

m representa 1, 2, 3, 4, 5 ó 6,

n representa 0, 1 ó 2,

15 se efectúa en un material de intercambio aniónico en el curso de un intercambio de cationes.

3. Método según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque enantiómeros de la fórmula I,

en donde

R^1 , R^2 , respectivamente de forma independiente el uno del otro, representan H o A,

20 R^3 , R^4 , respectivamente de forma independiente el uno del otro, representan H, A, alqueno con 2-10 átomos de C, alquilo con 2-10 átomos de C, Ar o Het,

R^5 y R^6 , de forma conjunta, representan también alquileo con 2, 3, 4 ó 5 átomos de C,

R^5 , R^6 , respectivamente de forma independiente el uno del otro, representan H, A, $(CH_2)_nAr$, $(CH_2)_mOAr$, $(CH_2)_mOA$ o $(CH_2)_mOH$,

25 R^5 y R^6 , de forma conjunta, representan también alquileo con 2, 3, 4 ó 5 átomos de C, en donde un grupo CH_2 puede ser reemplazado por O, NH o NA y/o en donde 1 átomo de H puede ser reemplazado por OH,

Ar representa fenilo, naftilo o bifenilo no sustituido o mono-, di-, o tri-sustituido por Hal, A, OA, OH, COOH, COOA, CN, NH_2 , NHA, NA_2 , SO_2A y/o por COA,

30 Het representa un heterociclo mononuclear, binuclear o trinuclear, saturado, insaturado o aromático con 1 a 4 átomos de N, O y/o de S, el cual puede ser mono-, di- o tri-sustituido por Hal, A, OH, OA, NH_2 , $(CH_2)_nAr$, NHA, NA_2 , COOH, COOA y/o =O (oxígeno de carbonilo),

A representa alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, en donde 1-7 átomos de H pueden ser reemplazados por F, o alquilo cíclico con 3-7 átomos de C,

Hal representa F, Cl, Br o I,

m representa 1, 2, 3, 4, 5 ó 6,

35 n representa 0, 1 ó 2,

son separados en fases estacionarias quirales zwitteriónicas.

4. Método según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque enantiómeros de la fórmula I,

en donde

- R^1, R^2 , respectivamente de forma independiente el uno del otro, representan H o A,
- R^3, R^4 , respectivamente de forma independiente el uno del otro, representan H, A, alqueno con 2-10 átomos de C, alquino con 2-10 átomos de C, Ar o Het,
- R^5 y R^6 , de forma conjunta, representan también alqueno con 2, 3, 4 ó 5 átomos de C,
- 5 R^5, R^6 , respectivamente de forma independiente el uno del otro, representan H, A, $(CH_2)_nAr$, $(CH_2)_mOAr$, $(CH_2)_mOA$ o $(CH_2)_mOH$,
- R^5 y R^6 , de forma conjunta, representan también alqueno con 2, 3, 4 ó 5 átomos de C, en donde un grupo CH_2 puede ser reemplazado por O, NH o NA y/o en donde 1 átomo de H puede ser reemplazado por OH,
- 10 Ar representa fenilo, naftilo o bifenilo no sustituido o mono-, di-, o tri-sustituido por Hal, A, OA, OH, COOH, COOA, CN, NH_2 , NHA, NA_2 , SO_2A y/o por COA,
- Het representa un heterociclo mononuclear, binuclear o trinuclear, saturado, insaturado o aromático con 1 a 4 átomos de N, O y/o de S, el cual puede ser mono-, di- o tri-sustituido por Hal, A, OH, OA, NH_2 , $(CH_2)_nAr$, NHA, NA_2 , COOH, COOA y/o =O (oxígeno de carbonilo),
- 15 A representa alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, en donde 1-7 átomos de H pueden ser reemplazados por F, o alquilo cíclico con 3-7 átomos de C,
- Hal representa F, Cl, Br o I,
- m representa 1, 2, 3, 4, 5 ó 6,
- n representa 0, 1 ó 2,
- 20 son separados en fases estacionarias con interacciones iónicas, soportados a través de enlaces por puentes de hidrógeno.
5. Método según las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque enantiómeros de la fórmula I,
- en donde
- R^1, R^2 representan A
- son separados.
- 25 6. Método según las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque enantiómeros de la fórmula I,
- en donde
- R^3, R^4 representan H
- son separados.
7. Método según las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque enantiómeros de la fórmula I,
- 30 en donde
- R^5 representa H,
- R^6 representa A
- son separados.
8. Método según las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque enantiómeros de la fórmula I,
- 35 en donde

R¹, R² representan metilo,

R³, R⁴ representan H,

R⁵ representa H,

R⁶ representa metilo,

5 son separados.

9. Método según las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque enantiómeros de la fórmula I,

en donde

R¹, R² representan metilo,

R³, R⁴ representan H,

10 R⁵ representa H,

R⁶ representa metilo,

son separados.

15 10. Método según las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque el material de intercambio de iones comprende un selector quiral que está compuesto por un componente quiral y al menos por un grupo de intercambio de iones, un espaciador y un soporte.

11. Método según las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque el componente quiral posee un peso molecular menor que 1.000 y el grupo de intercambio de cationes es un grupo ácido con un pKa<4,0.

12. Método según la reivindicación 11, caracterizado porque el grupo ácido es un grupo carboxílico, sulfónico, sulfínico, fosfórico, fosfínico o fosfínico.

20 13. Método según las reivindicaciones 1-12, caracterizado porque se utiliza un eluyente que contiene

i) un disolvente orgánico del grupo metanol, etanol, propanol, acetonitrilo, THF, dioxano, acetato de etilo, cloroformo, diclorometano, terc.-butil metil éter, hexano, heptano, o una mezcla binaria, ternaria, cuaternaria de esos disolventes, añadiendo co-iones y contra-iones, o también sin aditivos ionogénicos,

25 ii) un medio acuoso con o sin el agregado de aditivos tampón, así como con o sin disolventes polares orgánicos miscibles del grupo especificado en i),

iii) CO₂ supercrítico, así como subcrítico, con o sin un disolvente orgánico como los especificados en i), añadiendo co-iones y contra-iones, o también sin aditivos ionogénicos.