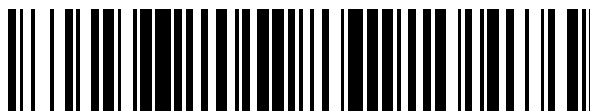


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 548 038**

51 Int. Cl.:

**C07D 251/10** (2006.01)

**C07B 57/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.11.2011 E 11788512 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.07.2015 EP 2646422**

54 Título: **Separación de enantiómeros de derivados de triazina usando ácido tartárico**

30 Prioridad:

**01.12.2010 EP 10306327**

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

**13.10.2015**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**CRAVO, DANIEL y  
HELMREICH, MATTHIAS**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**ES 2 548 038 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**

Separación de enantiómeros de derivados de triazina usando ácido tartárico

5 La presente invención se refiere a un nuevo proceso de separación de enantiómeros de derivados de triazina que implica ácido tartárico.

Antecedentes de la invención

10 Se ha demostrado que las dihidro-1,3,5-triazinas son útiles en el tratamiento de patologías asociadas a la resistencia a la insulina, en particular la diabetes tipo II (ver el documento WO2001/055122).

15 Se sabe que la actividad biológica de los enantiómeros de compuestos racémicos puede diferir considerablemente dependiendo de los dos enantiómeros. Por consiguiente, existe a menudo un enantiómero que tiene actividad más pronunciada, haciéndolo más ventajoso como principio activo en un medicamento.

20 El uso de este enantiómero en lugar del racemato es ventajoso. Específicamente, la mayor actividad del enantiómero identificado hace posible reducir la dosificación del principio activo en el medicamento. La menor dosificación permite, por consiguiente, una reducción de los efectos secundarios adversos. De esta manera es deseable que un principio activo esté compuesto sólo por el enantiómero puro que tiene los mayores efectos biológicos deseados.

25 Existen numerosos métodos para la separación de una mezcla racémica en sus dos enantiómeros puros. Para más información a este respecto, se hace referencia especialmente al libro "Chirotechnology" de R.A. Sheldon (1993) publicado por Dekker.

Ejemplos de tales procesos que se pueden mencionar incluyen:

- 30 – separación basada en una diferencia de una propiedad física
- separación basada en el uso de métodos biotecnológicos (células completas, enzimas, etc.)
- separación basada en el uso de métodos cromatográficos
- separación basada en la formación de diastereoisómeros (sales, adición de un centro quiral).

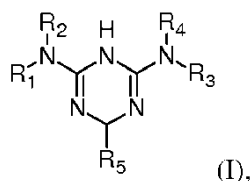
35 Hasta la fecha se han descrito varios procesos que permiten la separación de ambos enantiómeros de dihidro-1,3,5-triazinas. Estos enantiómeros han sido por ejemplo separados por formación de sales diaestereoisoméricas, las cuales se forman por reacción de dihidro-1,2,3-triazinas con un agente quiral, tal como el ácido tartárico (WO2004/089917), por cristalización controlada del tamaño de las partículas (PCT/EP2009/059769) y por cristalización preferencial (PCT/EP2010/054037).

40 El proceso previamente descrito que implica la formación de sales diaestereoisoméricas es específico de ciertos reactivos quirales. En particular, el proceso requiere que la sal diastereoisomérica que se desea cristalizar selectivamente, sea recuperada del medio, y este no es lo que sucede con todos los reactivos quirales. Los reactivos quirales más eficientes que se usan en este proceso, tales como el ácido di-O,O'-p-toluil-L-tartárico, son bastante caros y no están tan fácilmente disponibles como el ácido tartárico. Además, el material de partida para este proceso es el derivado de triazina en su forma de base libre y como las rutas de preparación usuales conducen a la sal clorhidrato de los derivados de triazina, este proceso necesariamente implica una etapa de reformación del derivado de triazina libre de la sal de clorhidrato correspondiente.

45 En este contexto, el Solicitante sorprendentemente descubre un nuevo proceso para separar enantiómeros de los derivados de triazina mediante la formación de sales diaestereoisoméricas, que implica ácido tartárico como agente quiral y el uso de derivados de triazina en forma de una sal. Este proceso proporciona la separación de enantiómeros con un rendimiento superior, con menos impurezas y menores costes que el proceso previamente descrito. Los principales inconvenientes del proceso de la técnica anterior se superan actualmente por la posibilidad de proceder directamente a partir de una sal de la triazina y por la cristalización inesperada de la sal de dihidro-1,3,5-triazina deseada.

50 Descripción de la invención

60 El proceso de la invención implica una etapa de separación de enantiómeros de derivados de triazina de la siguiente fórmula (I):



en la que:

- 5 •  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  se seleccionan independientemente entre los siguientes grupos:
- H;
  - alquilo (C1-C20) opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5) o cicloalquilo (C3-C8);
  - 10 – alquileo (C2-C20) opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo (C1-C5) o alcoxi (C1-C5);
  - alquino (C2-C20) opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo (C1-C5) o alcoxi (C1-C5);
  - cicloalquilo (C3-C8) opcionalmente sustituido con alquilo (C1-C5) o alcoxi (C1-C5);
  - heterocicloalquilo (C3-C8) que porta uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S y opcionalmente sustituido con alquilo (C1-C5) o alcoxi (C1-C5);
  - 15 – aril (C6-C14) alquilo (C1-C20) opcionalmente sustituido con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), ariloxi (C6-C14), aril (C6-C14)-alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxilo, carboximetilo o carboxietilo;
  - arilo (C6-C14) opcionalmente sustituido con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), ariloxi (C6-C14), aril (C6-C14) alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxilo, carboximetilo o carboxietilo;
  - 20 – (heteroarilo (C5-C13) que porta uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S y opcionalmente sustituido con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), ariloxi (C6-C14), aril (C6-C14) alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxilo, carboximetilo o carboxietilo;  $R_1$  y  $R_2$ , por un lado y  $R_3$  y  $R_4$ , por otro lado, posiblemente forman con el átomo de nitrógeno al cual están unidos un anillo de n miembros (n entre 3 y 8) que comprende opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S y estando posiblemente sustituidos con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), ariloxi (C6-C14), aril (C6-C14) alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxilo, carboximetilo o carboxietilo;
  - 25
- 30 •  $R_5$  se selecciona entre los siguientes grupos:
- alquilo (C1-C20) opcionalmente sustituido con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), ariloxi (C6-C14), aril (C6-C14) alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxilo, carboximetilo o carboxietilo;
  - 35 – alquileo (C2-C20) opcionalmente sustituido con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), ariloxi (C6-C14), aril (C6-C14) alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxilo, carboximetilo o carboxietilo;
  - alquino (C2-C20) opcionalmente sustituido con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), ariloxi (C6-C14), aril (C6-C14) alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxilo, carboximetilo o carboxietilo;
  - 40 – cicloalquilo (C3-C8) opcionalmente sustituido con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), ariloxi (C6-C14), aril (C6-C14) alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxilo, carboximetilo o carboxietilo;
  - heterocicloalquilo (C3-C8) que porta uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S y opcionalmente sustituido con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), ariloxi (C6-C14), aril (C6-C14) alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxilo, carboximetilo o carboxietilo;
  - 45 – arilo (C6-C14) opcionalmente sustituido con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), ariloxi (C6-C14), aril (C6-C14) alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxilo, carboximetilo o carboxietilo;
  - 50 – heteroarilo (C5-C13) que porta uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S y opcionalmente sustituido con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), ariloxi (C6-C14), aril (C6-C14) alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxilo, carboximetilo o carboxietilo;
  - 55 – aril (C6-C14) alquilo (C1-C5) opcionalmente sustituido con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), ariloxi (C6-C14), aril (C6-C14) alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxilo, carboximetilo o carboxietilo,
- o una sal de los mismos.

Los derivados de triazina de fórmula (I) en la que al menos uno de  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  es un átomo de hidrógeno pueden estar representados por su forma de tautómero. Un ejemplo de equilibrio tautomérico se representa a continuación en el caso donde  $R_4=H$ .



Para un subgrupo preferido de compuestos de la fórmula (I), al menos uno de  $R_3$  y  $R_4$  es un átomo de hidrógeno, siendo el otro de  $R_3$  y  $R_4$  tal como se ha descrito anteriormente, en particular  $R_3$  y  $R_4$  son ambos átomos de hidrógeno.

Para otro subgrupo preferido de compuestos de la fórmula (I),  $R_1$  y  $R_2$  representan independientemente un grupo alquilo C1 a C3, ventajosamente metilo.

El compuesto de triazina está en la forma de una sal, en particular una sal clorhidrato.

En la presente invención, el término "sal" de un derivado de triazina se refiere a una sal de adición de ácido formada por la reacción del derivado de triazina (como base libre) con un ácido. Entre las sales de adición de ácido que se pueden considerar se pueden citar bromhidrato, clorhidrato, sulfato, bisulfato, fosfato, nitrato, acetato, oxalato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, borato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptanato, lactobionato, sulfamato, malonato, salicilato, propionato, metileno-bis-b-hidroxinaftoato, sal de ácido gentísico, isetionato, di-p-toluoiltartrato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, ciclohexil sulfamato, quinalaurilsulfonato y similares (véase, por ejemplo, S.M. Berge et al. «Pharmaceutical Salts» J. Pharm. Sci, 66: p.1-19 (1977)). En particular, la sal es la sal clorhidrato. En aras de la claridad, el ácido que se puede utilizar para formar la sal puede ser generalmente descrito en la presente descripción como HX. La sal de amina correspondiente será entonces  $-NHR_1R_2^+X^-$ .

Los compuestos de fórmula (I) que son particularmente preferidos son: 2-amino-3,6-dihidro-4-dimetilamino-6-metil-1,3,5-triazina y 2-amino-6-ciclohexil-3,6-dihidro-4-dimetilamino-1,3,5-triazina, en forma de sus sales.

El compuesto de fórmula (I) que es altamente preferido es una sal de 2-amino-3,6-dihidro-4-dimetilamino-6-metil-1,3,5-triazina, en particular clorhidrato de 2-amino-3,6-dihidro-4-dimetilamino-6-metil-1,3,5-triazina.

El objetivo del proceso de acuerdo con la invención es comenzar con una mezcla de ambos enantiómeros de un derivado de triazina de fórmula (I) en forma de una sal y separar los dos enantiómeros con el fin de aislar una sal de un único enantiómero de un derivado de triazina de fórmula (I).

El material de partida del proceso de la invención es una mezcla de los dos enantiómeros de un compuesto de fórmula (I) en forma de una sal. Preferiblemente, el material de partida es una mezcla racémica de dos enantiómeros de un compuesto de fórmula (I) en forma de una sal. La sal de la dihidro-1,3,5-triazina racémica se puede sintetizar de acuerdo con procesos ya descritos, a partir por ejemplo de metformina. Las solicitudes internacionales de patente WO 2001/055122, WO 2009/095159 y WO 2009/141040 divulgan métodos para la preparación de la sal de la dihidro-1,3,5-triazina racémica. Preferiblemente, el compuesto de fórmula (I) está en forma de una sal clorhidrato.

El proceso de acuerdo con la invención puede comprender una etapa preliminar que consiste en preparar la sal dihidro-1,3,5-triazina racémica, en particular, la sal clorhidrato, por ejemplo de acuerdo con uno de los procesos descritos en una de las tres solicitudes anteriormente citadas.

El proceso de acuerdo con la invención comprende las siguientes etapas:

- Etapa 1: formación de una sal tartrato diastereoisomérica del derivado de triazina por reacción de una sal del derivado de triazina con un único enantiómero de ácido tartárico,
- Etapa 2: separación de los dos diastereoisómeros de la sal tartrato,
- Etapa 3: transformación de al menos un diastereoisómero aislado de la sal tartrato en otra sal, y
- Etapa 4: recuperación de la sal de triazina obtenida en la etapa 3.

#### Etapa 1

La etapa 1 es la formación de una sal tartrato diastereoisomérica del derivado de triazina con un único enantiómero de ácido tartárico.

La formación de la sal tartrato del derivado de triazina se lleva a cabo por reacción de una sal del derivado de triazina, preferiblemente su sal clorhidrato, con un único enantiómero de ácido tartárico (ácido 2,3-dihidroxiutanodioico). El único enantiómero del ácido tartárico se puede elegir entre ácido L-(+)-tartárico y ácido D-(-)-tartárico, preferiblemente ácido L-(+)-tartárico. La forma natural del ácido es el ácido L-(+)-tartárico. La forma de imagen especular (enantiomérica), ácido D-(-)-tartárico, se puede preparar artificialmente.

En el medio de reacción está presente preferiblemente una base. Se pueden utilizar dos realizaciones diferentes para llevar a cabo la reacción.

En una primera realización, la sal del derivado de triazina, por ejemplo la sal clorhidrato, se hace reaccionar con el enantiómero de ácido tartárico y en el medio de reacción está presente una base para atrapar el ácido (HX) formado, por ejemplo HCl, liberado por la reacción. Entre las bases que se pueden utilizar para atrapar el ácido liberado se pueden citar alquilaminas, tales como trietilamina y dietilamina, y alcoholaminas, tales como etanolamina, dietanolamina y trietanolamina. En una realización preferida, la base es trietilamina. En una realización muy preferida, la base es trietilamina y la sal derivada de triazina es clorhidrato; en estas condiciones, la reacción se ve favorecida por la solubilidad del clorhidrato de trietilamina en el medio de reacción.

En una segunda realización, la sal del derivado de triazina, por ejemplo, la sal clorhidrato, se hace reaccionar primero con una base con el fin de liberar el correspondiente derivado de triazina como una base libre, y luego se hace reaccionar con el enantiómero del ácido tartárico. De acuerdo con esta realización, la sal formada, por ejemplo NaCl, se debe extraer del medio de reacción, por ejemplo, por filtración, preferiblemente antes de la reacción con ácido tartárico. Entre las bases que se pueden usar para liberar la base libre del derivado de triazina puede citarse hidróxido de sodio y metóxido de sodio.

La etapa 1 se puede realizar pura o en un disolvente, esta se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente. El disolvente de la etapa 1 se puede elegir entre alcoholes C1-C4, agua y mezclas de los mismos. Preferiblemente, el disolvente se selecciona entre metanol, etanol, isopropanol y mezclas de los mismos. En particular, el disolvente es metanol.

La etapa 1 se realiza preferiblemente a presión atmosférica y a una temperatura comprendida entre 20 °C y la temperatura de reflujo del disolvente o de la mezcla de disolventes, por ejemplo 80 °C. En una realización específica, la temperatura del medio se mantiene por debajo de 30 °C cuando se añade la base, la mezcla de reacción se calienta seguidamente a reflujo y la cristalización ocurre durante una disminución progresiva de la temperatura, lo que implica generalmente al menos dos fases de meseta, por ejemplo, a 50-60 °C y 10,5 °C.

La etapa 1 conduce preferiblemente a la cristalización del diastereoisómero deseado de la sal tartrato del derivado de triazina. Las condiciones experimentales de la etapa 1 se pueden ajustar para controlar la cristalización. En particular, las condiciones experimentales se pueden ajustar para favorecer la cristalización de un diastereoisómero de la sal de tartrato. El otro diastereoisómero permanece, por ejemplo, solubilizado en el medio de reacción.

Puede ser que sea necesario sembrar el medio de reacción con cristales del producto deseado, como se realiza clásicamente en la técnica cuando un proceso de cristalización no se produce de forma espontánea.

## Etapa 2

La etapa 2 es la separación de los dos diastereoisómeros de la sal tartrato. La Etapa 2 corresponde más particularmente al aislamiento del diastereoisómero deseado de la sal tartrato del derivado de triazina.

La etapa 2 corresponde, en particular, a la recuperación de los cristales formados en la etapa 1. Los cristales aislados se pueden recuperar más específicamente por filtración, por ejemplo usando un secador de filtro dinámico o por centrifugación.

Los rendimientos molares típicos para la secuencia que incluye las etapas 1 y 2 están en el intervalo de 40 a 45%.

Después de la recuperación de un diastereoisómero, es posible volver a procesar la mezcla restante en presencia del otro enantiómero de ácido tartárico. Esta realización puede permitir el aislamiento del segundo enantiómero del derivado de triazina.

En una realización, la secuencia que comprende las etapas 1 y 2 se realiza n veces consecutivas, con el fin de aumentar el rendimiento de la secuencia. n es un valor entero comprendido entre 1 y 10 (ambos inclusive). En tal realización, la mezcla de reacción de partida del procesamiento (n + 1)<sup>o</sup> es la mezcla restante después de la n<sup>o</sup> recuperación de cristales, en particular el filtrado n<sup>o</sup>.

## Etapa 3

La etapa 3 es la transformación de al menos un diastereoisómero aislado de la sal tartrato en otra sal.

5 La transformación de la sal tartrato en otra sal, en particular una sal clorhidrato, se lleva a cabo más específicamente, por reacción de la sal tartrato producida en la etapa 1 y aislada en la etapa 2 con el correspondiente ácido, en particular ácido clorhídrico. El ácido puede estar en forma sólida, líquida y/o gaseosa. En particular, la sal que se forme en la etapa 3 se elige de manera que sea insoluble en la mezcla de reacción y, por lo tanto, sea más fácil de recuperar en la etapa 4.

10 La sal HX formada en la etapa 3 no es necesariamente la misma sal que la sal HX que se puede utilizar como material de partida de la etapa 1.

15 La etapa 3 se puede realizar pura o en un disolvente, esta se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente. El disolvente de la etapa 3 se elige más particularmente entre disolventes miscibles con agua, tales como alcoholes, cetonas, éteres, tales como tetrahidrofurano (THF) y metiltetrahidrofurano, agua y mezclas de los mismos.

20 En una realización, el disolvente se selecciona entre alcoholes C1-C4 y mezclas de los mismos. Preferiblemente, el disolvente se selecciona entre metanol, etanol, isopropanol y mezclas de los mismos. Más preferiblemente, el disolvente es isopropanol o etanol, en particular etanol.

25 En otra realización, el disolvente es una cetona, preferiblemente elegida entre acetona, 2-butanona, 2-pentanona, 3-pentanona y mezclas de las mismas. En particular, el disolvente es acetona.

30 La etapa 3 se realiza preferiblemente a presión atmosférica y a una temperatura inferior a 30 °C, más preferiblemente inferior a 25 °C, en particular, para reducir al mínimo el riesgo de formación de subproductos.

35 El rendimiento molar típico de la etapa 3, realizada una vez, es 50 a 55 %.

40 La etapa 3 conduce preferiblemente a la cristalización de la sal deseada del derivado de triazina. Las condiciones experimentales de la etapa 3 se pueden ajustar para controlar la cristalización. En particular, las condiciones experimentales pueden ser ajustadas para favorecer la cristalización de la sal. Los otros componentes de la mezcla de reacción permanecen, por ejemplo, solubilizados en el medio de reacción.

#### Etapa 4

45 La Etapa 4 es la recuperación de la sal de triazina obtenida en la etapa 3, preferiblemente en forma de cristales. Los cristales aislados se pueden recuperar más específicamente por filtración, por ejemplo, usando un secador de filtro dinámico, o por centrifugación.

50 El proceso puede comprender además al menos una etapa de purificación de la sal tartrato diastereoisomérica aislada del derivado de triazina. En particular, la etapa de purificación está entre la etapa 2 y la etapa 3 del proceso. Esta etapa de purificación adicional se puede realizar más específicamente por recristalización en un disolvente o mezcla de disolventes adecuados, o por lavado con un disolvente adecuado. En una realización particular, esta etapa de purificación tiene como objetivo obtener una pureza diastereoisomérica específica deseada.

55 El proceso puede comprender además al menos una etapa de purificación de la sal aislada, en particular, la sal clorhidrato, del derivado de triazina. En particular, la etapa de purificación es después de la etapa 3 del proceso. Esta etapa de purificación adicional se puede realizar más específicamente por recristalización en un disolvente o mezcla de disolventes adecuados, o por lavado con un disolvente adecuado.

60 El proceso de la invención puede realizarse por lotes o de forma continua. El proceso puede implicar el reciclaje o re-procesamiento de los reactivos en exceso y subproductos de cada etapa. Por ejemplo, las aguas madres de la filtración en la etapa 2 se pueden procesar más para aumentar el rendimiento de la etapa 2. Del mismo modo, las aguas madres de la etapa 3 se pueden procesar para recuperar la sal tartrato sin reaccionar. Generalmente, por consiguiente, se puede recuperar aproximadamente del 25 al 30 % de la sal tartrato del derivado de triazina, en particular, el ácido (+)-2-amino-3,6-dihidro-4-dimetilamino-6-metil-1,3,5-triazina tartárico.

65 Los valores porcentuales en la presente descripción corresponden a porcentajes molares, a menos que se especifique lo contrario.

Otros aspectos y ventajas de la presente invención se divulgan en los siguientes ejemplos, los cuales deben considerarse como ilustrativos y no limitantes del alcance de esta solicitud.

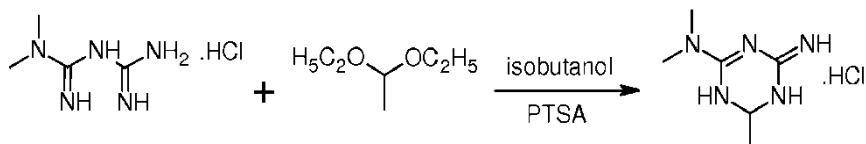
#### Descripción de las figuras

Figura 1: Esquema global del proceso reivindicado. La Figura 1 presenta una realización específica del proceso, ya que se representan enantiómeros específicos de ácido tartárico y del derivado de triazina.

## Ejemplos

Ejemplo 1: Síntesis y aislamiento de (+)-2-amino-3,6-dihidro-4-dimetilamino-6-metil-1,3,5-triazina clorhidrato por el proceso de acuerdo con la invención

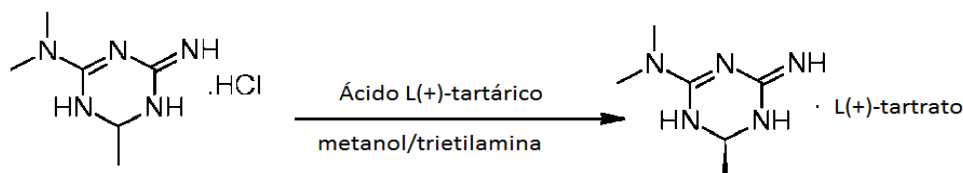
- 5 – *Etapas preliminar:* Síntesis del clorhidrato de la 2-amino-3,6-dihidro-4-dimetilamino-6-metil-1,3,5-triazina racémica:



10 Se suspende clorhidrato de metformina en 4 volúmenes de isobutanol. Se agregan acetaldehído dietilacetal (1,2 equiv.) y ácido para-toluensulfónico (PTSA) (0,05 eq) y la suspensión resultante se calienta a reflujo hasta que se obtiene una solución transparente. A continuación se extraen 2 volúmenes del disolvente por destilación y la suspensión resultante se enfría hasta 20 °C. Los cristales formados se aíslan en un secador de filtro y se lavan con isobutanol (0,55 volúmenes). No es necesario el secado y el producto húmedo puede usarse directamente para la siguiente etapa.

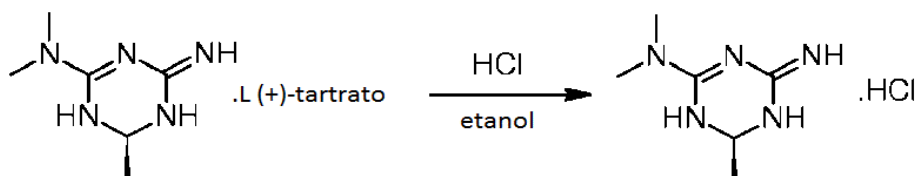
15 Puede reemplazarse el acetaldehído dietilacetal por 2,4,6-trimetil-1,3,5-trioxano (paraldehído).

- *Etapas 1 y 2:* Formación de la sal diastereoisomérica y aislamiento del diastereoisómero deseado



20 Se disuelven clorhidrato de 2-amino-3,6-dihidro-4-dimetilamino-6-metil-1,3,5-triazina racémica húmedo con isobutanol (obtenido como producto bruto de la etapa preliminar sin secado) y ácido L-(+)-tartárico (1 equiv.) en 2,2 volúmenes de metanol a 20-40 °C. La solución transparente obtenida se filtra y a continuación se agrega 1 equivalente de trietilamina (TEA) mientras se mantiene la temperatura por debajo de 30 °C. La suspensión se calienta a reflujo, se agita a esa temperatura durante 10 minutos y luego se enfría hasta 55 °C. La temperatura se mantiene a 55 °C durante 2 horas y la suspensión se enfría después hasta 5-10 °C. Después de la agitación adicional durante 2 horas a 5-10 °C los cristales blancos se aíslan en un secador de filtro, se lavan con metanol (2 x 0,5 Vol) y se secan en vacío a 50 °C. El rendimiento después del secado generalmente está en el intervalo de 40-45 %.

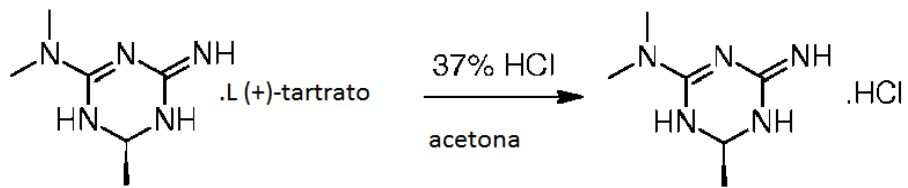
- *Etapas 3 y 4:* transformación del diaestereoisómero aislado de la sal tartrato en la sal clorhidrato y recuperación de la sal



35 La sal tartrato de (+)-2-amino-3,6-dihidro-4-dimetilamino-6-metil-1,3,5-triazina se suspende en 2 volúmenes de etanol y se agregan 1,02 equivalentes de HCl gas en vacío (≈500 mbar). La suspensión se calienta a reflujo a presión atmosférica (N<sub>2</sub>) y se elimina 5 % del disolvente por destilación. La filtración posterior de la solución incolora transparente en un segundo reactor es seguida por una cristalización por enfriamiento. La temperatura se reduce hasta 2 °C. La suspensión obtenida se agita a 2 °C durante 3 horas y después los cristales blancos se aíslan con una centrifugadora horizontal. La torta de cristal se lava con etanol y se seca a vacío a 40 °C. El rendimiento típico es 50-55 % y las aguas madre pueden usarse para la recuperación de aproximadamente 25-30 % de tartrato de (+)-2-amino-3,6-dihidro-4-dimetilamino-6-metil-1,3,5-triazina.

Ejemplo 2: Modificación del disolvente de las etapas 3 y 4

- *Etapas 3 y 4:* Transformación del diaestereoisómero aislado de la sal tartrato en la sal clorhidrato y recuperación de la sal



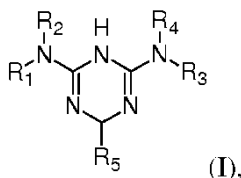
5 La sal tartrato de (+) 2-amino-3,6-dihidro-4-dimetilamino-6-metil-1,3,5-triazina sintetizada de acuerdo con las etapas 1 y 2 del ejemplo 1 se suspende en 1 volumen (basado en la cantidad total de sal tartrato de (+) 2-amino-3,6-dihidro-4-dimetilamino-6-metil-1,3,5-triazina) de acetona a 20 °C. A esta suspensión se agregan 1,01 equivalentes de ácido clorhídrico al 37 %. La suspensión se calienta a reflujo a presión atmosférica (N<sub>2</sub>) y se agrega agua hasta que se obtiene una solución transparente. Se agregan 1,5 vol de acetona a temperatura de reflujo. El compuesto comienza a cristalizarse y la suspensión obtenida se mantiene a reflujo durante 2 horas seguido por una cristalización por enfriamiento hasta 0 °C. La suspensión obtenida se agita a 0 °C durante 2 horas y los cristales blancos se aíslan por centrifugación. La torta de cristal se lava con isopropanol y se seca a vacío a 40 °C en un horno de secado continuo.

10



## REIVINDICACIONES

1. Proceso para la separación de enantiómeros de derivados de triazina de la fórmula (I) siguiente:



5

en la que:

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente entre los siguientes grupos:

- 10
- H;
  - alquilo (C1-C20) opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5) o cicloalquilo (C3-C8);
  - alquileno (C2-C20) opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo (C1-C5) o alcoxi (C1-C5);
  - alquino (C2-C20) opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo (C1-C5) o alcoxi (C1-C5);
  - 15 - cicloalquilo (C3-C8) opcionalmente sustituido con alquilo (C1-C5) o alcoxi (C1-C5);
  - heterocicloalquilo (C3-C8) que porta uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S y opcionalmente sustituido con alquilo (C1-C5) o alcoxi (C1-C5);
  - aril (C6-C14)-alquilo (C1-C20) opcionalmente sustituido con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), ariloxi (C6-C14), aril (C6-C14) alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxilo, carboximetilo o carboxietilo;
  - 20 - arilo (C6-C14) opcionalmente sustituido con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), ariloxi (C6-C14), aril (C6-C14)-alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxilo, carboximetilo o carboxietilo; o
  - heteroarilo (C5-C13) que porta uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S y opcionalmente sustituido con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), ariloxi (C6-C14), aril (C6-C14) alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxilo, carboximetilo o carboxietilo;

25

30

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, por un lado y R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub>, por otro lado, posiblemente forman con el átomo de nitrógeno al cual están unidos un anillo de n miembros (n entre 3 y 8) que comprende opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S y estando posiblemente sustituidos con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), ariloxi (C6-C14), aril (C6-C14)-alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxilo, carboximetilo o carboxietilo;

35

R<sub>5</sub> se selecciona entre los siguientes grupos:

40

45

50

55

- alquilo (C1-C20) opcionalmente sustituido con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), ariloxi (C6-C14), aril (C6-C14)-alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxilo, carboximetilo o carboxietilo;
- alquileno (C2-C20) opcionalmente sustituido con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), ariloxi (C6-C14), aril (C6-C14)-alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxilo, carboximetilo o carboxietilo;
- alquino (C2-C20) opcionalmente sustituido con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), ariloxi (C6-C14), aril (C6-C14)-alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxilo, carboximetilo o carboxietilo;
- cicloalquilo (C3-C8) opcionalmente sustituido con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), ariloxi (C6-C14), aril (C6-C14)-alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxilo, carboximetilo o carboxietilo;
- heterocicloalquilo (C3-C8) que porta uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S y opcionalmente sustituido con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), ariloxi (C6-C14), aril (C6-C14)-alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxilo, carboximetilo o carboxietilo;
- arilo (C6-C14) opcionalmente sustituido con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), ariloxi (C6-C14), aril (C6-C14)-alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxilo, carboximetilo o carboxietilo;
- heteroarilo (C5-C13) que porta uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S y opcionalmente sustituido con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), ariloxi (C6-C14), aril (C6-C14)-alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxilo, carboximetilo o carboxietilo;

- aril (C6-C14)-alquilo (C1-C5) opcionalmente sustituido con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), ariloxi (C6-C14), aril (C6-C14)-alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxilo, carboximetilo o carboxietilo,
- 5 o una sal de los mismos.  
que comprende las siguientes etapas:
- Etapa 1: formación de una sal tartrato diastereoisomérica del derivado de triazina por reacción de una sal del derivado de triazina con un único enantiómero de ácido tartárico,
  - 10 - Etapa 2: separación de los dos diastereoisómeros de la sal tartrato,
  - Etapa 3: transformación de al menos un diastereoisómero aislado de la sal tartrato en otra sal, y
  - Etapa 4: recuperación de la sal de triazina obtenida en la etapa 3.
- 15 2. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que al menos uno de R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> es un átomo de hidrógeno, en particular, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son ambos átomos de hidrógeno.
3. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> representan independientemente grupos alquilo C1 a C3, ventajosamente metilo.
- 20 4. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto de fórmula (I) está en forma de una sal, en particular sal clorhidrato.
5. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el derivado de triazina de fórmula (I) se selecciona entre:
- 25 2-amino-3,6-dihidro-4-dimetilamino-6-metil-1,3,5-triazina,  
2-amino-6-ciclohexil-3,6-dihidro-4-dimetilamino-1,3,5-triazina,  
y una sal del mismo.
- 30 6. Proceso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el derivado de triazina es 2-amino-3,6-dihidro-4-dimetilamino-6-metil-1,3,5-triazina.
7. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que una base está presente en el medio de reacción.
- 35 8. Proceso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que la base es trietilamina.
9. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la etapa 1 se lleva a cabo por reacción de un derivado de triazina de fórmula (I) con ácido L-(+)-tartárico.
- 40 10. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la etapa 1 se lleva a cabo en un disolvente y el disolvente de la etapa 1 es preferiblemente metanol.
- 45 11. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la etapa 2 se realiza por filtración o por centrifugación.
12. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la etapa 3 se lleva a cabo en un disolvente y el disolvente de la etapa 3 es preferiblemente etanol.
- 50 13. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la etapa 3 se lleva a cabo en un disolvente y el disolvente de la etapa 3 es acetona.

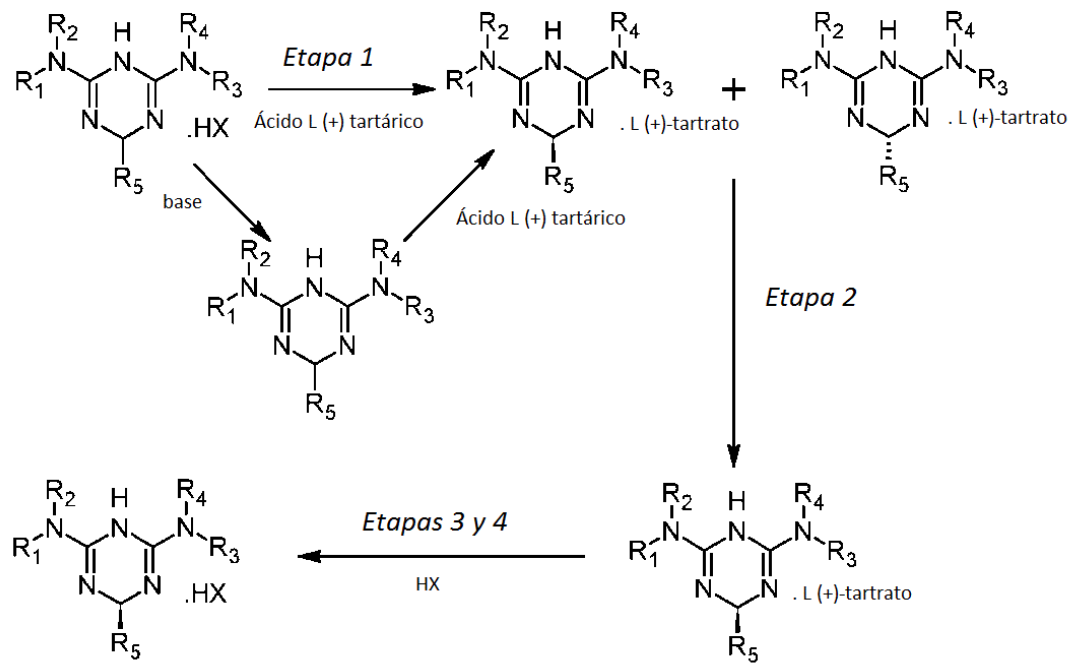


Figura 1