

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 739 904**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/4375 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.08.2016** **PCT/EP2016/069558**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.03.2017** **WO17032673**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.08.2016** **E 16753388 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.06.2019** **EP 3337800**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de (4S)-4-(4-ciano-2-metoxifenilo)-5-etoxi-2,8-dimetilo-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-3-carboxamida y su purificación para el uso como principio activo farmacéutico**

30 Prioridad:

21.08.2015 EP 15182043

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

04.02.2020

73 Titular/es:

BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT
(100.0%)

Müllerstrasse 178
13353 Berlin, DE

72 Inventor/es:

PLATZEK, JOHANNES

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

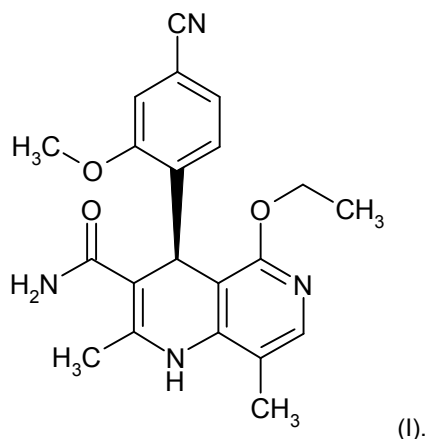
ES 2 739 904 T3

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 preparación de (4S)-4-(4-ciano-2-metoxifenilo)-5-etoxi-2,8-dimetilo-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-3-carboxamida y su purificación para el uso como principio activo farmacéutico

5 La presente invención se refiere a un procedimiento nuevo y mejorado para la preparación de (4S)-4-(4-ciano-2-metoxifenilo)-5-etoxi-2,8-dimetilo-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-3-carboxamida de la fórmula (I)



El compuesto de la fórmula (I) actúa como antagonista no esteroideo del receptor mineralcorticoide y puede emplearse como preparado para la profilaxis y/o tratamiento de afecciones cardiovasculares y renales como por ejemplo insuficiencias cardíacas y nefropatía diabética.

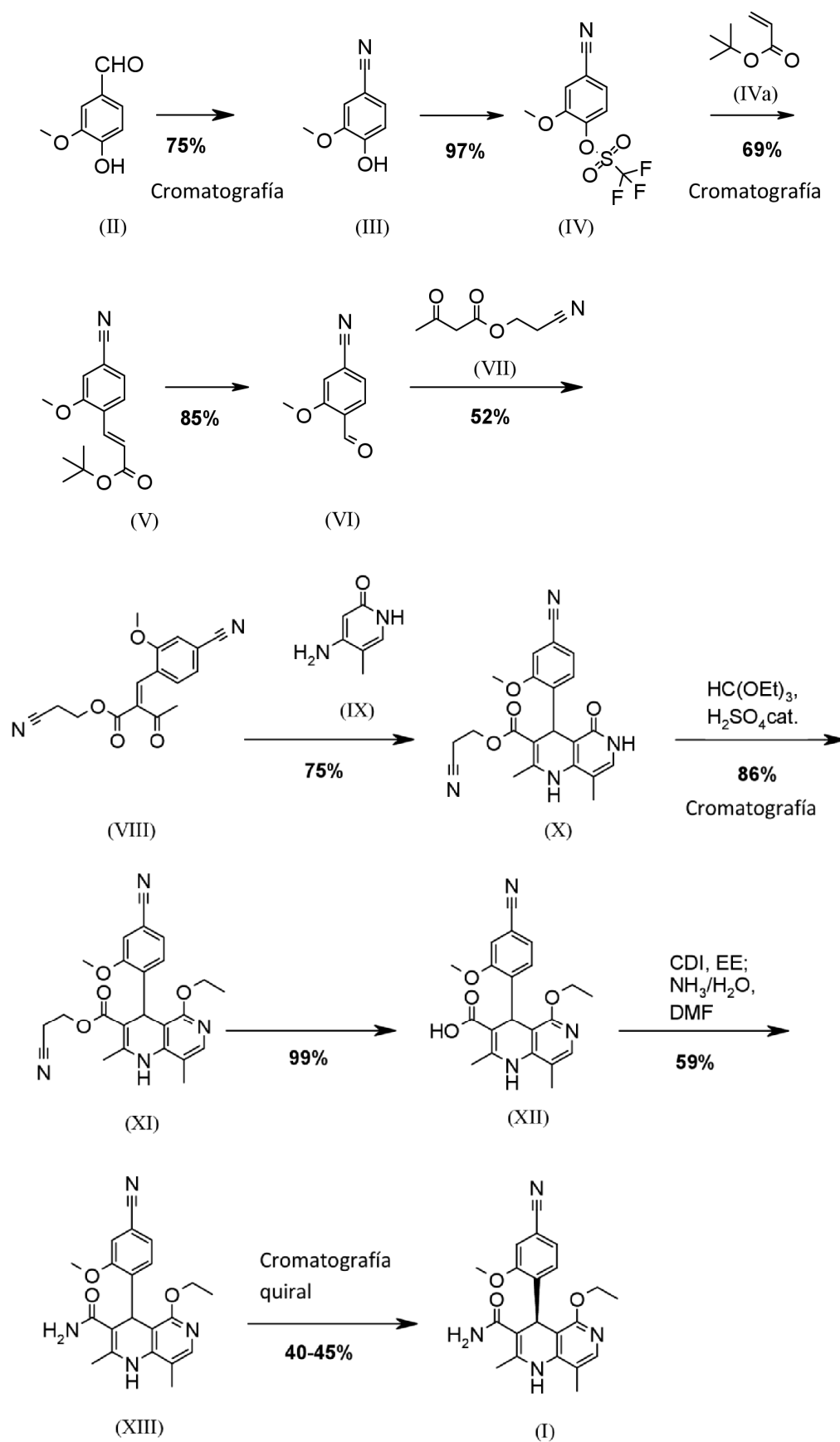
10 El compuesto de la fórmula (I) y su procedimiento de elaboración están descritos en el documento WO 2008/104306 y en ChemMedChem **2012**, 7, 1385, estando revelada en ambas publicaciones una discusión detallada de la síntesis de investigación. Una desventaja de la síntesis descrita allí es el hecho de que esa síntesis no se presta para otro procedimiento industrial ya que muchas etapas se llevan a cabo en muy alta dilución con excedentes reactivos muy altos y por lo tanto con rendimientos totales relativamente bajos. Además son necesarias limpiezas cromatográficas intermedias que normalmente son muy costosas técnicamente y requieren un consumo alto de solventes, son caras y por eso deberían evitarse a ser posible. Algunos pasos no pueden realizarse a nivel industrial debido a las dificultades que presentan en cuanto a seguridad técnica y a procedimientos técnicos.

15 Por tanto existe la necesidad de una síntesis industrialmente viable que suministre el compuesto de la fórmula (I) reproducible con rendimientos totales altos, de bajos costos de producción y pureza alta y que cumpliera con todos los requisitos regulatorios para abastecer los ensayos clínicos con principios activos y para utilizar en una presentación oficial posterior.

Con la presente invención se encontró una síntesis muy eficiente que permite satisfacer los requisitos arriba mencionados.

25 En la publicación ChemMedChem **2012**, 7, 1385 en la que se da a conocer la síntesis de investigación del compuesto de la fórmula (I) se produce el compuesto de la fórmula (I) en 10 pasos con un rendimiento total del 3,76 % de la teoría, partiendo de vanilina. Se obtuvo el compuesto de la fórmula (I) a partir de la evaporación de fracciones cromatográficas como un sólido amorfo; no se ha descrito hasta el momento un procedimiento de cristalización definido del último paso para el ajuste de polimorfismo.

El siguiente esquema 1 muestra el procedimiento conocido para la producción del compuesto de la fórmula (I).

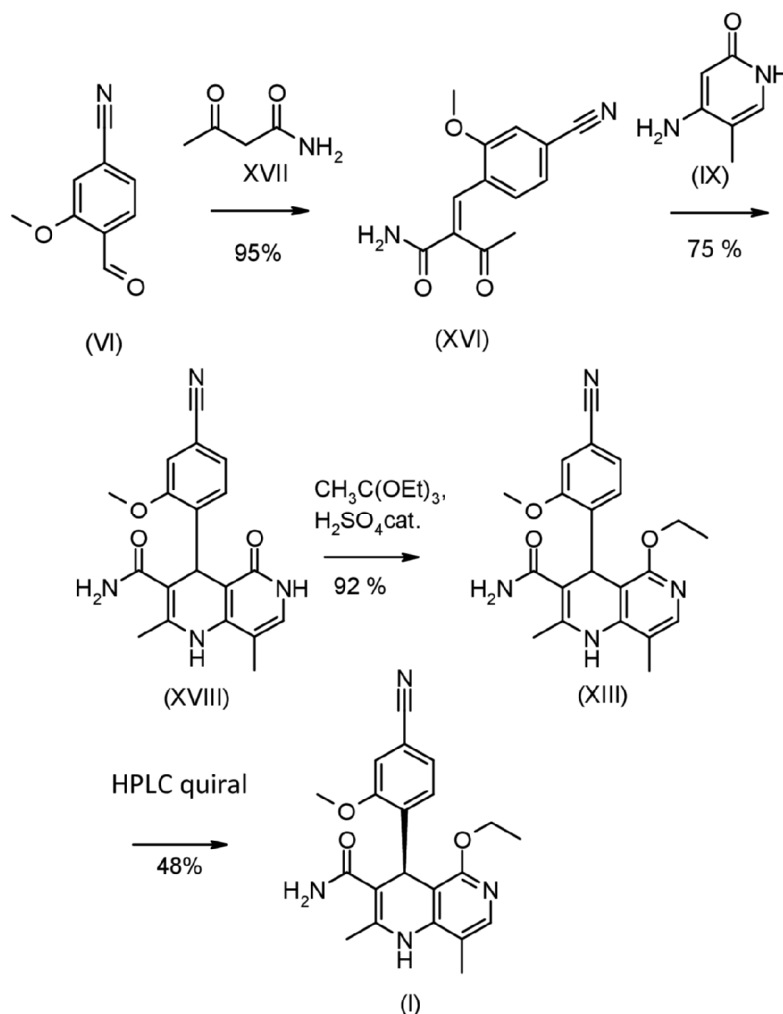


Esquema 1: Síntesis de la investigación del compuesto de la fórmula (I)

Se utilizan 3 purificaciones cromatográficas, así como un paso cromatográfico quiral para la separación de los enantiómeros de los racematos de la fórmula (XIII). Los pasos se dan en parte en dilución muy alta y bajo el uso de cantidades muy altas de reactivos.

5 Por lo tanto, y en particular, la secuencia de la preparación de la etapa intermedia de aldehído de nitrilo (VI), que ocupa un papel central en esta síntesis, tampoco es aceptable desde el punto de vista económico-nuclear.

El esquema 2 ilustra el nuevo procedimiento de acuerdo con la invención, a partir del aldehído de nitrilo (VI) que suministra el compuesto de la fórmula (I) en 4 pasos en el 31,5 % de la teoría del rendimiento total (el 8,8 % de la síntesis de investigación antes mencionada partiendo del aldehído (VI)) sin la purificación cromatográfica de los pasos intermedios.

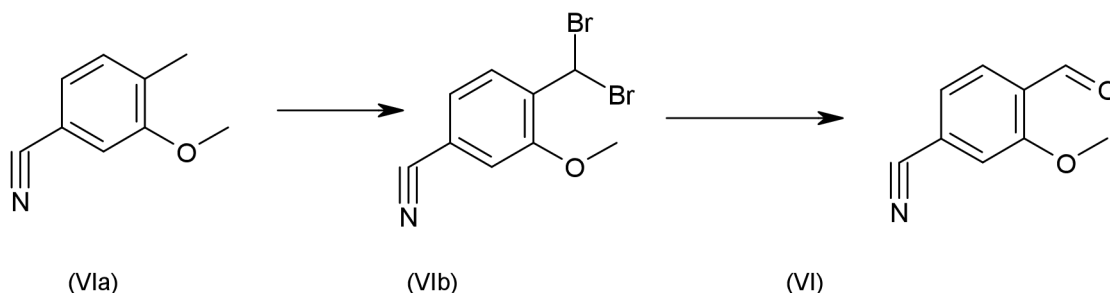


10

Esquema 2: procedimiento de acuerdo con la invención para la producción del compuesto de la fórmula (I).

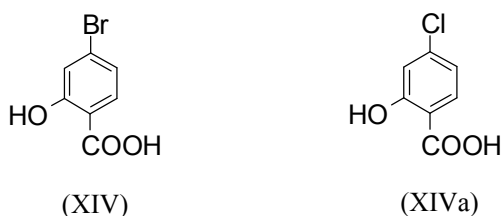
Para la separación enantiomérica se usa un procedimiento quiral HPLC preparativo (p.ej. tecnología SMB, Varicol).

El aldehído (VI) se conoce de la literatura (J. Med. Chem. **2007**, 50, 2468-2485) y representa un paso intermedio importante de la síntesis. En la actualidad también existe la posibilidad de comprar el compuesto.

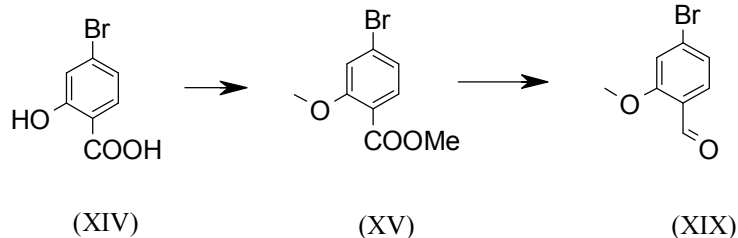


Partiendo de 4-ciano-2-metoxitolueno (VIa) se produce con NBS un dibromuro (VIb), el cual en etanol con 2,46 eq. nitrato de plata (en agua) se convierte al aldehído diana (VI). Esta síntesis descrita en la literatura así como el procedimiento descrito en la síntesis de investigación, son completamente inadecuados para un up-scaling a escala a varias toneladas por lo que había una gran demanda de una nueva síntesis más eficiente y económicamente más favorable.

Los ácidos halobenzoicos (XIV) y (XIVa)



están disponibles comercialmente en grandes cantidades. Se ha desarrollado un procedimiento muy eficiente y económico en el cual los pasos intermedios (XV) y (XIX)



no se aíslan sino, disueltos en solución, se transforman. Esto solamente es posible porque el rendimiento y la pureza de las transformaciones correspondientes es muy alta (> 95 % de la teoría). El éster metílico (XV) se conoce de la literatura (Journal of Medicinal Chemistry, 1992, vol. 35, p. 734 – 740) y se realiza por la transformación con el yoduro de metilo altamente volátil, dañino y costoso.

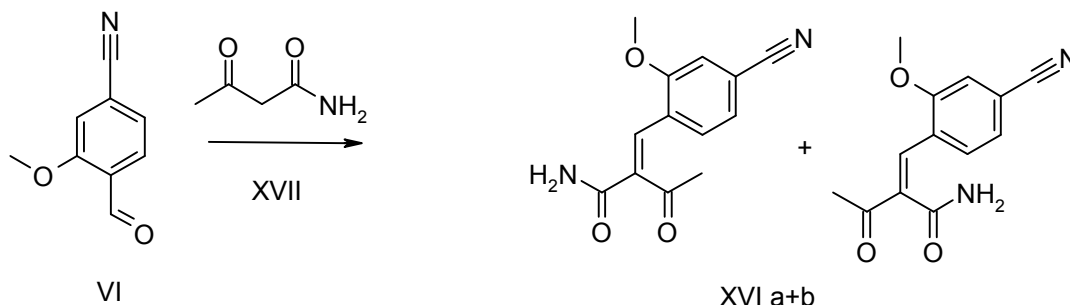
Se pudo demostrar que se puede usar en forma análoga el sulfato de dimetilo de baja volatilidad y de menor costo. Partiendo del ácido (XIV) junto en un solvente como acetona, 2-butanona, THF, 2-metilo-THF, DMF, DMA o NMP con sulfato de dimetilo con la ayuda de una base suplementaria como carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de calcio, carbonato de litio, N-metilimidazol, trietilamina, piridina, 2,6-lutidina, a temperaturas de 50-100 °C, se puede convertir a metil-éster (XV). Se trata aquí de un procedimiento de esterificación de ácidos y eterificación de fenoles conocido para el experto (Tetrahedron, 2013, vol. 69, p. 2807 - 2815, Journal of the American Chemical Society, 2013, vol. 135, p. 5656 - 5668). Se destaca como más preferible la transformación en acetona bajo reflujo (56 °C) mediante el uso de sulfato de dimetilo y carbonato de potasio. Para esto se dosifica sulfato de dimetilo en 4 horas a la mezcla de reacción en ebullición. La acetona se destila y se reemplaza por tolueno (nueva destilación). Para la elaboración se añade agua (destrucción del sulfato de dimetilo excedente), se separa la fase de tolueno y se lava con agua y una solución de cloruro saturada y a continuación se destila la solución de tolueno hasta llegar a determinado volumen (utilizado para el secado azeotrópico, es decir la eliminación de agua para el siguiente paso). Una determinación del contenido de la solución muestra un volumen prácticamente completo (> 96 % de la teoría). En lugar del compuesto de bromo se puede usar análogamente el compuesto de cloro, los volúmenes generados son idénticos con el compuesto de bromo.

La elaboración del aldehído (XIX) está descrita en la literatura, a modo de ejemplo se menciona: Glaxo Group Limited US2008/312209 A1, 2008, European Journal of Medicinal Chemistry, 1986, vol. 21, p. 397 – 402, Journal of Medicinal Chemistry, 1992, vol. 35, p. 734 – 740, Journal of Materials Chemistry, 2011, vol. 21, p. 9523 – 9531. Sin embargo los materiales de partida empleados en la transformación son muy caros y no están disponibles en grandes cantidades; por este motivo se desarrolló un nuevo procedimiento partiendo del éter metil-éster (XV). La transformación de (XV)

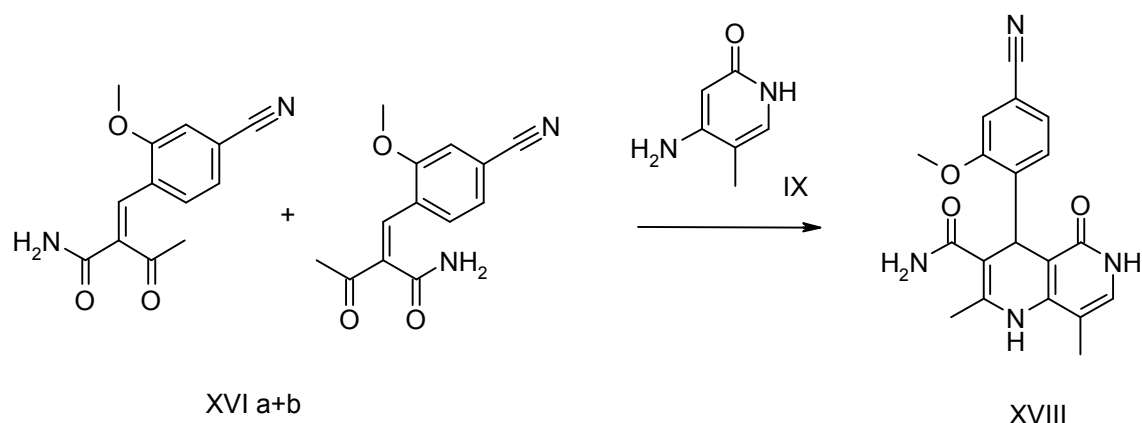
en aldehído (XIX) se logra con REDAL (sodio-bis-(2-metoxi-etoxi)-dihidruro de aluminio) en tolueno con la adición de N-metilpiperazina. Este procedimiento está descrito en la literatura (Síntesis 2003, n.º 6, 823-828 y Tetraedro 57 (2001) 2701-2710). Si la reacción se hace en forma análoga a la estequiometría indicada en la literatura, además del aldehído se encontrará otro compuesto en la preparación. Se constató que se trata del alcohol de bencilo correspondiente, que se genera por el exceso de reducción hasta el 10 %. Se constató que es importante ajustar exactamente la estequiometría del REDAL y N-metilpiperazina, 1,21 eq. REDAL + 1,28 eq. N-metilpiperazina, así se logra reducir este derivado a < 1 %, el cual molesta en el siguiente paso de la cristalización. Para ello se presenta una solución REDAL al 65 % en tolueno a 0-5 °C (preferentemente 1,21 eq.) y se agrega 1,28 eq. N-metilpiperazina. La solución de REDAL con N-metilpiperazina obtenida de esta forma se agrega en el plazo de aprox. 30 minutos a la solución de bromo éster metílico (XIV) presentada en tolueno y a continuación se agita durante una hora a 0 °C. La solución de reacción se apaga en agua/ácido, preferentemente ácido sulfúrico acuático, se separa la fase de tolueno y se lava con agua y una solución de cloruro de sodio saturada. Se destila el tolueno y se pasa a destilar a DMF (solvente del siguiente paso). El rendimiento de la transformación por lo general es de > 94 % de la teoría. La transformación correspondiente con el compuesto de cloro transcurre análogamente, los rendimientos son equivalentes. La solución DMF se emplea directamente en la reacción consecutiva.

En el transcurso de la síntesis se convierte el bromo aldehído (XIX) de manera conocida según los procedimientos conocidos por el experto (Synth. Commun. 1994, 887-890, Angew. Chemie 2003, 1700-1703, Tetrahedron Lett. 2007, 2555-2557, Tetrahedron Lett. 2004, 1441-1444, JACS 2003, 125, 2890-2891, Journal of Organometallic Chemistry 689 (2004), 4576-4583) al nitrilo, obteniendo el nitrilo aldehído (VI). En el caso del compuesto de bromo se mostró como especialmente ventajoso realizar una reacción catalizada por paladio con hexacianoferrato de potasio * 3 H₂O como fuente de cianuro (Tetrahedron Lett. 48 (2007), 1087-1090). Para ello se carga el bromo aldehído (XIX) en DMF (8-10 veces), 0,22 eq. hexacianoferrato de potasio* 3 H₂O, se agrega 1 eq. carbonato de sodio y a continuación 0,005 eq. acetato de paladio. Se calienta durante 3 horas a 120 °C. La solución se enfría a 20 °C y a continuación se agrega agua y acetato de etilo. Se separa la fase de acetato de etilo, se purifica la fase de agua nuevamente con acetato de etilo y a continuación se llevan mediante destilación las fases unidas de acetato de etilo a isopropanol. El producto se precipita por precipitación en agua en ebullición. Tras el aislamiento, se seca al vacío. En algunos casos el producto se precipitó del DMF directamente por agregado de agua y luego de aislado y secado se empleó directamente en la reacción consecutiva. Los rendimientos en esta transformación por lo general son de > 85 % de la teoría. Para la reacción del compuesto de cloro no alcanza el acetato de paladio; en este caso se mostró como ventajoso el uso de los catalizadores de paladio familiares para el experto, como descrito en Tetrahedron Lett. 48 (2007), 1087-1090; los rendimientos son algo menores que en el compuesto de bromo, por regla general está en el 80-85 % de la teoría.

La amida de canela (XVI a, b) se obtiene partiendo del aldehído de la fórmula (VI) en una reacción Knoevenagel con la cetoamida (XVII) como mezcla E/Z:



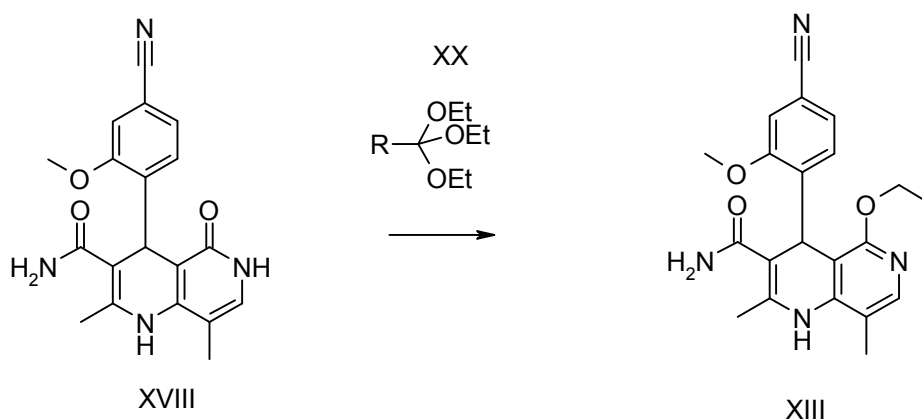
La reacción funciona preferentemente en diclorometano (de 10 a 20 veces) en ebullición con adición del 5-20 % en moles de piperidina, preferentemente 10 % en moles y 5-20 % en moles de ácido acético glacial, preferentemente 5 - 10 % en moles en el separador de agua. El tiempo de reacción es de 4-12 h, preferentemente sin embargo de 5-6 h, y en especial 6 h. La cetoamida (XVII) se añade en 1,0-1,5 eq, preferentemente sin embargo en 1,1 a 1,35 eq., especialmente preferente 1,1 eq. La preparación de la cetoamida (XVII) se conoce y se describe en Tetrahedron Letters, 1993, vol. 34, 6141 – 6142, pero también se obtiene comercialmente. Después de finalizada la reacción se enfría a 20 °C y la fase orgánica se lava dos veces con agua. El lavado orgánico se redestila a 2-butanol y la mezcla E/Z de amida de canela (XVI a+b) se usa sin aislamiento intermedio directamente en la reacción siguiente con el heterociclo (IX) a la dihidropididina (XVIII):



Se encontró que la reacción se puede realizar preferentemente en alcoholes, como etanol, isopropanol, isobutanol (2-butanol), alcohol-2-amílico, ciclohexanol a temperaturas de 80-160 °C, bajo presión normal, así como en autoclave (2-10 bar), tiempo de reacción 8-40 h, sin embargo se prefiere en isopropanol en autoclave (100°C-130 °C, 2-10 bar, preferentemente 3-5 bar, 8-24 h) o en etanol (90-130 °C, 3-10 bar, 3-24 h) en 2-butanol (100°C-130 °C, 2-10 bar, preferentemente 3-5 bar, 8-24 h). Para la elaboración se enfría de 0 °C a 20 °C, se filtran los cristales y se aclara con etanol, a continuación se seca (al vacío, 60 °C).

Si por motivos económico-ambientales se debe prescindir de diclorometano, ha demostrado ser ventajoso elaborar la amida de canela (XVI a, b) en isopropanol; para ello se carga el aldehído (VI) en isopropanol (3-9 veces, preferentemente 5-7 veces) y se agrega el 5-20 % en moles de piperidina, preferentemente el 5 - 10 % en moles y el 5-20 % en moles de ácido acético, preferentemente el 5 - 10 % en moles. A 30 °C se disuelve 1,0 - 1,5 eq, preferentemente 1,1 - 1,35 eq., especialmente preferente 1,1 eq. cetoamida (XVII), en caso dado en un poco de isopropanol, dosificado durante 3 horas y agitado durante 1 hora a 30 °C. La amida de canela (XVI a, b) se cristaliza durante la reacción. A continuación, en caso dado después de enfriado, el producto se filtra preferentemente a 0 °C, se lava con un poco de isopropanol (enfriado a 0 °C) y se emplea en forma húmeda en la reacción siguiente como descrito más arriba. El rendimiento es de > 95 % de la teoría. Preferentemente en la reacción subsiguiente se trabaja 2-butanol o isopropanol en 10-15 veces (con respecto a aldehído (VI)), preferentemente 10-12 veces a 100 °C bajo presión durante 20-24 horas. Después de finalizada la reacción y el enfriado, el producto se aísla por filtración o centrifugación. A continuación se seca a 40 - 90 °C a vacío. Dado que el volumen con relación a la amida de canela (XVI a,b) transcurre casi cuantitativamente, se puede estandarizar el procedimiento fácilmente para la fase siguiente sin tener que ajustar la cantidad de heterociclo (IX) respectivamente; por este motivo, se puede usar el producto isopropanol en forma húmeda. Los rendimientos son de > 75 % de la teoría. El heterociclo (IX) se puede producir según procedimientos conocidos de la bibliografía, por ejemplo, descritos en Synthesis 1984, 765-766.

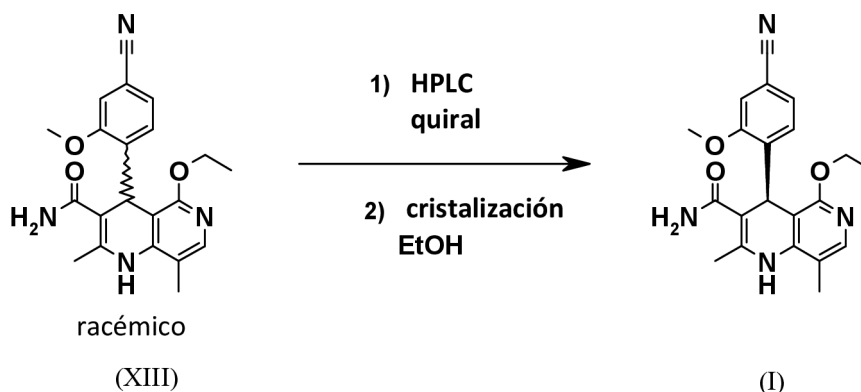
Partiendo de dihidropiridina (XVIII) se obtiene éter etílico (XIII) por reacción con catálisis ácida con un ortoéster (XX), donde R significa -H y -metilo:



Se encontró sorprendentemente que la reacción se puede llevar a cabo muy concentradamente (hasta 1,5 g de disolvente en 1 g de reactivo) en disolventes como dimetilacetamida, NMP (1-metilo-2-pirrolidona), DMF (dimetilformamida) con el agregado del 4-10 % partes en peso ácido sulfúrico concentrado, preferentemente del 6-8 % partes en peso. La reacción transcurre sorprendentemente ya con 2,5 - 5 equ. o 5 equ. ortoéster (XX), (R= H o Me). Se descubrió que es mucho más ventajoso incorporar el acetato de ortoetil trietilo correspondiente en la reacción, ya que reacciona en forma más limpia y no es tan inflamable, lo que lo predestina especialmente para una aplicación industrial. La reacción se produce preferentemente en DMA (dimetiloacetamida) o NMP (1-metilo-2-pirrolidona), a

temperaturas de 100-120 °C, preferentemente 115 °C. Ha demostrado ser ventajoso destilar una parte del disolvente (DMD o NMP) a temperatura elevada (100-120 °C al vacío) antes de comenzar con la reacción en sí misma, para eliminar los residuos eventualmente presentes de isopropanol de la etapa previa, ya que si no aparecen subproductos no deseados. Reacción: Se agita 1,5 – 3 horas, preferentemente 2 horas. Para la elaboración se añade agua directamente en la preparación provocando la cristalización del producto. Para tener en mano un procedimiento especialmente estable y reproducible, se adiciona primero una parte de agua (p.ej. 1/3), después se inocula y se agrega el resto del agua. Este procedimiento garantiza que siempre se obtenga la misma modificación de los cristales la cual muestra el mejor comportamiento aislante. El producto se clarifica con agua y se seca. El rendimiento es > 92 % de la teoría. La pureza es normalmente > 99 % (HPLC, procedimiento 100 %).

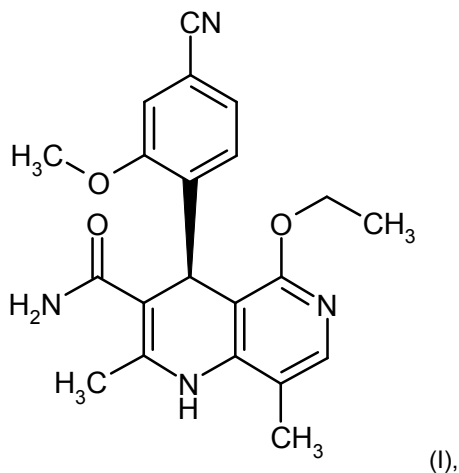
Con el fin de llegar al compuesto de la fórmula (I) se debe separar la mezcla racémica de las amidas (XIII) en las antípodas. En la síntesis de investigación publicada, se empleó para ello una fase quiral especialmente sintetizada (producción propia) que contenía como selector quiral N-(d ciclopropilmetilo)-N₂-metacrilóilo-D-leucinamida. Este selector fue elaborado en una fase de varias fases y luego polimerizado sobre gel de sílice especial. Como eluyente sirvió metanol/acetato de etilo. Una desventaja importante de este procedimiento era la muy baja carga, 30 mg por separación en una columna cromatográfica de 500*63 mm, de manera que había una demanda muy grande de encontrar un procedimiento de separación lo más eficaz posible que permita realizar una separación de antípodas en el intervalo de varias toneladas. Sorprendentemente, se encontró que la separación también se puede realizar en una fase fácilmente disponible comercialmente. En este sentido, se trata de una fase quiralpak AS-V, 20 µm. Como eluyente se usó una mezcla de metanol/acetonitrilo 60:40. Esta mezcla tiene la gran ventaja que se puede recuperar como eluyente con idéntica composición (60:40 corresponde a los azeótropos) después del trabajo por destilación. De esta manera se logra un procedimiento muy eficiente en el cual el rendimiento de la separación es de > 47 % de la teoría (teóricamente es posible un 50 %). La pureza óptica es aquí de > 93 % e.e. pero preferiblemente > 98,5 % e.e. Aquí, la cromatografía puede llevarse a cabo en una columna de cromatografía disponible comercialmente, pero preferentemente se emplean técnicas conocidas por el experto como SMB o Varicol (Computers and Chemical Engineering 27 (2003) 1883-1901). Con un sistema SMB por ejemplo se pudo separar aprox. 500 kg de la amida racémica (XIII), lográndose un rendimiento del 48 %. El producto se presenta como solución al 3 - 8 %, preferentemente al 5 - 7 % en una mezcla de metanol/acetonitrilo 60:40 y se puede utilizar directamente en el "Final Processing" (procesamiento final). También son concebibles otras proporciones de mezclas de disolventes entre acetonitrilo y metanol (90:10 a 10:90). Sin embargo, como alternativa se pueden usar otras mezclas de disolventes para la separación SMB, como por ejemplo acetonitrilo/etanol en proporciones de mezcla de 10:90 a 90:10. Las respectivas proporciones de los disolventes dependen en parte de las propiedades técnicas del sistema SMB y eventualmente hay que adaptarlas (p.ej. diferentes caudales, reciclaje del disolvente en el evaporador de película fina).



Dado que el compuesto de la fórmula (I) se desarrolla en forma de una tableta, hay una gran demanda para que el compuesto de la fórmula (I) aislado se aísle en una forma cristalina definida de manera reproducible para poder garantizar una biodisponibilidad reproducible. Se encontró sorprendentemente que el compuesto de la fórmula (I) a partir de metanol, etanol, THF, acetonitrilo, así como sus mezclas, se puede cristalizar con agua, creándose en forma reproducible solo un polimorfo I que posee un punto de fusión definido de 252 °C. En forma ventajosa se utiliza etanol o etanol desnaturalizado.

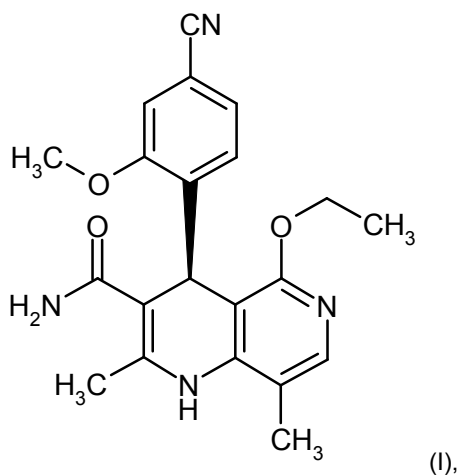
Procedimiento de cristalización final: Para ello, por razones GMP técnicas se somete la solución de producto de aprox. el 5-7 % resultante de la cromatografía primero a un filtrado de partículas en metanol/acetonitrilo 60:40 (o en caso de haberse trabajado en etanol/acetonitrilo, una solución del 3-4 % de etanol/acetonitrilo 50:50) y luego se realiza un cambio de disolvente a etanol, preferentemente se usa un etanol desnaturalizado con tolueno. Para ello se destila varias veces, se concentra y se agrega etanol fresco respectivamente. Después del intercambio se agrega tanto etanol hasta que a la temperatura de ebullición pasa una fase de solución, luego se concentra bajo presión normal o una presión levemente reducida a aprox. 3 a 4 veces su volumen, con ello cristaliza el producto. Se enfría a 0 °C, luego se aíslan los cristales y se secan al vacío a 40 – 50 °C. Los rendimientos generalmente son > 90 % de la teoría. La pureza química obtenida es > 99,8 % y el contenido ~ 100 % corresponden a los criterios para los productos comerciales según la guía ICH. El solvente residual, en este caso etanol, es < 0,02 %. La pureza óptica es >> 99 % e.e.

El compuesto de la fórmula (I) se presenta en forma cristalina de la modificación I



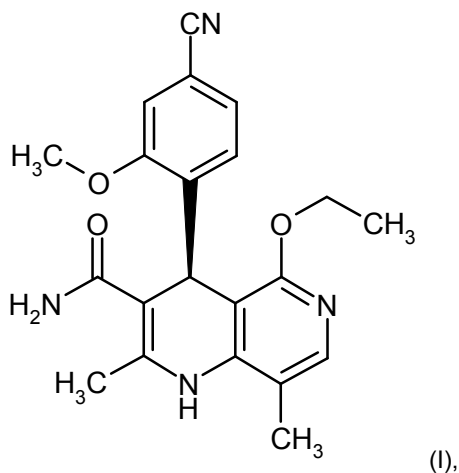
caracterizado porque el diagrama de difracción de rayos X del compuesto muestra un pico máximo del ángulo 2 Theta a 8.5, 14.1, 17.2, 19.0, 20.5, 25.6, 26.5.

5 El compuesto de la fórmula (I) se presenta en forma cristalina de la modificación I



caracterizado porque el espectro IR (IR-ATR) del compuesto muestra máximos de banda a 3475, 2230, 1681, 1658, 1606, 1572, 1485, 1255, 1136 y 1031 cm^{-1} .

El compuesto de la fórmula (I) se presenta en forma cristalina de la modificación I



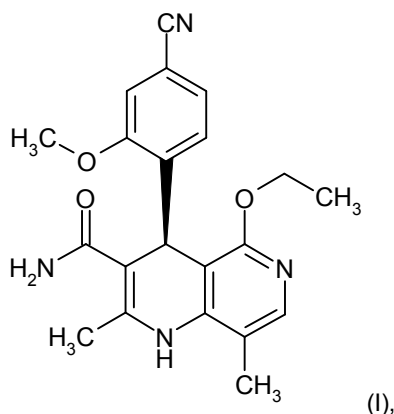
10

caracterizado porque el espectro Raman del compuesto muestra máximos de banda a 3074, 2920, 2231, 1601, 1577, 1443, 1327, 1267, 827 y 155 cm^{-1} .

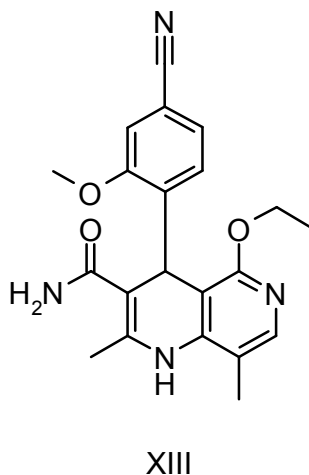
El compuesto de fórmula (I) generalmente se microniza y en farmacia se formula en comprimidos. Se ha encontrado que el compuesto de la fórmula (I) en forma cristalina de la modificación I posee muy buenas propiedades de estabilidad (aún con alta humedad) y que puede ser almacenado por > 2 años sin problema.

5 Con la síntesis de acuerdo con la invención se ha logrado producir el compuesto de la fórmula (I) en forma muy eficiente. El procedimiento ofrece ventajas considerables frente al nivel de la técnica en lo que refiere a la escalabilidad e implementación técnica. El rendimiento total comparado con datos publicados es significativamente más alto, además se logran excelentes purezas en el principio activo. El nuevo procedimiento permite la producción reproducible y económica del compuesto definido de la fórmula (I) en forma cristalina de la modificación I, cuya existencia en el estado de la técnica aún no ha sido descrita en ninguna parte.

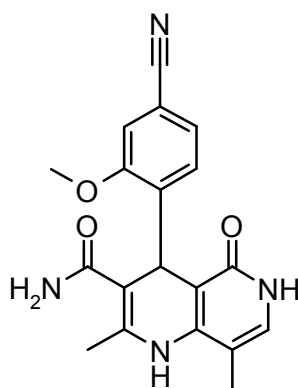
10 El objeto de la presente invención es un procedimiento para preparar el compuesto de la fórmula (I)



caracterizado porque el compuesto racémico de la fórmula (XIII) se separa en sus enantiómeros y el compuesto de la fórmula (XIII)

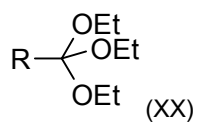


15 se produce haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula (XVIII)

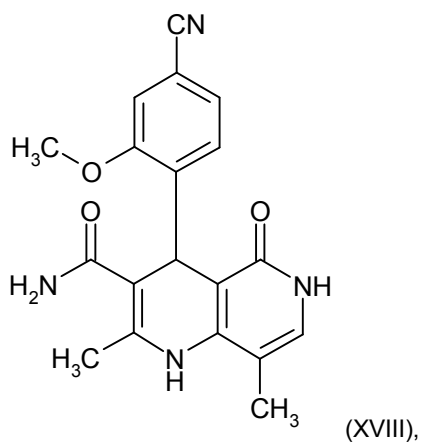


XVIII

con el ortoéster (XX)



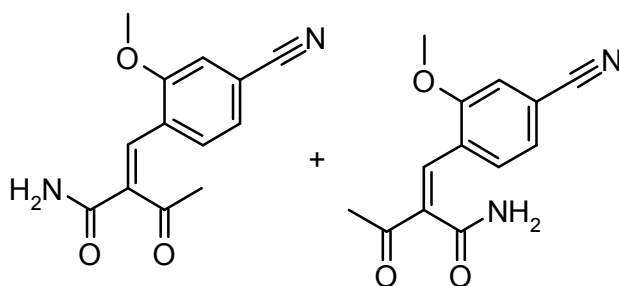
donde R puede representar H o metilo y el compuesto de la fórmula (XVIII)



(XVIII),

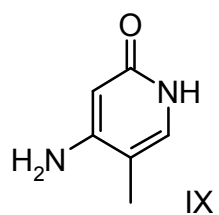
5

se produce haciendo reaccionar los compuestos de la fórmula (XVI a,b)



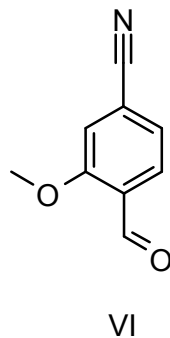
XVI a+b

con el compuesto de la fórmula (IX)

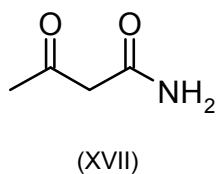


y

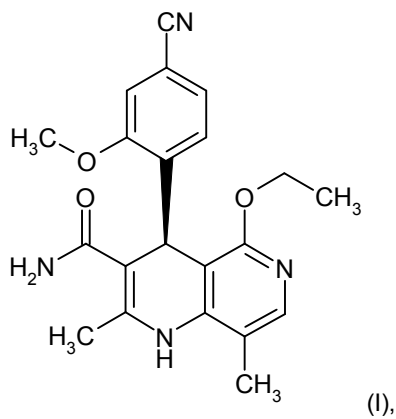
el compuesto de la fórmula (XVI a,b) se produce haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula (VI)



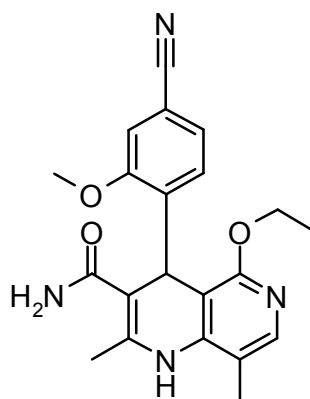
5 con el compuesto de la fórmula (XVII)



Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para preparar el compuesto de la fórmula (I)

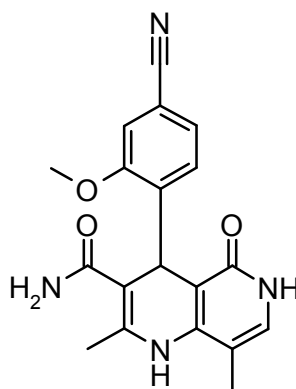


10 caracterizado porque el compuesto racémico de la fórmula (XIII) se separa en sus enantiómeros, en el que el compuesto de la fórmula (XIII)



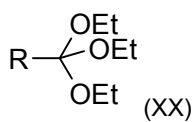
XIII

se prepara haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula (XVIII)



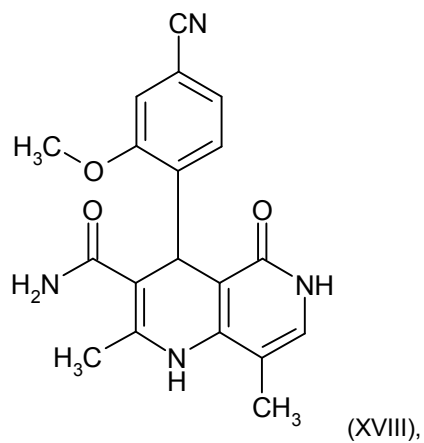
XVIII

con el ortoéster (XX)



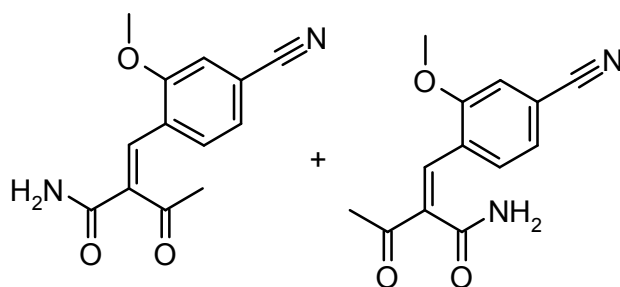
5

donde R puede representar H o metilo, y el compuesto de la fórmula (XVIII)



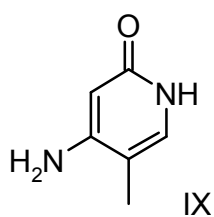
(XVIII),

se produce haciendo reaccionar los compuestos de la fórmula (XVI a,b)

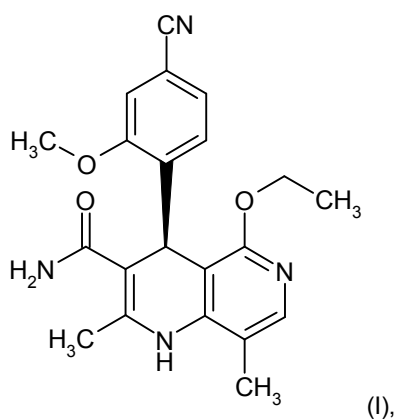


XVI a+b

con el compuesto de la fórmula (IX)

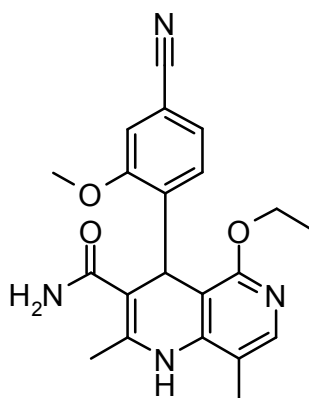


Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para preparar el compuesto de la fórmula (I)



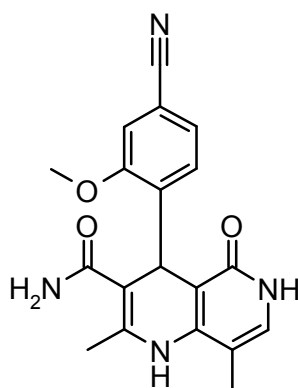
5

caracterizado porque el compuesto racémico de la fórmula (XIII) se separa en sus enantiómeros, en el que el compuesto de la fórmula (XIII)



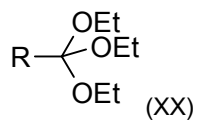
XIII

se prepara haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula (XVIII)



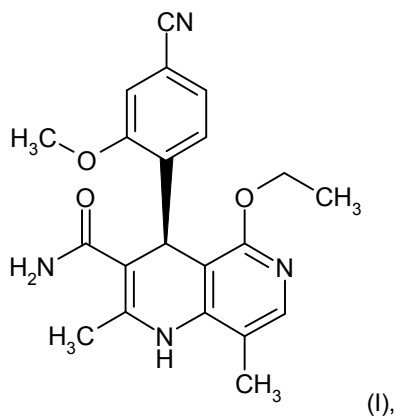
XVIII

con el ortoéster (XX)



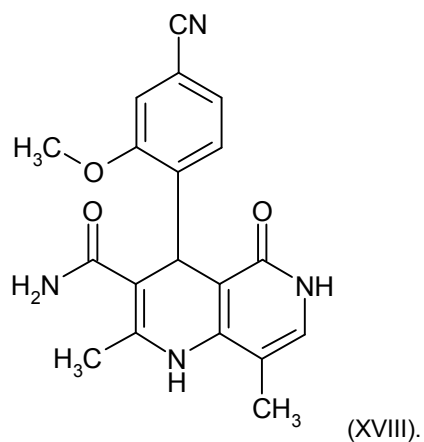
donde R puede representar H o metilo.

- 5 Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para preparar el compuesto de la fórmula (I)



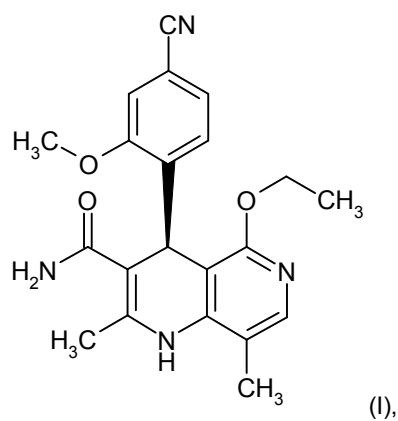
(I),

usando el compuesto de la fórmula (XVIII)

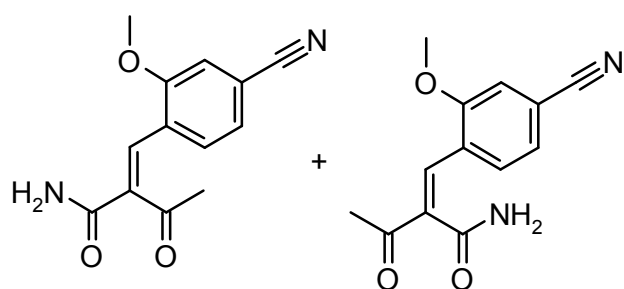


(XVIII).

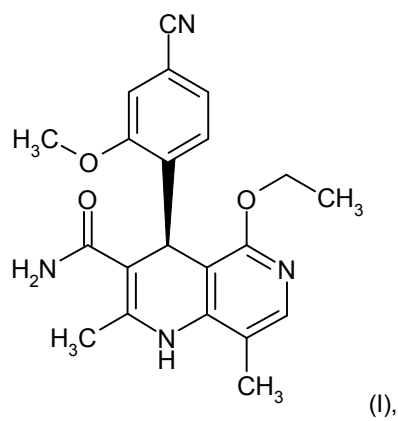
Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para preparar el compuesto de la fórmula (I)



usando los compuestos de la fórmula (XVI a,b)

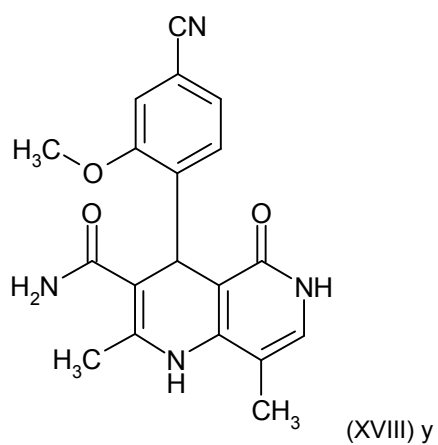


Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para preparar el compuesto de la fórmula (I)

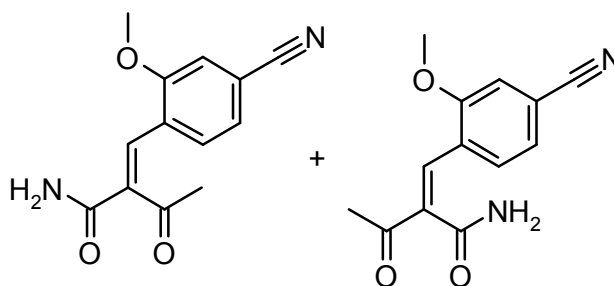


5

usando el compuesto de la fórmula (XVIII)

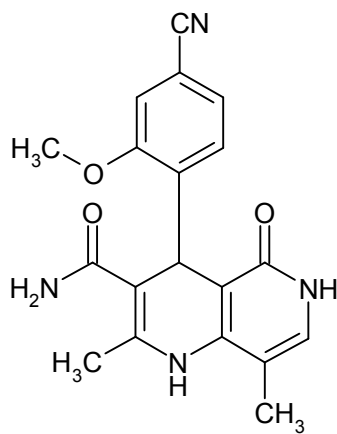


los compuestos de la fórmula (XVI a,b)



XVI a+b

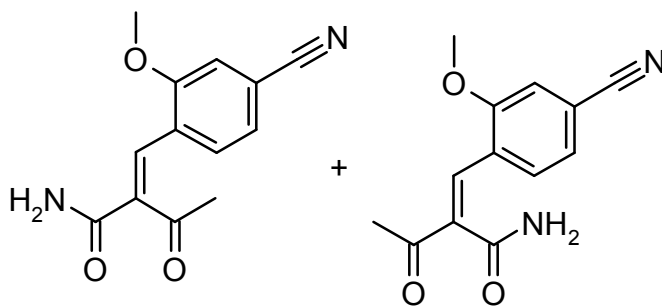
Otro objeto de la presente invención es un compuesto de la fórmula



(XVIII),

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

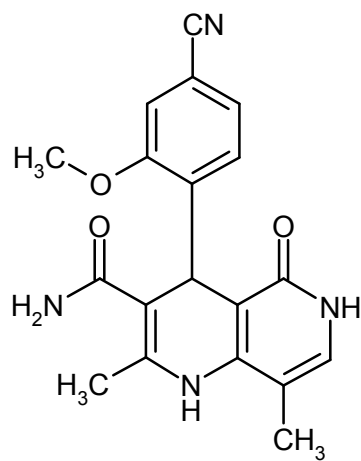
Otro objeto de la presente invención es un compuesto de la fórmula (XVI a,b) como mezcla E/Z



XVI a+b

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

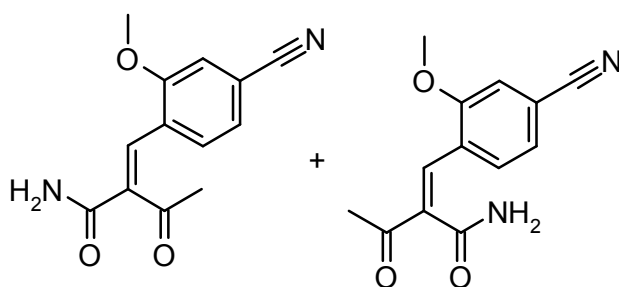
Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para preparar el compuesto de la fórmula (XVIII)



(XVIII),

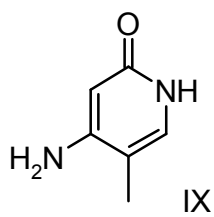
5

caracterizado porque los compuestos de la fórmula (XVI a,b)

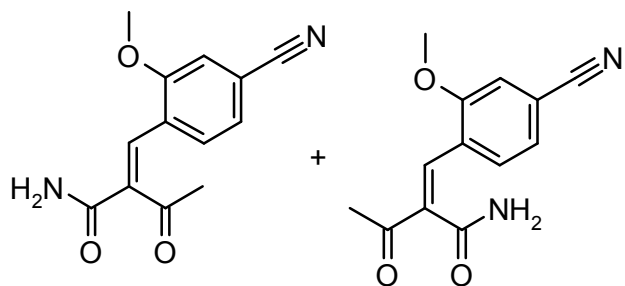


XVI a+b

se hacen reaccionar con el compuesto de la fórmula (IX)

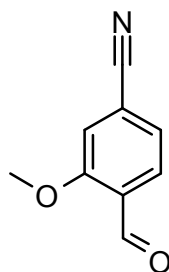


Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para preparar los compuestos de la fórmula (XVI a,b)



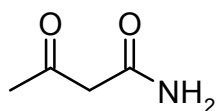
XVI a+b

caracterizado porque el compuesto de la fórmula (VI)



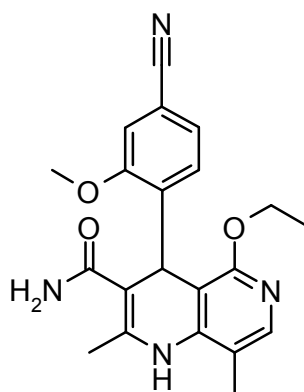
VI

5 se hace reaccionar con el compuesto de la fórmula (XVII)



(XVII).

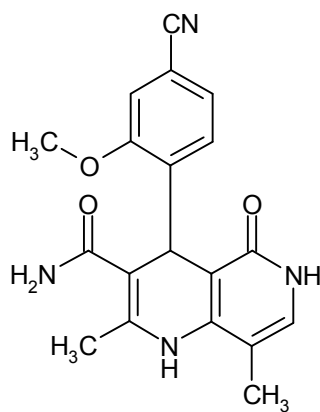
Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para preparar el compuesto de la fórmula (XIII)



XIII

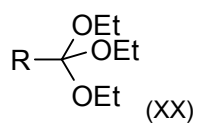
10

caracterizado porque el compuesto de la fórmula (XVIII)



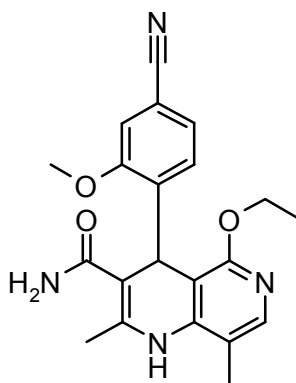
(XVIII),

se hace reaccionar con el ortoéster (XX)



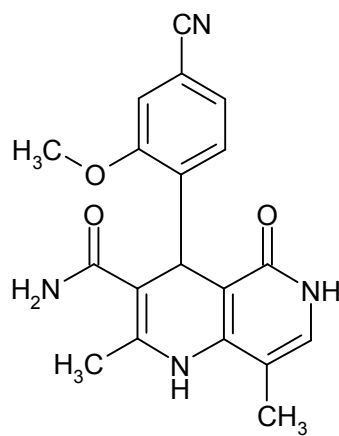
5 donde R puede representar H o metilo.

Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para preparar el compuesto de la fórmula (XIII)



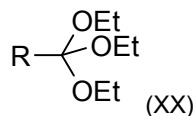
XIII

caracterizado porque el compuesto de la fórmula (XVIII)

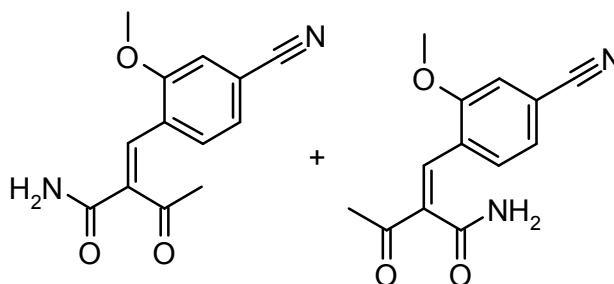


(XVIII),

se hace reaccionar con el ortoéster (XX)

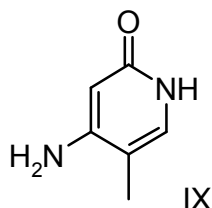


donde R puede representar H o metilo, y
caracterizado porque el compuesto de la fórmula (XVIII) se prepara haciendo reaccionar los compuestos de la fórmula (XVI a,b)

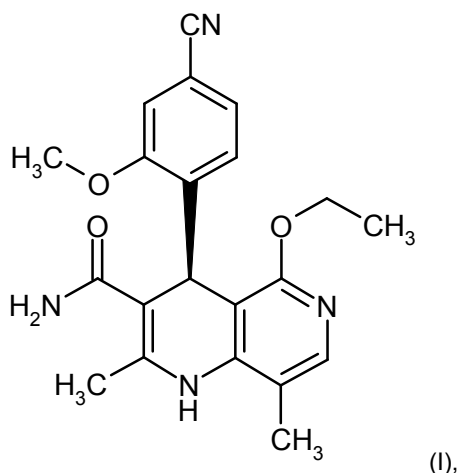


XVI a+b

con el compuesto de la fórmula (IX)



Otro objeto de la revelación es un procedimiento para preparar el compuesto de la fórmula (I) en modificación I cristalina I.



(I),

de acuerdo a los procedimientos arriba descritos para la preparación del compuesto de la fórmula (I), caracterizado porque el compuesto de la fórmula (I) estando presente en una o más modificaciones o como solvato, se agita en un disolvente inerte a una temperatura de 20 °C – 120 °C y se aísla el compuesto de la fórmula (I) en la modificación cristalina I.

Los compuestos de acuerdo con la invención, el compuesto de la fórmula (I) y el compuesto de la fórmula (I) en forma cristalina de la modificación I (en este documento en adelante denominados “compuestos de acuerdo con la invención”) actúan como antagonistas del receptor de mineralcorticoide y muestran un espectro de actividad farmacológico impredecible y valioso. Por lo tanto son adecuados para su uso como fármaco para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades en humanos y animales.

Los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para la profilaxis y/o el tratamiento de diversos trastornos y estados relacionados con trastornos en especial de enfermedades que se caracterizan ya sea por un aumento de la concentración de aldosterona en el plasma o por un cambio en la concentración plasmática de aldosterona respecto a la concentración plasmática de la renina o están asociados con estos cambios. Por ejemplo, cabe mencionar:

5 hiperaldosteronismo primario idiopático, hiperaldosteronismo asociado con hiperplasia suprarrenal, adenomas suprarrenales y/o carcinomas suprarrenales, hiperaldosteronismo asociado a la cirrosis, hiperaldosteronismo asociado a la insuficiencia cardíaca así como hiperaldosteronismo (relativo) asociado a la hipertensión esencial.

Además los compuestos de acuerdo con la invención por su mecanismo de acción son aptos para la profilaxis de muerte súbita cardíaca de pacientes que tienen mayor riesgo de morir por muerte súbita cardíaca. Se trata en particular de pacientes que p.ej. sufren las siguientes enfermedades: hipertensión primaria y secundaria, cardiopatía intensiva con o sin insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión resistente al tratamiento, insuficiencia cardíaca aguda y crónica, enfermedad coronaria, angina de pecho estable e inestable, isquemia del miocardio, infarto de miocardio, miocardiopatía dilatada, miocardiopatías primarias congénitas como p.ej. síndrome de Brugada, cardiomiopatías originadas por el Mal de Chagas, traumas, arteriosclerosis, arritmia auricular y ventricular, ataques isquémicos y transitorios, accidentes cerebrovasculares, enfermedades cardiovasculares inflamatorias, enfermedades vasculares cardíacas y periféricas, trastornos circulatorios periféricos, enfermedades arteriales oclusivas tales como claudicación intermitente, disfunción ventricular izquierda asintomática, miocarditis, cambios hipertróficos del corazón, hipertensión pulmonar, espasmos de las arterias coronarias y periféricas, trombosis, trastornos tromboembólicos así como vasculitis.

20 Aparte de eso, los compuestos de acuerdo con la invención por su mecanismo de acción son aptos para la profilaxis y/o el tratamiento de edemas, como por ejemplo edemas pulmonares, edemas renales o edemas relacionados con insuficiencias cardíacas, y de restenosis, como después de terapias de trombolisis, angioplastias transluminales percutáneas (PTA, por sus siglas en inglés) y angioplastias coronarias (PTCA, por sus siglas en inglés), trasplantes de corazón así como cirugías de bypass.

25 Además, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para el uso como diuréticos de potasio y para el caso de desequilibrios electrolíticos como por ejemplo hipercalcemia, hiponatremia o hipopotasemia.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención también son adecuados para el uso en el tratamiento de enfermedades renales, como insuficiencia renal aguda y crónica, enfermedad renal hipertensiva, nefritis arteriosclerótica (crónica e intersticial), nefrosclerosis, insuficiencia renal crónica y enfermedades renales quísticas, para la prevención de daños renales que pueden ser causados por ejemplo por inmunosupresores tales como ciclosporina A en trasplantes de órganos, así como en caso de cáncer de riñón.

30 para la prevención de daños renales que pueden ser causados por ejemplo por inmunosupresores tales como ciclosporina A en trasplantes de órganos, así como en caso de cáncer de riñón.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para la profilaxis y/o el tratamiento de diabetes mellitus y secuelas diabéticas tales como por ejemplo neuropatía y nefropatía.

35 Aparte de eso, los compuestos de acuerdo con la invención pueden usarse para la profilaxis y/o el tratamiento de microalbuminuria, causada por ejemplo por diabetes mellitus o hipertensión arterial, así como por la proteinuria.

Los compuestos de acuerdo con la invención también son adecuados para el uso en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades que van acompañadas ya sea por un aumento de la concentración de glucocorticoides en el plasma o por un aumento local de la concentración de glucocorticoides en el tejido (p.ej. del corazón). A modo de ejemplo se mencionan: disfunción de la glándula suprarrenal lo que genera una sobreproducción de glucocorticoides (síndrome de Cushing), tumores en la corteza suprarrenal lo que provoca una sobreproducción de glucocorticoides así como tumores de la hipófisis que producen en forma autónoma ACTH (hormona corticotropina), lo que conduce a hiperplasia suprarrenal con el resultado de la enfermedad de Cushing.

40 tumores de la hipófisis que producen en forma autónoma ACTH (hormona corticotropina), lo que conduce a hiperplasia suprarrenal con el resultado de la enfermedad de Cushing.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención pueden usarse para la profilaxis y/o el tratamiento de obesidad, del síndrome metabólico y de apnea obstructiva del sueño. Aparte de eso, los compuestos de acuerdo con la invención pueden usarse para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades inflamatorias causadas p.ej. por virus, espiroquetas, hongos, bacterias o micobacterias, así como de enfermedades inflamatorias de origen desconocido como por ejemplo poliartritis, lupus eritematoso, peri- o poliarteritis, dermatomiositis, esclerodermia y sarcoidosis.

45 pueden usarse para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades inflamatorias causadas p.ej. por virus, espiroquetas, hongos, bacterias o micobacterias, así como de enfermedades inflamatorias de origen desconocido como por ejemplo poliartritis, lupus eritematoso, peri- o poliarteritis, dermatomiositis, esclerodermia y sarcoidosis.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención pueden usarse para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso como depresiones, estados de ansiedad y dolores crónicos, en especial migraña, así como en el caso de enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer y de Parkinson.

50 enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer y de Parkinson.

Los compuestos de acuerdo con la invención también son adecuados para la profilaxis y/o el tratamiento de daños vasculares, por ejemplo después de intervenciones como angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA), implantaciones de stents, angioscopia coronaria, reoclusión o restenosis después de la cirugía de bypass, así como en el caso de disfunción endotelial, en la enfermedad de Raynaud, en la trombangiitis obliterante (enfermedad de Buerger) y en el síndrome de tinnitus.

55 Buerger) y en el síndrome de tinnitus.

Otro objeto de la presente invención es el uso del compuesto de acuerdo con la invención para el tratamiento y/o prevención de enfermedades, en particular las enfermedades mencionadas anteriormente.

Otro objeto de la presente invención es el uso del compuesto de acuerdo con la invención para la elaboración de un fármaco para el tratamiento y/o prevención de enfermedades, en particular las enfermedades mencionadas anteriormente.

5 Otro objeto es el uso en un procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en particular las enfermedades mencionadas anteriormente, mediante el uso de una cantidad eficaz de al menos uno de los compuestos de acuerdo con la invención.

10 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden usarse individualmente o si se requiere en combinación con otros principios activos. Otro objeto de la presente invención son fármacos que contienen al menos uno de los compuestos de acuerdo con la invención y uno o más principios activos, en especial para el uso en el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades antes mencionadas. Como combinaciones de principios activos adecuadas a modo de ejemplo y preferentemente cabe mencionar:

- principios activos reductores de la presión arterial, por ejemplo y preferiblemente del grupo de los antagonistas del calcio, antagonistas de la angiotensina AII, inhibidores ECA, antagonistas de la endotelina, inhibidores de la renina, bloqueadores de los receptores alfa, bloqueadores de los receptores beta e inhibidores de la Rho-kinasa;
- 15 • diuréticos, en especial diuréticos del asa como tiazidas y diuréticos del tipo tiazidas;
- agentes antitrombóticos, por ejemplo y preferiblemente del grupo de los inhibidores de agregación plaquetaria, de los anticoagulantes o de las sustancias pro-fibrinolíticas;
- principios activos modificantes del metabolismo de lípidos, por ejemplo y preferiblemente del grupo de los agonistas del receptor de tiroides, inhibidores de la síntesis de colesterol como por ejemplo y preferentemente inhibidores de la HMG-CoA de la síntesis de reductasa o escualeno, de los inhibidores de la ACAT, inhibidores de CETP,
- 20 inhibidores de la MTP, agonistas PPAR-alfa-, PPAR-gamma- y/o PPAR-delta, inhibidores de la absorción del colesterol, inhibidores de la lipasa, adsorbentes poliméricos de ácidos biliares, inhibidores de reabsorción de ácido biliar y antagonistas de lipoproteína(a);
- nitratos orgánicos y donadores de NO, por ejemplo nitroprusiato de sodio, nitroglicerina, mononitrato de isosorbida, molsidomina o SIN-1, así como NO inhalativo;
- compuestos con efecto inotrópico positivo tales como por ejemplo glucósidos cardíacos (digoxina), adrenérgicos beta y agonistas dopaminérgicos como isoproterenol, adrenalina, noradrenalina, dopamina y dobutamina;
- compuestos que inhiben la degradación del monofosfato de guanosina cíclico (cGMP) y/o monofosfato de adenosina cíclico (cAMP), tales como por ejemplo inhibidores de fosfodiesterasas (PDE) 1, 2, 3, 4 y/o 5, en especial inhibidores PDE 5 como Sildenafil, Vardenafil y Tadalafil, así como inhibidores PDE 3 como amrinona y milrinona;
- 30 • péptidos natriuréticos, como p.ej. "atrial natriuretic peptide" (péptido natriurético auricular) (ANP, anaritida), "B-type natriuretic peptide" o "brain natriuretic peptide" (péptido natriurético tipo B o péptido natriurético cerebral) (BNP, nesiritida), "C-type natriuretic peptide" (péptido natriurético tipo C) (CNP) y urodilatina;
- sensibilizadores de calcio como por ejemplo y preferentemente levosimendan;
- 35 • estimuladores NO-independientes pero hemo-dependientes de guanilato ciclasa como en particular los compuestos descritos en los documentos WO 00/06568, WO 00/06569, WO 02/42301 y WO 03/095451;
- activadores NO- y hemo-independientes de guanilato ciclasa, como en particular los compuestos descritos en los documentos WO 01/19355, WO 01/19776, WO 01/19778, WO 01/19780, WO 02/070462 y WO 02/070510;
- inhibidores de la elastasa de neutrófilos humanos (HNE, por sus siglas en inglés) como por ejemplo Sivelestat o DX-890 (Reltran);
- 40 • compuestos inhibidores de transductores de señales en cascada como por ejemplo inhibidores tirosina quinasa, en particular Sorafenib, Imatinib, Gefitinib y Erlotinib; y/o
- compuestos que influyen el metabolismo energético del corazón, como por ejemplo y preferiblemente Etomoxir, dicloroacetato, ranolazina o trimetazidina.

45 En una forma de realización preferida, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un diurético como por ejemplo y preferentemente furosemida, bumetanida, torsemida, bendroflumetiazida, clorotiazida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, meticlotiazida, politiazida, triclormetiazida, clortalidona, indapamida, metolazon, quinetazona, acetazolamida, diclorfenamida, metazolamida, glicerol, isosorbida, manitol, amilorida o triamtereno.

50 Entre los agentes antihipertensivos se entienden preferentemente compuestos del grupo de antagonistas del calcio, antagonistas de la angiotensina AII, inhibidores ECA, antagonistas de la endotelina, inhibidores de la renina, bloqueadores de los receptores alfa, bloqueadores de los receptores beta e inhibidores de la Rho-kinasa, así como diuréticos.

55 En una forma de realización preferida, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista del calcio, por ejemplo y preferentemente nifedipina, amlodipina, verapamilo o diltiazem.

En una forma de realización preferida, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista de la angiotensina AII, por ejemplo y preferentemente losartán, candesartán, valsartán, telmisartán o embusartán.

- En una forma de realización preferida, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor ECA, por ejemplo y preferiblemente enalapril, captopril, lisinopril, ramipril, delapril, fosinopril, quinapril, perindopril o trandopril.
- 5 En una forma de realización preferida, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con antagonistas de la endotelina, por ejemplo y preferiblemente bosentán, darusentán, ambrisentán o sitaxsentan.
- En una forma de realización preferida, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de la renina, por ejemplo y preferiblemente Aliskiren, SPP-600, SPP-635, SPP-676, SPP-800 o SPP-1148.
- 10 En una forma de realización preferida, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un bloqueador de los receptores alfa, por ejemplo y preferiblemente prazosina.
- En una forma de realización preferida, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un bloqueador de los receptores beta, por ejemplo y preferiblemente propranolol, atenolol, timolol, pindolol, alprenolol, oxprenolol, penbutolol, bupranolol, metipranolol, madolol, mepindolol, carazolol, sotalol, metoprolol, betaxolol, celiprolol, bisoprolol, carteolol, esmolol, labetalol, carvedilol, adaprolol, landiolol, nebivolol, epanolol o bucindolol.
- 15 En una forma de realización preferida, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de la Rho-kinasa, por ejemplo y preferiblemente Fasudil, Y-27632, SLx-2119, BF-66851, BF-66852, BF-66853, KI-23095 o BA-1049.
- 20 Por fármacos antitrombóticos (antitrombóticos) se entienden preferentemente los compuestos del grupo de los inhibidores de agregación plaquetaria, de los anticoagulantes o de las sustancias pro-fibrinolíticas.
- En una forma de realización preferida, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de agregación plaquetaria, por ejemplo y preferiblemente aspirina, clopidogrel, ticlopidina o dipiridamol.
- 25 En una forma de realización preferida, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de trombina, por ejemplo y preferiblemente Ximelagatran, Melagatran, Bivalirudin o Clexane.
- En una forma de realización preferida, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista GPIIb/IIIa, por ejemplo y preferiblemente Tirofiban o Abciximab.
- 30 En una forma de realización preferida, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor factor Xa, por ejemplo y preferiblemente rivaroxaban (BAY 59-7939), DU-176b, apixaban, otamixaban, fidexaban, razaxaban, fondaparinux, idraparinux, PMD-3112, YM-150, KFA-1982, EMD-503982, MCM-17, MLN-1021, DX 9065a, DPC 906, JTV 803, SSR-126512 o SSR-128428.
- En una forma de realización preferida, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con heparina o un derivado de la heparina de bajo peso molecular "low molecular weight (LMW)".
- 35 En una forma de realización preferida, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista de vitamina K, por ejemplo y preferiblemente cumarina.
- Por agentes modificadores del metabolismo de lípidos se entienden preferentemente los compuestos del grupo de los inhibidores de CETP, agonistas del receptor de tiroides, inhibidores de la síntesis de colesterol como ser inhibidores de la HMG-CoA de la síntesis de reductasa o escualeno, de los inhibidores ACAT, inhibidores MTP, agonistas PPAR-alpha-, PPAR-gamma- y/o PPAR-delta, inhibidores de la absorción del colesterol, adsorbentes poliméricos de ácidos biliares, inhibidores de reabsorción de ácido biliar, inhibidores de la lipasa así como antagonistas de lipoproteína(a).
- 40 En una forma de realización preferida, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor CETP, por ejemplo y preferiblemente Torcetrapib (CP-529 414), JJT-705, BAY 60-5521, BAY 78-7499 o vacuna de CETP (Avant).
- 45 En una forma de realización preferida, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un agonista del receptor de tiroides, por ejemplo y preferiblemente D-Tiroxina, 3,5,3'-Tri-iodotironina (T3), CGS 23425 o Axitrome (CGS 26214).
- En una forma de realización preferida, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor HMG-CoA de la síntesis de reductasa de la clase de estatinas, por ejemplo y preferiblemente Lovastatin, Simvastatin, Pravastatin, Fluvastatin, Atorvastatin, Rosuvastatin, Cerivastatin o Pitavastatin.
- 50 En una forma de realización preferida, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de la síntesis de escualeno, por ejemplo y preferiblemente BMS-188494 o TAK-475.

En una forma de realización preferida, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de ACAT, por ejemplo y preferiblemente Avasimibe, Melinamide, Pactimibe, Eflucimibe o SMP-797.

En una forma de realización preferida, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de MTP, por ejemplo y preferiblemente Implipatide, BMS-201038, R-103757 o JTT-130.

- 5 En una forma de realización preferida, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un agonista PPAR-gamma, por ejemplo y preferiblemente pioglitazona o rosiglitazona.

En una forma de realización preferida, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un agonista PPAR-delta, por ejemplo y preferiblemente GW-501516 o BAY 68-5042.

- 10 En una forma de realización preferida, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de la absorción del colesterol, por ejemplo y preferiblemente ezetimibe, tiqueside o pamaqueside.

En una forma de realización preferida, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de lipasa, por ejemplo y preferiblemente Orlistat.

- 15 En una forma de realización preferida, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un adsorbente polimérico de ácidos biliares, por ejemplo y preferiblemente colestiramina, colestipol, colesolvam, cholestagel o colestimida.

En una forma de realización preferida, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de reabsorción de ácido biliar, por ejemplo y preferiblemente inhibidores ASBT (= IBAT) como p.ej. AZD-7806, S-8921, AK-105, BARI-1741, SC-435 o SC-635.

- 20 En una forma de realización preferida, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista de lipoproteína (a), por ejemplo y preferiblemente Gemcabene calcium (CI-1027) o ácido nicotínico.

Otro objeto son fármacos que contienen al menos un compuesto de acuerdo con la invención generalmente junto con uno o varios excipientes inertes y no tóxicos farmacéuticamente aceptables, así como su uso para los fines antes mencionados.

- 25 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden actuar sistémica y/o localmente. Para este propósito se pueden administrar de manera adecuada, p.ej. oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntival, ótica o como implante o stent respectivamente.

Para estas vías de administración, los compuestos de acuerdo con la invención pueden administrarse en formas de administración adecuadas.

- 30 Para la administración oral son apropiadas según el estado de la técnica compuestos de acuerdo con la invención en funcionamiento de formas de administración rápidas y/o modificadas, que contienen los compuestos de acuerdo con la invención en forma cristalina y/o amorfizada y/o disuelta, como p.ej. comprimidos (comprimidos no recubiertos y recubiertos, por ejemplo con recubrimientos resistentes a los jugos gástricos o de disolución retardada o insoluble, que controlan la liberación del compuesto de acuerdo con la invención), comprimidos o películas/obleas, películas/líofilizados, cápsulas (por ejemplo cápsulas de gelatina dura o blanda) de desintegración rápida en la cavidad bucal, grageas, gránulos, bolitas, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.
- 35

- La administración parenteral puede tener lugar evitando una etapa de reabsorción (p.ej. intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespal o intralumbal) o con inclusión de una absorción (p.ej. intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Para la administración parenteral sirven entre otras las formas de administración en base a preparados de inyección y de infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, líofilizados o polvos estériles.
- 40

- Para las demás formas de administración se prestan p.ej. fármacos para la inhalación (entre otros, inhaladores de polvo, nebulizadores), gotas, soluciones o aerosoles nasales, comprimidos de administración lingual, sublingual o bucal, películas/obleas o cápsulas, supositorios, preparaciones para oídos u ojos, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, emulsiones), suspensiones lipófilas, ungüentos, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (p.ej. emplastos), leche, pastas, espumas, polvos finos, implantes o stents.
- 45

Son de preferencia las administraciones orales o parenterales, en especial la administración oral y la intravenosa.

- Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden trasladar a las formas de administración indicadas. Esto se puede hacer de manera conocida mezclando sustancias auxiliares inertes, no tóxicos y adecuados farmacológicamente. Estas sustancias incluyen entre otros excipientes (por ejemplo celulosa microcristalina, lactosa, manitol), solventes (p.ej. polietilenglicoles líquidos), emulsionantes y agentes dispersantes o humectantes (p.ej. dodecilsulfato sódico, polyoxysorbitanooleat), aglutinantes (p.ej. polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (p.ej. albúmina), estabilizadores (p.ej. antioxidantes como por ejemplo ácido ascórbico), colorantes (p.ej. pigmentos inorgánicos como por ejemplo óxido de hierro) y correctores de sabor y/u olor.
- 50

En general se ha revelado como ventajoso administrar mediante administración parenteral cantidades de aprox 0,001 a 1 mg/kg, preferentemente aprox de 0,01 a 0,5 mg/kg de peso corporal para lograr resultados eficaces. En el caso de administración oral la dosis es de aprox 0,01 a 100 mg/kg, preferentemente aprox de 0,01 a 20 mg/kg y especialmente preferible de 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal. En caso dado, sin embargo, puede ser necesario desviarse de las cantidades mencionadas, a saber, dependiendo del peso corporal, formas de administración, comportamiento individual frente al principio activo, tipo de preparación y tiempo o intervalo en el que se administra. Así, en algunos casos puede ser suficiente con la cantidad mínima antes mencionada, mientras que en otros casos se debe exceder el límite superior antes mencionado. En caso de tener que administrarse cantidades mayores, puede ser aconsejable dividir las y suministrar varias dosis individuales a lo largo del día.

Los siguientes ejemplos de realización ilustran la invención.

Las indicaciones de porcentaje en los siguientes ensayos y ejemplos son, a menos que se indique lo contrario, porcentajes en peso; las partes son en partes en peso. Las relaciones de disolventes, las relaciones de dilución y las indicaciones de concentración de líquido/soluciones líquidas se refieren al volumen respectivamente.

Parte experimental

Abreviaciones y acrónimos:

MS : Espectrometría de masas

HPLC : cromatografía líquida de alta eficacia

DMF : dimetilformamida

Red-Al solución en tolueno : sodio-bis-(2-metoxi-etoxi)-dihidruro de aluminio en tolueno

THF : tetrahidrofurano

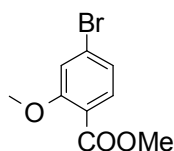
Aqu. HCl : ácido clorhídrico acuoso

DMAP : 4-(dimetilamino)-piridina

Ejemplos

Ejemplo 1

metil-4-bromo-2-metoxibenzoato (XV)



(XV)

Se cargaron 3,06 kg (22,12 mol) de carbonato de potasio en 3,6 l de acetona y se calentaron hasta reflujo. A esta suspensión se dosificaron 1,2 kg de ácido 4-bromo-2-hidrobenczoico (5,53 mol), se suspendieron 7,8 l de acetona y se aclararon con 0,6 l de acetona. Se calentó durante una hora a reflujo (gran generación de gas). Luego se añadieron en ebullición 2,65 kg (21,01 mol) de dimetilo durante 4 horas. Luego se agitó durante 2,5 horas a reflujo. Por destilación se separó en gran medida el disolvente (hasta que fuera agitable) y se agregaron 12 l de tolueno y luego, a 110 °C, se destiló la acetona restante. Se destilaron aprox. 3 l de producto destilado, y se completó añadiendo otros 3 l de tolueno a la preparación. Se dejó enfriar a 20 °C, se agregaron 10,8 l de agua y se revolvió fuertemente. Se separó la fase orgánica y se extrajo nuevamente la fase acuosa con 6,1 l de tolueno. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 3 l de solución de cloruro de sodio saturada y la fase tolueno se concentró hasta aprox. 4 l. Un análisis cuantitativo por evaporación de un subconjunto dio convertido un rendimiento de 1,306 kg (96,4 % de la teoría). La solución se utilizó directamente en la siguiente etapa.

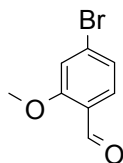
Procedimiento HPLC: TA aprox. 11,9 min.

MS (Elpos): m/z = 245 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ = 3.84 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 7.12-7.20 (m, 2H), 7.62 (d, 1H).

Ejemplo 2

4-bromo-2-metoxibenzaldehído (XIX)



(XIX)

Se cargaron 1,936 kg (6,22 mol) al 65 % de una solución Red-Al en tolueno con 1,25 l tolueno a -5 °C. A esta solución se dosificaron 0,66 kg (6,59 mol) de 1-metilopiperazina y se aclaró con 150 ml de tolueno, manteniendo a este respecto la temperatura entre -7 y -5 °C. Se agitó durante 30 minutos a 0 °C. Luego se dosificó esta solución a una solución de 1,261 kg (5,147 mol) de metilo-4-bromo-2-metoxibenzoato (XV), diluida en 4 l de tolueno, se mantuvo la temperatura a -8 y 0 °C. Se aclaró dos veces con 0,7 l de tolueno y se agitó 1,5 horas a 0 °C. Para la elaboración se dosificó a un ácido sulfúrico acuoso a 0 °C (12,5 l de agua + 1,4 kg de ácido sulfúrico concentrado). La temperatura debería subir como máximo a 10 °C (dosificación lenta). El valor de pH se ajustó a 1 agregando si fuera necesario más ácido sulfúrico. Se separó la fase orgánica y se extrajo nuevamente la fase acuosa con 7,6 l de tolueno. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 5,1 l de agua y luego se concentraron, y el residuo se recogió con 10 l de DMF. Se volvió a concentrar a un volumen aprox. de 5 l. Un análisis cuantitativo por evaporación de un subconjunto dio convertido un rendimiento de 1,041 kg (94,1 % de la teoría). La solución se utilizó directamente en la siguiente etapa.

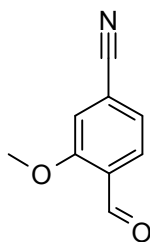
Procedimiento HPLC A: TA aprox. 12,1 min.

MS (Elpos): m/z = 162 [M+H]⁺

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 3.93 (3H, s), 7.17 (2H, m), 7.68 (1H, d), 10.40 (1H, s)

Ejemplo 3

4-formil-3-metoxibenzonitrilo (VI)



VI

Se cargaron 719 g (3,34 mol) de 4-bromo-2-metoxibenzaldehído (XVI) como solución en 4,5 l de DMF con 313 g (0,74 mol) de hexacianoferrato de potasio (K₄[Fe(CN)₆]) y 354 g (3,34 mol) de carbonato de sodio y otros 1,2 l de DMF y se agregaron 3,8 g (0,017 mol) de acetato de paladio. Se agitó durante 3 horas a 120 °C. Se dejó enfriar a 20 °C y se agregaron 5,7 l de agua a la preparación. Se extrajo con 17 l de acetato de etilo y nuevamente se aclaró la fase acuosa con 17 l de acetato de etilo. Se combinaron las fases orgánicas, se concentraron con 5 l de isopropanol y se concentraron a aprox. 2 l. Se calentó a ebullición y se agregaron 2 l de agua gota a gota. Se enfrió a 50 °C y nuevamente se agregaron 2 l de agua. Se enfrió a 3 °C y se agitó durante 1 hora a esta temperatura. El producto se filtró y se aclaró con agua (2 veces 1,2 l). Se secó al vacío a 40 °C.

Rendimiento: 469 g (87 % de la teoría) de un sólido color beige.

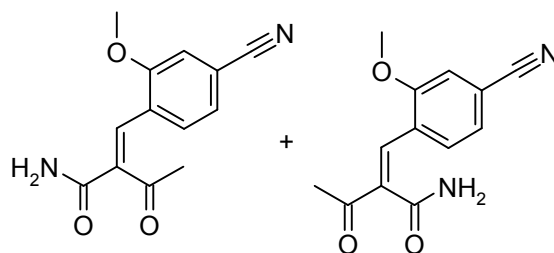
Procedimiento HPLC A: TA aprox. 8,3 min.

MS (Elpos): m/z = 162 [M+H]⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.98 (s, 3H), 7.53 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 10.37 (s, 1H).

Ejemplo 4

(2E/2Z)-2-(4-ciano-2-metoxibencilideno)-3-oxobutanamida (XVI a,b)



XVI a+b

Se calentaron a reflujo en un separador de agua durante 4 horas 1000 g (6204,95 mol) de 4-formil-3-metoxibenzonitrilo (VI), 721,5 g (7135,7 mol) de 3-oxobutanamida (XVII), 53g (620 mol) de piperidina y 37,3 g (620 mol) de ácido acético glacial en 15 l de diclorometano. Luego se destilaron aprox. 10 l de diclorometano y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se enfrió a 0 °C, se agitó durante 4 horas a esta temperatura y se filtró el producto, se lavó 2 veces con 1000 ml cada vez de diclorometano frío. A 40 °C se secó al vacío bajo gas portador

Rendimiento: 1439,8 g (95,0% de la teoría) de un sólido color amarillo.

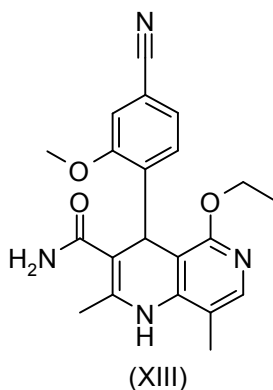
Procedimiento HPLC A: TA aprox. 3.55 min.

MS (Elpos): m/z = 245 [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.35 (s, 3H), 3.30 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 7.45 (d, 1H), 7,7 (m, 3H), 7.75 (d, 1H), 8.85 (d, 1H)

Ejemplo 5

4-(4-ciano-2-metoxifenil)-2,8-dimetil-5-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-1,6-naftipiridina-3-carboxamida (XVIII)



(XVIII)

Se recogieron 2,128 kg (8,712 mol) de (2E/2Z)-2-(4-ciano-2-metoxibencilideno)-3-oxobutanamida (XVI a,b) en 29 l de 2-butanol y se agregaron 1,277 kg (7,92 mol) de 4-amino-5-metilpiridona y se calentó a continuación durante 12 horas a 120 °C de temperatura interna a sobrepresión en un recipiente cerrado. Se enfrió mediante una rampa durante 5 horas a 0 °C y se agitó durante 3 horas a 0 °C. Se filtró y lavó con 2,1 l de isopropanol frío. Se secó al vacío a 60 °C. Rendimiento: 2,081 kg (75% de la teoría con respecto a 4-amino-5-metilpiridona, ya que este componente se utiliza en forma deficitaria) de un sólido color amarillo claro.

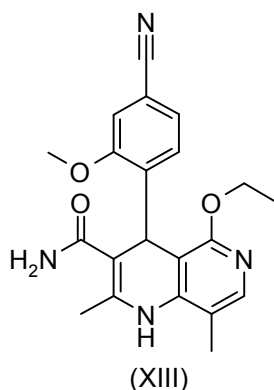
Procedimiento HPLC: TA aprox. 3.64 min.

MS (Elpos): m/z = 351 [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.00 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 5.22 (s, 1H), 6.65 (s(amplio), 1H), 6.85 (s(amplio), 1H), 6.91 (s, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 10,61 (s, 1H)

Ejemplo 5

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



Se disolvieron 1,857 kg (5,3 mol) de 4-(4-ciano-2-metoxifenil)-2,8-dimetil-5-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-1,6-naftipiridina-3-carboxamida (XVIII) y 4,70 kg (29 mol) de ácido acético ortoéster de trietilo en 12,15 l de dimetilacetamida y se agregaron 157,5 g de ácido sulfúrico concentrado. Se calentó durante 1,5 horas a 115 °C y se enfrió luego a 50 °C. A 50 °C se agregaron gota a gota durante 30 minutos 12,15 l de agua. Finalizada la adición, se inoculó con 10 g del compuesto del título (XI) y se agregaron otros 12,15 l de agua gota a gota durante 30 minutos a 50 °C. Se enfrió a 0 °C (rampa, 2 horas) y se agitó durante 2 horas a 0 °C. El producto se filtró, se lavó 2 veces con 7,7 l de agua cada vez y se secó al vacío a 50 °C.

Rendimiento: 1,845 kg (92,0 % de la teoría) de un sólido ligeramente amarillo.

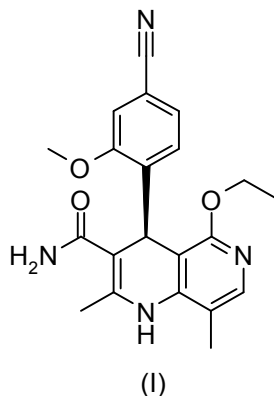
Procedimiento HPLC B: TA aprox. 10,2 min.

MS (Elpos): $m/z = 433 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1.11$ (t, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.78 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 4.01-4.13 (m, 4H), 5.37 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.28-7.33 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 8.35 (s, 1H).

Ejemplo 6

(4S)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftipiridina-3-carboxamida (I) como solución en acetonitrilo/metanol 40:60



Separación enantiomérica en un sistema SMB

Como solución de alimentación sirvió una solución que corresponde a una concentración compuesta por 50 g de racemato 4-(4-ciano-2-metoxifenilo)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-3-carboxamida (XIII), disuelta en 1 litro de una mezcla de metanol/acetonitrilo 60:40.

Se cromatografió en una unidad SMB en una fase estacionaria: Chiralpak AS-V, 20 μm . La presión ascendió a 30 bar, como eluyente se usa una mezcla de metanol/acetonitrilo 60:40.

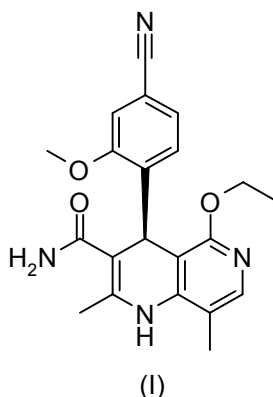
Se disolvieron 9,00 kg de 4-(4-ciano-2-metoxifenilo)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-3-carboxamida (XIII) en 180 l de una mezcla de metanol/acetonitrilo 60:40 y se cromatografió por medio de SMB. Después de concentrar las fracciones que contienen el producto, se obtuvieron 69,68 litros de una solución al 6,2 % (correspondientemente a 4,32 kg de (4S)-4-(4-ciano-2-metoxifenilo)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-3-carboxamida (I) como solución en acetonitrilo/metanol 40:60).

Rendimiento: 4,32 kg (48 % de la teoría), diluido en 69,68 litros de acetonitrilo/metanol 40:60 como fracción incolora.

Pureza enantiomérica: > 98,5 % e.e. (HPLC, procedimiento D)

Se concentra una muestra al vacío y se obtiene: MS (Elpos): $m/z = 379 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1.05$ (t, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.99-4.07 (m, 2H), 5.37 (s, 1H), 6.60-6.84 (m, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.69 (s, 1H).

Ejemplo 7(4S)-4-(4-ciano-2-metoxifenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftipiridina-3-carboxamida (I)**Cristalización y ajuste de polimorfismo**

- 5 Se filtraron a través de un filtro de cartucho (1,2 µm) 64,52 litros de una solución al 6,2 % del ejemplo 6 en una mezcla de acetonitrilo/metanol 40:60 (que corresponde a 4,00 kg del compuesto 1) y luego se concentraron a 250 mbar de tal manera que la solución todavía se podía agitar. Se añadieron 48 l de etanol desnaturalizado con tolueno y se volvió a destilar a 250 mbar hasta llegar al límite de poder ser agitado (destilación en etanol). Se agregaron otros 48 l etanol desnaturalizado con tolueno y luego se destiló a presión normal hasta llegar a un volumen total de aprox. 14 l (temperatura de la camisa 98 °C). Se enfrió mediante una rampa (4 horas) a 0 °C, se agitó 2 horas a 0 °C y se filtró el producto. Se clarificó dos veces con 4 l de etanol frío cada vez y luego se secó al vacío a 50 °C.
- 10 Rendimiento: 3,64 kg (91 % de la teoría) de un polvo cristalino incoloro
Pureza enantiomérica: >> 99 % e.e. (HPLC-procedimiento D); tiempos de retención/RRT: (4S)-4-(4-ciano-2-metoxifenilo)-5-etoxi-2,8-dimetilo-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-3-carboxamida (1) aprox. 11 min. RRT: 1,00; (4R)-4-(4-ciano-2-metoxifenilo)-5-etoxi-2,8-dimetilo-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-3-carbox-amida (I) aprox. 9 min. RRT: 0,82
- 15 Pureza: > 99,8% (HPLC-procedimiento B), TA: aprox. 6,7 min.
Concentración: 99,9 % (contra patrón externo)
Rotación específica (cloroformo, 589 nm, 19,7 °C, c = 0,38600 g / 100 ml): - 148,8°.
MS (Elpos): m/z = 379 [M+H]⁺
- 20 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.05 (t, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.99-4.07 (m, 2H), 5.37 (s, 1H), 6.60-6.84 (m, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.69 (s, 1H).
Punto de fusión: 252 °C (compuesto de la fórmula (I) en forma cristalina de la modificación I)

Caracterización físico-química del compuesto de la fórmula (I) en forma cristalina de la modificación I

- 25 El compuesto de la fórmula (I) en forma cristalina de la modificación I se funde a 252 °C, ΔH = 95 - 113 Jg⁻¹ (velocidad de calentamiento 20 Kmin⁻¹).
- Se observó una depresión del punto de fusión en dependencia con la velocidad de calentamiento.
- El punto de fusión disminuye con una velocidad de calentamiento menor (p.ej. 2 Kmin⁻¹) debido a la descomposición que se produce.
- 30 No se observaron otras transiciones de fase. Hasta una temperatura de 175 °C se observó una pérdida de masa de aprox. el 0,1 %.

Estabilidad y humedad de almacenamiento

- Se almacenaron muestras del compuesto de la fórmula (I) en forma cristalina de la modificación I al 85 % y al 97 % de humedad atmosférica relativa (25 °C). A los 12 meses se analizaron las muestras mediante DSC, TGA y XRPD. A los 12 meses se comprueba un cambio de masa en ambos casos de < 0,1 %. Es decir, que el compuesto de la fórmula (I) en forma cristalina de la modificación I no muestra absorciones de agua significantes en estas condiciones de almacenamiento. Según DSC, TGA y XRPD, no hay diferencia con el compuesto de la fórmula (I) en forma cristalina de la modificación I.
- 35

Condiciones/Procedimientos HPLC**Procedimiento A**

- 40 YMC hidrófera C18
150*4,6 mm, 3,0 µm

25 °C, 1 ml/min, 270 nm, 4 nm
 0': 70 % TFA 0,1 %*; 30 % acetonitrilo
 17': 20 % TFA 0,1 %; 80 % acetonitrilo
 18': 70 % TFA 0,1 %; 30 % acetonitrilo
 *: TFA en agua

5

Procedimiento B

YMC hidrófera C18
 150*4,6 mm, 3,0 µm
 25 °C, 1 ml/min, 255 nm, 6 nm
 0': 90 % TFA 0,1 %; 10 % acetonitrilo
 20': 10 % TFA 0,1 %; 90 % acetonitrilo
 18': 10 % TFA 0,1 %; 90 % acetonitrilo

10

Procedimiento C

Nucleodur Gravedad C18
 150*2 mm, 3,0 µm
 35 °C, 0,22 ml/min. , 255 nm, 6 nm
 Solución A: 0,58 g de hidrógenofosfato de amonio y 0,66 g de dihidrógeno fosfato de amonio en 1 l de agua (tampón fosfato de amonio pH 7,2)
 Solución B: acetonitrilo
 0' : 30 % B; 70 % A
 15' : 80 % B; 20 % A
 25' : 80 % B; 20 % A

15

20

Procedimiento D

Longitud de columna: 25 cm
 Diámetro interior: 4,6 mm
 Relleno: Chiralpak IA, 5 µm
 Reactivos: 1. acetonitrilo para HPLC
 2. metil-terc-butil éter (MTBE), p.a.
 Muestra de solución: la prueba se disuelve en una concentración de 1,0 mg/ml en acetonitrilo.

25

30

(p.ej. aprox. 25 mg de la muestra, pesada con precisión, en acetonitrilo disuelta a 25,0 ml)
 Eluyente A: acetonitrilo
 B: metil-terc-butil éter (MTBE), p.a.
 Caudal 0,8 ml/min

35

Temperatura del horno de columna 25 °C
 Detección de medida de longitud de onda: 255 nm
 Ancho de banda: 6 nm
 Volumen de inyección: 5 µl
 Composición del eluyente A y B mezclar en una proporción de 90:10.
 Duración del cromatograma 30 min

40

Tiempos de retención/RRT:
 (4S)-4-(4-ciano-2-metoxifenilo)-5-etoxi-2,8-dimetilo-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-3-carboxamida (1) aprox. 11 min. RRT: 1,00
 (4R)- 4-(4-ciano-2-metoxifenilo)-5-etoxi-2,8-dimetilo-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-3-carboxamida (1) aprox. 9 min. RRT: 0,82

45

Parámetros de medición de la difracción de rayos X para medir el compuesto de la fórmula (I) en forma

cristalina de la modificación I:

Registro Nombre	2429-08a r2
Eje de barrido	2Theta-Omega
Posición inicial [°2Th.]	2,0000
Posición final [°2Th.]	37,9900
Tipo de diafragma de divergencia	fijo
Tamaño del diafragma de divergencia [°]	1,0000
Temperatura de la medición [°C]	25
Material del ánodo	Cu
K-Alpha1 [Å]	1,54060
Ajuste del generador	35 mA, 45 kV
Tipo de difractómetro	Difractómetro de transmisión
Radio goniómetro [mm]	240,00
Distancia foco-Div.diafragma [mm]	91,00
Monocromador de haz primario	Sí
Rotación de la muestra	Sí

Pico máximo [2 Theta]
modificación I
8,5
11,4
11,9
13,4
14,1
14,8
15,0
15,4
16,0
17,2
18,5
19,0
19,8
20,5
20,8
22,1
22,7

(continuación)

Pico máximo [2 Theta]
modificación I
23,0
23,1
23,6
23,9
24,6
24,9
25,2
25,6
26,0
26,5
27,1
27,3
28,3
28,5
28,8
29,6
30,1
30,6
31,5
31,9
32,4
32,9
33,1
33,4
33,7
34,5
34,7
35,0
35,8
36,2
36,5
37,2
37,4

Condiciones de medición para la espectroscopia de IR y Raman para la medición del compuesto de la fórmula (I) en forma cristalina de la modificación I:

5	IR:	
	Equipo	Perkin Elmer Spectrum One
	Número de escaneos	32
	Resolución	4 cm ⁻¹
10	Técnica	Unidad Diamant ATR
	Raman:	
	Equipo	Bruker Raman RFS 100/S
	Número de escaneos	64
	Resolución	2 - 4 cm ⁻¹
	Potencia del láser	350 mW
	Longitud de onda del láser	1064 nm

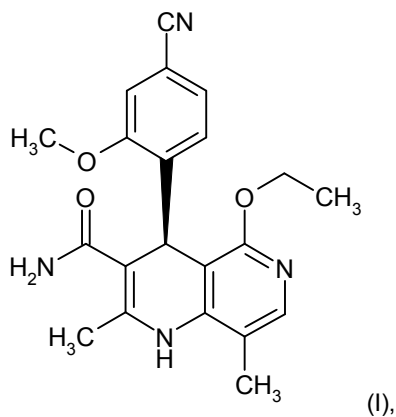
Máximo de banda [cm ⁻¹]	
IR-ATR modificación I	Raman modificación 1
3475	3074
3416	2997
3366	2970
3074	2941
2992	2920
2952	2836
2835	2231
2230	1659
1681	1641
1658	1623
1606	1601
1572	1577
1485	1487
1464	1443
1454	1383
1431	1362
1420	1327
1407	1303
1381	1267
1355	1230
1341	1191
1325	1161
1303	1123
1285	1093

(continuación)

Máximo de banda [cm ⁻¹]	
IR-ATR modificación I	Raman modificación 1
1267	1032
1255	991
1229	883
1222	827
1161	810
1136	759
1097	734
1031	708
991	671
976	613
967	528
924	505
909	471
875	442
847	346
827	320
810	297
776	186
758	155
746	114
733	
723	
706	
697	
670	

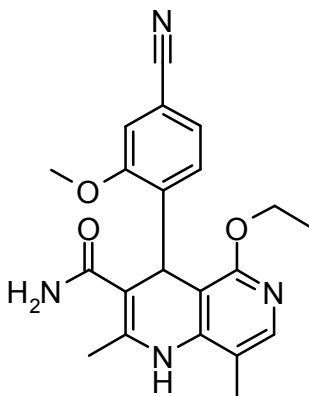
REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para preparar el compuesto de la fórmula (I)



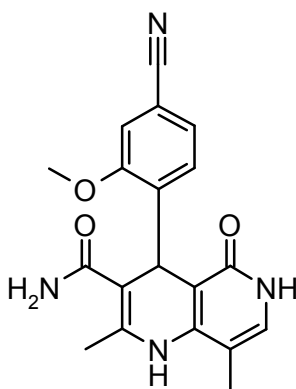
(I),

5 **caracterizado porque** el compuesto racémico de la fórmula (XIII) se separa en sus enantiómeros y el compuesto de la fórmula (XIII)



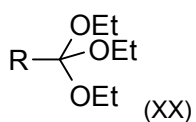
XIII

se produce haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula (XVIII)

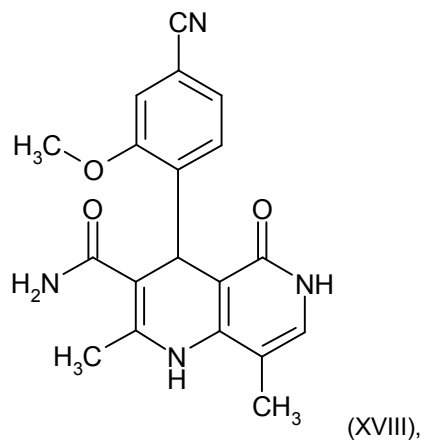


XVIII

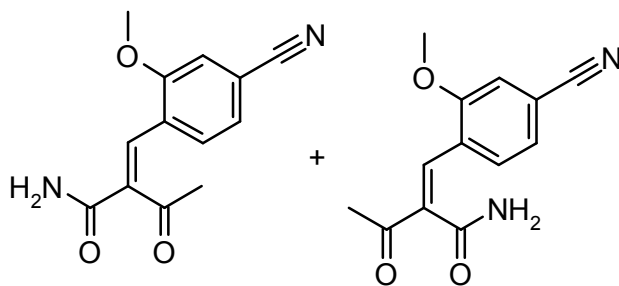
con el ortoéster (XX)



donde R puede representar H o metilo, y el compuesto de la fórmula (XVIII)

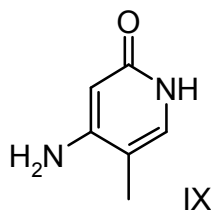


se produce haciendo reaccionar los compuestos de la fórmula (XVI a,b)

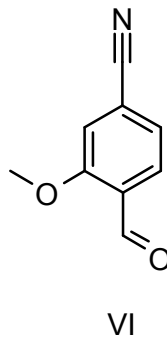


XVI a+b

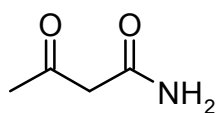
con el compuesto de la fórmula (IX)



y el compuesto de la fórmula (XVI a,b) se produce haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula (VI)

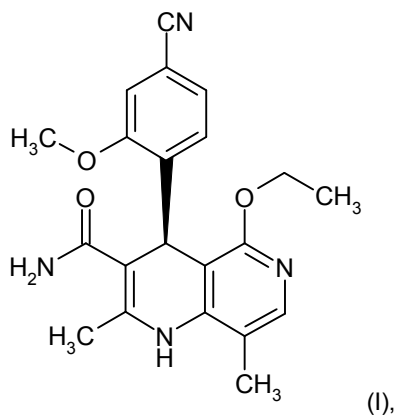


con el compuesto de la fórmula (XVII)



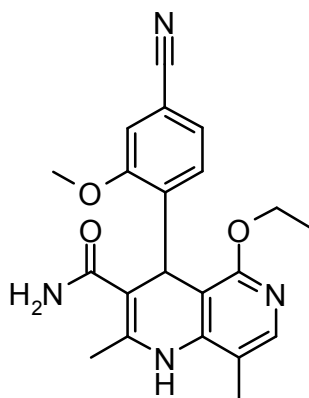
(XVII).

2. Procedimiento para preparar el compuesto de la fórmula (I)



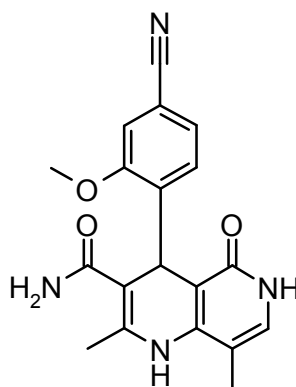
(I),

- 5 **caracterizado porque** el compuesto racémico de la fórmula (XIII) se separa en sus enantiómeros, en donde el compuesto de la fórmula (XIII)



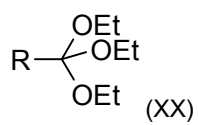
XIII

se prepara haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula (XVIII)

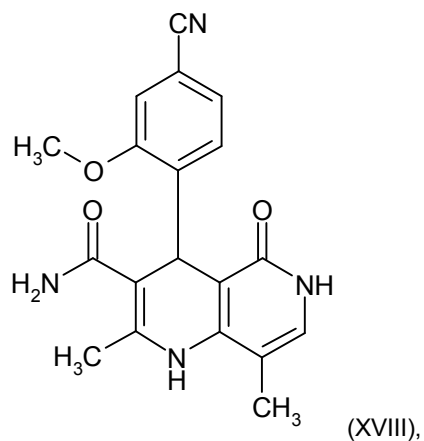


XVIII

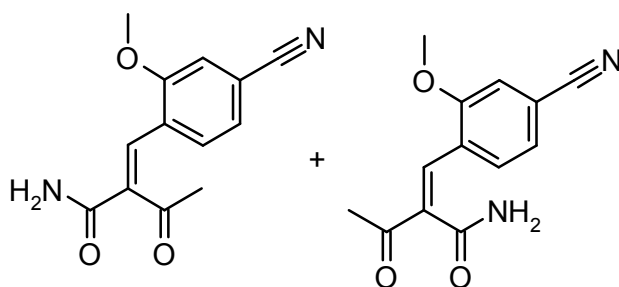
10 con el ortoéster (XX)



donde R puede representar H o metilo, y el compuesto de la fórmula (XVIII)

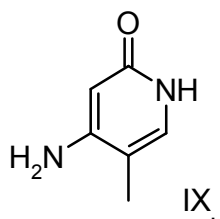


5 se produce haciendo reaccionar los compuestos de la fórmula (XVI a,b)

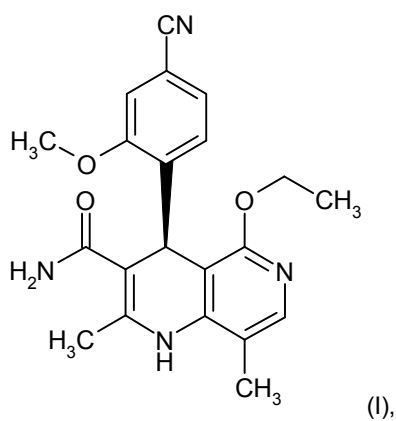


XVI a+b

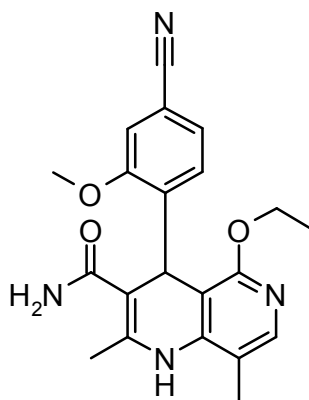
con el compuesto de la fórmula (IX)



3. Procedimiento para preparar el compuesto de la fórmula (I)

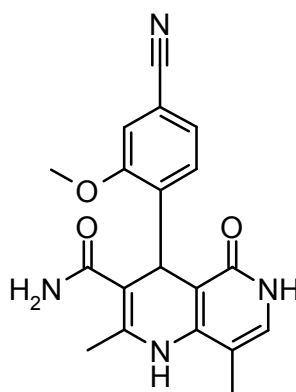


caracterizado porque el compuesto racémico de la fórmula (XIII) se separa en sus enantiómeros, en el que el compuesto de la fórmula (XIII)



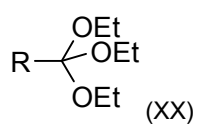
XIII

5 se prepara haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula (XVIII)



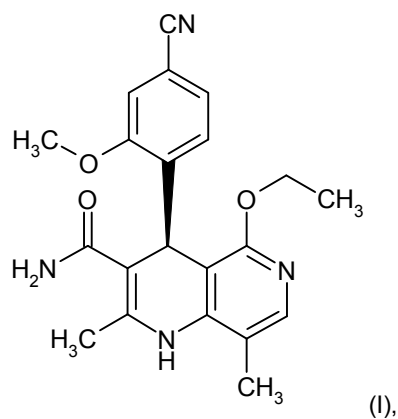
XVIII

con el ortoéster (XX)

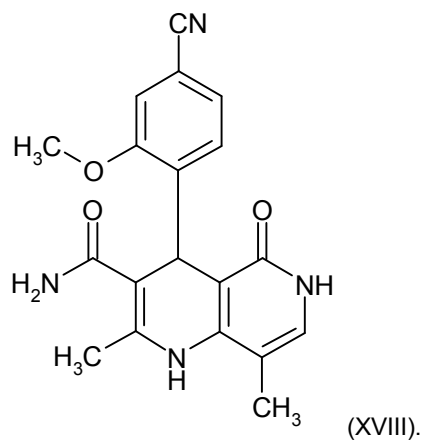


donde R puede representar H o metilo.

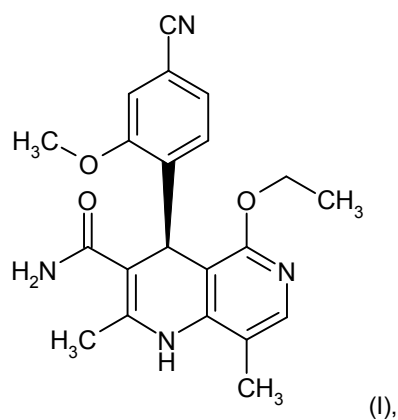
4. Procedimiento para preparar el compuesto de la fórmula (I)



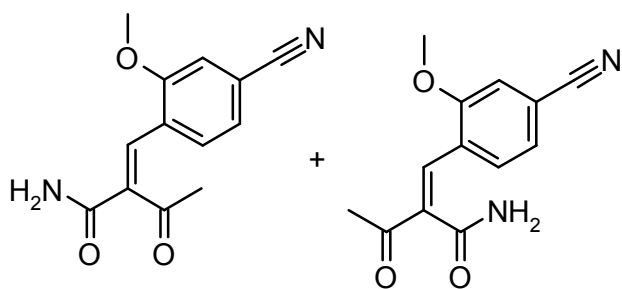
usando el compuesto de la fórmula (XVIII)



5 5. Procedimiento para preparar el compuesto de la fórmula (I)

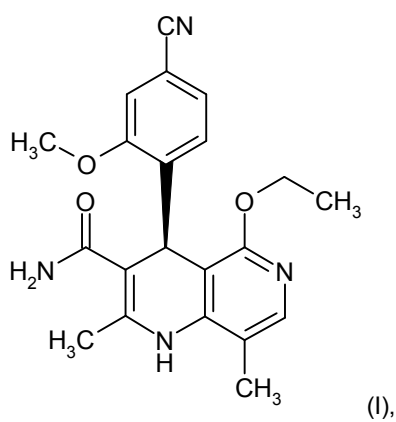


usando los compuestos de la fórmula (XVI a,b)

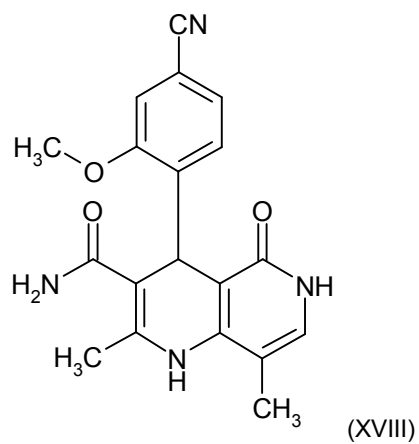


XVI a+b

6. Procedimiento para preparar el compuesto de la fórmula (I)

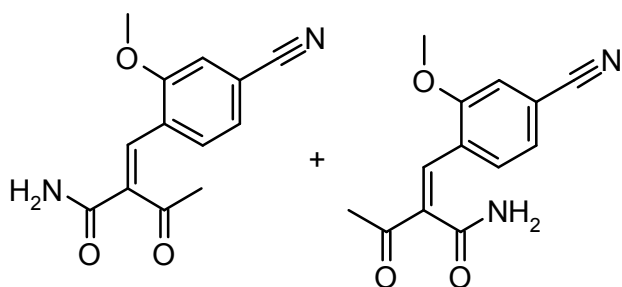


usando el compuesto de la fórmula (XVIII)



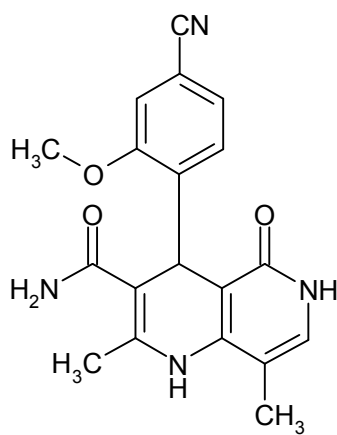
5

y
los compuestos de la fórmula (XVI a,b)



XVI a+b

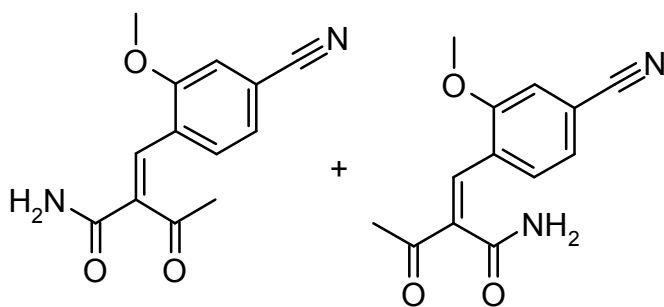
7. Compuesto de la fórmula



(XVIII),

5 así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

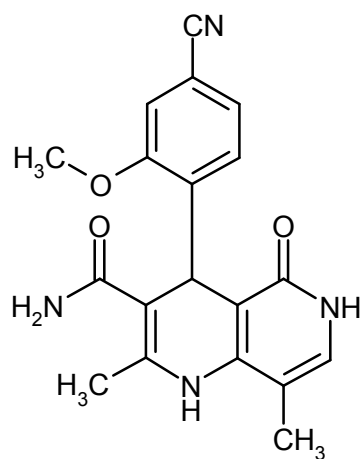
8. Compuesto de la fórmula (XVI a+b) como mezcla E/Z



XVI a+b

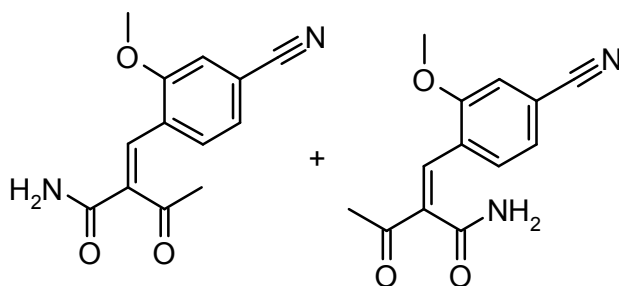
así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

9. Procedimiento para preparar el compuesto de la fórmula (XVIII)



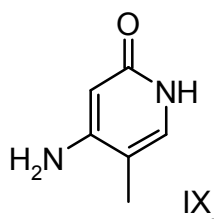
(XVIII),

caracterizado porque los compuestos de la fórmula (XVI a,b)



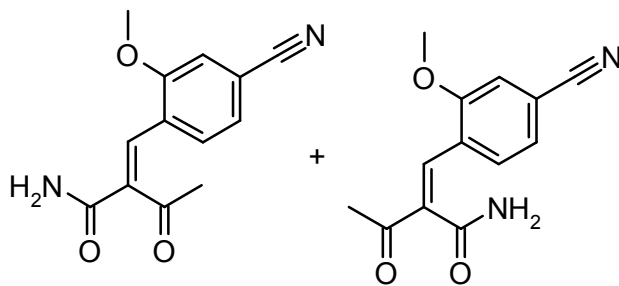
XVI a+b

5 se hacen reaccionar con el compuesto de la fórmula (IX)



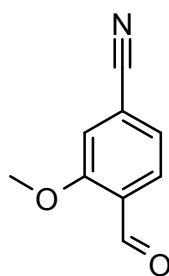
IX.

10. Procedimiento para preparar los compuestos de la fórmula (XVI a,b)



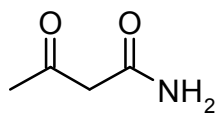
XVI a+b

caracterizado porque el compuesto de la fórmula (VI)



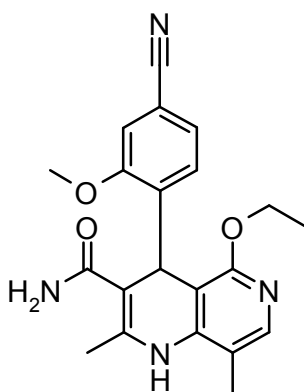
VI

se hace reaccionar con el compuesto de la fórmula (XVII)



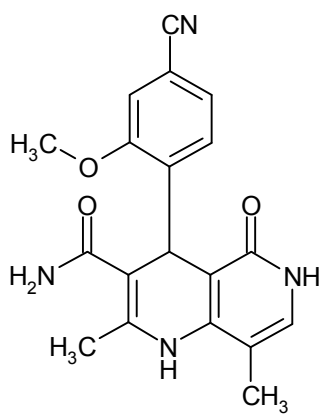
(XVII).

5 11. Procedimiento para preparar el compuesto de la fórmula (XIII)



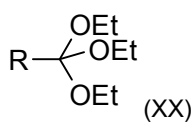
XIII

caracterizado porque el compuesto de la fórmula (XVIII)



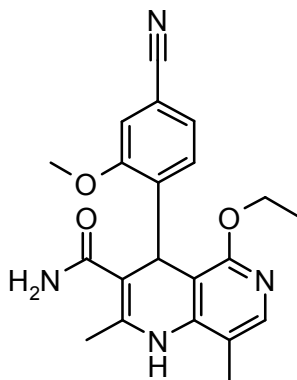
(XVIII),

10 se hace reaccionar con el ortoéster (XX)



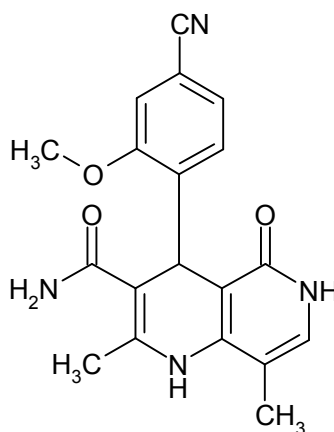
donde R puede representar H o metilo.

12. Procedimiento para preparar el compuesto de la fórmula (XIII)



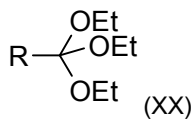
XIII

5 **caracterizado porque** el compuesto de la fórmula (XVIII)

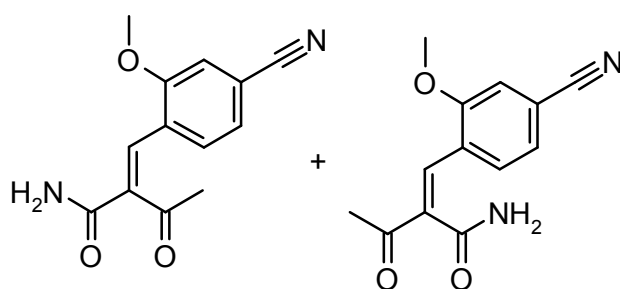


(XVIII),

se hace reaccionar con el ortoéster (XX)



10 donde R puede representar H o metilo, y **caracterizado porque** el compuesto de la fórmula (XVIII) se prepara haciendo reaccionar los compuestos de la fórmula (XVI a,b)



XVI a+b

con el compuesto de la fórmula (IX)

