

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 739 907**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

**C25B 3/04** (2006.01)

**C25B 15/08** (2006.01)

**C25B 3/02** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.08.2016 PCT/EP2016/069567**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.03.2017 WO17032678**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.08.2016 E 16753390 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.06.2019 EP 3337801**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de (4S)-4-(4-ciano-2-metoxifenilo)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-3-carboxamida y para la recuperación de (4S)-4-(4-ciano-2-metoxifenilo)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-3-carboxamida por medio de procedimientos electroquímicos**

30 Prioridad:

**21.08.2015 EP 15182040**

**21.08.2015 EP 15182042**

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;  
GOTTFRIED, KATHRIN;  
ASSMANN, JENS y  
LOLLI, GIULIO**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

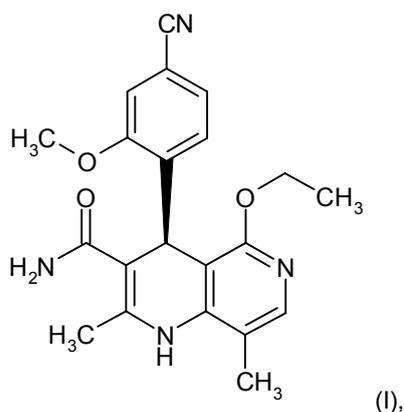
ES 2 739 907 T3

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).

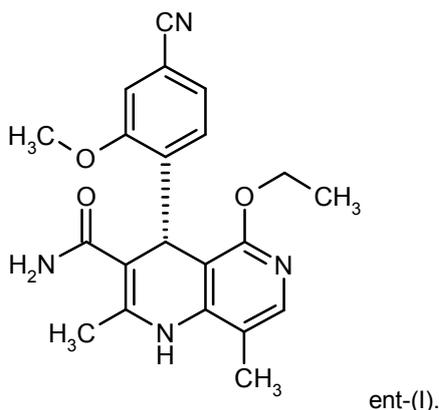
## DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de (4S)-4-(4-ciano-2-metoxifenilo)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-3-carboxamida y para la recuperación de (4S)-4-(4-ciano-2-metoxifenilo)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-3-carboxamida por medio de procedimientos electroquímicos

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



- 10 a partir de (4R)-4-(4-ciano-2-metoxifenilo)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-3-carboxamida de la fórmula ent-(I)



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

- 15 El compuesto de la fórmula (I) y su proceso de elaboración están descritos en el documento WO 2008/104306 y en ChemMedChem 2012, 7, 1385, dándose a conocer 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 un procedimiento industrial ya que muchos pasos 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
- 20 intermedias que normalmente son muy costosas técnicamente y requieren un consumo alto de solventes, son caras y por eso deberían evitarse de ser posible. Algunas etapas no pueden realizarse debido a las dificultades que presentan en cuanto a seguridad técnica y a procedimientos experto en la materia.

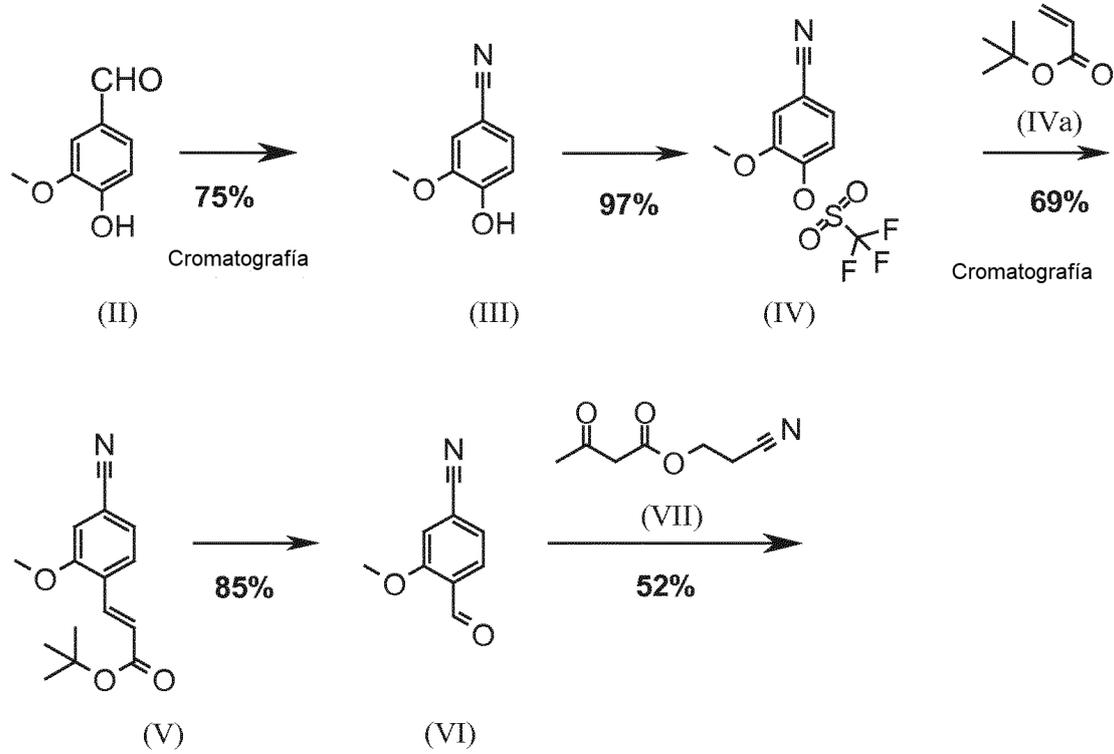
- Por tanto existía la necesidad de una síntesis viable a escala industrial que suministre el compuesto de la fórmula (I) reproducible con rendimientos totales altos, de bajos costos de producción y pureza alta y que cumpliera con todos
- 25 los requisitos regulatorios para abastecer los ensayos clínicos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

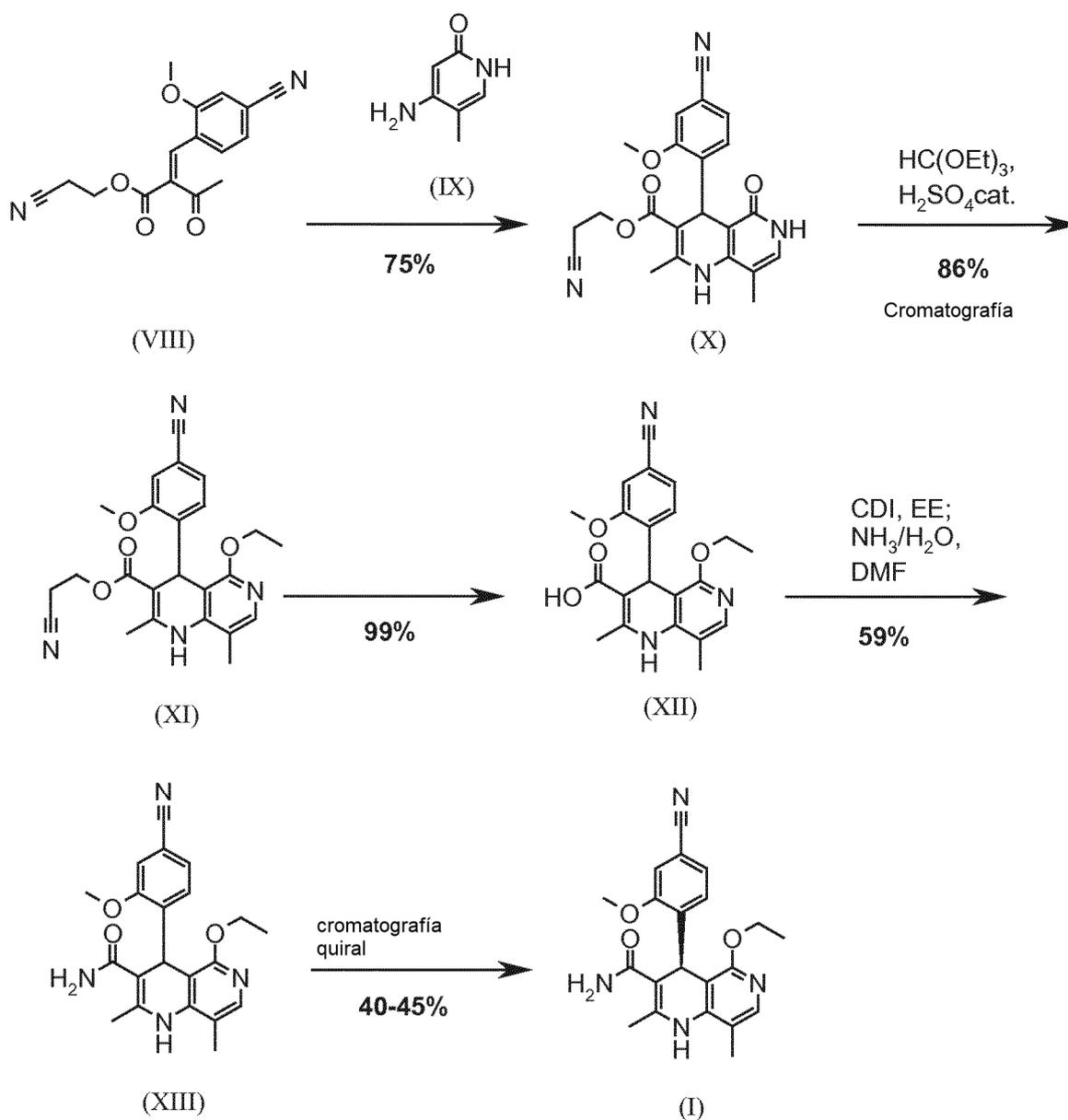
Se descubrió una síntesis muy eficiente que permite satisfacer los requisitos arriba mencionados.

- 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 de 3,76
- 30 % 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 de la última etapa 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)

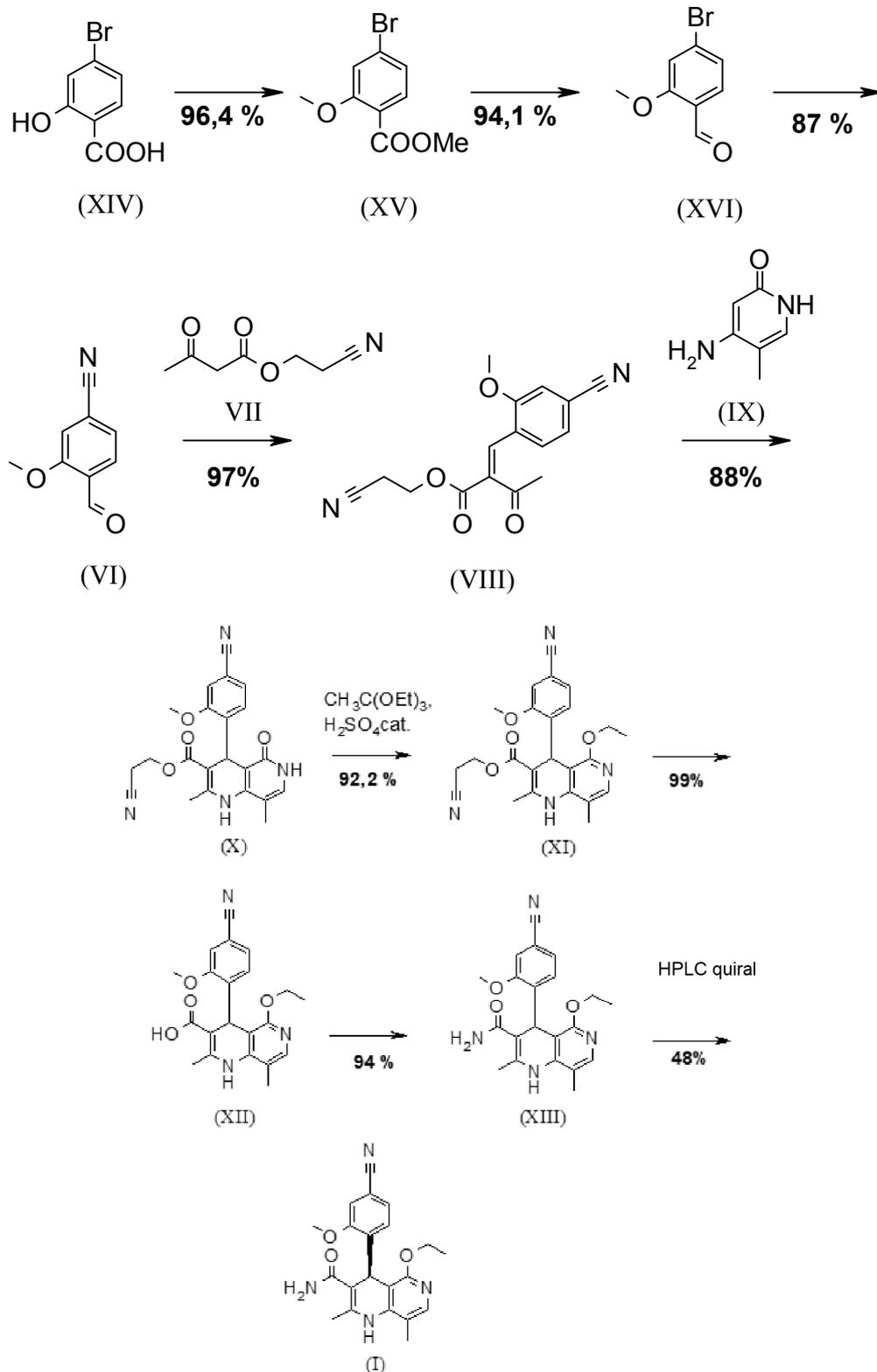
Se utilizan 3 purificaciones cromatográficas, así como una etapa cromatográfica quiral para la separación de los enantiómeros del racemato de la fórmula (XIII). Las etapas se dan en parte en dilución muy alta y bajo el uso de cantidades muy altas de reactivos.

Por lo tanto, en particular, la secuencia de la preparación de la etapa intermedia de aldehído de nitrilo (VI), que ocupa un papel central en esta síntesis, no es aceptable desde el punto de vista económico-nuclear.

Por otra parte, este proceso no puede aplicarse a escala industrial, ya que por un lado se utilizaron reactivos muy costosos, como anhídrido trifluorometanosulfónico [(III) $\Rightarrow$ (IV)] y excedentes de éster terc-butílico del ácido acrílico. Al llevar a escala la reacción de Heck (IV) $\Rightarrow$ (V) en la caldera se forma un residuo similar al plástico, que resulta de la polimerización del éster terc-butílico del ácido acrílico utilizado en exceso. En la ejecución técnica esto no es aceptable ya que existe el riesgo de que se quiebre el agitador y esto daría lugar a una fuerte eliminación de los residuos en los agitadores.

También ha de evitarse la escisión posterior del doble enlace con periodato de sodio y el tetróxido de osmio altamente tóxico, ya que bajo las condiciones de ensayo descritas puede haber un retraso en la reacción y como consecuencia una fuerte reacción exotérmica y ligada a ella una reacción *runaway*.

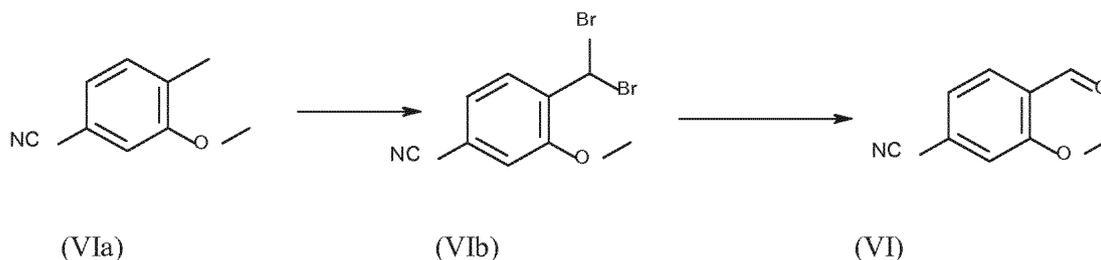
El esquema 2 ilustra un nuevo procedimiento que suministra el compuesto de la fórmula (I) en 9 etapas en 27,7 % de la teoría del rendimiento total sin la purificación cromatográfica de las etapas intermedias.



5 Esquema 2: Nuevo procedimiento para la preparación del compuesto de la fórmula (I).

Ni el metil éster (XV) ni el aldehído (XVI) se aíslan, directamente se hacen reaccionar en forma adicional en solución, resultando de esta manera solamente 7 etapas a aislar. Para la separación enantiomérica se utiliza un procedimiento preparativo quiral HPLC (p.ej. tecnología SMB, Varicol).

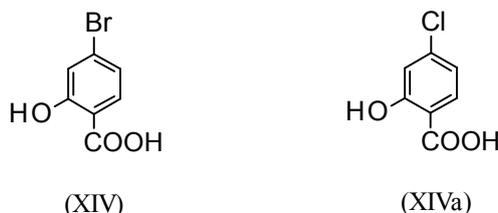
El aldehído (VI) se conoce de la literatura (J. Med. Chem. 2007, 50, 2468-2485) y representa una etapa intermedia importante de la síntesis. En la actualidad también existe la posibilidad de comprar el compuesto.



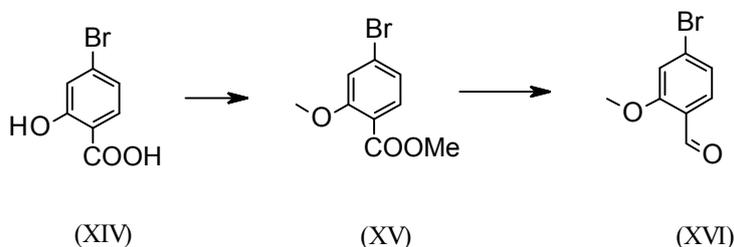
5 Partiendo de 4-ciano-2-metoxitolueno (VIa) se produce con NBS un dibromuro (VIb), el cual se hace reaccionar en etanol con 2,46 eq. nitrato de plata (en agua) para formar aldehído diana (VI). Esta síntesis descrita en la literatura así como el procedimiento descrito en la síntesis de investigación, son completamente inadecuados para ampliar a la escala de 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)

10



están disponibles comercialmente en grandes cantidades. Se ha desarrollado un proceso muy eficiente y económico en el cual las etapas intermedias (XV) y (XVI)



15 no se aíslan sino, disueltas en solución, se hacen reaccionar. Esto solamente es posible porque el rendimiento y la pureza de la reacción correspondiente es muy alta (> 95% teoría). El éster metílico (XV) se conoce de la literatura (Journal of Medicinal Chemistry, 1992, vol. 35, p. 734 – 740) y se lleva a cabo por reacción con el yoduro de metilo altamente volátil, dañino y costoso.

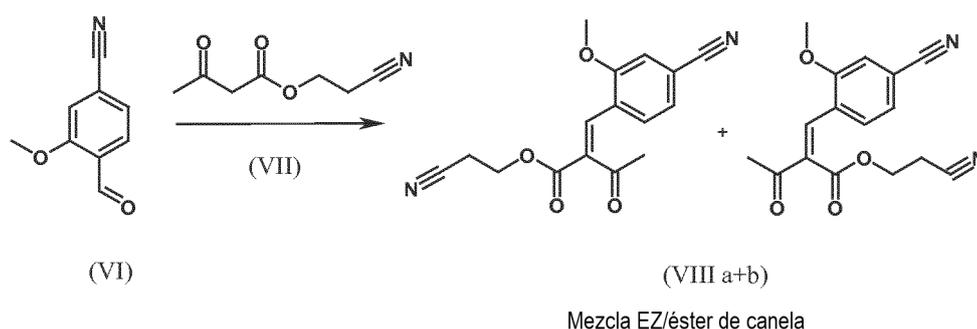
20 Con el nuevo procedimiento se pudo demostrar que se puede usar en forma análoga el sulfato de dimetilo de baja volatilidad y de menor costo. Partiendo del ácido (XIV) junto con un solvente como acetona, 2-butanona, THF, 2-metilo-THF, DMF, DMA o NMP con sulfato de dimetilo con la ayuda de una base 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 éster metílico (XV). Se trata aquí de un procedimiento de esterificación de ácidos y eterificación de fenoles conocido para el experto en la materia (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 de sodio 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 la siguiente etapa). 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 preparación del aldehído (XVI) 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 éster metílico (XV). La transformación de (XV) en aldehído (XVI) 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, No. 6, 823-828 y Tetrahedron 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 la siguiente etapa 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 dentro 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 acuoso, 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 (solución de la siguiente etapa). 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.

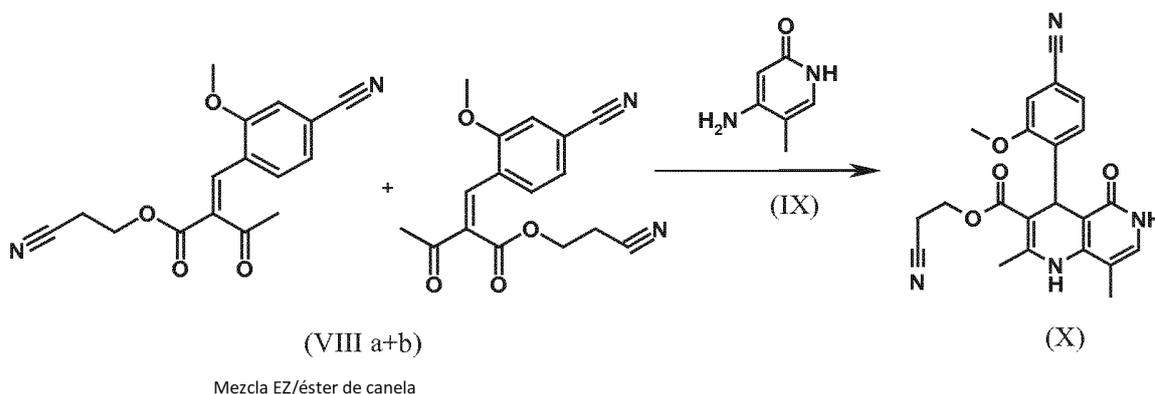
En el transcurso de la síntesis el bromo aldehído (XVI) de manera convencional de acuerdo con los procedimientos conocidos por el experto en la materia (Synth. Commun. 1994, 887-890, Angew. Chemie 2003, 1700-1703, Tetrahedron Lett. 2007, 2555-2557, Tetrahedron Lett. 2004, 1441-1444, JACS 2003, 125, 2890-2891, Journal of Organometallic Chemistry 689 (2004), 4576-4583) se convierte al nitrilo, obteniendo en este sentido 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\*3H<sub>2</sub>O como fuente de cianuro (Tetrahedron Lett. 48 (2007), 1087-1090). Para ello se presenta el bromo aldehído (XVI) en DMF (8-10 veces), 0,22 eq. hexacianoferrato de potasio\*3H<sub>2</sub>O, se agrega 1 eq. de 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. Se aísla y se seca al vacío. En algunos casos el producto se precipitó del DMF directamente por agregado de agua y a continuación 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. Se mostró como ventajoso el uso de los catalizadores de paladio que el experto en la materia conoce, como se ha descrito en Tetrahedron Lett. 48 (2007), 1087-1090. Los rendimientos son algo menores que en el compuesto de bromo, por regla general está en 80-85 % de la teoría.

El éster de canela (VIII a,b) se obtiene partiendo del aldehído de la fórmula (VI) en una reacción de Knoevenagel con el cianoéster (VII) como mezcla E/Z:



En las instrucciones de la investigación se calentó en 16,6 veces diclorometano y 0,2 eq. piperidina/0,2 eq. ácido acético glacial durante 20 horas en el separador de agua. Después del procesamiento acuoso se cristaliza después de la evaporación del disolvente a partir de metanol, se obtiene el compuesto diana en 52% de la teoría.

La reacción se desarrolla preferentemente en diclorometano (10 veces) en ebullición con adición de 5-20 mol% piperidina, preferentemente 10 mol% y 5-20 mol% ácido acético glacial, preferentemente 5 - 10 mol% en el separador de agua. El tiempo de reacción es de 4-12 h, preferentemente sin embargo 5-6 h, y de manera especialmente preferente 6 h. El cianoéster (VII) se añade en 1,0-1,5 eq, preferentemente sin embargo en 1,1 a 1,35 eq., de manera especialmente preferente 1,1 eq. La preparación del cianoéster (VII) se describe en Pharmazie, 2000, vol. 55, p. 747-750 y en Bioorg. Med. Chem. Lett. 16, 798-802 (2006). Una vez 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-éster de canela (VIII a+b) se usa sin aislamiento intermedio directamente en la reacción siguiente con el heterociclo (IX) para formar dihidropididina (X):

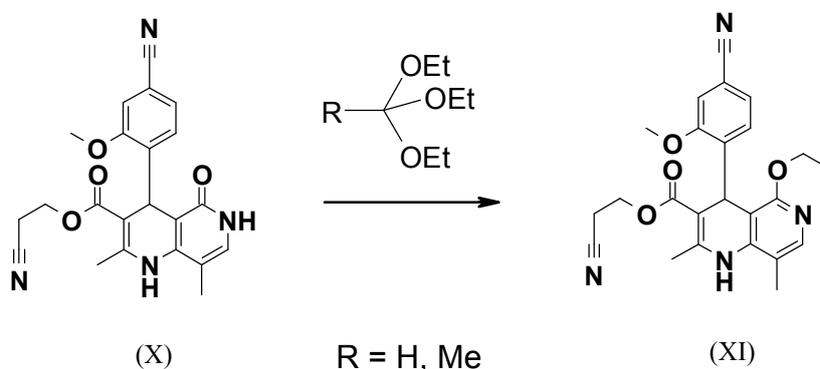


En la síntesis de investigación se calentó a reflujo durante 40 horas en isopropanol para la reacción adicional con el heterociclo (IX).

5 Se descubrió que la reacción se puede realizar preferentemente en un alcohol secundario como isopropanol, isobutanol, 2- alcohol 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 20-25 h en 2-butanol en ebullición a presión normal o en isopropanol en autoclave (100°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 isopropanol, a continuación se seca (al vacío, 60 °C).

10 Si por motivos económico-ambientales se debe prescindir del uso de diclorometano, ha demostrado ser ventajoso preparar el éster de canela (VIII a,b) en isopropanol. Para ello se deposita el aldehído (VI) en isopropanol (3-9 veces, preferentemente 5-7 veces) y se agrega 5-20 mol% de piperidina, preferentemente, 5-10 mol% y 5-20 mol% de ácido acético glacial, preferentemente 5-10 mol%. A 30°C se disuelve 1,0-1,5 eq, preferentemente 1,1-1,35 eq., especialmente preferente 1,1 eq. de cianoéster (VII), dado el caso en un poco de isopropanol, dosificado durante 3 horas y agitado durante 1 hora a 30°C. El éster de canela (VIII a,b) se cristaliza durante la reacción. A continuación, dado el caso después del enfriamiento, preferentemente a 0°C, el producto se filtra, se lava con un poco de isopropanol (enfriado a 0°C) y se emplea en forma húmeda en la reacción siguiente como se ha descrito más arriba. El rendimiento es de > 96% de la teoría. Preferentemente en la reacción subsiguiente se trabaja isopropanol en 10-15 veces (con respecto a aldehído (VI)), preferentemente 11-12 veces a 100°C bajo presión durante 20-24 horas. Después de finalizada la reacción y enfriamiento el producto se aísla por filtración o centrifugación. A continuación se seca a 40 - 90°C a vacío. Dado que el volumen con relación al éster de canela transcurre casi cuantitativamente se puede estandarizar el proceso fácilmente para la fase siguiente sin tener que ajustar la cantidad de heterociclo (IX) en cada caso. Por este motivo se puede usar el producto isopropanol en forma húmeda. Los rendimientos son > 87% de la teoría. El heterociclo (IX) se puede producir según procedimientos conocidos de la bibliografía, por ejemplo tal como se describe en Synthesis 1984, 765-766.

25 Partiendo de dihidropiridina (X) se obtiene éter etílico (XI) por transformación con catálisis ácida con un ortoéster, donde R significa -H y -metilo:

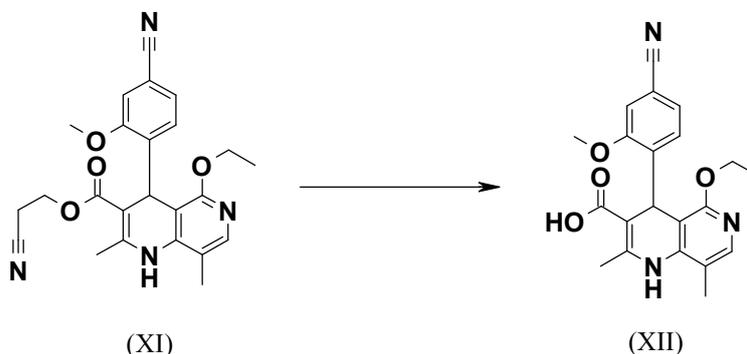


30 En la síntesis de la investigación se transformó DMF 25 veces con 20,2 equ. de ortoformiato de trietilo, cantidad catalítica de ácido sulfúrico concentrado a 135°C. Se concentró en seco y el residuo se purificó por cromatografía, rendimiento 86% de la teoría. Este procedimiento no es adecuado para una aplicación industrial debido a la alta dilución y el uso de ortoformiato de trietilo altamente inflamable a baja temperatura y que se usa en cantidades muy altas, y a la subsiguiente cromatografía.

Se descubrió 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

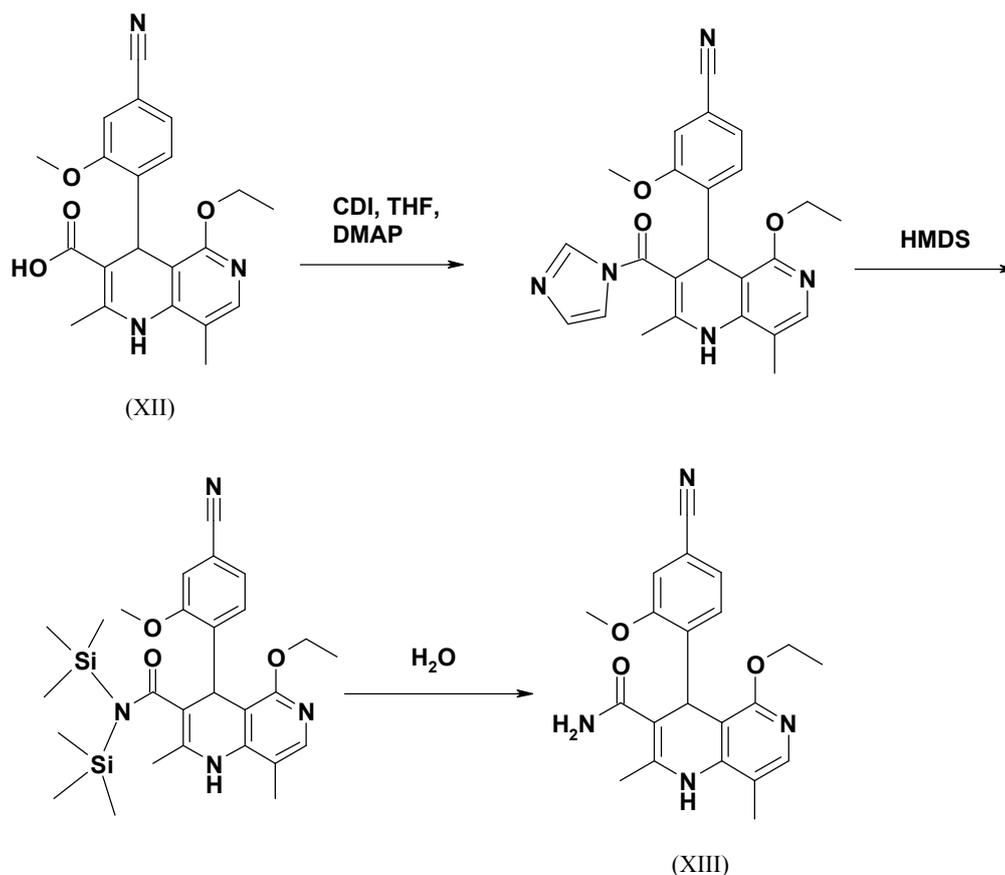
(dimetilformamida) con la adición de 4-10 % partes en peso de ácido sulfúrico concentrado, preferentemente 6-8 % partes en peso. La reacción transcurre sorprendentemente ya con 2,5-5 eq. ortoéster. Se descubrió que es mucho más ventajoso incorporar el acetato de ortoetilo trietilo correspondiente en 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 (dimetilacetamida) y NMP (1-metil-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 de agua. Este procedimiento garantiza que siempre se obtenga la misma modificación de los cristales que muestra el mejor comportamiento aislante. El producto se clarifica con agua y se seca. El rendimiento es > 92 % de la teoría.

A partir del éter etílico (XI) se obtiene el ácido (XII) por saponificación alcalina y posterior elaboración ácida:



En la síntesis de la investigación la saponificación se realizó bajo una alta dilución (33,9 veces) en una mezcla de DME/agua 3:1. En primer lugar se buscaba aumentar la producción y sustituir el DME (dimetoxietano) utilizado, que tiene un punto de inflamación muy bajo y por lo tanto el uso a gran escala es especialmente crítico. Se descubrió sorprendentemente que se puede llevar a cabo la reacción muy fácilmente con mezclas de THF/agua en forma mucho más concentrada. Para ello se trabaja preferentemente con una mezcla de THF/agua 2:1 (9-veces), a 0-5 °C se agrega sosa cáustica y a continuación se agita durante 1-2 horas a 0-5 °C. También se puede emplear hidróxido de potasio, sin embargo preferentemente se emplea NaOH. Para la elaboración se extrae con MTBE (metilo-terc-butiléter) y acetato de etilo y para el aislamiento se ajusta a un pH 6,5 – 7,0 con un ácido mineral tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico, preferentemente con ácido clorhídrico. A continuación se mezcla con una solución de sal de amonio saturada del ácido correspondiente, pero preferiblemente con una solución de cloruro amónico, después de lo cual el producto se cristaliza cuantitativamente. Después de aislar se aclara con agua y con acetato de etilo o acetonitrilo o acetona, pero preferiblemente acetonitrilo y se seca a vacío a 40-50 °C. El rendimiento es casi cuantitativo (99%). Una elaboración alternativa preferente: alternativamente, para la elaboración, se mezcla con tolueno, se agrega acetato de sodio y se agita a 20°C, a continuación se separan las fases y la fase acuosa a 0°C se ajusta con ácido clorhídrico acuoso al 10% a un pH 6,5 – 7,0 (con un pH 9,5 - 10 se puede inocular dado el caso). La mezcla se agita brevemente y se filtra el producto, se aclara con poca agua y tolueno y se seca a 40-50°C al vacío. También en este caso los rendimientos obtenidos son cuantitativos.

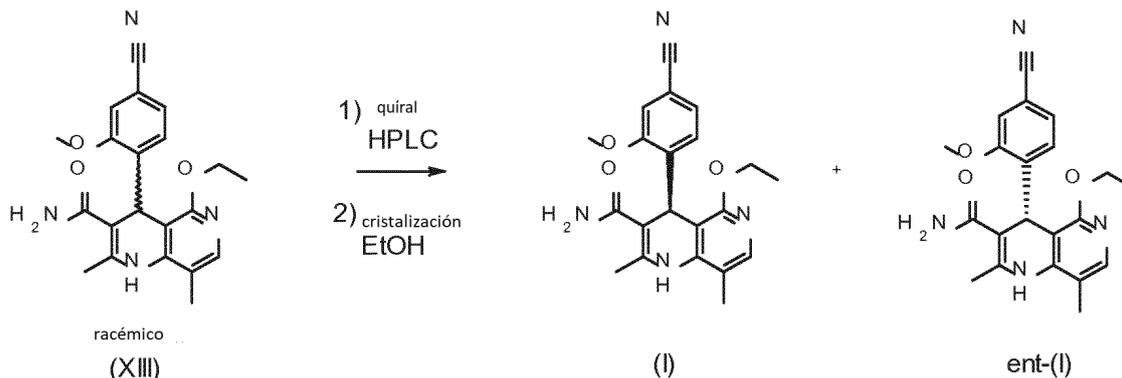
La reacción posterior del ácido a la amida (XIII) se realizó de la siguiente manera en la investigación: Se diluyó el ácido (XII) en DMF aprox. 10 veces, se agregó 1,25 eq. 1,1'-carbodiimidazol y 0,1 eq. DMAP (4-(dimetiloamino)piridina) y se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. Después se añadió 20 eq. amoníaco en forma de una solución acuosa al 25% y se pasó esta mezcla a un baño de aceite previamente templado a 110°C. En este procedimiento surgen instantáneamente grandes cantidades de gas amoníaco que se fugan del sistema y además originan una fuerte suba de presión. Se añadió a aprox. 90 veces de agua y mediante adición de acetato de sodio se ajustó a un pH 7. El producto resultante se filtró y secó (rendimiento: 59 % de la teoría). De la solución alcalina madre se aisló otra cantidad parcial mediante una extracción costosa (alrededor de 100 veces acetato de etilo), que se extrajo del éter dietílico altamente inflamable y que contenía aprox. 14% de DMF. Queda claro que este procedimiento de ninguna manera se puede realizar a nivel empresarial, por lo cual hay una gran demanda de un procedimiento alternativo. El esfuerzo por aislar esta cantidad parcial no tiene relación alguna con la cantidad aislada.



Se descubrió sorprendentemente que en la reacción del ácido (XII) a THF, la amida (XIII) puede ser cristalizada directamente de la solución y mantener un alto rendimiento y pureza. Para ello se hace reaccionar ácido carboxílico (XII) con 1,1 a 1,6 eq., preferentemente 1,3 – 1,4 eq. 1,1'-carbodiimidazol bajo catálisis DMAP (5 – 15 mol %, preferentemente 10 mol %) en THF a imidazolida, lo cual ocurre a temperaturas de entre 20 y 50 °C, se ha acreditado como preferente empezar inicialmente por 20 °C, continuar agitando a esta temperatura durante 1 a 2 horas y después a 50°C seguir agitando 2 a 3 horas. Finalizada la activación se añade 3 - 8 eq, preferentemente 4,5 eq. hexametildisilazano y se cocina durante 16-24 horas, sin embargo preferentemente 16 horas bajo reflujo. El compuesto disililamida resultante en este caso, también puede ser aislado dado el caso, pero se mostró como más ventajoso continuar con la reacción en una sola etapa. Finalizada la reacción se enfría a 0–3°C y se dosifica una mezcla de agua o una mezcla de agua y THF, ha mostrado ser ventajoso utilizar una cantidad de agua de 0,5 a 0,7 veces (en relación con el reactivo), especialmente ventajoso una cantidad de 0,52 veces de agua. El de agua se puede añadir directamente o en una mezcla con un volumen aprox. simple o doble de THF. Finalizado el enfriamiento se calienta bajo reflujo en total 1-3 horas, preferentemente 1 hora. Se enfría a 0°C y se agita 1-5 horas, preferentemente 3 horas a esta temperatura, luego se aísla el producto mediante filtrado o centrifugado. Se lava con THF y agua y se seca al vacío a una temperatura mayor (30 a 100°C, preferentemente 60°C a 90°C). Los rendimientos son muy altos y son generalmente > 93% de la teoría. La pureza es generalmente > 99% (HPLC, procedimiento 100%). El compuesto (XIII) también puede obtenerse directamente por reacción con gas de amoníaco en autoclave (aprox. 25 a 30 bar). Para ello se realiza la preactivación descrita anteriormente y se calienta luego bajo gas de amoníaco bajo presión. Finalizada la reacción se enfría y se filtra el producto. El rendimiento y la pureza obtenidos de esta manera son comparables.

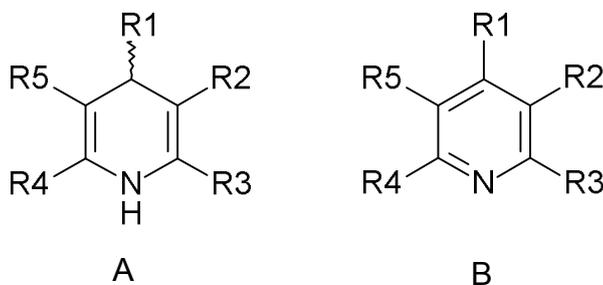
Con el fin de llegar al compuesto de la fórmula (I) se debe separar la mezcla racémica de las amidas de la fórmula (XIII) en las antípodas. En la síntesis de investigación publicada se empleó para ello una fase quiral especialmente sintetizada (producción propia) que contenía como selector quiral N-(d ciclopropilmetilo)-N<sup>2</sup>-metacrilóilo-D-leucinamida. Este selector fue elaborado en una fase de varias fases y a continuación 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 eficaz que permita realizar la separación de antípodas en el rango de varias toneladas. Para sorpresa se descubrió que la separación también se puede realizar en una fase fácilmente disponible comercialmente. Se trata de una fase Chiralpak 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 al azeótropo) después del trabajo por destilación. De esta manera se logra un proceso 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 en la materia como SMB o Varicol (Computers and Chemical Engineering 27 (2003) 1883-1901). Con un instalación SMB por ejemplo se pudo separar aprox. 500 kg de la amida racémica de la fórmula (XIII), lográndose un rendimiento de 48%. El producto se presenta como solución al 3 - 8 %, preferentemente 5-7 % en una mezcla de metanol/acetonitrilo 60:40 y se puede utilizar directamente en el „Final Processing“. También son posibles otras relaciones 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 relaciones de mezcla de 10:90 a 90:10. La relación respectiva de los disolventes dependen en parte de las características técnicas de la instalación SMB y eventualmente deben adaptarse (p.ej. diferentes flujos, reciclaje del disolvente en el evaporador de película fina).



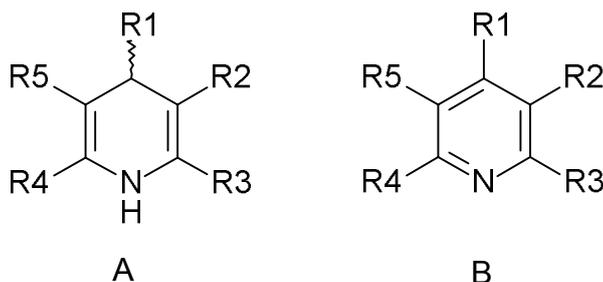
Además del compuesto diana de la fórmula (I) también se obtiene el compuesto enantiomérico de la fórmula ent-(I) con prácticamente el mismo rendimiento. Desde el punto de vista económico había una necesidad de no destruir este enantiómero de la fórmula ent-(I), sino de inventar un procedimiento que permitiera convertir el compuesto de la fórmula ent-(I) en una mezcla racémica de la fórmula (XIII), para someterla nuevamente a una separación enantiomérica mediante SMB.

Este objetivo se pudo resolver utilizando el procedimiento electroquímico indirecto de acuerdo con la invención para la oxidación de derivados de 1,4-dihidropiridina de la fórmula (A) a los análogos de piridina de la fórmula (B)



20 y subsiguiente reducción.

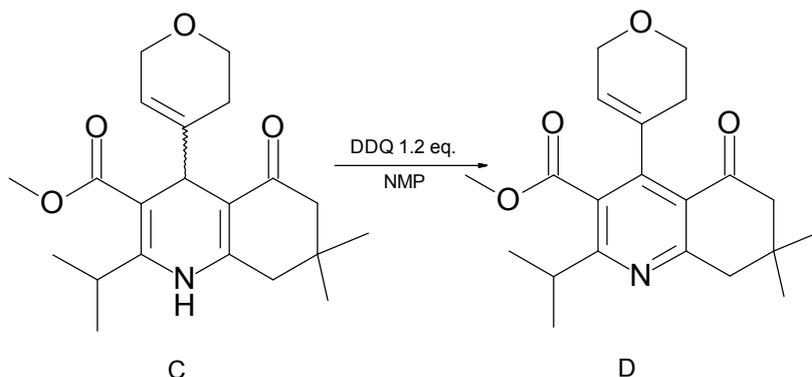
Para la síntesis de principios activos farmacéuticos la oxidación de derivados de 1,4-dihidropiridina, tal como se ha descrito en la fórmula (A), se lleva a cabo en análogos de piridina (B)



25 en donde R1-R5 son independientemente hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, carboxilo, éster carboxílico, hidroxilo, hidroxiéter, ciano, nitro, amida sustituida y no sustituida, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo, formilo, fenilo sustituido y no sustituido, bencilo sustituido y no sustituido, naftilo sustituido y no sustituido, un heterociclo de 5 o 6 miembros

sustituido y no sustituido con al menos un heteroátomo seleccionado del grupo N, S, O, un heterociclo de 5 o 6 miembros benzocondensado, mediante el uso de oxidantes químicos.

- 5 Han et al. [Org. Lett. 2014, 16, 4142–4145] describen una etapa de oxidación de un derivado de 1,4-dihidropiridina (C) [4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7,7-dimetil-5-oxo-2-(propan-2-il)-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina-3-éster metílico del ácido carboxílico] usando 1,2 equivalentes DDQ [2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona]. A este respecto se obtiene un rendimiento aislado del derivado de piridina (D) [4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-7,7-dimetil-5-oxo-2-(propan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-3-éster metílico del ácido carboxílico] de 93,5 % en peso.

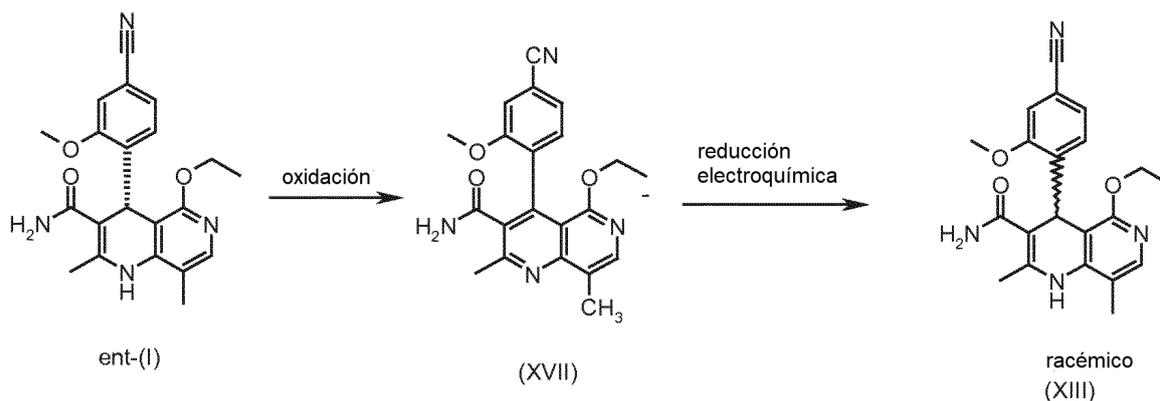


- 10 Una desventaja de este procedimiento es la gran cantidad de oxidante (DDQ), que se requiere para la abstracción de dos protones y dos electrones del sustrato. En el mejor de los casos se necesitan cantidades estequiométricas de agentes oxidantes químicos para completar la reacción. En la mayoría de los casos se utiliza un exceso de reactivos químicos para asegurar la conversión completa y el rendimiento máximo. Así pues, se origina una gran cantidad de residuos y además aumentan los costos de producción por el uso de grandes cantidades de agentes oxidantes.

- 15 En analogía con el trabajo de Han et al. se puede suponer que este procedimiento es válido para todos los derivados de 1,4-dihidropiridina (DHP) de la fórmula A y las piridinas (PYR) correspondientes de la fórmula (B).

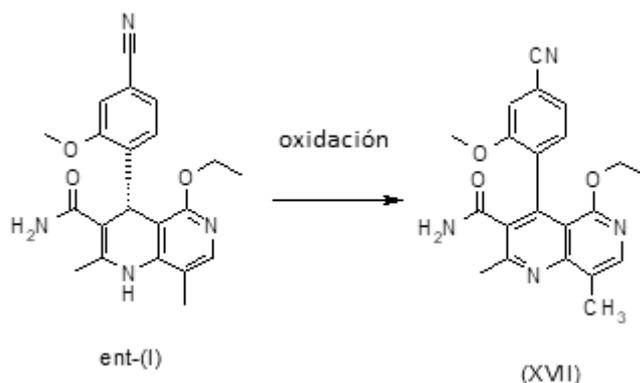
Una aplicación de acuerdo con la invención del procedimiento de oxidación descrito más arriba es un procedimiento nuevo para la preparación de (4S)-4-(4-ciano-2-metoxifenilo)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-3-carboxamida (I) mediante un proceso de reciclaje del enantiómero de la fórmula ent-(I), que se obtiene en el proceso de producción del compuesto (I).

- 20 Esto se consigue oxidando el enantiómero faltante de la fórmula ent-(I) primero para formar la piridina de la fórmula (XVII) (aromatizar) y a continuación reduciendo electroquímicamente:



La siguiente descripción explica el nuevo procedimiento de la invención:

En la primera etapa se lleva a cabo una oxidación (aromatización) del compuesto de la fórmula ent-(I);

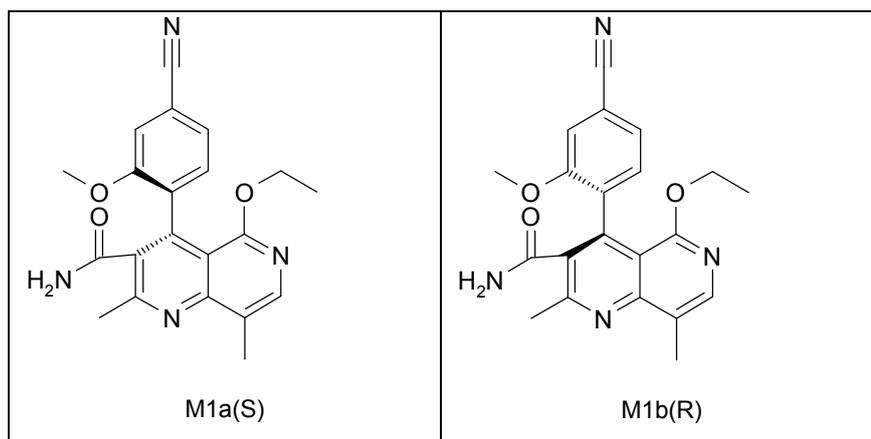


5 Como agentes oxidantes se pueden utilizar todos los agentes oxidantes para la aromatización de piperidinas y dihidropiperidinas conocidos por el experto en la materia; éstos se describen a modo de ejemplo en el libro: Pyridines: From Lab to Production; editado por Eric F.V. Scriven, editorial Elsevier 2013, capítulo 8, página 116-144. Los ejemplos incluyen DDQ en diclorometano, cloranilo en diclorometano, dióxido de manganeso en diclorometano, permanganato de potasio en acetona, acetato de manganeso(III) en ácido acético glacial, acetato de ceramionio en acetonitrilo, clorocromato de piridinio en diclorometano, ácido nítrico concentrado en diclorometano, yodo en metanol. Particularmente preferido es DDQ o ácido nítrico concentrado en diclorometano. Los rendimientos son en general muy altos, generalmente > 86% de la teoría.

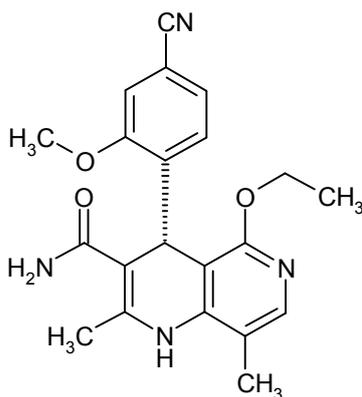
15 A partir de trabajos anteriores (A. Straub, Tetrahedron Asymmetry 12 (2001) 341–345) hay evidencias, de que las dihidropiridinas oxidadas, es decir, los piridil-arilos muestran una rotación restringida. La barrera de rotación es tan alta, que se puede separar las antípodas a temperatura ambiente (quiralidad axial → atropisomería). Por lo tanto, a partir de los racematos se desarrollaron procedimientos de cromatografía quiral preparativa, para separarlas en las antípodas. Esto sucedió sorprendentemente también en el presente caso.

Separación del compuesto racémico de la fórmula (XVII)	Fase estacionaria quiral	Eluyente
	Chiralpak AS-H (250 x 4 mm)	i- hexano : etanol = 50 : 50

Los dos atropisómeros resultantes son también los metabolitos principales (compuestos de las fórmulas M1a(S) y M1b(R)), que se observan in vivo tras la aplicación del compuesto de la fórmula (I). Su configuración absoluta pudo ser determinada por cristalografía de rayos X (véase sección ejemplos)



20 Es sorprendente el hecho de que el compuesto del título ópticamente activo se metaboliza con la configuración S en roedores y mamíferos, así como en humanos (perro, rata, ratón, humano) principalmente a M1a(S). Si se provee el enantiómero R de la fórmula ent-(I),



ent-I

se forma principalmente el metabolito de la fórmula M1b(R).

5 Si se lleva a cabo, por ejemplo, una oxidación con agentes oxidantes químicos surge en gran medida el metabolito de la otra serie, del compuesto del título de la fórmula (I) (configuración S) surge en gran medida el compuesto de la fórmula M1b(R), del compuesto de la fórmula ent-(I) (configuración R) surge en gran medida el compuesto de la fórmula M1a(S).

Si se hace reaccionar el compuesto ópticamente activo de la fórmula ent-(I) con diferentes agentes oxidantes familiares para el experto, se obtienen los siguientes resultados:

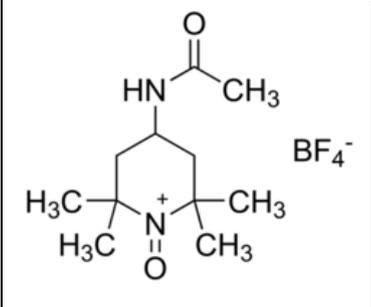
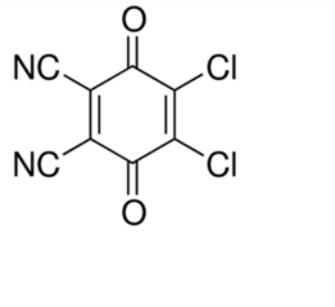
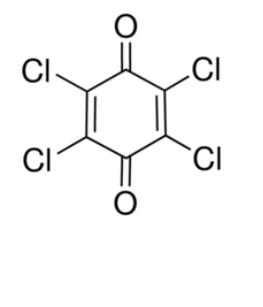
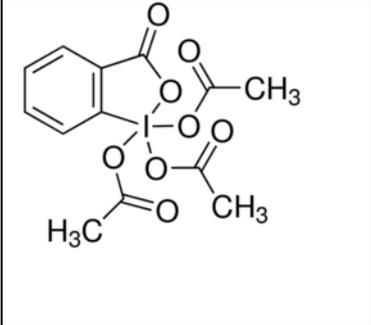
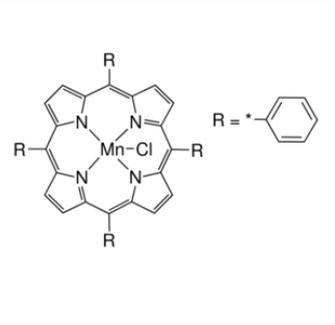
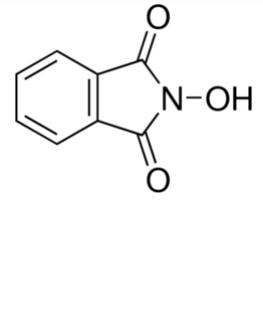
10 Si no se indica ningún disolvente, se utilizó por defecto diclorometano como disolvente. La relación se midió por medio de un procedimiento HPLC quiral, M1a(S)/M1b(R) se normalizó en 100%. El rendimiento se midió como producto mediante HPLC (procedimiento aquiral)

Agente oxidante	M1b(R) Metabolito	M1a(S) Metabolito	Rendimiento/% (M1a(S)+M1b(R)) HPLC	Tiempo de reacción (h)
TEMPO* BF <sub>4</sub>	7,3%	92,7%	77	1
DDQ, rt	10,1%	89,9%	96	0,5
DDQ, 0 °C	10,3%	89,7%	97	4
DDQ, -20 °C	10,7%	89,3%	97	4
cloranilo	14,3%	85,7%	98	68
NHPT, Co(II) cat. (MeCN)	37,5%	62,5%	90	18
MnO <sub>2</sub> , 10x	19,0%	81,0%	92	23
KMnO <sub>4</sub> (acetona)	8,2%	91,2%	89	19
KMnO <sub>4</sub> (AcOH)	23,6%	76,4%	75	18
RuCl <sub>3</sub> (AcOH)	11,8%	88,2%	42	72
Mn(III)OAc (AcOH)	17,8%	82,2%	98	17
CAN	42,5%	57,5%	90	18
CAN (MeCN)	13,5%	86,5%	96	64
Bi(NO <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	47,2%	52,8%	84	18
PCC	20,0%	80,0%	97	40
I <sub>2</sub> (MeOH)	20,7%	79,3%	77	18

(continuación)

Agente oxidante	M1b(R) Metabolito	M1a(S) Metabolito	Rendimiento/% (M1a(S)+M1b(R)) HPLC	Tiempo reacción (h) de
HNO <sub>3</sub> (conc)	25,5%	74,5%	97	95
A/NaIO <sub>4</sub> , rt	40,0%	60,0%	48	48
A/NBu <sub>4</sub> IO <sub>4</sub> , rt	42,6%	57,4%	80	24
A/NBu <sub>4</sub> IO <sub>4</sub> , 0 °C	49,2%	50,8%	80	18
A/NBu <sub>4</sub> IO <sub>4</sub> , -10	52,2%	47,8%	82	55

Los reactivos utilizados se muestran en la siguiente tabla:

		
TEMPO* BF4	DDQ	cloranilo
		
DMP	A	NHPT

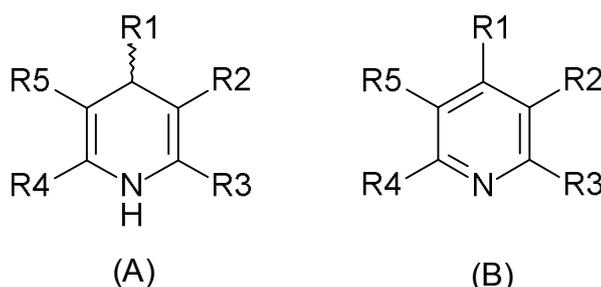
- 5 Se pudo demostrar que las antípodos individuales también se pueden racemizar térmicamente para lo cual se calienta en un disolvente con un punto alto de ebullición >70°C, pero también se puede trabajar en un disolvente con un punto de ebullición bajo, para lo cual entonces hay que trabajar a presión. Como disolventes se consideran todos los disolventes comunes, tales como etanol, metanol, propanol, isopropanol, THF, dioxano, cloruro de metileno (a presión), DMF, DMA, NMP, acetato de etilo, 2-Me-THF. Preferentemente se trabaja en 1-butanol y etanol.
- 10 A modo de ejemplo se menciona la racemización térmica en 1-butanol (disuelta alrededor de 20 veces). Para ello se determinó el exceso enantiomérico e.e.% del compuesto de la fórmula M1a(S) en butanol a 3 temperaturas diferentes (véase la figura 1). Es evidente que a 105°C se observa la racemización completa dentro de 1 h. La velocidad de racemización se puede acelerar por la adición de ácido (cantidades catalíticas de ácido metanosulfónico en 1-butanol) (véase la figura 2). Mediante la adición de una cantidad catalítica de ácido, la racemización térmica se puede llevar a cabo a temperaturas más bajas. Como ácidos se considera ácido metanosulfónico, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido p-toluenosulfónico, así como la mayoría de los ácidos sulfónicos aromáticos. Preferiblemente, sin embargo, se usan los ácidos sulfónicos, de manera particularmente preferible, ácido metanosulfónico.

20 Una gran desventaja de los procedimientos de oxidación antes mencionados es que se tienen que usar cantidades estequiométricas o supraestequiométricas de agentes oxidantes y generando de esa manera una gran cantidad de residuos. Era por tanto el deseo mantener la cantidad de residuos de agentes oxidantes lo más reducido posible.

Esto se logra con la presente invención. El uso de cantidades catalíticas de DDQ reduce la cantidad de residuos de manera significativa a un mínimo, lo cual representa una ventaja considerable del nuevo procedimiento de la invención.

- 5 La mejor alternativa a la oxidación química sería la oxidación electroquímica sustituyendo los oxidantes químicos por electrones. Mediante el uso de la electroquímica es posible ajustar con precisión el potencial de oxidación y renunciar al uso de reactivos químicos. Arguello et al. [Electrochimica Acta 49 (2004) pág. 4849-4856] y Lopez-Alarcon et al. [Electrochimica Acta 48 (2003) pág. 2505-2516] describen la oxidación voltamétrica de Hantzsch-1,4-dihidropiridinas en medios próticos y apróticos. Sin embargo, reportaban altos potenciales de oxidación que variaban entre +915 mV y +1093 mV frente a Ag/AgCl-electrodos de referencia en medio aprótico. Como se sabe, en este alto potencial de oxidación se producen oxidaciones de grupos funcionales, por ejemplo, grupos amino o grupos fenólicos [a) Handbook of electrochemistry, Elsevier, editor C.G. Zoski, 2007; b) Fundamentals and Applications of organic Electrochemistry; Fuchigami et al., 2015 John Wiley & Sons, Ltd; c) David et al., Tetrahedron 51 (1995) 3181-3196]. Por lo tanto, la oxidación electroquímica directa de derivados de dihidropiridina solamente es aplicable en forma limitada.
- 10
- 15 Como una alternativa a la oxidación electroquímica directa, Francke y Little describen la aplicación de reacciones electroquímicas indirectas usando diferentes tipos de mediadores en general [Chem. Soc. Rev. 43(8) 2014, pág. 2492-2521]. No se citan ejemplos en los cuales se pudo oxidar con éxito dihidropiridinas para formar sus análogos de piridina. Se menciona el uso de DDQ en la electrosíntesis indirecta, pero de acuerdo con el comentario de los autores no ha sido investigado completamente. Los ejemplos se limitan a la oxidación bencílica, es decir
- 20 funcionalización de la cadena lateral en ácido acético acuoso. La reacción no fue exitosa al usar disolventes apróticos secos.

Un objetivo de la invención consistía en desarrollar un procedimiento para la oxidación de dihidropiridinas (A) para dar el análogo de piridina (B),



25 donde

R1-R5 son independientemente hidrógeno, flúor, cloro bromo, yodo, carboxilo, éster carboxílico, hidroxilo, hidroxiéteres, ciano, nitro, amida sustituida y no sustituida, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo, formilo, fenilo sustituido y no sustituido, bencilo sustituido y no sustituido, naftilo sustituido y no sustituido, un heterociclo de 5 o 6 miembros sustituido y no sustituido con al menos un heteroátomo seleccionado del grupo N, S, O, un heterociclo de

30 5 o 6 miembros benzocondensado, caracterizado porque

- i) se usan reactivos de oxidación subestequiométricos y el procedimiento
- ii) es tolerable para las cadenas laterales y un número de sustituyentes en condiciones moderadas.

35 Para conseguir este objetivo se descubrió sorprendentemente que los derivados de dihidropiridina se pueden oxidar exitosamente mediante la oxidación electroquímica indirecta con cantidades subestequiométricas de mediadores en altos rendimientos en su análogo de piridina.

Las condiciones de reacción para el procedimiento según la invención son la temperatura de 1-100°C, preferentemente 10-50°C, de manera particularmente preferente 20-30°C a presión normal y potenciales de oxidación de -0,1 V a +0,6 V frente a Ag/Ag<sup>+</sup>-electrodos de referencia (10 mol/l), preferentemente 0.0 V a +0.5 V y de manera particularmente preferente 0,1 V a 0,4 V frente a Ag/Ag<sup>+</sup>-electrodos de referencia (10mmol/l) (medido en disolventes orgánicos apróticos).

40

En condiciones muy moderadas, es decir temperatura ambiente (25°C) y presión normal y potenciales de oxidación reducidos (+0,4 V frente a Ag/Ag<sup>+</sup> 10 mol/l) en comparación con la oxidación electroquímica directa (>+1 V frente a Ag/Ag<sup>+</sup> 10 mol/l), se obtuvieron rendimientos altos de derivados de piridina. No había señales de oxidación de la cadena lateral y la reacción también se pudo llevar adelante en disolventes apróticos. Según nuestro conocimiento, nunca se ha reportado previamente en la literatura. El ejemplo más cercano de la literatura es una oxidación bencílica. Esta fue un éxito en ácido acético acuoso, sin embargo fracasaba en cuanto se utilizaban disolventes apróticos secos (tal como el usado por nosotros). [Chem. Soc. Rev. 43(8) 2014, pág. 2492-2521].

45

La cantidad de mediador, por ejemplo DDQ, se pudo reducir a menos de 10 Mol-% (idealmente aprox. 2% manteniendo un rendimiento del producto de >95%), y un potencial de oxidación de solamente 0,3-0,4 V frente a Ag/Ag+-electrodos de referencia alcanzó para una gran reacción, un alto rendimiento así como una buena eficiencia energética.

- 5 Medidores adecuados a los que la invención no debe limitarse, son: triarilaminas (tipo Ar<sub>3</sub>N), TEMPO y otros radicales N-oxilo, sales de haluro (tipo HX con X = Cl, Br, I), sales de metales (Cr(VI)/Cr(III), Fe(III)/Fe(II), V(IV)/V(III), Ce(IV)/Ce(III), Co(III)/Co(II), Ru(VIII)/Ru(IV), Os(VIII)/Os(VI), Mn(III)/Mn(II)), yodobenceno y derivados de yodobenceno, nitratos, sales y triarilimidazol, citados en Chem. Soc. Rev. 43(8) 2014, pág. 2492-2521.

10 Para la síntesis electro-orgánica se usan los aparatos de electrólisis conocidos por el experto, los llamados „sistemas de tres electrodos“ [Handbook of Electrochemistry; editado por C.G. Zoski; 2007 Elsevier B. V. & Fundamentals and Applications of Organic Electrochemistry: Synthesis, Materials, Devices, primera edición, T. Fuchigami, M. Atobe y S. Inagi; 2015 John Wiley & Sons, Ltd]. En este caso se utilizan tres electrodos, el electrodo de trabajo, el contraelectrodo y el electrodo de referencia. Existen varios electrodos de referencia, utilizándose preferentemente para electrolitos no acuosos, es decir disolventes orgánicos, los electrodos de referencia 15 plata/catión-plata (Ag/Ag<sup>+</sup>) debido a su estabilidad y alta reproducibilidad de las mediciones. De este modo se sumerge un alambre de plata en una solución de 10 mM o 0,1 M AgNO<sub>3</sub>. Como disolventes se pueden utilizar acetonitrilo, dimetilformamida o sulfóxido de dimetilo. Por defecto se utiliza como sal conductora perclorato de tetrabutilamonio (Bu<sub>4</sub>NClO<sub>4</sub>). En forma alternativa también se pueden utilizar otras sales conductoras: Et<sub>4</sub>NBF<sub>4</sub>, Bu<sub>4</sub>NBF<sub>4</sub>, Bu<sub>4</sub>NPF<sub>6</sub>, Bu<sub>4</sub>NX (con X = I, Br) o percloratos (NaClO<sub>4</sub>, LiClO<sub>4</sub>, Et<sub>4</sub>NClO<sub>4</sub>).

20 Una separación espacial entre electrodos de trabajo y contraelectrodos o entre las dos denominadas semiceldas en la mayoría de los casos es ventajosa para evitar que tanto los reactivos como el producto diana a ser producido alcancen el contraelectrodo y desencadenen allí reacciones secundarias no deseadas, lo cual resultaría en pérdidas de rendimiento.

25 Para la separación espacial de los electrodos de trabajo y contraelectrodos se usaron separadores que por su porosidad limitada o también por su estructura química o funcionalidad, evitan cualquier intercambio entre las dos semiceldas. Son separadores conocidos fritas de vidrio sinterizado, filtros de membrana de PTFE, membranas de intercambio de cationes, filtros de membrana de fluoruro de polivinilideno o de polipropileno así como materiales aquí no enumerados que son resistentes a los disolventes orgánicos y cuyos tamaños de poro son lo 30 suficientemente pequeños para restringir o incluso evitar totalmente la transferencia de reactivos y producto a la otra semicelda.

Para la oxidación electroquímica de la dihidropiridina (A) se conecta el electrodo de trabajo como ánodo y el contraelectrodo como cátodo. En cátodo se espera y observa desarrollo de hidrógeno.

35 Materiales de electrodos conocidos son platino, paladio, oro, grafito, carbón vítreo, diamante dopado con boro, cinc, cobre, níquel, estaño, samario, acero, mercurio, plomo o aleaciones que constan de cobre, estaño y plomo, los llamados de plomo-bronce. Además, el experto conoce otros electrodos de metal o de óxido de metales que se utilizan en dopado o en aleaciones: Ru/RuO<sub>2</sub>, Ti/TiO<sub>2</sub>, RuO<sub>2</sub>/TiO<sub>2</sub>, Ir/IrO<sub>2</sub>, Pt/Ti, platino/iridio.

40 En particular, el experto conoce la formación catódica de gas hidrógeno como reacción competitiva. Por este motivo se prefieren los cátodos a los materiales que muestran una alta sobretensión con respecto a la formación de hidrógeno. Así la sobretensión para la formación de H<sub>2</sub> aumenta en el siguiente orden: Pd<Au<Pt<Ni<Cu<Sn<Pb<Zn<Hg.

Disolventes típicos y descritos también para las síntesis electro-orgánicas son acetonitrilo, etanol, tetrahidrofurano (THF), acetona, N,N-dimetilformamida (DMF), metanol, diclorometano, sulfóxido de dimetilo (DMSO), hexametilfosforamida ([CH<sub>3</sub>]<sub>2</sub>N]<sub>3</sub>PO; CAS:680-31-9). Disolventes comúnmente conocidos por el experto son además NMP, N,N-dimetilacetamida, propanol, isopropanol, cloruro de metileno, acetato de etilo.

45 Sales conductoras que se añaden a los disolventes orgánicos para aumentar la conductividad son: Et<sub>4</sub>NBF<sub>4</sub>, Bu<sub>4</sub>NBF<sub>4</sub>, Bu<sub>4</sub>NPF<sub>6</sub>, Bu<sub>4</sub>NX (con X = I, Br) o percloratos (NaClO<sub>4</sub>, LiClO<sub>4</sub>, Et<sub>4</sub>NClO<sub>4</sub>, Bu<sub>4</sub>NClO<sub>4</sub>).

50 Los “sistemas de tres electrodos” descritos en detalle, ampliamente conocidos, se utilizan por regla general en los vasos de precipitados, en celdas H o en otros recipientes conocidos por el experto. Con el uso de agitadores magnéticos, las mezclas de reacción se pueden agitar continuamente. Se trata mayormente de experimentos Batch en los que se presenta el disolvente/mezcla de sales conductoras en ambas semiceldas. El reactivo se llena solo en la semicelda en el que también se va a hacer reaccionar electroquímicamente.

55 A través de la circulación continua de la mezcla de reacción por medio de bombas de circulación, tales celdas también pueden ser operadas en flujo. Además se describen en la literatura geometrías muy específicas para las celdas de flujo [Handbook of Electrochemistry; editor C.G. Zoski; 2007 Elsevier B. V. & Fundamentals and Applications of Organic Electrochemistry: Synthesis, Materials, Devices, primera edición, T. Fuchigami, M. Atobe y S. Inagi; 2015 John Wiley & Sons, Ltd]. Véase figura 3. Se prefieren especialmente celdas de flujo en diseño de prensa de filtro con vistas a un escalado de la síntesis. Partiendo de superficies muy pequeñas (10cm<sup>2</sup>) se puede llevar a

escala por un lado mediante ampliación de la superficie de sección transversal hasta 0,4 m<sup>2</sup> por módulo (disponible comercialmente en la empresa Electrocell, modelo MFC hasta 0,001 m<sup>2</sup>, modelo MPC desde 0,01 hasta 0,2 m<sup>2</sup>, modelo ESC desde 0,04 hasta 1,04 m<sup>2</sup>, modelo EPC desde 0,4 hasta 16,0 m<sup>2</sup>) y por otro lado mediante un *numbering-up*, es decir, acoplando varios módulos idénticos en una pila o. El riesgo de tal proceso de escalado es apreciable, ya que las otras dimensiones geométricas, tales como, por ejemplo, la distancia de los electrodos, el material de los electrodos (para ánodo y cátodo) así como los parámetros de funcionamiento (en particular, la densidad de corriente) ya no necesitan modificarse.

Por medio de la velocidad de flujo variable se puede controlar el tiempo de permanencia en la celda. Los tiempos de permanencia típicos oscilan entre 0,1-100s por flujo („*single pass*“, único paso). Para el procedimiento de acuerdo con la invención, usando celdas de flujo en la reducción electroquímica, se prefieren tiempos de permanencia de 0,5-50s y particularmente preferible tiempos de permanencia por flujo de 1-10s.

La elección de la densidad de corriente depende tanto del tiempo de permanencia, como de la cinética de la reacción diana, así como también de reacciones secundarias no deseadas. Una densidad de corriente demasiado alta combinada con un tiempo de permanencia muy largo y formación de gas (por ejemplo H<sub>2</sub>), conduciría a proteger la superficie del electrodo mediante la formación de un colchón de gas en la celda. Para la oxidación electroquímica de (XIII) a (XVII) con DDQ como mediador, son factibles densidades de corriente de 1-100 mA/cm<sup>2</sup>. Sin embargo se prefieren densidades de corriente en el rango de 5-50 mA/cm<sup>2</sup> y de manera particularmente preferible en el rango de 10-30 mA/cm<sup>2</sup> para lograr la máxima selectividad con el rendimiento espacio-tiempo suficiente. El uso de diferentes disolventes de la lista anterior en principio es posible. Los disolventes preferidos son DMF, DMA, NMP, acetonitrilo y sus mezclas.

Para llevar a cabo el procedimiento de la invención en el caso del compuesto ent-(I) el siguiente procedimiento dio buen resultado:

La oxidación del compuesto ent-(I) al correspondiente derivado (XVII) con DDQ como mediador se desarrolla de acuerdo con el siguiente esquema en la figura 4, por lo que es ent-(I) → (XVII) + H<sub>2</sub> utilizando tensión y corriente eléctrica (véase figura 4).

Para estudiar y comprender mejor el sistema se llevó a cabo voltametría cíclica en una celda sin dividir del tipo vaso con un diámetro de 5 cm con un electrodo-jaula Pt (electrodo de trabajo) en el lado externo y un electrodo alambre Pt (contraelectrodo) en el centro. En las proximidades del electrodo de trabajo, se colocó un electrodo de referencia Ag/Ag<sup>+</sup> (10 mol/l en acetonitrilo). La celda se llenó con 100 ml acetonitrilo, en el que se disolvieron 2,17 g (10 mol) tetrafluoroborato de tetraetilamonio (Et<sub>4</sub>NBF<sub>4</sub>) junto con 22,7 mg (0,1 mmol) DDQ y 378,4 mg (1 mmol) del compuesto de la fórmula ent-(I). Para las voltametrías cíclicas sin el compuesto de la fórmula ent-(I) o sin DDQ no se añadió la cantidad correspondiente. Las voltametrías cíclicas se registraron usando un potenciostato del tipo Gamry Interface 1000 con una velocidad de muestreo de 250 mV/s y 100 mV/s en 10 ciclos entre -0,5 y +1 V frente a los electrodos de referencia. Después de excluir el primer y último ciclo, el resultado fue un promedio. El experto conoce la voltametría cíclica como una forma para el estudio de las reacciones electroquímicas en la superficie del electrodo.

Los resultados de los ensayos de voltametrías cíclicas se muestran en la figura 5. Está claro que en el caso de DDQ sin el sustrato ent-(I) – línea punteada – 2 picos son claramente reconocibles. Un pico de reducción (negativo) en alrededor de +0,1 V frente a Ag/Ag<sup>+</sup>, asociado a la reacción DDQ → H<sub>2</sub>DDQ y un pico de oxidación (positivo) en alrededor de +0,3 V frente a Ag/Ag<sup>+</sup>, asociado a la reacción H<sub>2</sub>DDQ → DDQ. Además, el voltamograma cíclico es perfectamente simétrico, lo que significa que las reacciones son completamente reversibles.

Cuando se considera el voltamograma cíclico del sustrato ent-(I) sin DDQ (línea punteada), es decir en modo oxidación directa, se puede observar, que ent-(I) solamente se puede oxidar por encima de 0,6 V frente a Ag/Ag<sup>+</sup> y para la obtención de una reacción aceptable se necesita al menos 1 V (véase figura 5). Después de 1 h de electrólisis a +1,0 V frente a Ag/Ag en HPLC se pudieron determinar una decoloración de la solución y la presencia de varios componente secundarios. Una identificación precisa y determinación cuantitativa no ha sido posible. Esto era de esperar ya que se sabe de la literatura [a) Handbook of electrochemistry, Elsevier, editor C.G. Zoski, 2007; b) Fundamentals and Applications of organic Electrochemistry; Fuchigami et al., 2015 John Wiley & Sons, Ltd] que las aminas y las amidas (que por ejemplo están presentes en la molécula) se pueden oxidar entre +0,5 y +1,0 V frente a GKE (Handbook of Electrochemistry, página 819).

Comparando con la electrólisis mediada, es decir sustrato + 10 Mol-% DDQ (línea continua) puede verse la formación de un complejo carga-transferencia muy efectivo, donde se puede oxidar el sustrato con el mismo potencial de DDQ (aprox. 0,3 V) y donde el procedimiento es muy efectivo, mostrando de esta manera la corriente más alta. También es evidente que la reacción inversa (pico de reducción) ha desaparecido por completo, ya que el DDQ solamente puede reaccionar con el sustrato y ya no está disponible para el electrodo.

Debe tenerse en cuenta que después de la reacción del sistema en el potencial de +0,4 V frente a Ag/Ag<sup>+</sup> durante un período de 2 h se obtuvo un volumen del sustrato de alrededor de 98% y que no se observaron productos secundarios, sino solamente el componente deseado. Véase también los ejemplos. Esto es comparable con la conversión directa en la que solamente se logró una selectividad baja.

Así se puede definir una ventana de trabajo ideal (potencial entre 0,3 y 0,5 V), en el que la regeneración de DDQ (es decir la oxidación  $H_2DDQ \rightarrow DDQ$ ) es máxima ( $>0,3$  V) en la que se evita completamente la reacción directa, no selectiva del sustrato con el electrodo ( $<0,5$  V). Esta es la ventana de trabajo ideal, la que permite el rendimiento y la selectividad máxima.

- 5 También hay que señalar que en esas condiciones (es decir con +0,4 V frente a  $Ag/Ag^+$  como referencia) se pudo lograr una corriente alta de 65 mA y por lo tanto una velocidad alta de 1,2 mmol/h. Para obtener la misma tasa en un sistema electroquímico directo no mediado, debe aplicarse una tensión de +1,0 V, que puede dañar la molécula.

En analogía con la voltametría cíclica se llevó a cabo una prueba de producción en la misma celda de lote con la misma solución y configuración. La solución después se electrolizó durante 2 h bajo un potencial constante de +0,4 V y cada 15 minutos se extrajo una muestra y se analizó mediante HPLC. Al cabo de 2 horas el volumen sorprendentemente alcanzó 98%, el rendimiento del producto fue  $> 97,5\%$  (selectividad  $>99\%$ ), y más sorprendentemente fue una carga de 2,1 F que había fluido. Considerando que la cantidad de corriente estequiométrica (mínima) necesaria es 2 F, la eficiencia de la corriente estaba por encima de 95%. Si una eficiencia de corriente baja no es un indicio para una reacción no selectiva, las reacciones selectivas son una condición necesaria para eficiencias de corriente altas. Esto, junto con el análisis de HPLC muestra claramente que la oxidación mediada de (I) a (XVII), o más general de (A) a (B), es un proceso mucho más favorable en cuanto a selectividad y rendimiento que la oxidación química y la oxidación electroquímica directa (véase figura 6).

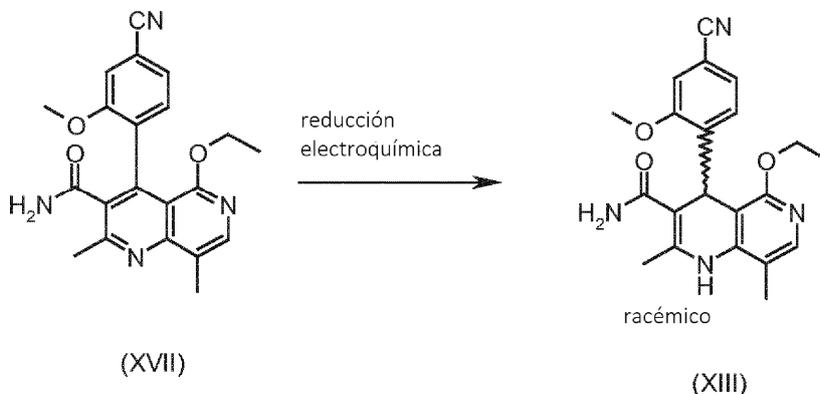
El compuesto (XIII) existe en 2 formas enantioméricas: (I) y ent-(I). El producto (XVII) existe en 2 formas de quiralidad axial que se conocen como M1a(S) y M1b(R). Sorprendentemente se descubrió que por conversión mediante reducción electroquímica mediada de acuerdo con la descripción que figura más arriba, se convierte el compuesto de la fórmula (I) preferentemente en M1b(R), donde la relación M1a(S):M1b(R) es 13:87 (ejemplo 27), y ent-(I) se convierte preferentemente en M1a(S), donde la relación M1a(S):M1b(R) es 90:10 (ejemplo 26). Estos resultados son comparables con el resultado obtenido por la oxidación química con cantidades estequiométricas de DDQ (ejemplos 11a y 11b). Sorprendentemente el compuesto de la fórmula (I) se metaboliza en células animales (incluyendo humanos), preferentemente para formar el compuesto de la fórmula M1a(S), los compuestos de la fórmula ent-(I) en cambio para formar el compuesto de la fórmula M1b(R).

Utilizando una mezcla racémica del compuesto de la fórmula (I), es decir, el compuesto de la fórmula (XIII), la oxidación electroquímica da lugar a una mezcla racémica de (XVII) con una relación M1a(S):M1b(R) de 50:50 (ejemplo 28).

- 30 Dada la alta selectividad y la eficiencia de corriente observada el procedimiento anterior podría realizarse sin dificultades particulares en celdas de flujo del tipo descrito más arriba (es decir de la empresa Electrocell). Esto permite un rendimiento espacio-tiempo mayor y una producción a escala industrial mayor.

Aislamiento de (XVII): Después de llevar a cabo la reacción electroquímica (reactivo (I) generalmente  $< 1\%$ ) se prepara la solución de reacción. La reacción se desarrolla con rendimientos altos ( $> 98\%$ ) y sorprendentemente limpia, casi sin impurezas. Ha demostrado ser ventajoso destilar primero el disolvente y a continuación precipitar el producto a través de una precipitación de agua (adición de agua), destilar y secar. El producto así obtenido se puede recristalizar a partir de etanol o isopropanol o 1-butanol o 2-butanol.

En el próximo paso se realiza una reducción electroquímica de la piridina de la fórmula (XVII) para formar dihidropiridina:



40

#### Estado de la técnica respecto a la reducción (electro)química de piridinas

Straub y Goehrt [Alexander Straub y Axel Goehrt, *Angew. Chem. (Química Aplicada)*, 108 (1996), 2832-2834 (título: La inversión de dihidropiridinas ópticamente activas por oxidación y electro-reducción)] describen la reducción electroquímica de derivados de piridina, que entre otros se caracterizan por la presencia de un grupo éster ( $-CO_2Et$ ),

en electrodos de mercurio. También las piridinas utilizadas por Kita et al. [Yoshio Kita, Hirofumi Maekawa, Yasuhiro Yamasaki e Ikuzo Nishiguchi, *Tetrahedron Letters* 40 (1999) 8587-8590 (título: Selective and facile electroreductive synthesis of dihidro- and tetrahydropyridine dicarboxylic acid derivatives); Yoshio Kita, Hirofumi Maekawa, Yasuhiro Yamasaki e Ikuzo Nishiguchi, *Tetrahedron* 57 (2001) 2095-2102 (título: Highly selective and facile synthesis of dihidro- and tetrahydropyridine dicarboxylic acid derivatives using electroreduction as a key step)] incluso exhiben dos sustituyentes de éster (-CO<sub>2</sub>Me). Straub y Goehrt mencionan un rendimiento de 83% para un lote de laboratorio muy pequeño de 0,72 mmol de derivado de piridina.

Kita et al. describen como producto tanto 1,2- como también 1,4-dihidropiridina. Los ensayos en electrodos C y Pb dieron un volumen de 0%. En cátodos Pt se obtuvieron rendimientos de 36%. Solo usando cloruro de amonio y a temperaturas muy por debajo de la temperatura ambiente (5-10°C) se obtuvieron rendimientos mayores a 83 % en cátodos Pt.

Eisner y Kuthan [Ulli Eisner y Josef Kuthan, *Chem. Rev.* (1972), 72, 1-42 (título: The Chemistry of Dihydropyridines)] describen la reducción química de piridinas mediante NaBH<sub>4</sub> o por hidrogenación catalítica. En ambos casos hay pérdidas de rendimiento por la reducción no selectiva de sustituyentes (por ejemplo del grupo éster a alcohol) o por reducción del grupo nitrilo. Por lo demás, también aquí se observaron 1,2-dihidropiridinas como productos principales.

Por lo tanto la técnica anterior no revela ningún procedimiento general válido para la reducción selectiva de derivados de piridina, especialmente para los derivados de piridina que no presentan sustituyentes de éster metílico o éster etílico. Debido a su naturaleza tóxica los electrodos de mercurio son inadecuados para la síntesis de principios activos farmacéuticos. Además se busca evitar la formación de derivados de 1,2-dihidropiridinas, como lo describe la técnica anterior, ya que se incurre en pérdidas de rendimiento.

La siguiente descripción ilustra el segundo paso del procedimiento de la invención, la reducción electroquímica de la piridina (XVII) en la amida (XIII):

Para la síntesis electro-orgánica se usan los aparatos de electrólisis conocidos por el experto en la materia, los llamados „sistemas de tres electrodos“ [Handbook of Electrochemistry; editado por C.G. Zoski; 2007 Elsevier B. V. & Fundamentals and Applications of Organic Electrochemistry: Synthesis, Materials, Devices, First Edition, T. Fuchigami, M. Atobe y S. Inagi; 2015 John Wiley & Sons, Ltd]. En este caso se utilizan tres electrodos, el electrodo de trabajo, el contraelectrodo y el electrodo de referencia. Existen varios electrodos de referencia [Handbook of Electrochemistry; editado por C.G. Zoski; 2007 Elsevier B. V.], usándose para electrólisis no acuosa, es decir disolventes orgánicos, los electrodos de referencia plata/catión-plata (Ag/Ag<sup>+</sup>) debido a su estabilidad y alta reproducibilidad de las mediciones. De este modo se sumerge un alambre de plata en una solución de 10 mM o 0,1 M AgNO<sub>3</sub>. Como disolventes se pueden utilizar acetronilo, dimetilformamida o sulfóxido de dimetilo. Por defecto se utiliza como sal conductora perclorato de tetrabutilamonio (Bu<sub>4</sub>NClO<sub>4</sub>). En forma alternativa también se pueden utilizar otras sales conductoras: Et<sub>4</sub>NBF<sub>4</sub>, Bu<sub>4</sub>NBF<sub>4</sub>, Bu<sub>4</sub>NPF<sub>6</sub>, Bu<sub>4</sub>NX (con X = I, Br) o percloratos (NaClO<sub>4</sub>, LiClO<sub>4</sub>, Et<sub>4</sub>NClO<sub>4</sub>).

La separación espacial entre electrodos de trabajo y el contraelectrodo o entre las dos llamadas semiceldas en la mayoría de los casos es ventajosa para evitar que tanto los reactivos como el producto diana a ser producido alcancen el contraelectrodo y desencadenen allí reacciones secundarias no deseadas, lo cual resultaría en pérdidas de rendimiento.

Para la separación espacial de electrodo de trabajo y contraelectrodo se usaron separadores que por su porosidad limitada o también por su estructura química o funcionalidad, evitan cualquier intercambio entre las dos semiceldas. Son separadores conocidos fritas de vidrio sinterizado, filtros de membrana de PTFE, membranas de intercambio de cationes, filtros de membrana de fluoruro de polivinilideno o de polipropileno así como materiales aquí no enumerados que son resistentes a los disolventes orgánicos y cuyos tamaños de poro son lo suficientemente pequeños para restringir o incluso evitar totalmente la transferencia de reactivos y producto a la otra semicelda.

Para la reducción electroquímica de la piridina (XVII) se conecta el electrodo de trabajo como cátodo y el contraelectrodo como ánodo.

Materiales de electrodos conocidos son platino, paladio, oro, grafito, carbón vítreo, diamante dopado con boro, cinc, cobre, níquel, estaño, samario, acero, mercurio, plomo o aleaciones que constan de cobre, estaño y plomo, los llamados de plomo-bronce. Además el experto en la materia conoce otros electrodos de metal o de óxido de metales que se utilizan dopados o en aleaciones: Ru/RuO<sub>2</sub>, Ti/TiO<sub>2</sub>, RuO<sub>2</sub>/TiO<sub>2</sub>, Ir/IrO<sub>2</sub>, Pt/Ti, platino/iridio.

En particular en electrolitos acuosos, el experto conoce la formación catódica de gas hidrógeno como reacción competitiva. Por este motivo se prefieren los cátodos a los materiales que muestran una alta sobretensión con respecto a la formación de hidrógeno. Así la sobretensión para la formación de H<sub>2</sub> aumenta en el siguiente orden: Pd<Au<Pt<Ni<Cu<Sn<Pb<Zn<Hg.

En electrolitos no acuosos la estabilidad electroquímica del disolvente y de la sal conductora decide sobre la aparición y el grado de reacciones secundarias en los electrodos.

5 La llamada ventana electroquímica está tabulada para disolventes/mezclas de sales conductoras seleccionadas [Handbook of Electrochemistry; editado por C.G. Zoski; 2007 Elsevier B. V. & Fundamentals and Applications of Organic Electrochemistry: Synthesis, Materials, Devices, First Edition, T. Fuchigami, M. Atobe y S. Inagi; 2015 John Wiley & Sons, Ltd]. A modo de ejemplo se mencionan las combinaciones acetonitrilo/0,1 M Bu<sub>4</sub>NPF<sub>6</sub>, tetrahidrofurano/0,1 M Bu<sub>4</sub>NPF<sub>6</sub>, acetonitrilo/0,1 M Et<sub>4</sub>NBF<sub>4</sub>, DMF/ 0,1 M Bu<sub>4</sub>NCIO<sub>4</sub>, que se siguen considerando como electroquímicamente estables también en potenciales más negativos que -2,0 V (frente a electrodos calomelanos saturados). El uso de otros disolventes no se ve limitado o excluido en principio por ello.

10 Disolventes típicos y descritos también para las síntesis electro-orgánicas son acetonitrilo, etanol, tetrahidrofurano (THF), acetona, N,N-dimetilformamida (DMF), metanol, diclorometano, sulfóxido de dimetilo (DMSO), hexametilfosforamida ([[(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N]<sub>3</sub>PO; CAS:680-31-9). Disolventes comúnmente conocidos por el experto son además NMP, N,N-dimetilacetamida, propanol, isopropanol, cloruro de metileno, acetato de etilo.

Sales conductoras que se añaden al disolvente orgánico para aumentar la conductividad son: Et<sub>4</sub>NBF<sub>4</sub>, Bu<sub>4</sub>NBF<sub>4</sub>, Bu<sub>4</sub>NPF<sub>6</sub>, Bu<sub>4</sub>NX (con X = I, Br) o percloratos (NaClO<sub>4</sub>, LiClO<sub>4</sub>, Et<sub>4</sub>NCIO<sub>4</sub>, Bu<sub>4</sub>NCIO<sub>4</sub>).

15 Los “sistemas de tres electrodos” descritos en detalle, ampliamente conocidos, se utilizan por regla general en los vasos de precipitados, en celdas H o en otros recipientes conocidos por el experto. Con el uso de agitadores magnéticos, las mezclas de reacción se agitan continuamente. Se trata mayormente de experimentos *batch* en los que se presenta el disolvente/mezcla de sales conductoras en ambas semiceldas. El reactivo se llena solo en las semiceldas en el que también se va a hacer reaccionar electroquímicamente.

20 A través de la circulación continua de la mezcla de reacción por medio de bombas de circulación, tales celdas también pueden ser operadas en flujo. Además se describen en la literatura geometrías muy específicas para las celdas de flujo [Handbook of Electrochemistry; editado por C.G. Zoski; 2007 Elsevier B. V.]. Se prefieren especialmente celdas de flujo en diseño de prensa de filtro con vistas a un escalado de la síntesis. Partiendo de superficies de sección transversal muy pequeñas (10 cm<sup>2</sup>) se puede llevar a escala por un lado mediante ampliación de la superficie de sección transversal hasta 0,4 m<sup>2</sup> por módulo (disponible comercialmente como unidad de módulo „Electro Prod Cell“, de la empresa Electrocell) y por otro lado mediante un *numbering-up*, es decir, acoplando varios módulos idénticos en una pila. El riesgo de tal proceso de escalado es manejable, ya que las otras dimensiones geométricas, tales como, por ejemplo, la distancia de los electrodos, el material de los electrodos (para ánodo y cátodo) así como los parámetros de funcionamiento (en particular, la densidad de corriente) ya no necesitan modificarse. Para el procedimiento de la invención se usan de manera exitosa además de las celdas de vaso las celdas de flujo como la Micro-Flow Cell de 10 cm<sup>2</sup> y la Multipurpose Cell de 100 cm<sup>2</sup> de superficie activa de electrodos de la empresa Electrocell.

35 Por medio de la velocidad de flujo regulable se puede controlar el tiempo de permanencia en la celda. Los tiempos de permanencia típicos oscilan entre 0,1-100s por flujo („single pass“, paso único). Para el procedimiento de la invención, usando celdas de flujo en la reducción electroquímica, se prefieren tiempos de permanencia de 0,5-50s y de manera particularmente preferible tiempos de permanencia por flujo de 1-10s.

40 La elección de la densidad de corriente depende tanto del tiempo de permanencia, como de la cinética de la reacción diana, así como también de reacciones secundarias no deseadas. Una densidad de corriente demasiado alta combinada con un tiempo de permanencia muy largo y formación de gas (por ejemplo H<sub>2</sub>), conduciría a proteger la superficie del electrodo mediante la formación de un colchón de gas en la celda. Para la oxidación electroquímica del racemato M1 son factibles densidades de corriente de 1-100 mA/cm<sup>2</sup>. Sin embargo se prefieren densidades de corriente en el rango de 5-50 mA/cm<sup>2</sup> y particularmente preferible en el rango de 10-30 mA/cm<sup>2</sup> para lograr la máxima selectividad con el rendimiento espacio-tiempo suficiente, ya que se ha encontrado sorprendentemente que densidades de corriente demasiado altas conducen a reacciones secundarias no deseadas y por lo tanto disminuye el rendimiento.

45 El uso de diferentes disolventes de la lista anterior en principio es posible. Los disolventes preferidos son metanol, DMF, DMA, NMP, acetonitrilo y sus mezclas.

50 Se ha encontrado sorprendentemente que el uso de metanol como disolvente en vasos-celdas permite rendimientos del producto diana mayores a 97%. Se ha encontrado sorprendentemente que una combinación de disolventes apróticos y disolventes próticos en una celda de flujo mostraba una mejor eficiencia de corriente en comparación con metanol puro. Volúmenes y rendimientos por encima de 94% pudieron lograrse en la celda de flujo, estando ambas semiceldas separadas una de otra por una membrana intercambiadora de cationes. La transferencia exitosa de la reducción electroquímica de piridina de la fórmula (XVII) para dar la amida de la fórmula (XIII) del celda de vaso a la celda de flujo, permite la escalabilidad del proceso y por lo tanto el uso comercial.

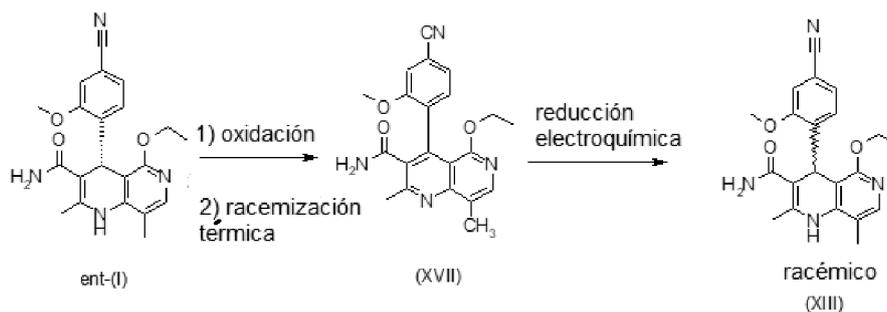
55 Se prefieren especialmente mezclas con una proporción igual o mayor de disolvente aprótico y una cantidad igual, mayor o menor de disolvente prótico.

Los disolventes apróticos son bien conocidos por el experto en la materia. Se prefieren especialmente DMF, DMA y acetonitrilo. Los disolventes próticos también son bien conocidos por el experto en la materia. Disolventes próticos preferidos son metanol, ácido fórmico, etanol y ácido acético. Se prefiere la combinación de metanol y DMF. La

proporción de metanol debería estar entre 0,1-50 % en peso. Se prefiere una proporción de metanol de 0,5-25 % en peso y particularmente preferible 1-10 % en peso. En esta mezcla se encuentra preferiblemente además de metanol también etanol. También es particularmente preferible la combinación de etanol y DMF. La proporción de etanol debería estar entre 0,1-50 % en peso. Se prefiere una proporción de etanol de 0,5-25 % en peso y particularmente preferible 1-10 % en peso. El uso de etanol evita una reacción de reesterificación en la que el etil éter se puede reesterificar en metil éter.

Los ejemplos que figuran a continuación demuestran que a partir de la piridina racémica de la fórmula (XVII) se obtiene el producto diana, a saber, la amida racémica de la fórmula (XIII) a través de reducción electroquímica y por lo tanto el procedimiento de la invención con el siguiente paso (separación de los dos enantiómeros de las fórmulas (I) y ent-(I) por ejemplo en un sistema SMB) lleva a un compuesto diana puro de la fórmula (I). Sorprendentemente también se ha averiguado que usando los atropisómeros puros M1b(R) y M1a(S), la reducción electroquímica en vasos-celdas en electrodos de red de platino-iridio no conduce a un producto racémico de la fórmula (XIII). En la reducción del compuesto de la fórmula M1b(R) se forma preferentemente el enantiómero deseado (producto diana) de la fórmula (I) en una relación de aprox. 78:22 [(I):ent-(I)]. A partir del atropisómero de la fórmula M1a(S) se obtiene el enantiómero faltante de la fórmula ent-(I) en exceso: relación [(I):ent-(I)] = 22:78. Esta observación abre la posibilidad por la oxidación selectiva del compuesto de la fórmula ent-(I) al compuesto de la fórmula M1b(R) de seguir aumentando el rendimiento de reciclaje del producto diana de la fórmula (I) por ciclo (oxidación-reducción-HPLC quiral).

Aislamiento del compuesto de la fórmula (XIII): Después de llevar a cabo la reacción electroquímica (reactivo de la fórmula (XVII) generalmente < 1%) se prepara la solución de reacción. La reacción transcurre con rendimientos altos (> 98%) y sorprendentemente limpia, casi sin impurezas. Ha demostrado ser ventajoso destilar primero el disolvente y a continuación precipitar el producto a través de una precipitación de agua (adición de agua), destilar y secar. El producto así obtenido se puede recrystalizar a partir de etanol o THF y someter a una nueva separación enantiomérica mediante SM



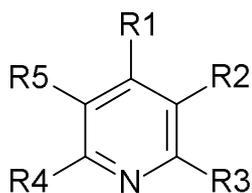
En resumen, el proceso será como sigue: Primero se oxida el enantiómero de la fórmula ent-(I) faltante, obteniéndose el compuesto de la fórmula M1a(S) en exceso, como parte del tratamiento se realiza una racemización térmica (eventualmente se cataliza ácido). A continuación el compuesto racémico aislado de la fórmula (XVII) se somete a una reducción electroquímica. Después del tratamiento se aísla el compuesto racémico de la fórmula (XIII) y se recrystaliza. El producto de la fórmula (XIII) así obtenido tiene una alta pureza y se introduce en el proceso SMB.

El proceso de oxidación/reducción aquí descrito se puede llevar a cabo repetidas veces y ofrece por lo tanto la posibilidad de transferir el enantiómero faltante de la fórmula ent-(I) en el producto adecuado de la fórmula (I) durante la producción en forma casi continua, lo que desde el punto de vista de los costos ofrece grandes ventajas. Después de varios ciclos de proceso se alcanza un aprovechamiento casi completo del enantiómero faltante de la fórmula ent-(I).

Una ventaja particularmente importante de este nuevo procedimiento para recuperar el compuesto de la fórmula (XIII) es su gran pureza química. Como se trata de un principio activo farmacéutico, todas las operaciones se realizan en GMP y exigen grandes purzas de las etapas intermedias.

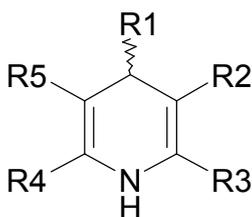
Con la nueva síntesis se logró producir el compuesto de la fórmula (I) en forma muy eficiente. El procedimiento ofrece ventajas significativas sobre la técnica anterior en términos de escalabilidad e implementación técnica. El rendimiento total comparado con los datos publicados es significativamente más alto, además se logran purzas excelentes en el principio activo. El nuevo procedimiento permite la producción económica de forma reproducible del compuesto definido de la fórmula (I). Con el procedimiento aquí presentado ya se han producido con éxito 200 kg de material para ensayos clínicos.

Un objeto de la presente invención es un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula (B)



(B)

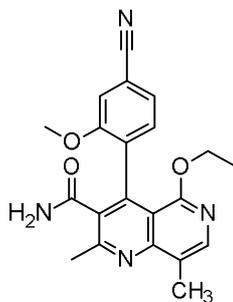
caracterizado porque los compuestos de la fórmula (A)



(I)

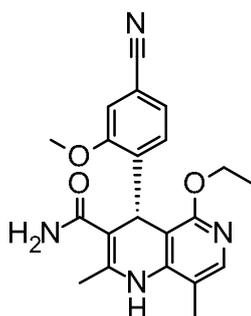
En los que

- 5 R1-R5 son independientemente hidrógeno, flúor, cloro bromo, yodo, carboxilo, éster carboxílico, hidroxilo, hidroxietil, ciano, nitro, amida sustituida y no sustituida, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo, formilo, fenilo sustituido y no sustituido, bencilo sustituido y no sustituido, naftilo sustituido y no sustituido, un heterociclo de 5 o 6 miembros sustituido y no sustituido con al menos un heteroátomo seleccionado del grupo N, S, O, un heterociclo de 5 o 6 miembros benzocondensado,
- 10 se oxidan electroquímicamente mediante oxidación electroquímica indirecta.
- Otro objeto de la presente invención es un procedimiento como se muestra arriba, caracterizado porque la oxidación electroquímica indirecta se lleva a cabo a una temperatura de 1-100 °C y presión normal.
- Otro objeto de la presente invención es un procedimiento como se muestra arriba, caracterizado porque la oxidación electroquímica indirecta se realiza a un potencial de oxidación de -0,1 V a +0,6 V frente a electrodos de referencia Ag/Ag<sup>+</sup>.
- 15 Otro objeto de la presente invención es un procedimiento como se muestra arriba, caracterizado porque la oxidación electroquímica indirecta se realiza usando DDQ como mediador.
- Otro objeto de la presente invención es un procedimiento como se muestra arriba, caracterizado porque la oxidación electroquímica indirecta se realiza a una temperatura de 1-110 °C y presión normal, a un potencial de oxidación de -0,1 V a +0,6 V frente a electrodos de referencia Ag/Ag<sup>+</sup> y usando DDQ como mediador.
- 20 Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (XVII)



(XVII)

caracterizado porque los compuestos de la fórmula ent-(I)



ent-(I)

se oxidan electroquímicamente mediante una oxidación electroquímica indirecta.

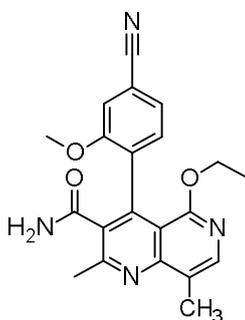
Otro objeto de la presente invención es un procedimiento como se muestra arriba, caracterizado porque la oxidación electroquímica indirecta se lleva a cabo a una temperatura de 1-100 °C y presión normal.

- 5 Otro objeto de la presente invención es un procedimiento como se muestra arriba, caracterizado porque la oxidación electroquímica indirecta se realiza a un potencial de oxidación de -0,1 V a +0,6 V frente a electrodos de referencia Ag/Ag<sup>+</sup>.

Otro objeto de la presente invención es un procedimiento como se muestra arriba, caracterizado porque la oxidación electroquímica indirecta se realiza usando DDQ como mediador.

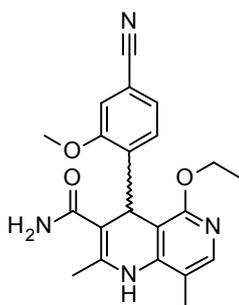
- 10 Otro objeto de la presente invención es un procedimiento como se muestra arriba, caracterizado porque la oxidación electroquímica indirecta se realiza a una temperatura de 1-110 °C y presión normal, a un potencial de oxidación de -0,1 V a +0,6 V frente a electrodos de referencia Ag/Ag<sup>+</sup> y usando DDQ como mediador.

Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (XVII)



(XVII)

- 15 caracterizado porque los compuestos de la fórmula (XIII)



(XIII)

se oxidan electroquímicamente mediante oxidación electroquímica indirecta.

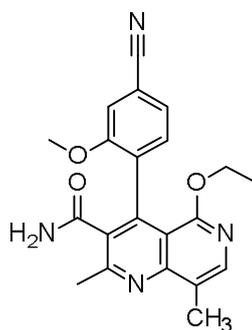
Otro objeto de la presente invención es un procedimiento como se muestra arriba, caracterizado porque la oxidación electroquímica indirecta se lleva a cabo a una temperatura de 1-100 °C y presión normal.

5 Otro objeto de la presente invención es un procedimiento como se muestra arriba, caracterizado porque la oxidación electroquímica indirecta se realiza a un potencial de oxidación de -0,1 V a +0,6 V frente a electrodos de referencia Ag/Ag+.

Otro objeto de la presente invención es un procedimiento como se muestra arriba, caracterizado porque la oxidación electroquímica indirecta se realiza usando DDQ como mediador.

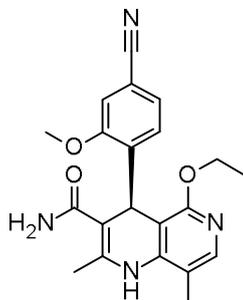
10 Otro objeto de la presente invención es un procedimiento como se muestra arriba, caracterizado porque la oxidación electroquímica indirecta se realiza a una temperatura de 1-110 °C y presión normal, a un potencial de oxidación de -0,1 V a +0,6 V frente a electrodos de referencia Ag/Ag+ y usando DDQ como mediador.

Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (XVII)



(XVII)

caracterizado porque los compuestos de la fórmula (I)



(I)

15 se oxidan electroquímicamente mediante una oxidación electroquímica indirecta.

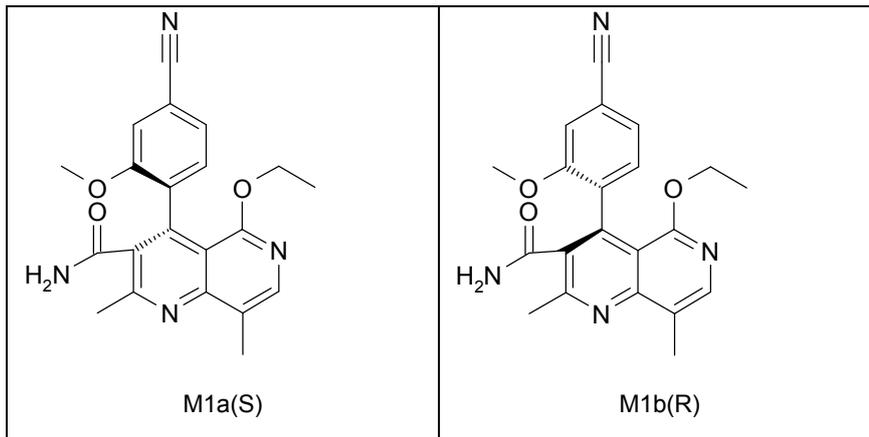
Otro objeto de la presente invención es un procedimiento como se muestra arriba, caracterizado porque la oxidación electroquímica indirecta se lleva a cabo a una temperatura de 1-100 °C y presión normal.

20 Otro objeto de la presente invención es un procedimiento como se muestra arriba, caracterizado porque la oxidación electroquímica indirecta se realiza a un potencial de oxidación de -0,1 V a +0,6 V frente a electrodos de referencia Ag/Ag+.

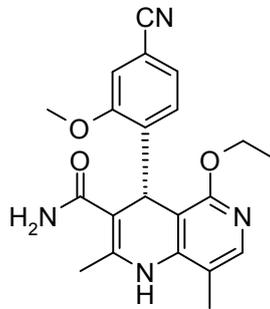
Otro objeto de la presente invención es un procedimiento como se muestra arriba, caracterizado porque la oxidación electroquímica indirecta se realiza usando DDQ como mediador.

25 Otro objeto de la presente invención es un procedimiento como se muestra arriba, caracterizado porque la oxidación electroquímica indirecta se realiza a una temperatura de 1-110 °C y presión normal, a un potencial de oxidación de -0,1 V a +0,6 V frente a electrodos de referencia Ag/Ag+ y usando DDQ como mediador.

Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para la preparación de compuestos de las fórmulas M1a(S) y M1b(R)



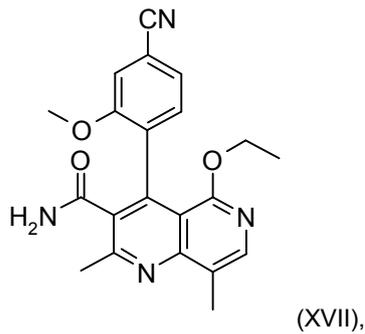
caracterizado porque el compuesto de la fórmula ent-(I)



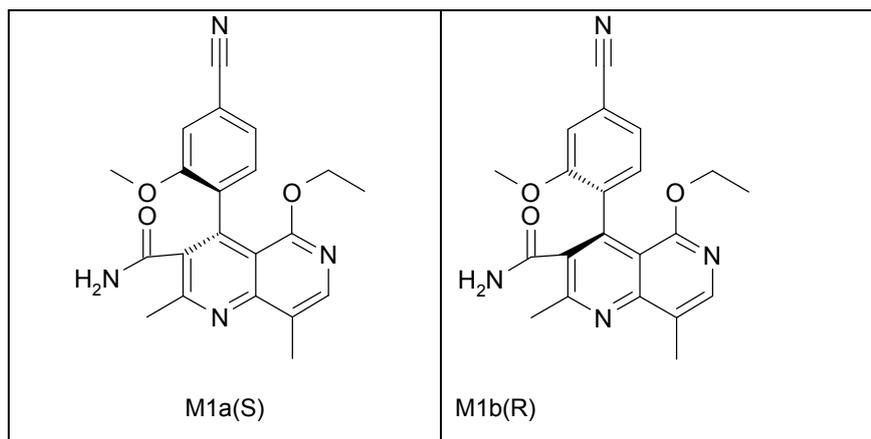
se oxida

- 5 El objeto de la presente invención es un procedimiento para la preparación de compuestos de las fórmulas M1a(S) y M1b(R) como se describe arriba, caracterizado porque la oxidación se realiza con agentes oxidantes químicos.

Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para la preparación del compuesto racémico de la fórmula (XVII)

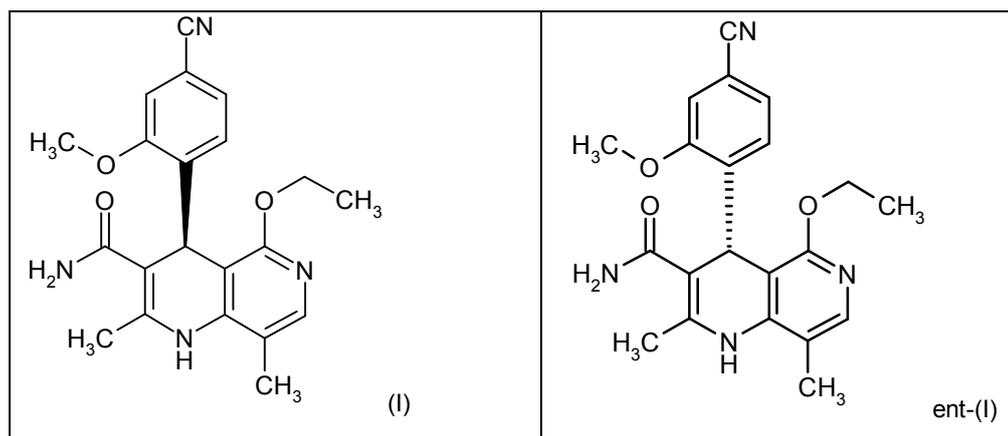


- 10 caracterizado porque se racemiza térmicamente una mezcla de los compuestos de las fórmulas M1a(S) y M1b(R)



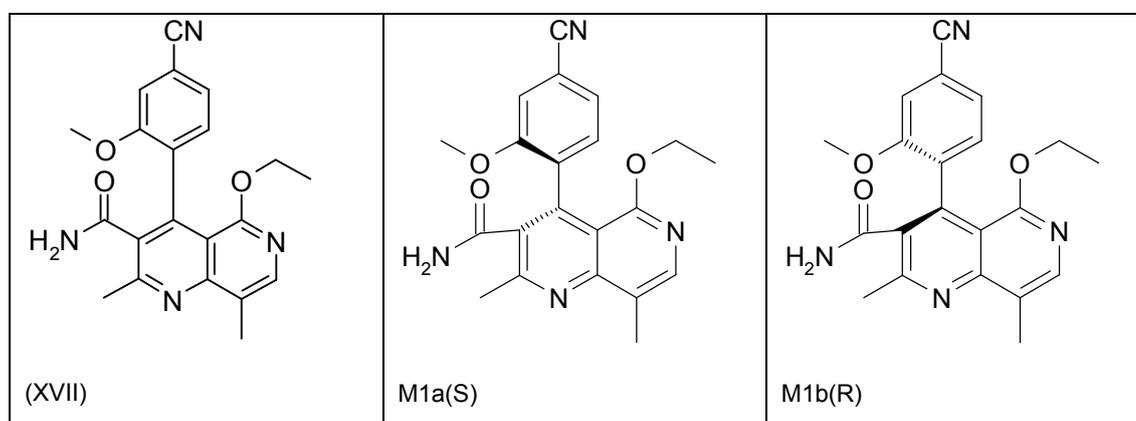
El objeto de la presente invención es un procedimiento para la preparación del compuesto de la fórmula (XVII) como se describe arriba, caracterizado porque se racemiza una mezcla de los compuestos de las fórmulas M1a(S) y M1b(R) a una temperatura desde 70 a 110°C con o sin adición de ácido.

- 5 Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para la preparación de compuestos de las fórmulas (I) y ent-(I)



caracterizado porque los compuestos de las fórmulas (XVII) o M1a(S) o M1b(R) o una mezcla de M1a(S) y M1b(R)

10

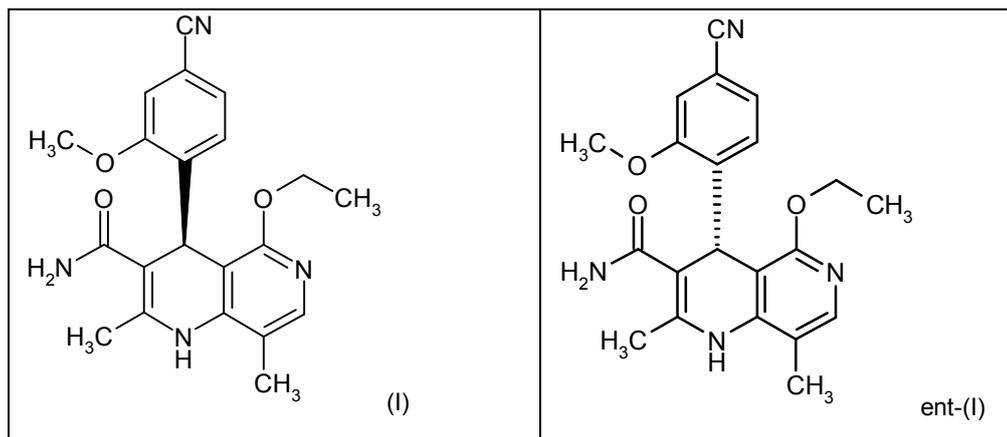


se reducen electroquímicamente.

Objeto de la presente invención es un procedimiento para la preparación de compuestos de las fórmulas (I) y ent-(I) como se describe arriba, caracterizado porque la reducción electroquímica se realiza en una celda de vaso o en una celda de flujo en presencia de metanol.

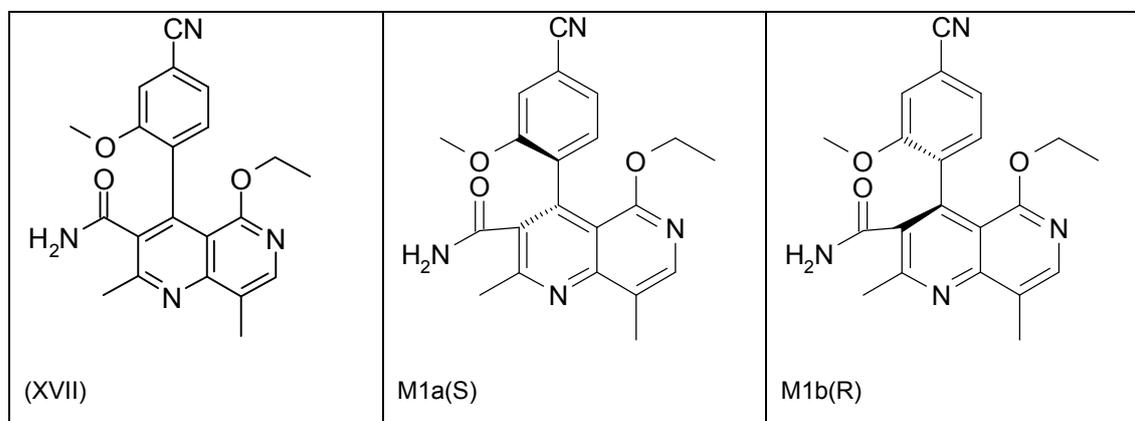
5 Objeto de la presente invención es un procedimiento para la preparación de compuestos de las fórmulas (I) y ent-(I) como se describe arriba, caracterizado porque la reducción electroquímica se realiza en una celda de vaso o en una celda de flujo en presencia de etanol.

Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para la preparación de compuestos de las fórmulas (I) y ent-(I) como se describe arriba



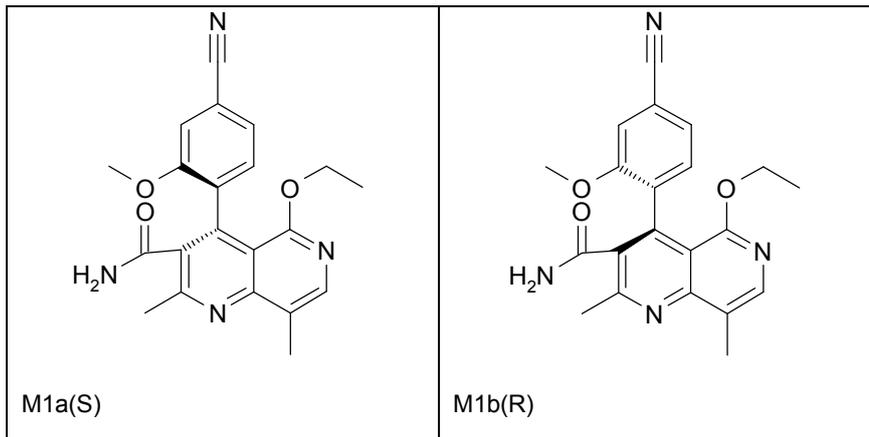
10

caracterizado porque los compuestos de las fórmulas (XVII) o M1a(S) o M1b(R) o una mezcla de M1a(S) y M1b(R)

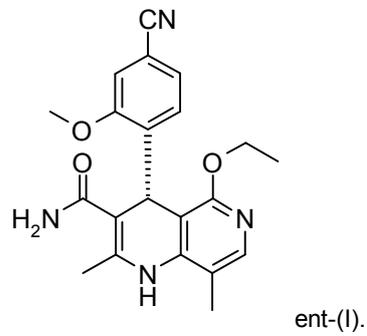


se reducen electroquímicamente,

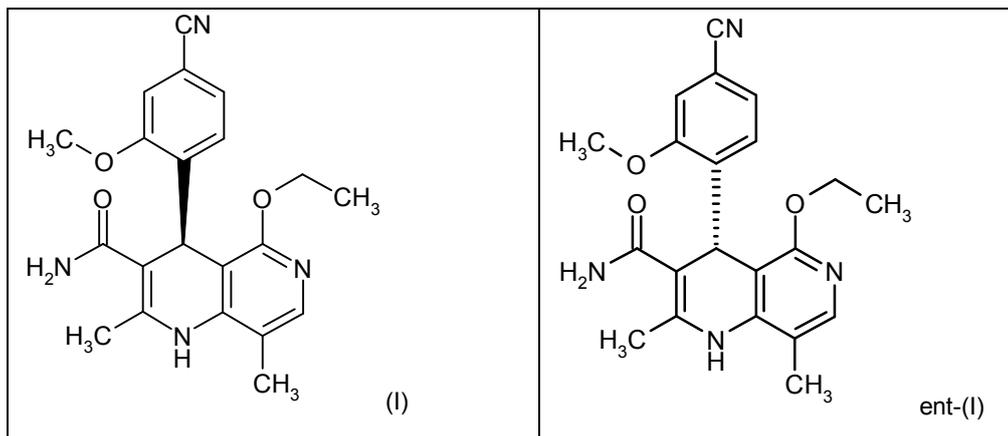
15 y caracterizado porque los compuestos de las fórmulas (XVII), M1a (S) y M1b (R) se obtienen por la isomerización térmica de los compuestos de las fórmulas M1a (S) y M1b (R)



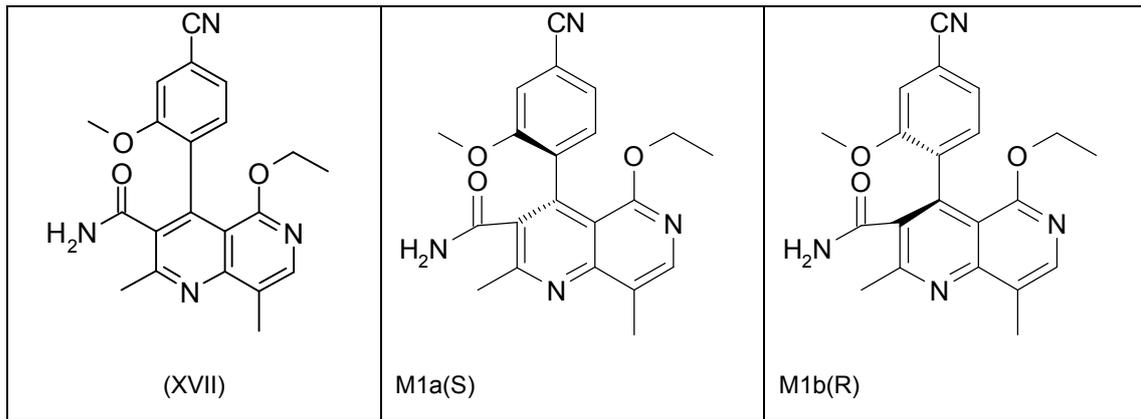
y caracterizado porque se oxida el compuesto de la fórmula ent-(I)



5 Objeto de la presente invención es un procedimiento para la preparación de compuestos de las fórmulas (I) y ent-(I) como se describe arriba,

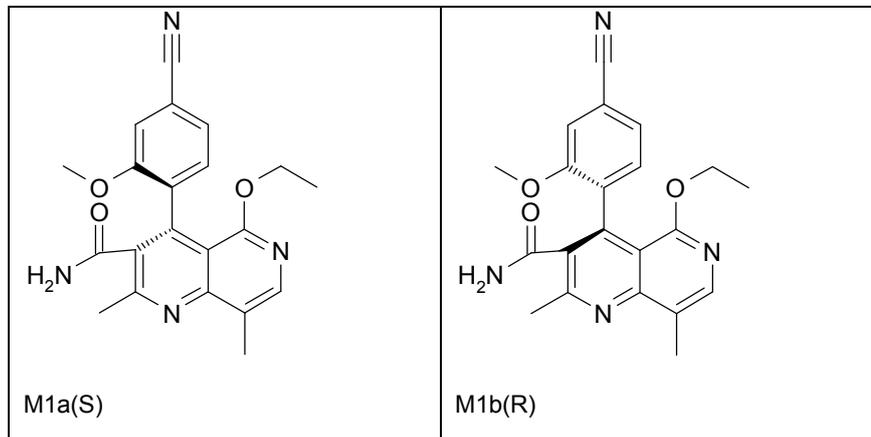


caracterizado porque los compuestos de las fórmulas (XVII) o M1a(S) o M1b(R) o una mezcla de M1a(S) y M1b(R)



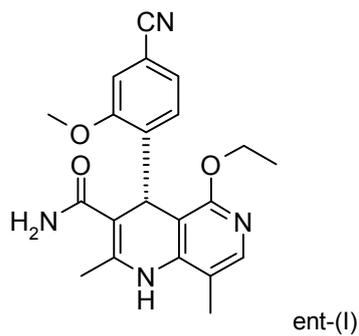
se reducen electroquímicamente en una celda de vaso o en una celda de flujo en presencia de metanol,

y caracterizado porque los compuestos de las fórmulas (XVII), M1a(S) y M1b(R) se obtienen por la isomerización térmica de los compuestos de las fórmulas M1a(S) y M1b(R)



5

y caracterizado porque el compuesto de la fórmula ent-(I)

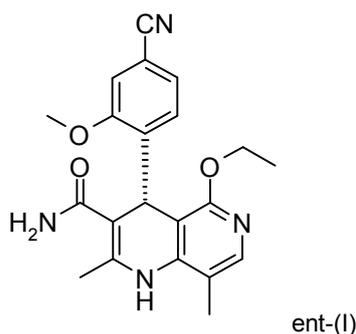


se oxida con agentes oxidantes químicos.

Objeto de la presente invención es un procedimiento para la preparación de compuestos de las fórmulas (I) y ent-(I) como se describe arriba,

10





se oxida con agentes oxidantes químicos.

### Ensayos

#### Abreviaciones y acrónimos:

- 5 MS: masa de espectrometría de masas  
 HPLC: cromatografía líquida de alta eficacia  
 DMF: dimetilformamida  
 Red-Al solución en tolueno : sodio-bis-(2-metoxi-etoxi)-dihidruo de aluminio en tolueno  
 THF: tetrahidrofurano
- 10 Aqu. HCl: ácido clorhídrico acuoso  
 DMAP: 4-(dimetilamino)-piridina

### Ejemplos

#### Ejemplo 1

##### Metil-4-bromo-2-metoxibenzoato (XV)

- 15 Se presentaron 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 dosificó 1,2 kg de ácido 4-bromo-2-hidrobenzoico (5,53 mol), se suspendió en 7,8 l de acetona y se aclaró con 0,6 l de acetona. Se calentó durante una hora a reflujo (gran generación de gas!). Después se añadió en ebullición 2,65 kg (21,01 mol) de sulfato de dimetilo durante 4 horas. Después se agitó durante 2,5 horas a reflujo. Por destilación se separó en gran medida el disolvente (hasta que fuera agitable) y se agregó 12 l de tolueno y a continuación, 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 agregó 10,8 l de agua y se agitó 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 una cantidad parcial dio convertido un rendimiento 1,306 kg (96,4 % de la teoría). La solución se utilizó directamente en la siguiente etapa.
- 20 Método HPLC: TA aprox. 11,9 min.  
 MS (Elpos): m/z = 245 [M+H]<sup>+</sup>  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 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 (XVI)

- 30 Se presentaron 1,936 kg (6,22 mol) al 65% de una solución Red-Al en tolueno con 1,25 l de tolueno a -5 °C. A esta solución se dosificó 0,66 kg (6,59 mol) de 1-metilopiperazina y se aclaró con 150 ml de tolueno, dejando la temperatura entre -7 y -5°C. Se agitó durante 30 minutos a 0°C. Después se agregó 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 a máximo 10°C (dosificación lenta). El pH se ajustó en 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 a continuación se concentraron; el residuo se recogió con 10 l DMF. Se volvió a concentrar a un volumen aprox. de 5 l. Un análisis cuantitativo por evaporación de una cantidad parcial dio convertido un rendimiento 1,041 kg (94,1 % de la teoría). La solución se utilizó directamente en la siguiente etapa.
- 40

Método HPLC A: TA aprox. 12,1 min.

MS (Elpos): m/z = 162 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ = 3.93 (3H, s), 7.17 (2H, m), 7.68 (1H, d), 10.40 (1H, s)

### Ejemplo 3

#### 5 4-formil-3-metoxibenzonitrilo (VI)

Se presentaron 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 (K<sub>4</sub>[Fe(CN)<sub>6</sub>]) y 354 g (3,34 mol) de carbonato de sodio y otros 1,2 l de DMF y se agregó 3,8 g (0,017 mol) de acetato de paladio. Se agitó durante 3 horas a 120°C. Se enfrió a 20°C y se agregó 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, concentraron con 5 l de isopropanol y se concentraron a aprox. 2 l. Se calentó a ebullición y se agregó 2 l de agua gota a gota. Se enfrió a 50 °C y nuevamente se agregó 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 a vacío a 40°C.

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

15 Método HPLC A: TA aprox. 8,3 min.

MS (Elpos): m/z = 162 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 3.98 (s, 3H), 7.53 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 10.37 (s, 1H).

### Ejemplo 4

#### 2-Cianoetil 4-(4-ciano-2-metoxifenil)-2,8-dimetil-5-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato (X)

#### 20 Variante A

Se calentaron a reflujo 1,035 kg (6,422 mol) de 4-formil-3-metoxibenzonitrilo (VI), 1,246 kg (8,028 mol) de 2-cianoetil-3-oxobutanoato, 54,6 g (0,642 mol) de piperidina y 38,5 g (0,642 mol) de ácido acético glacial en 10 l de diclorometano durante 6,5 horas a reflujo en el separador de agua. Se dejó enfriar a temperatura ambiente y se lavó la fase orgánica 2 veces con 5 l de agua cada vez. A continuación la fase diclorometano se concentró bajo presión normal y se tomó el residuo agitable con 15,47 kg de 2-butanol y se agregó 0,717 kg (5,78 mol) de 4-amino-5-metilopiridona. El diclorometano restante se destiló hasta llegar a una temperatura interna de 98°C. Después se calentó durante 20 horas a reflujo. Se enfrió a 0°C, se agitó durante 4 horas a esa temperatura y el producto se filtró. Se secó a vacío a 40°C bajo gas portador.

30 Rendimiento: 2,049 kg (87,6 % de la teoría referida a 4-Amino-5-metilopiridona, ya que este componente se usa en forma deficitaria) de un sólido color amarillo claro.

Método HPLC A: TA aprox. 9,7 min.

MS (Elpos): m/z = 405 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 2.03 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.80 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 4.04 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 5.20 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.28-7.33 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 10.76 (s, 1H).

#### 35 Variante B

Se presentaron 1,344 kg (8,34 mol) de 4-formil-3-metoxibenzonitrilo (VI), 71 g (0,834 mol) de piperidina y 50,1 g (0,834 mol) de ácido acético glacial en 6 l de isopropanol y a 30°C durante 3 horas se agregó una solución compuesta de 1,747 kg (11,26 mol) de 2-cianoetil-3-oxobutanoato en 670 ml de isopropanol. Se agitó 1 hora a 30°C. Se enfrió 0-3°C y se agitó durante 0,5 horas. El producto se filtró y se aclaró 2 veces con 450 ml de isopropanol frío cada vez. Para el análisis cuantitativo se secó a vacío a 50°C (2,413 kg, d 97% de la teoría); por su alto rendimiento generalmente se sigue elaborando directamente con el producto isopropanol húmedo. Para ello se tomó el producto con 29 l de isopropanol, se agregó 1,277 kg (7,92 mol) de 4-amino-5-metilopiridona, luego se calentó durante 24 h a 100°C temperatura interna bajo aprox. 1,4 bar de sobrepresión en caldera cerrada. Se enfrió a través de una rampa durante 5 h hasta 0°C, se agitó durante 3 horas a 0°C. Se filtró y aclaró con 2,1 l de isopropanol frío. Se secó a vacío a 60°C.

45 Rendimiento: 2,819 kg (88 % de la teoría referida a 4-amino-5-metilopiridona, ya que este componente se usa en forma deficitaria) de un sólido color amarillo claro.

Método HPLC A: TA aprox. 9,7 min.

MS (Elpos): m/z = 405 [M+H]<sup>+</sup>

50 <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 2.03 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.80 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 4.04 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 5.20 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.28-7.33 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 10.76 (s, 1H).

### Ejemplo 5

#### 2-cianoetilo-4-(4-ciano-2-metoxifenilo)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato (XI)

55 Se disolvieron 2,142 kg (5,3 mol) de 2-cianoetil-4-(4-ciano-2-metoxifenilo)-2,8-dimetil-5-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato (X) y 4,70 kg (29 mol) de ácido trietilo ortoéster en 12,15 l de dimetilacetamida y se agregó 157,5 g de ácido sulfúrico concentrado. Se calentó durante 1,5 horas a 115°C y la continuación se enfrió a 50°C. A

50°C se agregó 12,15 l de agua gota a gota durante 30 minutos. Después de la adición se inoculó con 10 g del compuesto de 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 y se aclaró 2 veces con 7,7 l de agua cada vez y se secó a vacío a 50°C.

5 Rendimiento: 2114,2 g (92,2 % de la teoría) de un sólido color amarillo claro.

Método HPLC B: TA aprox. 10,2 min.

MS (Elpos): m/z = 433 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 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).

10 Alternativamente la reacción puede llevarse a cabo en NMP (1-metilo-2-pirrolidona)

#### 2-cianoetilo-4-(4-ciano-2-metoxifenilo)-5-etoxi-2,8-dimetilo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato (XI)

15 Se disolvieron 2,142 kg (5,3 mol) de 2-cianoetilo-4-(4-ciano-2-metoxifenilo)-2,8-dimetilo-5-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato (X) y 2,35 kg (14,5 mol) de ácido trietilo ortoéster en 3,21 kg NMP (1-metilo-2-pirrolidona) y se agregaron 157,5 g de ácido sulfúrico concentrado. Se calentó durante 1,5 horas a 115°C y a continuación se enfrió a 50°C. A 50°C se agregaron 2,2 l de agua gota a gota durante 30 minutos. Después de la adición se inoculó 10 g del compuesto del título en el título (XI) y se agregaron otros 4,4 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 y se aclaró 2 veces con 4 l de agua cada vez y se secó a vacío a 50°C.

Rendimiento: 2180,7 g (95,1 % de la teoría) de un sólido color amarillo claro.

20 Método HPLC B: TA aprox. 10,2 min.

### Ejemplo 6

#### 4-(4-ciano-2-metoxifenilo)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-3-ácido carboxílico (XII)

25 Se disolvieron 2,00 kg (4,624 mol) de 2-cianoetil-4-(4-ciano-2-metoxifenilo)-5-etoxi-2,8-dimetilo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato (XI) en una mezcla de 12 l de THF y 6 l de agua y se enfrió a 0°C. A esta solución se agregó gota a gota durante 15 minutos a 0°C una solución de soda cáustica (hecha de 0,82 kg 45% de NaOH (9,248 mol) acuosa y 4,23 l de agua) y se agitó durante 1,5 horas a 0°C. Se extrajo 2 veces con 4,8 l de metil-terc-butileter cada vez y una vez con 4,8 l acetato de etilo. La solución acuosa se ajustó a 0°C con ácido clorhídrico diluido (hecho con 0,371 kg al 37% de HCl y 1,51 l de agua) a pH 7. Se llevó a 20°C y se agregó una solución acuosa de 2,05 kg de cloruro de amonio en 5,54 l de agua. Se agitó 1 hora a 20°C, el producto se filtra y se lavó 2 veces con 1,5 l de agua cada vez y una vez con 4 l de acetonitrilo. Se secó a vacío a 40°C bajo gas portador.

30 Rendimiento: 1736,9 g (99 % de la teoría) de un polvo casi incoloro (muy leve tinte amarillo).

Método HPLC C: TA aprox. 6,8 min.

MS (Elpos): m/z = 380 [M+H]<sup>+</sup>

35 <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1.14 (t, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.04 (m, 2H), 5.33 (s, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 11.43 (br. s, 1H).

Elaboración alternativa con tolueno para la extracción:

#### 4-(4-ciano-2-metoxifenilo)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-3-ácido carboxílico (XII)

40 Se disolvieron 2,00 kg (4,624 mol) de 2-cianoetil-4-(4-ciano-2-metoxifenilo)-5-etoxi-2,8-dimetilo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato (XI) en una mezcla de 12 l de THF y 6 l de agua y se enfrió a 0°C. A esta solución se agregó gota a gota durante 15 minutos a 0°C una solución de soda cáustica (hecha de 0,82 kg al 45% de NaOH (9,248 mol) acuosa) y 4,23 l de agua y se agitó durante 1,5 horas a 0°C. Se agregó 5 l de tolueno y 381,3 g de acetato de sodio y se mezcló revolviendo fuerte. Se asentaron las fases y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se presentó con 10% de ácido clorhídrico a pH 6,9 (en aprox. pH 9,5 se inoculó 10 g del compuesto del título). Después de finalizada la precipitación del producto se agitó durante una hora a 0°C y a continuación se filtró y lavó 2 veces con 4 l de agua cada vez y 2 veces con 153 ml de tolueno cada vez. Se secó a vacío a 40°C bajo gas portador (nitrógeno, 200 mbar).

45 Rendimiento: 1719,5 g (98 % de la teoría) de un polvo casi incoloro (muy leve tinte amarillo).

Método HPLC C: TA aprox. 6,8 min.

### Ejemplo 7

#### 4-(4-ciano-2-metoxifenilo)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-3-carboxamida (XIII)

50 Se presentaron 1,60 kg (4,22 mol) de 4-(4-ciano-2-metoxifenilo)-5-etoxi-2,8-dimetilo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-3-ácido carboxílico (XII) y 958 g (5,91 mol) de 1,1-carbodiimidazol en 8 l de THF y a 20°C se agregó 51 g (0,417 mol) de DMAP. Se agitó durante una hora a 20°C (desarrollo de gas!) y a continuación se calentó durante 2,5 horas a 50°C. A esta solución se agregó 2,973 kg (18,42 mol) de hexametildisilazano y se cocinó 22 horas a reflujo. Se agregaron otros 1,8 l de THF y se enfrió a 5°C. Se agregó una mezcla de 1,17 l de THF y 835 g de agua durante 3 horas de modo que la temperatura se mantuvo entre 5 y 20°C. A continuación se cocinó durante una hora a reflujo, se enfrió por medio de una rampa (3 horas) a 0°C y se agitó durante una hora a esta temperatura. El producto se filtró y se aclaró 2 veces con 2,4 l de THF cada vez y 2 veces con 3,2 l de agua cada vez. Se secó a vacío a 70°C bajo gas

55

portador.

Rendimiento: 1,501 kg (94 % de la teoría) de un polvo casi incoloro (muy leve tinte amarillo).

Método HPLC B: TA aprox. 6,7 min.

MS (Elpos): m/z = 379 [M+H]<sup>+</sup>

- 5 <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1.05 (t, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.99-4.07 (m, 2H), 5.37 (s, 1H), 6.60-6.84 (m, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.69 (s, 1H).

### Ejemplo 8

(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

- 10 Separación enantiomérica en una unidad SMB

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

- 15 En una unidad SMB en una fase estacionaria: Chiralpak AS-V, 20 μm cromatografiado. La presión era de 30 bar, se usó una mezcla de metanol/acetonitrilo 60:40 como eluyente.

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

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

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

Se concentró una muestra a vacío y se obtuvo: MS (Elpos): m/z = 379 [M+H]<sup>+</sup>

- 25 <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 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).

De manera análoga se aísla el enantiómero (R) ent-(I)

Rendimiento: 4,41 kg de enantiómero-(R) (48 % de la teoría), disuelto en 71,00 litros de acetonitrilo/metanol 40:60 como fracción incolora.

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

Se concentró una muestra a vacío y se obtuvo: MS (Elpos): m/z = 379 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1.05 (t, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.99-4.07 (m, 2H), 5.37 (s, 1H), 6.60-6.84 (m, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.69 (s, 1H).

### Ejemplo 9

- 35 (4S)-4-(4-ciano-2-metoxifenilo)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-3-carboxamida (I)

#### Cristalización y ajuste de polimorfismo

Se filtraron a través de un filtro de cartucho (1,2 μm) 64,52 litros de una solución al 6,2 % del ejemplo 8 en una mezcla de acetonitrilo/metanol 40:60 (equivale a 4,00 kg del compuesto 1) y a continuación se concentró a 250 mbar de manera tal, 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 de etanol desnaturalizado con tolueno y a continuación se destiló a presión normal hasta llegar a un volumen total de aprox. 14 l (temperatura de la camisa 98°C). Se enfrió mediante 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 a continuación se secó a vacío a 50°C.

Rendimiento: 3,64 kg (91 % de la teoría) de un polvo cristalino incoloro

- 45 Pureza enantiomérica: >> 99 % e.e. (Método HPLC D); tiempos de retención/RRT: (4S)- 4-(4-ciano-2-metoxifenilo)-5-etoxi-2,8-dimetil-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-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-3-carbox-amida (I) aprox. 9 min. RRT: 0,82

Pureza: > 99,8% (Método HPLC B), TA: aprox. 6,7 min.

Concentración: 99,9 % (contra patrón externo)

- 50 Rotación específica (cloroformo, 589 nm, 19.7°C, c = 0.38600 g / 100 ml): - 148.8°.

MS (Elpos): m/z = 379 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 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 ent- (I) en forma cristalina de la modificación I)

- 55 En forma análoga se aísla el enantiómero-(R) ent-(I). Sin embargo, incluso se concentra aún más con el fin de minimizar las pérdidas de rendimiento:

Se filtraron a través de un filtro de cartucho (1,2 μm) 71,00 litros de una solución al 6,2 % del ejemplo 8 en una

mezcla de acetonitrilo/metanol 40:60 (equivale a 4,00 kg del compuesto ent-(I)) y a continuación se concentró a 250 mbar de manera tal, que la solución todavía se podía agitar. Se añadieron 48 l 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 a continuación se destiló a presión normal hasta llegar a un volumen total de aprox. 10 l (temperatura de la camisa 98°C). Se enfrió mediante rampa (4 horas) a 0°C, se agitó 2 horas a 0°C y se filtró el producto. Se clarificó dos veces con 2 l de etanol frío cada vez y a continuación se secó a vacío a 50°C.

Rendimiento: 3,88 kg (97 % de la teoría) de un polvo cristalino incoloro

Pureza enantiomérica: >> 99 % e.e. (Método HPLC D); tiempos de retención/RRT: (4S)-4-(4-ciano-2-metoxifenilo)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-3-carboxamida (I) aprox. 11 min. RRT: 1,00; (4R)-4-(4-ciano-2-metoxifenilo)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-3-carbox-amid (I) aprox. 9 min. RRT: 0,82

Pureza: > 99,8% (Método HPLC 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]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 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).

Punto de fusión: 252 °C

## Oxidación química

### Ejemplo 10

#### 20 Preparación de racémicos (XVII) desde racémicos (XIII) por procedimientos químicos

Rac 4-(4-ciano-2-metoxifenilo)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,6-naftiridina-3-carboxamida

Se presentaron 100,00 g (264,25 mmol) de 4(R,S)- 4-(4-ciano-2-metoxifenilo)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-3-carboxamida (XIII) en 4 kg de diclorometano y se agregaron 68,98 g (303,88 mmol) de 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) a 20°C. Se agitó durante 1 h a 20°C. El precipitado se separó por filtración y se lavó 2 veces con 400 g de diclorometano cada vez. La mezcla se evaporó a sequedad al vacío y el residuo se recogió en 1200 g de etanol. Se calentó a reflujo y se destiló hasta aprox. 800g etanol. Se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h a 20°C. Se filtró el producto y se lavó con un poco de etanol (aprox. 80 g), se secó durante la noche a vacío (50°C).

Rendimiento: 87,30 g (87,54 % de la teoría) de un sólido beige.

MS (Elpos): m/z = 378 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 0.72 (t, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 3.65 (s, 1H), 4.00 (m (amplio), 2H), 7.30 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.69 (s, 1H), 8.05 (s, 1H)

### Ejemplo 11a

#### Preparación de M1a(S) desde ent-(I) por procedimientos químicos

#### 35 (S)-4-(4-ciano-2-metoxifenilo)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,6-naftiridina-3-carboxamida (M1a(S))

Se presentaron 100,00 g (264,25 mmol) de c4(R)- 4-(4-ciano-2-metoxifenilo)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-3-carboxamida (ent-(I)) en 4 kg de diclorometano y se agregaron 68,98 g (303,88 mmol) de 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) a 20°C. Se agitó durante 1 h a 20°C. El precipitado se separó por filtración y se lavó 2 veces con 400 g de diclorometano cada vez. La mezcla se evaporó a sequedad al vacío y el residuo se recogió en 1200 g de etanol. Se calentó a reflujo y se destiló hasta aprox. 800g etanol. Se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h a 20°C. Se filtró el producto y se lavó con un poco de etanol (aprox. 80 g), se secó durante la noche a vacío (50°C).

Rendimiento: 85,80 g (86,04 % de la teoría) de un sólido beige.

HPLC: TA aprox. 6,08 min. (fase quiral: Chiralpak AS-H (250 x 4 mm), Eluyente: i-hexano : etanol = 50:50)

MS (Elpos): m/z = 378 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 0.72 (t, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 3.65 (s, 1H), 4.00 (m (amplio), 2H), 7.30 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.69 (s, 1H), 8.05 (s, 1H)

### Ejemplo 11b

#### Preparación de M1b(R) desde (I)

#### 50 (R)-4-(4-ciano-2-metoxifenilo)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,6-naftiridina-3-carboxamida (M1b(R))

Se presentaron 100,00 g (264,25 mmol) de 4(S)- 4-(4-ciano-2-metoxifenilo)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-3-carboxamida (I) en 4 kg de diclorometano y se agregaron 68,98 g (303,88 mmol) de 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) a 20°C. Se agitó durante 1 h a 20°C. El precipitado se separó por filtración y se lavó 2 veces con 400 g de diclorometano cada vez. La mezcla se evaporó a sequedad al vacío y el residuo se recogió en 1200 g de etanol. Se calentó a reflujo y se destiló hasta aprox. 800g de etanol. Se dejó enfriar a

temperatura ambiente y se agitó durante 1 h a 20°C. Se filtró el producto y se lavó con un poco de etanol (aprox. 80 g), se secó durante la noche a vacío (50°C).

Rendimiento: 85,80 g (86,04 % de la teoría) de un sólido beige.

HPLC: TA aprox. 9,03 min. (fase quiral: Chiralpak AS-H (250 x 4 mm), Eluyente: i-hexano : etanol = 50 : 50)

5 MS (Elpos): m/z = 378 [M+H]<sup>+</sup>

1H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 0.72 (t, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 3.65 (s, 1H), 4.00 (m (amplio), 2H), 7.30 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.69 (s, 1H), 8.05 (s, 1H)

### Ejemplo 12a

#### Preparación de racémicos (XVII) desde ent-(I)

10 4-(4-ciano-2-metoxifenilo)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,6-naftiridina-3-carboxamida

Se presentaron 100,00 g (264,25 mmol) de 4(R)- 4-(4-ciano-2-metoxifenilo)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-3-carboxamida (ent-(I)) en 4 kg de diclorometano y se agregaron 68,98 g (303,88 mmol) de 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) a 20°C. Se agitó durante 1 h a 20°C. El precipitado se separó por filtración y se lavó 2 veces con 400 g de diclorometano cada vez. La mezcla se evaporó a sequedad al vacío y el residuo se recogió en 1200 g de etanol. La mezcla se calentó en un autoclave durante 3 horas a 120°C bajo presión y a continuación se destiló aprox. 900g de etanol. Se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h a 20°C. Se filtró el producto y se lavó con un poco de etanol (aprox. 40 g), se secó durante la noche a vacío (50°C).

Rendimiento: 92,47 g (92,73 % de la teoría) de un sólido beige.

MS (Elpos): m/z = 378 [M+H]<sup>+</sup>

20 1H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 0.72 (t, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 3.65 (s, 1H), 4.00 (m (amplio), 2H), 7.30 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.69 (s, 1H), 8.05 (s, 1H)

### Ejemplo 12b

#### Preparación de M1a (S) desde ent-(I) por oxidación de HNO<sub>3</sub>

25 Desarrollo bajo N<sub>2</sub>. 75,0 g de 4(R)- 4-(4-ciano-2-metoxifenilo)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-3-carboxamida (ent(I)) se suspendieron en 1000 g de ACN y se enfriaron a 9°C. A esto se agregó gota a gota durante 10 minutos 12,68 g de ácido nítrico fumante. El sólido formó grumos brevemente – se disolvió inmediatamente. Se llevó a TA (duración 1 h) y se obtuvo una solución clara color amarillo pálido. Se agitó durante 4 h a TA, al cabo de aprox. 30 minutos se formó una solución de color naranja oscuro y a continuación una suspensión de color amarillo sucio. Después de 4 h la preparación se enfrió a 10°C y se inactivó con 50 ml de agua. Después se ajustó con 80 ml de una solución de NaHCO<sub>3</sub> saturada a pH 7,2 (se obtuvo una suspensión amarilla). Se aisló el sólido (primera cantidad parcial), se lavó con agua. El filtrado se redujo a 1/3 del volumen original en evaporador rotatorio a 40°C, se agitó durante 1,5 h en baño de hielo (5°C), se aisló el sólido precipitado (segunda cantidad parcial), se lavó con 100 ml de agua fría. Los sólidos resultantes se secaron durante la noche a vacío.

Rendimiento: 59,7 g = 86,7 % de la teoría

35 Analítica 1. Cantidad parcial

EE: M1a: 83,6 % M1b: 16,4 %

Concentración: 98,9 %

Analítica 2. Cantidad parcial

EE: M1a: 77,4 % M1b: 22,6 %

40 Pureza: 99,2 Fl.%

Concentración: 94,5 %

#### Preparación de racémicos M1(XVII) desde M1a (S) enriquecido

45 Se cargó 100 g de M1a (EE: M1a: 83,6 % M1b: 16,4 %) enriquecido en 1000 ml de n-butanol y se calentó a 135°C temperatura de baño. Durante 6 h se siguió agitando a reflujo (suspensión amarilla, fina). Se dejó enfriar y se agita durante la noche a TA. La solución se concentra en evaporador rotatorio a aprox. 50°C (hasta la suspensión agitable) y a continuación se agitó durante 1 h a 5°C. Se eliminaron los cristales por filtración, se lavó con un poco de butanol frío y se secó durante la noche a vacío a 40 °C < 200 mbar.

Rendimiento: 85,9 g = 85,9 % de la teoría (referido al contenido de reactivo: 90,9 % de la teoría)

EE: 50,5 % M1a, 49,5 % M1b

50 **Oxidación electroquímica**

### Ejemplo 24

La voltametría cíclica de (I) en ausencia de 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ)

55 Se disuelven 2,17 g (10 mmol) de tetrafluoroborato de tetraetilamonio (Et<sub>4</sub>NBF<sub>4</sub>) en 100 ml de acetonitrilo. Después se agregan 378,4 mg (1 mmol) de (4S)-4-(4-ciano-2-metoxifenilo)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-3-carboxamida (I).

La voltametría cíclica se lleva a cabo con una jaula-Pt como electrodo de trabajo y un alambre-Pt como contraelectrodo y Ag/Ag<sup>+</sup> (10 mmol/l) en acetonitrilo como electrodos de referencia en 10 ciclos con una velocidad de muestreo de 250 y 100 mV/s.

#### Ejemplo 25

5 Voltametría cíclica de (VI) en presencia de DDQ

Se disuelven 2,17 g (10 mmol) de tetrafluoroborato de tetraetilamonio (Et<sub>4</sub>NBF<sub>4</sub>) en 100 ml de acetonitrilo. Después se agregan 22,7 mg (0,1 mmol) de DDQ y 378,4 mg (1 mmol) del compuesto de la fórmula (I). La relación molar DDQ:DHP es 1:10.

10 La voltametría cíclica se lleva a cabo con una jaula-Pt como electrodo de trabajo y un alambre-Pt como contraelectrodo y Ag/Ag<sup>+</sup> (10 mmol/l) en acetonitrilo como electrodos de referencia en 10 ciclos con una velocidad de muestreo de 250 y 100 mV/s.

#### Ejemplo 26:

Oxidación de ent-(I) en presencia de DDQ (10 Mol-%)

15 Se disuelven 2,17 g (10 mmol) de tetrafluoroborato de tetraetilamonio (Et<sub>4</sub>NBF<sub>4</sub>) en 100 ml de acetonitrilo. Después se agregan 22,7 mg (0,1 mmol) de DDQ y 378,4 mg (1 mmol) del compuesto de la fórmula ent-(I) (10 mmol). La relación molar DDQ: ent-(I) es 1:10.

20 Después la solución se electroliza a un potencial constante, manteniéndose el ánodo (electrodo de trabajo) en un potencial de +300 mV frente a Ag/Ag<sup>+</sup> (10 mmol/l). Después del paso de 180 C de carga (corresponde a 2,1 F) (durante un período de alrededor de 2 h) la reacción se detiene. En este punto el rendimiento de (XVII) era 94% con una relación de atropisómeros M1a(S):M1b(R) = 90:10.

El perfil de reacción se siguió mediante un muestreo frecuente y análisis por HPLC. El perfil se muestra en la figura 6. El producto (XVII) y los reactivos con el tiempo aumentan (disminuyen). La formación de producto es consistente con la transferencia de carga eléctrica, lo que indica un alto rendimiento de corriente.

#### Ejemplo 27:

25 Oxidación de (I) en presencia de DDQ (1 Mol-%)

Se disuelven 2,17 g (10 mmol) de tetrafluoroborato de tetraetilamonio (Et<sub>4</sub>NBF<sub>4</sub>) en 100 ml de acetonitrilo. Después se agregan 2,3 mg (0,01 mmol) de DDQ y 378,4 mg (1 mmol) del compuesto de la fórmula (I). La relación molar DDQ:(I) es 1:100.

30 Después la solución se electroliza a un potencial constante, manteniéndose el ánodo (electrodo de trabajo) en un potencial de +300 mV frente a Ag/Ag<sup>+</sup> (10 mmol/l). Después del paso de 180 C de carga (corresponde a 2,1 F) (durante un período de alrededor de 4 h) la reacción se detiene. En este punto el rendimiento de M1 de acuerdo con la analítica HPLC era 89% (M1a:M1b = 13:87). Entonces, por adición de 2,3 mg (0,01 mmol) de DDQ (y aumentando así su participación hasta el 2% en moles) y posterior electrólisis durante un período de 1 h, el rendimiento según análisis HPLC aumentó a 96% del compuesto de la fórmula (XVII) (M1a(S):M1b(R) = 13:87).

35 **Ejemplo 28:**

Oxidación electroquímica directa de (XIII)

Se disuelven 2,17 g (10 mmol) de tetrafluoroborato de tetraetilamonio (Et<sub>4</sub>NBF<sub>4</sub>) en 100 ml de acetonitrilo. Después se agregan 378,4 mg (1 mmol) del compuesto de la fórmula (XIII).

40 Después la solución se electroliza a un potencial constante, manteniéndose el ánodo (electrodo de trabajo) en un potencial de +1000 mV frente a Ag/Ag<sup>+</sup> (10 mmol/l). Después del paso de 180 C de carga (2,1 F) (durante un período de alrededor de 2 h) la reacción se detiene. En este punto el rendimiento de (XVII) era < 50%.

#### Ejemplo 29:

La racemización y el aislamiento de (XVII) de acuerdo con la oxidación electroquímica mediada

45 La solución del ejemplo 26 se coloca en 200 g de etanol. Se calentó en un autoclave durante 3 horas a 120 °C bajo presión y se destiló aprox. 150 g de etanol. Se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h a 20 °C. El producto se separó por filtración y se lavó con un poco de etanol (aprox. 80 g), se secó durante la noche a vacío (50°C).

#### Reducción electroquímica

Como reactivos para la reducción electroquímica se usaron los atropisómeros del compuesto 4-(4-ciano-2-metoxifenilo)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,6-naftiridiano-3-carboxamida, es decir, los compuestos M1a(S) o M1b(R) como sus mezclas (rac.M1), obtenidos de la oxidación del compuesto de la fórmula ent-I, del compuesto de la fórmula (XIII) o comparativamente del compuesto de la fórmula (I).

- 5 El volumen de estos reactivos como también el rendimiento del producto diana se determinó por el muestreo continuo durante la reducción electroquímica y el subsiguiente análisis por HPLC [procedimiento HPLC E]. La relación enantiomérica I a ent-(I) estandarizada en 100, se determinó por única vez al final del experimento adicionalmente por medio de un procedimiento HPLC quiral [procedimiento HPLC F].

### Ejemplo 13

#### 10 Reducción del compuesto M1b(R) (preparación 0,2 g)

15 Como estructura se usó un sistema de tres electrodos que consiste en el electrodo de trabajo [electrodo de rejilla según Winkler que consiste en platino/iridio 90/10% (225 malla/cm<sup>2</sup>, diámetro del alambre = 0,12 mm, geometría del cilindro), un contraelectrodo [empresa ALS: alambre de platino, enrollado, 23 cm largo con 0,5 mm de diámetro del alambre] y un electrodo de referencia [empresa ALS: Ag/Ag<sup>+</sup> tipo; electrodo de referencia no acuoso con 0,01 M de AgNO<sub>3</sub> y 0,1 M de perclorato de tetrabutilamonio en acetonitrilo]. El contraelectrodo se coloca en un tubo de vidrio cerrado en la parte inferior con membrana. Como membrana se usó un filtro PTFE [de la empresa: Sartorius Stedim Biotech GmbH] con un tamaño de poros de 0,45 µm. Como fuente de corriente y la fuente de voltaje se usó un potencióstato de la empresa Gamry [tipo: Interface 1000].

20 Se disolvieron 0,2 g del compuesto M1b(R) (0,53 mmol) obtenido del ejemplo 11b en 75 g metanol. Además se agregaron 3,2 g de sal conductora tetrafluoroborato de tetraetilamonio (14,74 mmol). El vaso se llenó con esta solución. Al compartimento del contraelectrodo separado por la membrana se añadió una sustancia libre de sustrato que consiste en 0,16 M de tetrafluoroborato de tetraetilamonio en metanol.

25 Durante 2 horas se reguló una electricidad de -30mA. Después la electricidad se ajustó a -180mA. Después de otras 4 h se determinó una conversión de > 99% y un rendimiento in-situ > 97%. La relación enantiomérica (I):ent-(I) se determinó en 79:21.

### Ejemplo 14

#### Reducción del compuesto M1b(R) (preparación 1,0 g)

Como estructura se usó un sistema de tres electrodos como se describe en el ejemplo 13.

30 Se suspendieron 1,0 g del compuesto M1b(R) (2,66 mmol) obtenido del ejemplo 11b en 80 g de metanol, en el que el sustrato se disolvió casi completamente. Además se agregaron 4,5 g de sal conductora tetrafluoroborato de tetraetilamonio (20,73 mmol). El vaso se llenó con esta solución. Al compartimento del contraelectrodo separado por la membrana se añadió una sustancia libre de sustrato que consiste en 0,21 M de tetrafluoroborato de tetraetilamonio en metanol.

35 El experimento se llevó a cabo de modo potencióstático, en el que el objetivo potencial de -3 V frente a los electrodos de referencia no se alcanzó. Durante todo el período de prueba se aplicó el máximo voltaje de celda que se podía ajustar a través de la interfaz 1000 („compliance voltage“ de acuerdo con el fabricante: 22 V). Al cabo de 6 h de ensayo y un flujo de carga de 2650 Coulomb (corresponde a un flujo de electricidad promedio de 122 mA) se determinó una conversión de > 99% y un rendimiento in-situ del producto diana de > 97%. La relación enantiomérica I:ent-(I) se determinó en 76:24.

### 40 Ejemplo 15

#### Reducción del compuesto M1b(R) (preparación 1,0 g)

Como estructura se usó un sistema de tres electrodos como se describe en el ejemplo 13.

45 Se suspendieron 1,0 g del compuesto M1b(R) (2,66 mmol) obtenido del ejemplo 11b en 80 g de metanol, en el que el sustrato se disolvió casi completamente. Además se agregaron 3,5 g de sal conductora tetrafluoroborato de tetraetilamonio (16,12 mmol). El vaso se llenó con esta solución. Al compartimento del contraelectrodo separado por la membrana se añadió una sustancia libre de sustrato que consiste en 0,16 M de tetrafluoroborato de tetraetilamonio en metanol.

El experimento se llevó a cabo de modo potencióstático análogamente al ejemplo 14.

50 Al cabo de 4 h de ensayo y un flujo de carga de 2193 Coulomb (corresponde a un flujo de electricidad promedio de 152 mA) se finalizó el ensayo. Se determinó una conversión en este momento del 79% y el rendimiento in-situ del producto diana de 79%. La relación enantiomérica (I):ent-(I) se determinó en 78:22.

**Ejemplo 16**Reducción del compuesto M1a(S) (preparación 0,5 g)

Como estructura se usó un sistema de tres electrodos como se describe en el ejemplo 13.

- 5 Se disolvieron 0,5 g del compuesto M1a(S) (1,33 mmol) obtenido del ejemplo 11a en 80 g metanol. Además se agregaron 3,5 g de sal conductora tetrafluoroborato de tetraetilamonio (16,12 mmol). El vaso se llenó con esta solución. Al compartimento del contraelectrodo separado por la membrana se añadió una sustancia libre de sustrato que consiste en 0,16 M tetrafluoroborato de tetraetilamonio en metanol.

El experimento se llevó a cabo de modo potencioestático análogamente al ejemplo 14.

- 10 Al cabo de 5 h de ensayo y un flujo de carga de 2132 Coulomb (corresponde a un flujo de electricidad promedio de 118 mA) se finalizó el ensayo. Se determinó una conversión en este momento del 73% y un rendimiento in-situ del producto diana de 73%. La relación enantiomérica (l):ent-(l) se determinó en 22:78.

**Ejemplo 17**Preparación de racémicos (XIII) desde racémicos M1 (XVII): reducción de la mezcla atropisomérica que consiste en 50 % en peso de M1b(R) y 50 % en peso de M1a(S) (preparación racemato 0,5 g)

- 15 Como estructura se usó nuevamente un sistema de tres electrodos como se describe en el ejemplo 13.

Se disolvieron 0,5 g del racemato M1a(S)/M1b(R) (1,33 mmol) obtenido del ejemplo 12 en 80 g metanol. Además se agregaron 3,5 g de sal conductora tetrafluoroborato de tetraetilamonio (16,12 mmol). El vaso se llenó con esta solución. Al compartimento del contraelectrodo separado por la membrana se añadió una sustancia libre de sustrato que consiste en 0,16 M de tetrafluoroborato de tetraetilamonio en metanol.

- 20 El experimento se llevó a cabo de modo potencioestático al ejemplo 14.

Al cabo de 4,5 h de ensayo y un flujo de carga de 2500 Coulomb (corresponde a un flujo de electricidad promedio de 154 mA) se finalizó el ensayo. Se determinó una conversión en este momento del 79% y un rendimiento in-situ del producto diana de 79%. La relación enantiomérica l:ent-(l) se determinó en 50:50.

**Ejemplo 18**

- 25 Reducción del compuesto M1b(R) (preparación 0,6 g)

Como estructura se usó nuevamente un sistema de tres electrodos como se describe en el ejemplo 13.

- 30 Se disolvieron 0,6 g del compuesto M1b(R) (1,59 mmol) obtenido del ejemplo 11b en una mezcla disolvente que consiste en 50 g metanol y 50 g de N,N dimetilformamida. Además se agregaron 6 g de sal conductora tetrafluoroborato de tetraetilamonio (27,64 mmol). El vaso se llenó con esta solución. Al compartimento del contraelectrodo separado por la membrana se añadió una sustancia libre de sustrato que consiste en 0,24 M de tetrafluoroborato de tetraetilamonio en metanol.

El experimento se llevó a cabo de modo potencioestático análogamente al ejemplo 14.

- 35 Al cabo de 4,5 h de ensayo y un flujo de carga de 1187 Coulomb (corresponde a un flujo de electricidad promedio de 73 mA) la conversión era 98% y el rendimiento in-situ del producto diana se determinó en 95%. La relación enantiomérica (l):ent-(l) se determinó en 83:17.

**Ejemplo 19**Reducción del compuesto M1b(R) (preparación 0,6 g)

La estructura y las condiciones de ensayo eran análogas a las del ejemplo 18 con la excepción de que como un electrodo de trabajo, se utilizó un electrodo de carbono poroso (de la empresa: ALS).

- 40 El experimento se llevó a cabo de modo potencioestático análogamente al ejemplo 14.

Al cabo de 3 h y 10 min de ensayo y un flujo de carga de 494 Coulomb (corresponde a un flujo de electricidad promedio de 43 mA) la conversión era 100% y el rendimiento in-situ del producto diana se determinó en 97%. La relación enantiomérica l:ent-(l) se determinó en 52:48.

**Ejemplo 20**

- 45 Reducción del compuesto M1b(R) (celda de flujo)

- En los siguientes ejemplos se usó en vez de una celda de vaso una celda de flujo (Micro Flow Cell) de la empresa Electrocell. Como electrodo de trabajo, se utilizó un electrodo de titanio recubierto de platino. Como contraelectrodo se usó grafito. Los compartimentos catódicos y anódicos se separan entre ellos mediante una membrana intercambiadora de cationes (tipo fumapem F-9100-PK de la empresa Fumatech). La membrana primero se sumergió en agua desionizada y se instaló en forma húmeda. Después del montaje de la celda, esta se enjuagó con metanol. Mediante el uso de bombas peristálticas [tipo: Sci-Q 323; de la empresa: Watson Marlow] se pudo transportar en forma continua primero el enjuague con metanol y más tarde las soluciones de reacción por las dos semiceldas (6 l/h cada vez).
- Como fuente de corriente y como fuente de voltaje se usó un potencióstato de la empresa Gamry [tipo: Reference 3000].
- Se disolvieron 1 g del compuesto M1b(R) (2,66 mmol) obtenido del ejemplo 11b en una mezcla disolvente que consiste en 4 g de metanol y 190 g de DMF. Además se agregaron 4,5 g de sal conductora tetrafluoroborato de tetraetilamonio (20,73 mmol). Con esta solución se llenó el depósito de reserva integrado al circuito de catolito. Una solución similar sin el compuesto M1b (R) se cargó en el circuito de anolito.
- En el ensayo se limitó el flujo de corriente en máx. 300 mA. Después de un flujo de carga de aprox. 1000 C (corresponde a 4F) la conversión era 63% después de un total de 3000 C (12F) la conversión era > 94%. No se observaron productos secundarios significativos.

### Ejemplo 21

#### Preparación de racémicos (XIII) desde racémicos M1(XVII)

- Como celda electrolítica se usó nuevamente la Micro Flow Cell de la empresa Electrocell descrita en el ejemplo 20. A diferencia del ejemplo 20, esta vez se disolvieron 10 g (26,6 mmol) del compuesto rac.M1, obtenido del ejemplo 12, en una mezcla disolvente que consiste en 4 g de metanol y 190 g de DMF. Además se agregaron 4,5 g de sal conductora tetrafluoroborato de tetraetilamonio (20,73mmol). Con esta solución se llenó el circuito de catolito. Una solución análoga sin reactivo se cargó en el circuito de anolito.
- Después de un flujo de carga de 30000C (12F) se detuvo la reducción electroquímica. El rendimiento determinado in situ mediante HPLC (procedimiento E) de rac. (XIII) era 95%. A continuación de la preparación, se agregó la solución de catolito.
- Aislamiento de rac-(XIII): Primeramente se destila el disolvente y a continuación se precipita el producto por precipitación de agua (adición de agua), se filtra y se seca.
- El producto bruto resultante puede recristalizarse de etanol o de THF y someterse nuevamente a una separación enantiomérica mediante SMB.

### Ejemplo 30

#### Preparación de racémicos (XIII) desde racémicos M1 (XVII): reducción de la mezcla atropisomérica que consiste en 50 % en peso de M1b(R) y 50 % en peso de M1a(S) (preparación racemato 10 g)

- En los siguientes ejemplos se usó en vez de una celda de vaso una celda de flujo (Micro Flow Cell: 10 cm<sup>2</sup> superficie del electrodo) de la empresa Electrocell.
- Como electrodo de trabajo, se utilizó un electrodo de titanio recubierto de platino. Como contraelectrodo se usó grafito. Los compartimentos catódicos y anódicos se separan entre ellos mediante una membrana intercambiadora de cationes (tipo Nafion® N-424 de la empresa DUPONT). La membrana primero se sumergió en agua desionizada y se instaló en forma húmeda. Después del montaje de la celda, esta se enjuagó con una mezcla disolvente que consiste en 20 % en peso de metanol y 80 % en peso de DMF. Mediante el uso de bombas peristálticas [tipo: Sci-Q 323; de la empresa: Watson Marlow] se pudo transportar en forma continua primero la solución de enjuague metanol/DMF y a continuación las soluciones de reacción por las dos semiceldas (5 kg/h cada vez). A través de un circuito de refrigeración conectado por separado, ambas soluciones de electrolitos (anódico y catódico) se templan a 20 °C. Como fuente de corriente y como fuente de voltaje se usó un potencióstato de la empresa Gamry [tipo: Reference 3000].
- Se disolvieron 10 g del compuesto rac.M1 (26,6 mmol) obtenido del ejemplo 12b en una mezcla disolvente que consiste en 21,4 g de metanol y 85,6 g de DMF. Además se agregaron 1,25 g de sal conductora tetrafluoroborato de tetraetilamonio (5,76 mmol) y 1,45 g de ácido acético (24,17 mmol). Con esta solución se llenó el circuito de catolito se llenó a través del depósito de reserva integrado al circuito. Una solución similar sin el compuesto rac.M1 se cargó en el circuito de anolito (masa de analito al comienzo del ensayo = 358,7 g). El experimento fue conducido de modo galvanostático. El flujo de corriente constante era 350 mA. Después de 20 h se finalizó el ensayo y se vaciaron los dos circuitos de semiceldas. El volumen del compuesto rac. M1 era 99 %. El rendimiento in-situ del componente diana (XIII) después de 20 h era > 98 %. No se observaron productos secundarios significativos. La selectividad del

producto (XIII) es aprox. 99%. La concentración del producto después de finalizado el ensayo era aprox. 37 mg/g. La dilución resulta de una transferencia de disolvente del anolito al catolito (masa total de catolito y de anolito después de vaciada la celda = 264 y 214 g respectivamente)

- 5 Aislamiento de rac-(XIII): Después de la eliminación de la mezcla de disolvente (DMF/MeOH) y de la sal conductora, se obtuvo el producto con un alto grado de pureza y rendimiento.

### Ejemplo 31

Preparación de racémicos (XIII) desde racémicos M1 (XVII): reducción de la mezcla atropisomérica que consiste en 50 % en peso de M1b(R) y 50 % en peso de M1a(S) (preparación racemato 10 g)

Se usó la celda de electrólisis así como la estructura del experimento descrito en el ejemplo 30.

- 10 No obstante, se disolvieron 10 g del compuesto rac.M1 (26,6 mmol) obtenido del ejemplo 12b en una mezcla disolvente que consiste en 16,6 g de metanol y 66,4 g de DMF. Además se agregaron 0,97 g de sal conductora tetrafluoroborato de tetraetilamonio (4,47 mmol) y 1,09 g de ácido acético (18,1 mmol). Con esta solución se llenó el depósito de reserva integrado al circuito de catolito. Una solución similar sin el compuesto rac.M1 se cargó en el circuito anolito (masa analito al comienzo del ensayo = 282 g).

- 15 El experimento fue conducido de modo galvanostático. El flujo de corriente constante era 400 mA.

- Después de aprox. 6 h de ensayo el catolito se enturbió y en el depósito de reserva se observó la formación de un precipitado blanco. Después de 10 horas se terminó el experimento. Se filtró el precipitado formado (1.7 g) y se analizó sin purificación adicional por medio de análisis HPLC. Se analizó racémico (XIII) con > 99,6 area.%. En el filtrado restante la relación entre el producto diana (XIII) y el sustrato (rac. M1 (XVII)) es 89:10 area.%. No se observaron productos secundarios significativos. La selectividad del producto (XIII) es de aprox. 99%.
- 20

La concentración del producto (compuesto XIII) en el filtrado es aprox. 43 mg/g. La masa total de catolito y de anolito después de vaciada la celda era: 174 y 197 g respectivamente.

### Ejemplo 32

- 25 Preparación de racémicos (XIII) desde racémicos M1 (XVII): reducción de la mezcla atropisomérica que consiste en 50 % en peso de M1b(R) y 50 % en peso de M1a(S) (preparación racemato 36 g)

- Como celda de electrolisis se utilizó en este ejemplo el Multipurpose Cell (MPC 100 cm<sup>2</sup> de superficie de electrodo) de la empresa Electrocell. Como electrodo de trabajo, se utilizó un electrodo de titanio recubierto de platino. Como contraelectrodo se usó grafito. Los compartimentos de catolito y anolito se separaron entre ellos mediante una membrana intercambiadora de cationes (tipo Nafion® N-424 de la empresa DUPONT). La membrana primero se sumergió en agua desionizada y se instaló en forma húmeda. Después del montaje de la celda, esta se enjuagó con una mezcla disolvente que consiste en 20 % en peso de metanol y 80 % en peso de DMF. Mediante el uso de bombas peristálticas [tipo: mezclador de reacción de laboratorio HMR 050; de la empresa: Fink] y caudalímetros Cori-Flow (de la empresa Bronkhorst) se pudo transportar en forma continua primero la solución de enjuague metanol/DMF y a continuación las soluciones de reacción por las dos semiceldas (50 kg/h cada vez). La celda Multipurpose Cell además estaba conectada a un circuito de refrigeración controlado por un criostato (de la empresa Julabo, tipo: FP45). Las temperaturas anolíticas y catolíticas ascendían a 22°C.
- 30
- 35

Como fuente de corriente y como fuente de voltaje se usó un potencióstato de la empresa Delta Elektronika [tipo: ES030-10]. Después de enjuagar los circuitos de anolito y catolito durante al menos 15 minutos se introdujeron las siguientes soluciones en los depósitos de reserva:

- 40 Catolito: Se disolvieron 36 g (95,7 mmol) del compuesto rac.M1 (XVII) obtenido del ejemplo 12b en una mezcla disolvente que consiste en 100 g metanol, 400 g DMF, 6 g (27,64 mmol) de tetrafluoroborato de tetraetilamonio (Et<sub>4</sub>NBF<sub>4</sub>) y 5 g (83,3 mmol) de ácido acético.  
Anolito: Aquí se utilizó una solución libre de sustrato, que consiste en 250 g de metanol, 1000 g DMF, 15 g (69,1 mmol) de sal conductora (Et<sub>4</sub>NBF<sub>4</sub>) y 12,5 g (208,3 mmol) de ácido acético.

- 45 El experimento fue conducido de modo galvanostático. El flujo de corriente constante era 3A. Después de 10h se finalizó el ensayo y se vaciaron los dos circuitos de semiceldas. El volumen del compuesto rac. M1 era 95,7% (HPLC area%). El rendimiento in-situ del componente diana (XIII) después de 10 h era 95,3% (HPLC area%). No se observaron productos secundarios significativos (selectividad del producto diana > 99,5%). La concentración del producto después de finalizado el ensayo era > 2,6 % en peso. La dilución resulta de una transferencia de disolvente del anolito al catolito. (Masa total de catolito y de anolito después de vaciada la celda = 1296 g y 482 g respectivamente).
- 50

Aislamiento de rac-(XIII): Después de la eliminación de la mezcla de disolvente (DMF/MeOH) y de la sal conductora, se obtuvo el producto con un alto grado de pureza y rendimiento. El producto bruto resultante puede recristalizarse de etanol o de THF y someterse nuevamente a una separación enantiomérica mediante SMB.

**Ejemplo 22**

Análisis por cristalografía de monocristales de rayos X del compuesto de la fórmula M1b(R): (R)- 4-(4-ciano-2-metoxifenilo)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,6-naftiridina-3-carboxamida

Método de análisis: Análisis por cristalografía de monocristales de rayos X

5 Cristal medido: bloque incoloro, 0.40 x 0.20 x 0.20 mm<sup>3</sup>

Parte experimental:

10 La determinación de la estructura cristalina se llevó a cabo por medio de un difractor (Oxford Diffraction, Xcalibur Serie), equipado con un detector de superficie CCD (modelo Ruby), un tubo de rayos denominado „sealed tube (tubo sellado)“ con radiación CuK $\alpha$ , un reflector Osmium como monocromador y un enfriador Cryojet para mediciones de temperaturas bajas (T =100 K).

15 Recopilación de datos 360° Omega y Phi Scan. Herramientas aplicadas: adquisición y reducción de datos con CrysAlis (Oxford Diffraction 2007). La solución de la estructura cristalina se implementó y ejecutó mediante procedimientos directos como en SHELXTL Version 6.10 (Sheldrick, Universidad de Göttingen (Alemania), 2000) y se visualizaron con el programa XP. Los átomos que faltaban a continuación se localizaron con ayuda de la síntesis de Fourier de diferencia y se agregaron a la lista de átomos. El perfeccionamiento por el procedimiento de cuadrados mínimos en F2 se llevó a cabo en todas las intensidades medidas y se realizó con ayuda del programa SHELXTL Version 6.10 (Sheldrick, Universidad de Göttingen (Alemania), 2000). Todos los átomos que no son hidrógeno se refinaron incluyendo los parámetros de desplazamiento anisotrópico.

20 Datos y refinamiento de la estructura cristalina del **compuesto** de fórmula M1b (R): (R)-4-(4-ciano-2-metoxifenilo)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,6-naftiridina-3-carboxamida

Código de identificación: M1b

Fórmula molecular: C<sub>21</sub> H<sub>20</sub> N<sub>4</sub> O<sub>3</sub>

Masa molecular: 376.41

Temperatura: 100 K

25 Longitud de onda: 1.54178 Å

Sistema de cristales: Ortorrómbico

Grupo espacial: P2(1)2(1)2(1)

Parámetros de red: a = 9.70950(10) Å

b = 10.67390(10) Å.

30 c = 18.9480(2) Å

Volumen: 1963.74(3) Å<sup>3</sup>

Z 4

Peso específico (calculado): 1.273 Mg/m<sup>3</sup>

Coefficiente de absorción: 0.714 mm<sup>-1</sup>

35 F(000) 792

Medidas del cristal: 0.40 x 0.20 x 0.20 mm<sup>3</sup>

Rango theta para la adquisición de datos: 4.67 a 6566°.

Rango de índice: -11 ≤ h ≤ 9, -12 ≤ k ≤ 12, -19 ≤ l ≤ 22

Reflejos registrados: 15493

40 Reflejos independientes: 3367 [R(int) = 0.0230]

Exhaustividad en Theta = 65.66° 99.5 %

Corrección de absorción: CrysAlis

Método de perfección: procedimiento completo de matriz de cuadrados mínimos sobre F2

Datos / Limitaciones / Parámetros: 3367 / 0 / 257

Calidad de ajuste sobre F2: 1.048

Valores R finales: [ $|\gt 2\sigma(l)|$ ] R1 = 0,0242, wR2 = 0,0636

5 Valores R (todos los datos): R1 = 0,0249, wR2 = 0,0641

Parámetro de estructura absoluta: -0.18(13)

Densidad de diferencia mayor y menor: 0.142 y -0.139 e.Å<sup>-3</sup>

**Análisis de rayos X:**

10 El análisis de estructura de rayos X mostró que cuando el sistema de anillos 1,6-naftiridina-3-carboxamida se encuentra en el plano del papel, el sustituyente 4-ciano-2-metoxifenilo se encuentra en sentido transversal al mismo, en cuyo caso el grupo metoxi muestra detrás del plano del papel.

**Determinación de la configuración absoluta**

Prueba de quiralidad*	Estructura correcta	Estructura invertida
Parámetro Flack (desviación estándar)	-0.1838(0.1347)	1.1745(0.1364)
Twin Basf (desviación estándar)	0,0000(0.1348)	1.1855(0.1347)
Valor wR2 (con parámetro Flack)	0,0641	0,0649
Quiralidad	Ra	Sa

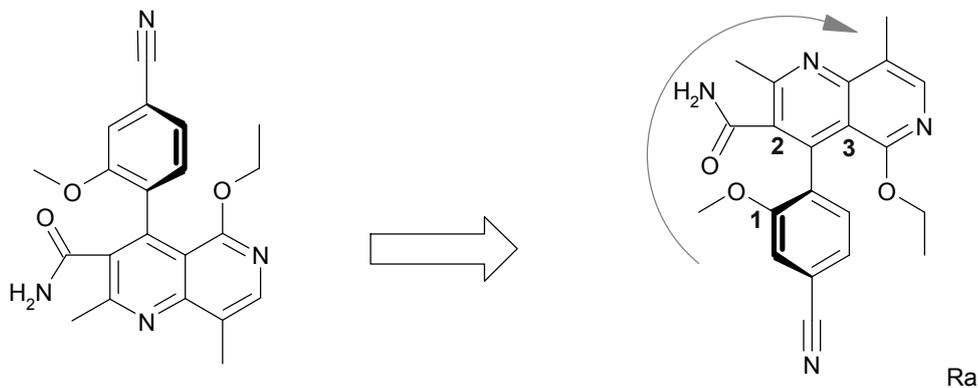
H. D. Flack, Acta Cryst., 1983, A39, 876-881

15 H. D. Flack, G. Bernardinelli, Acta Cryst., 1999, A55, 908-915

H. D. Flack, G. Bernardinelli, J. Appl. Cryst., 2000, 33, 1143-1148.

**El compuesto de la fórmula M1b(R) por lo tanto tiene la configuración absoluta R (Ra)**

La designación de la configuración absoluta se realiza de acuerdo con las reglas de Cahn-Ingold-Prelog para los compuestos quirales axialmente



20

**Ejemplo 23**

**Designación de la configuración absoluta de la serie Mb por la correlación de los espectros CD**

(Véase la figura 7)

**Caracterización fisicoquímica del compuesto de la fórmula (I) en forma cristalina de la modificación I**

5 El compuesto de la fórmula (I) en forma cristalina de la modificación I se funde a 252°C,  $\Delta H = 95 - 113 \text{ Jg}^{-1}$  (velocidad de calentamiento 20 Kmin<sup>-1</sup>).

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<sup>-1</sup>) debido a la descomposición que se produce.

10 No hubo otras transiciones de fase. Hasta una temperatura de 175°C se observó una pérdida de masa de aprox. 0,1 %.

**Estabilidad y humedad de almacenamiento**

15 Se almacenaron muestras del compuesto de la fórmula (I) en forma cristalina de la modificación I a 85 % y a 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 %. Quiere 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.

**Condiciones/Métodos HPLC****Método A**

20 YMC hidrófera C18  
150\*4,6 mm, 3,0  $\mu\text{m}$   
25°C, 1 ml/min, 270 nm, 4 nm  
0': 70% de TFA 0,1%; 30% de acetonitrilo  
17': 20% de TFA 0,1%; 80% de acetonitrilo  
25 18': 70% de TFA 0,1%; 30% de acetonitrilo  
\*: TFA en agua

**Método B**

30 YMC hidrófera C18  
150\*4,6 mm, 3,0  $\mu\text{m}$   
25°C, 1 ml/min, 255 nm, 6 nm  
0': 90% de TFA 0,1%; 10% de acetonitrilo  
20': 10% de TFA 0,1%; 90% de acetonitrilo  
18': 10% TFA 0,1 %; 90% de acetonitrilo

**Método C**

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

**Método D**

45 Longitud de columna: 25 cm  
Diámetro interior: 4,6 mm  
Relleno: Chiralpak IA, 5  $\mu\text{m}$   
Reactivos: 1. acetonitrilo para HPLC  
2. metil-terc-butil éter (MTBE), p.a.

## ES 2 739 907 T3

Muestra de solución: la prueba se disuelve en una concentración de 1,0 mg/ml en acetonitrilo.

(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.

5 Caudal 0,8 ml/min

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

10 Composición del eluyente A y B mezclar en una proporción de 90:10.

Duración del cromatograma 30 min

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

15 (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

### Método E

YMC hidrófera C18

150\*4,6 mm, 3 µm granulometría

20 25°C, 1 ml/min, presión inicial típica: aprox. 160 bar

Longitud de onda de medición: 255 nm, Ancho de banda: 6 nm

### Gradiente:

0' : 90% de ácido fórmico 0,1%\*; 10% de acetonitrilo

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

25 25': 90% de ácido fórmico 0,1 %; 10% de acetonitrilo

\*: ácido fórmico en agua

Tiempos de retención:

Compuesto l o ent-(l):           aprox. 9,9 min

Compuesto M1a o M1b:       aprox. 15,5 min

30 **Método F**

Chiralpak IA

150\*4,6 mm, 5 µm granulometría

25°C, 0,8 ml/min

Longitud de onda de medición: 255 nm, Ancho de banda: 6 nm

35 Fase móvil: acetonitrilo+tert- butilmetiléter (MTBE) en relación volumen 90:10 mezclado

Tiempos de retención:

Compuesto de la fórmula M1b(R):   aprox. 5,1 min

Compuesto de la fórmula M1a(S): aprox. 5,5 min

Compuesto de la fórmula (I): aprox. 8,6 min

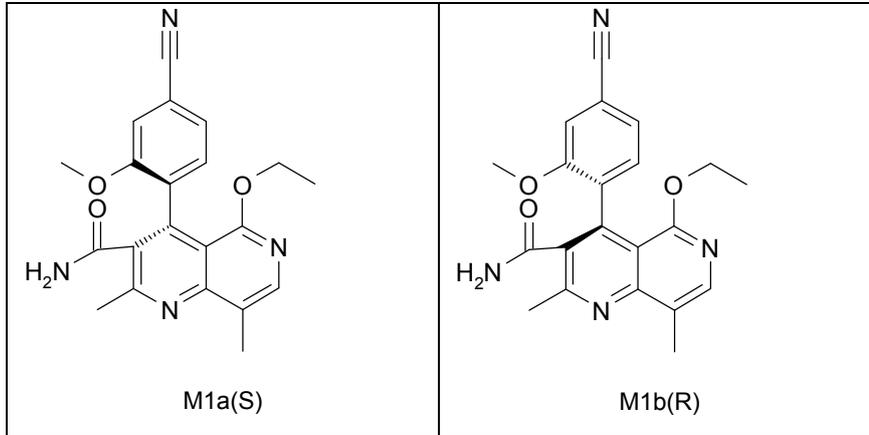
Compuesto de la fórmula ent-(I): aprox. 10,8 min

**Descripción de las figuras:**

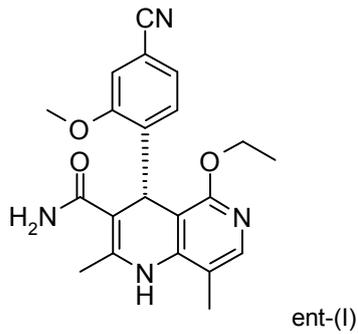
- 5 **Figura 1:** racemización térmica del compuesto de la fórmula ent-(I) en 1-butanol sin adición de una cantidad catalítica de ácido.
- Figura 2:** racemización térmica del compuesto de la fórmula ent-(I) en 1-butanol con y sin adición de una cantidad catalítica de ácido.
- 10 **Figura 3:** Tipos comunes de celdas electroquímicas. Celdas de vaso, celdas "H", celdas de flujo y filtros de presión.
- Figura 4:** Esquema de reacción de la oxidación electroquímica mediada de ent-(I) a (XVII) por DDQ.
- Figura 5:** Voltametría cíclica de DDQ, DHP y del compuesto de la fórmula ent-(I) y de la mezcla DDQ:DHP (V) 1:10 de acuerdo con los ejemplos 24 y 25.
- 15 **Figura 6:** Desarrollo del reactivo DHP ent-(I) medido por HPLC y del producto PYR (XVII) como una función del tiempo de acuerdo con el ejemplo 26. Las líneas representan el valor calculado basado en el flujo de electrones y 100 % de eficiencia de corriente.
- Figura 7:** Espectro CD del compuesto de la fórmula M1b(R) (en acetonitrilo)
- Figura 8:** Estructura cristalina del compuesto de la fórmula M1b(R): (R)-4-(4-ciano-2-metoxifenilo)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,6-naftiridina-3-carboxamida
- 20 **Figura 9:** Estructura cristalina del compuesto de la fórmula M1b(R): (R)-4-(4- ciano -2-metoxifenilo)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,6-naftiridina-3-carboxamida

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de compuestos de las fórmulas M1a(S) y M1b(R)



caracterizado porque los compuestos de la fórmula ent-(I)

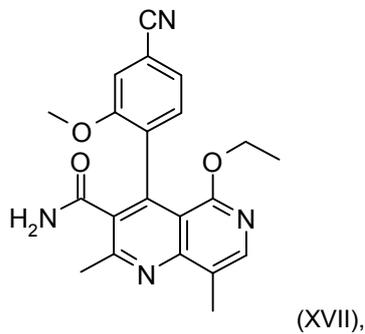


5

se oxidan.

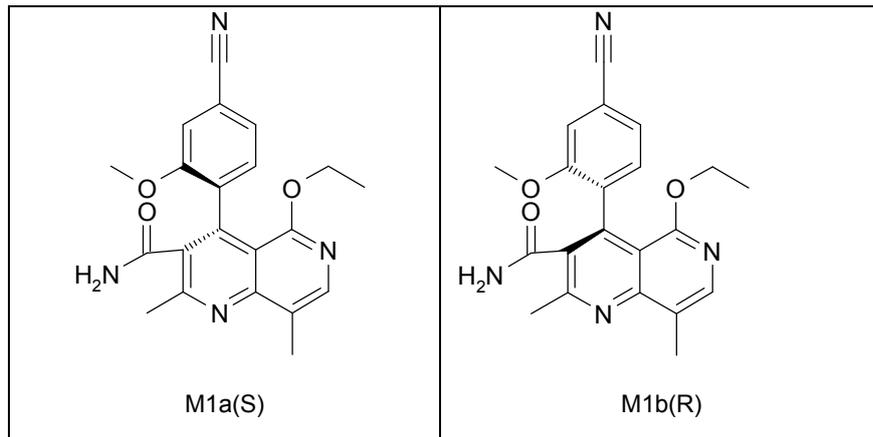
2. Procedimiento para la preparación de compuestos de las fórmulas M1a(S) y M1b(R), de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque la oxidación se realiza con agentes oxidantes químicos.

3. Procedimiento para la preparación del compuesto racémico de la fórmula (XVII)



10

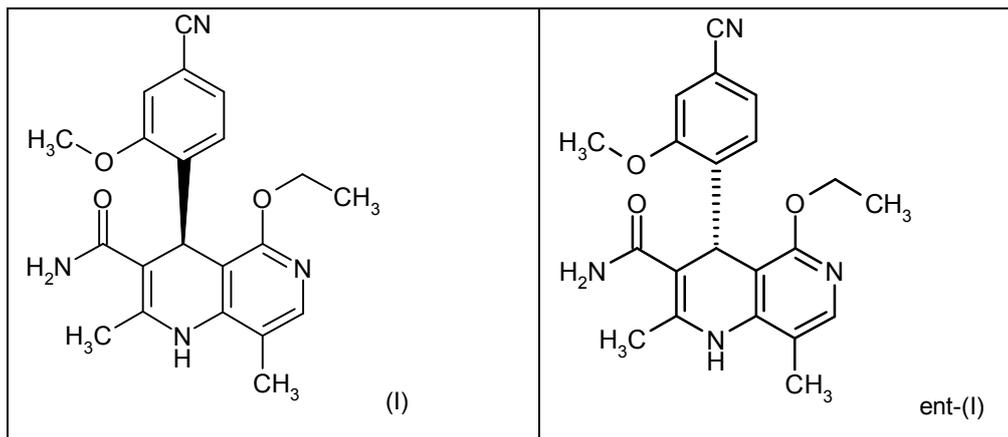
caracterizado porque una mezcla de los compuestos de las fórmulas M1a(S) y M1b(R)



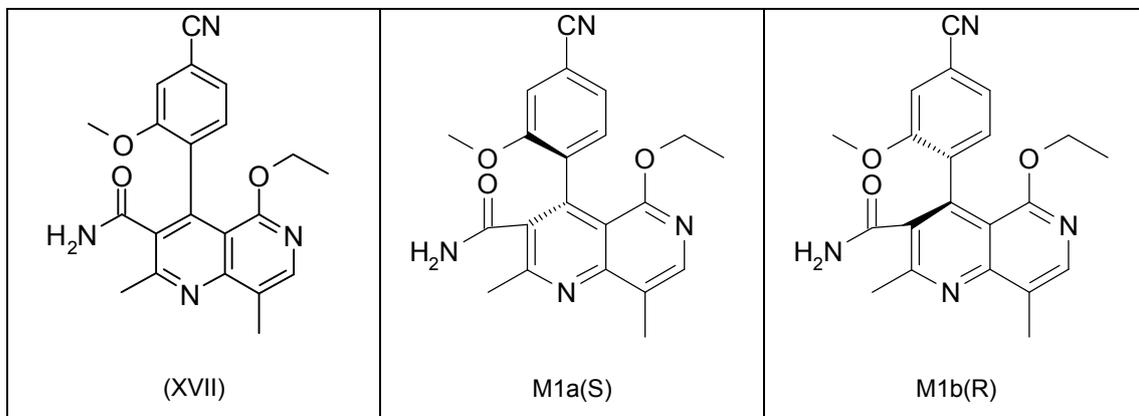
se racemiza térmicamente.

4. Procedimiento para la preparación del compuesto de la fórmula (XVII) de acuerdo con la reivindicación 3, **caracterizado porque** se racemiza una mezcla de los compuestos de las fórmulas M1a(S) y M1b(R) a una temperatura de 70 a 110 °C con o sin adición de ácido.

5. Procedimiento para la preparación de compuestos de las fórmulas (I) y ent-(I)



**caracterizado porque** los compuestos de las fórmulas (XVII) o M1a(S) o M1b(R) o una mezcla de M1a(S) y M1b(R)

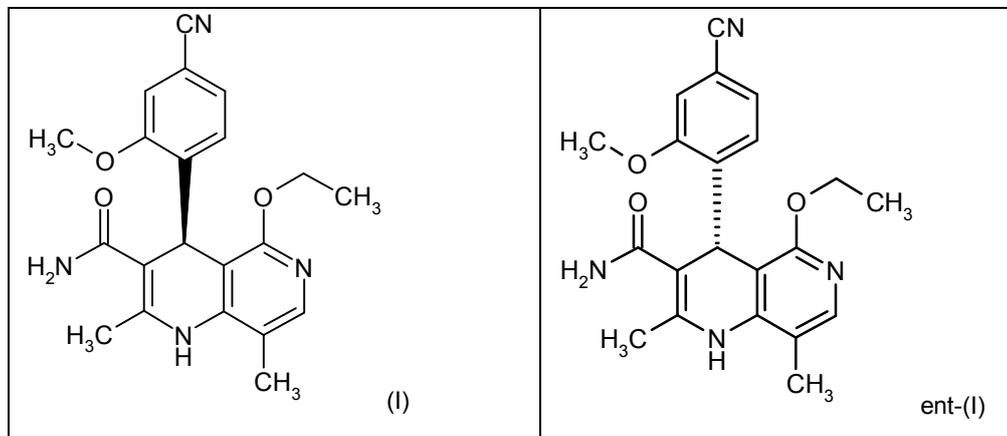


10

se reducen electroquímicamente.

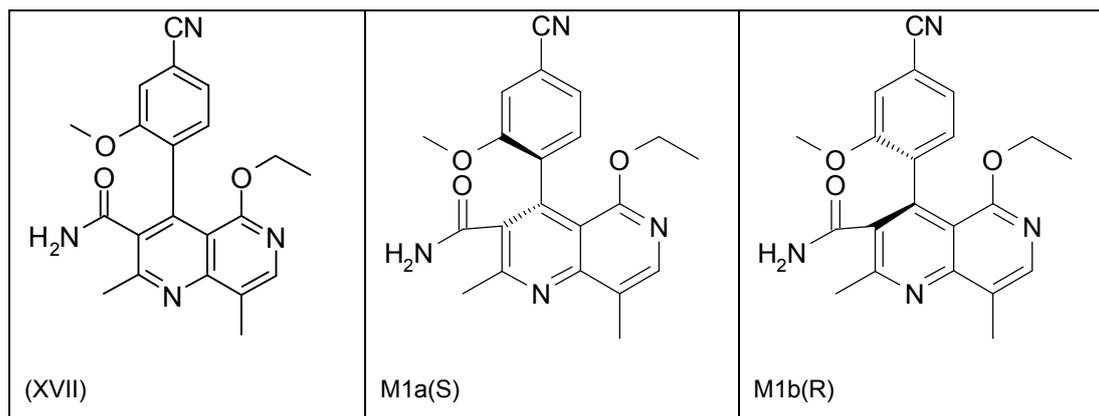
6. Procedimiento para la preparación de compuestos de las fórmulas (I) y ent-(I), de acuerdo con la reivindicación 5, **caracterizado porque** la reducción electroquímica se realiza en una celda de vaso o en una celda de flujo en presencia de metanol.

7. Procedimiento para la preparación de compuestos de las fórmulas (I) y ent-(I), de acuerdo con la reivindicación 5



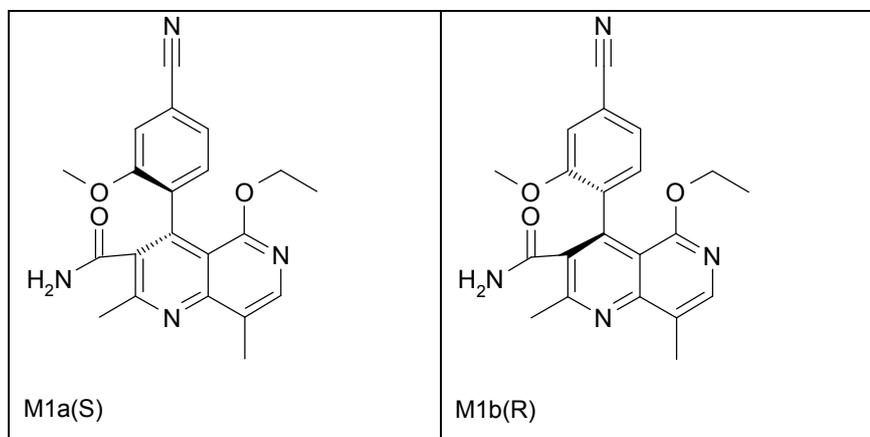
5

**caracterizado porque** los compuestos de las fórmulas (XVII) o M1a(S) o M1b(R) o una mezcla de M1a(S) y M1b (R)

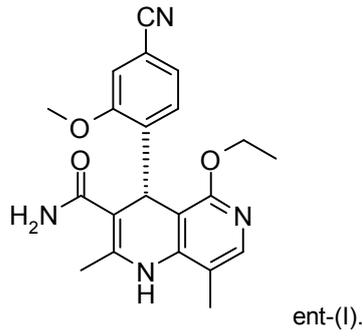


se reducen electroquímicamente,

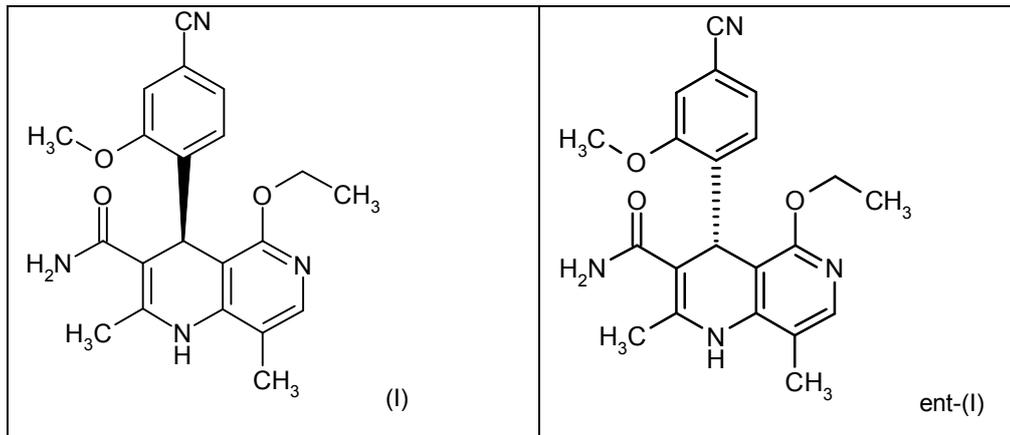
10 y **caracterizado porque** los compuestos de las fórmulas (XVII), M1a(S) y M1b(R) se obtienen por la isomerización térmica de los compuestos de las fórmulas M1a(S) y M1b(R)



y **caracterizado porque** se oxida el compuesto de la fórmula ent-(I)

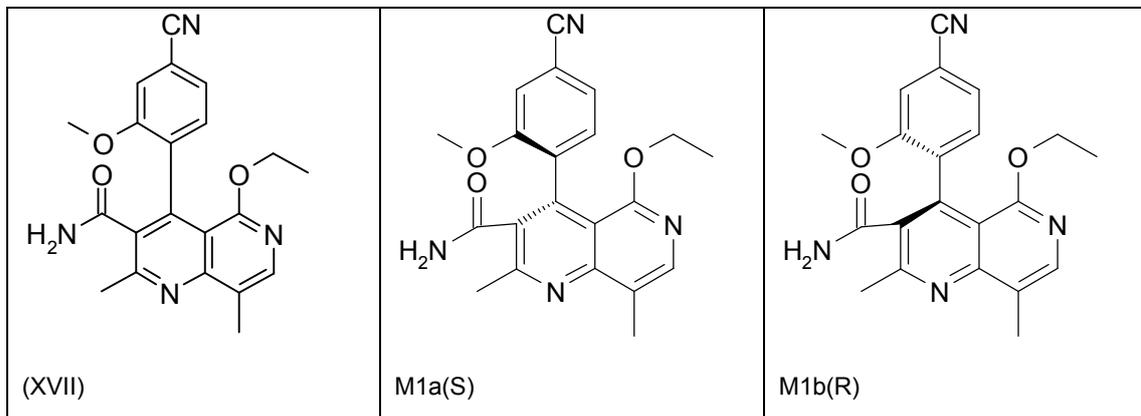


8. Procedimiento para la preparación de compuestos de las fórmulas (I) y ent-(I), de acuerdo con la reivindicación 7



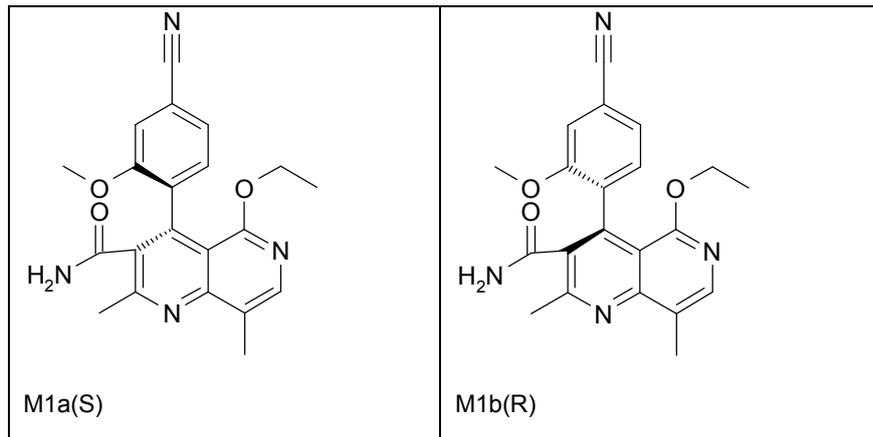
**caracterizado porque** los compuestos de las fórmulas (XVII) o M1a(S) o M1b(R) o una mezcla de M1a(S) y M1b(R)

5

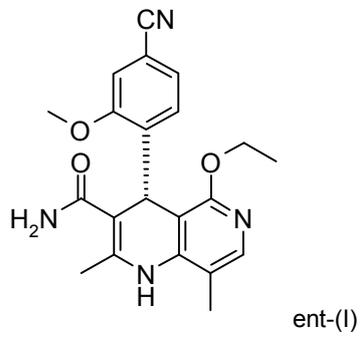


se reducen electroquímicamente en una celda de vaso o en una celda de flujo en presencia de metanol,

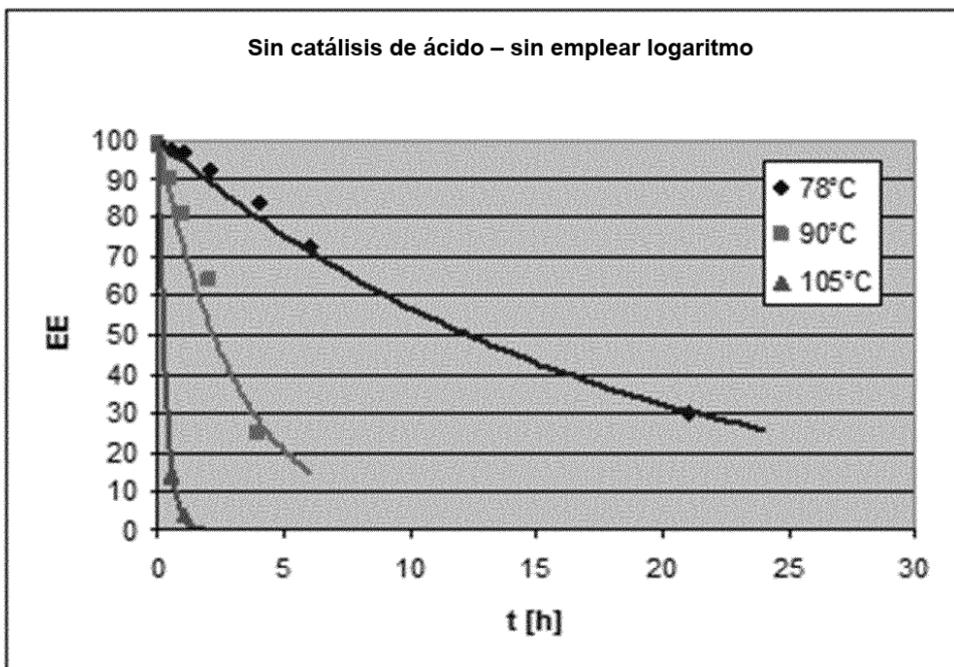
y **caracterizado porque** los compuestos de las fórmulas (XVII), M1a(S) y M1b(R) se obtienen por la isomerización térmica de los compuestos de las fórmulas M1a(S) y M1b(R)



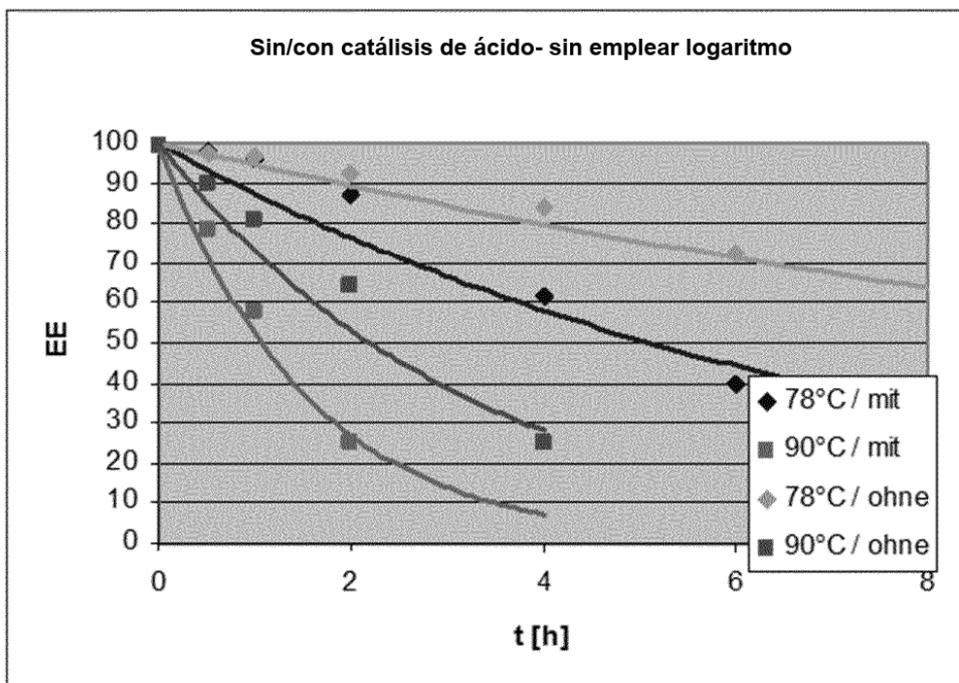
y **caracterizado porque** el compuesto de la fórmula ent-(I)



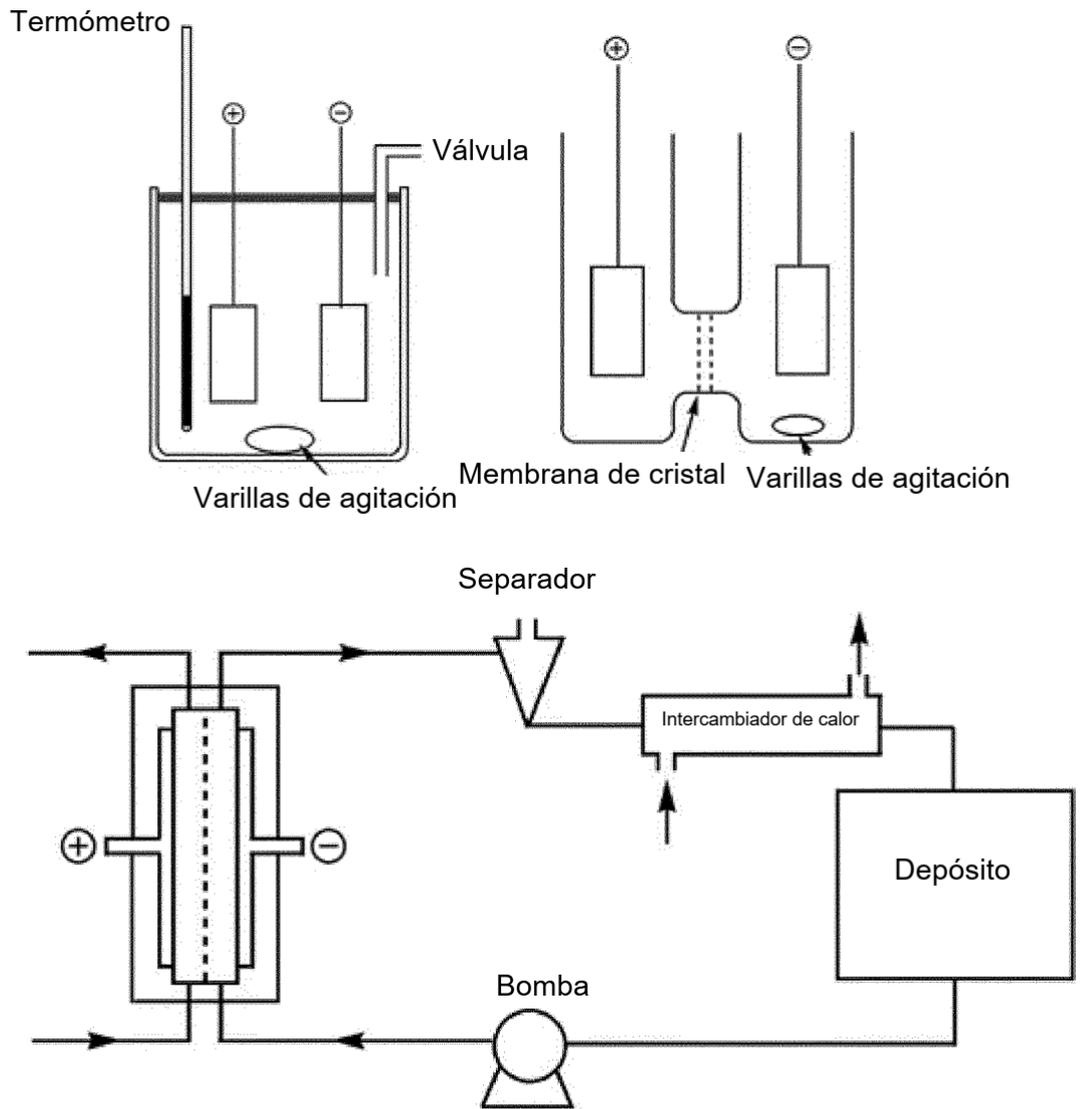
se oxida con agentes oxidantes químicos.



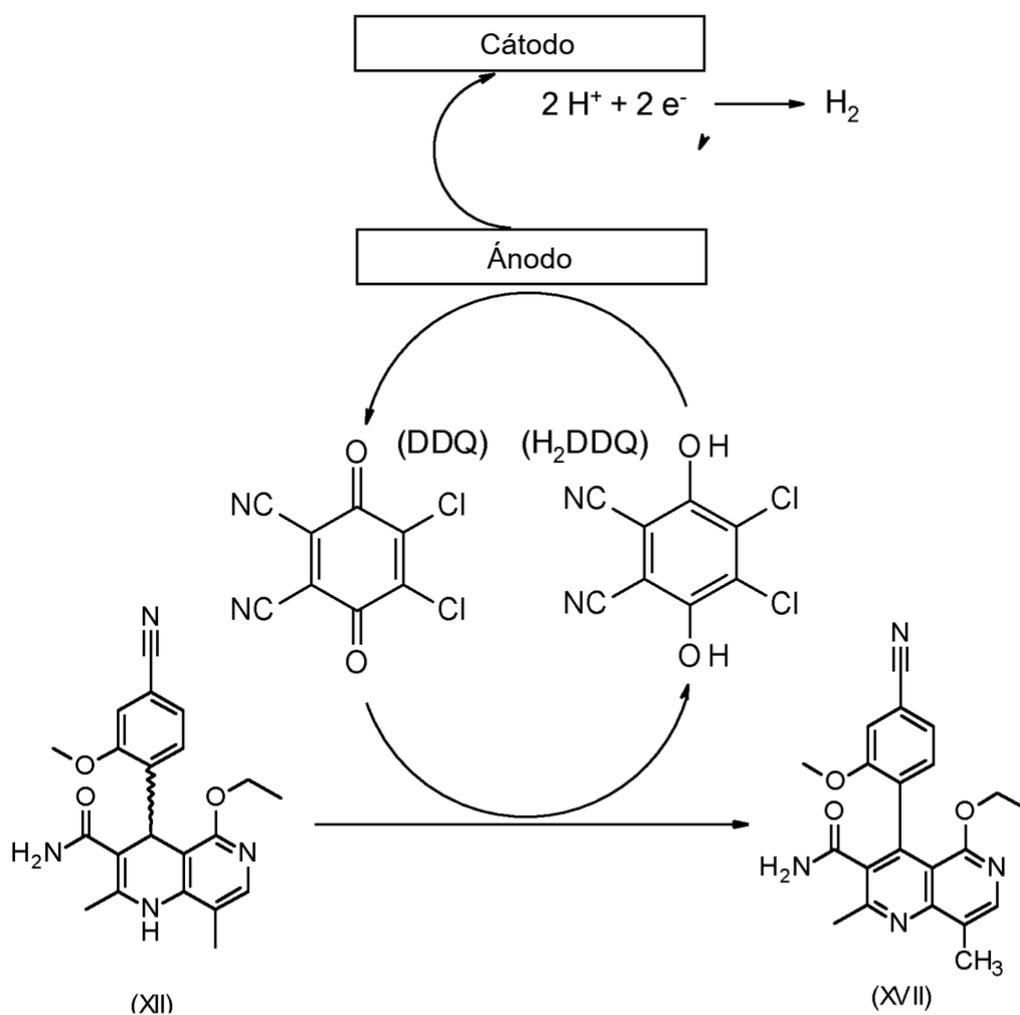
**Figura 1:** racemización del compuesto de la fórmula ent-(i) para formar el compuesto de la Fórmula (XVII) dependiendo de temperatura y tiempo sin añadir una cantidad catalítica de ácido.



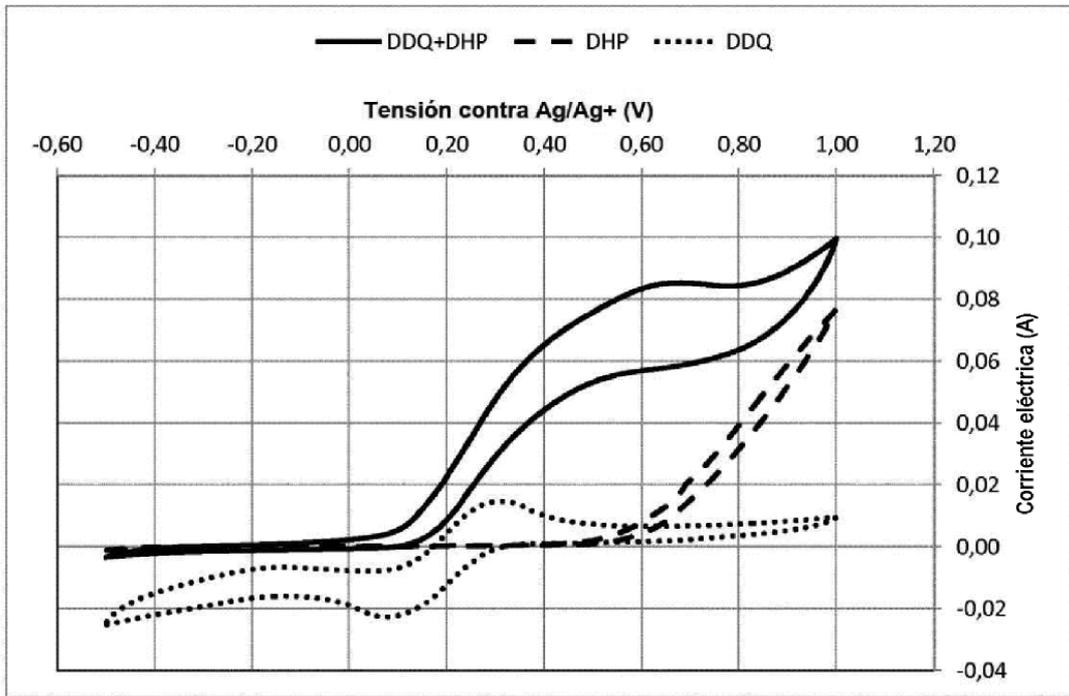
**Figura 2:** racemización del compuesto de la fórmula ent-(i) para formar el compuesto de la Fórmula (XVII) dependiendo de temperatura y tiempo.



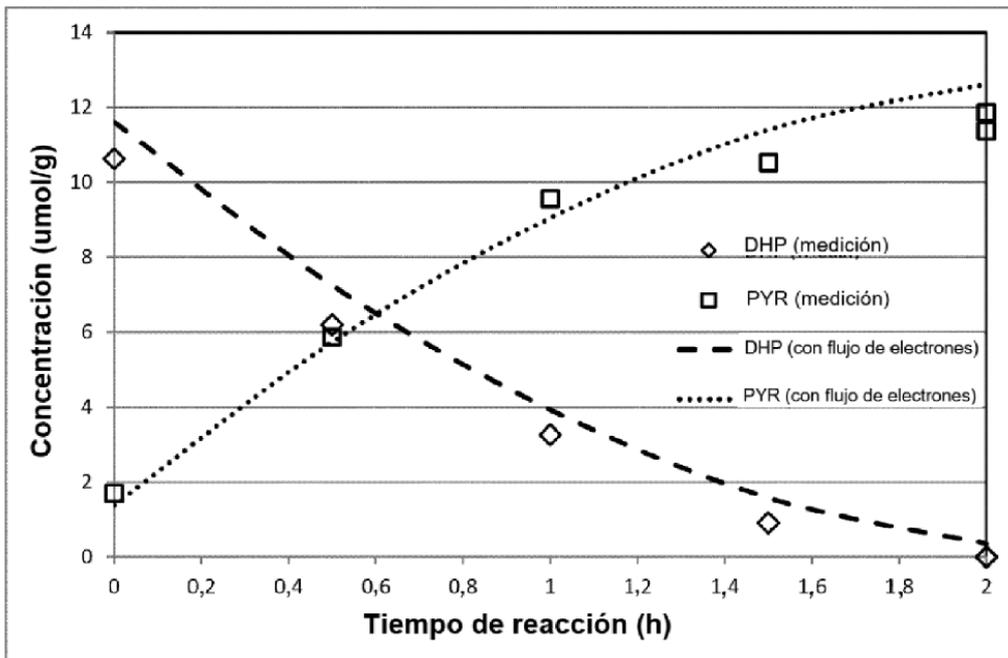
**Figura 3:** tipos comunes de celdas electroquímicas, celda de vaso, celda "H" y celda de flujo de filtro de prensa



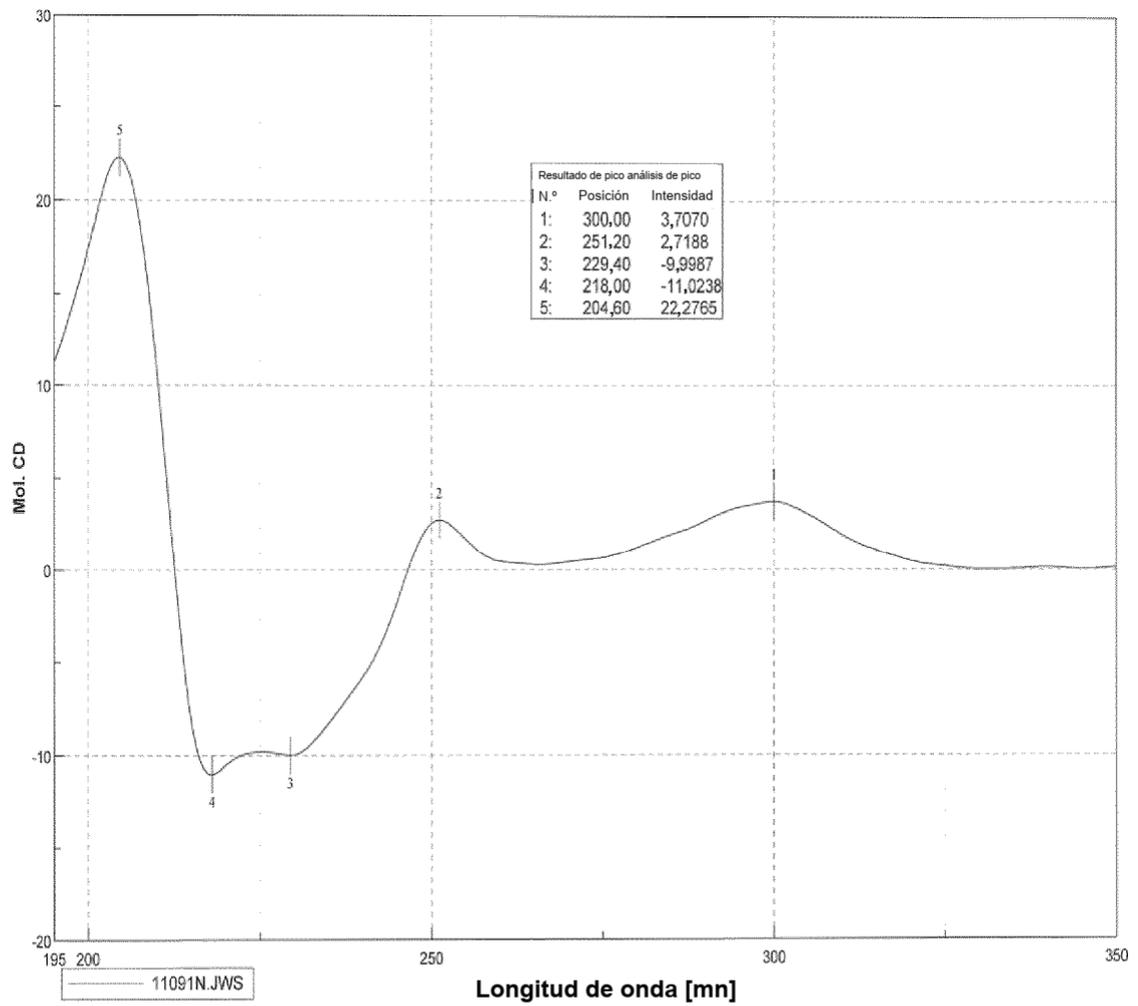
**Figura 4:** esquema de reacción de la oxidación electroquímica mediada de ent-(I) para formar (XVII) mediante DDQ



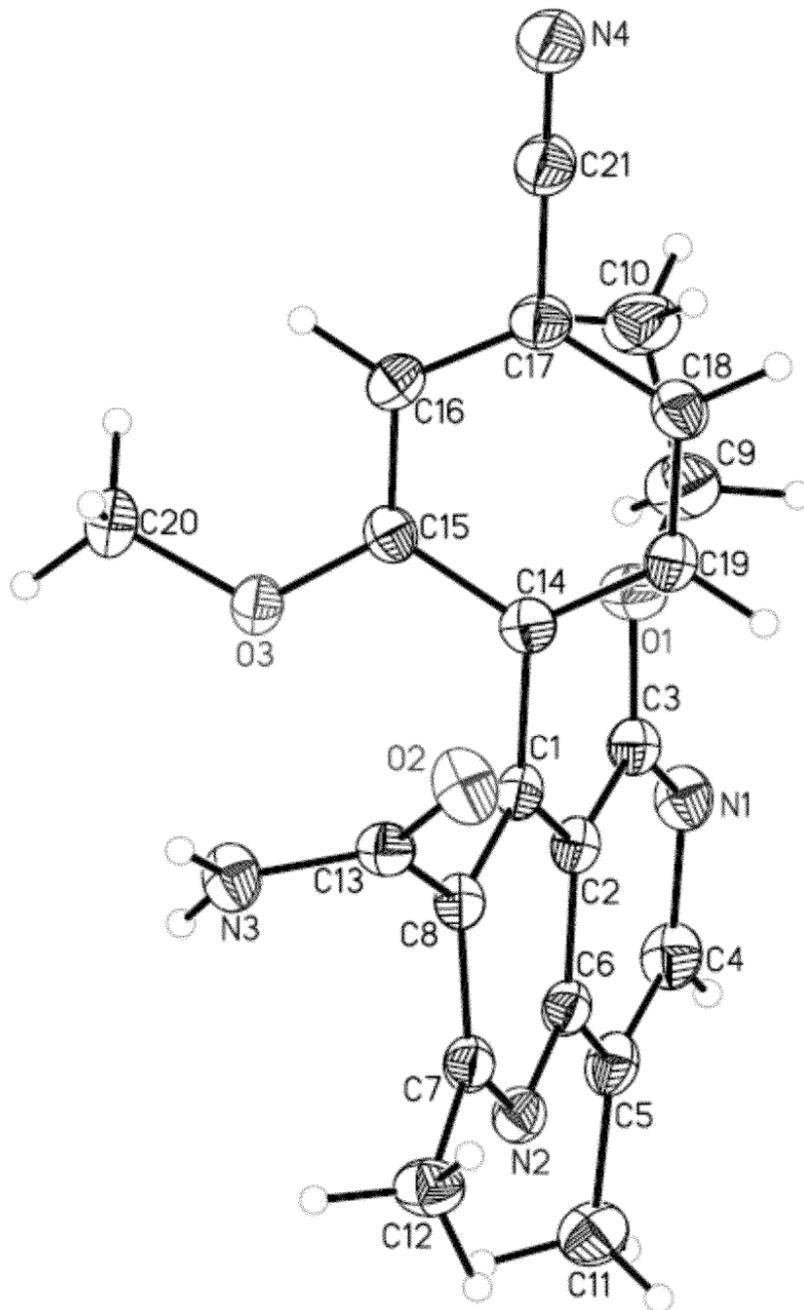
**Figura 5:** voltametría cíclica de DDQ, DHP ent-(I) y la mezcla DDQ:DHP (ent-I) 1:10 de acuerdo con los ejemplos 24 y 15



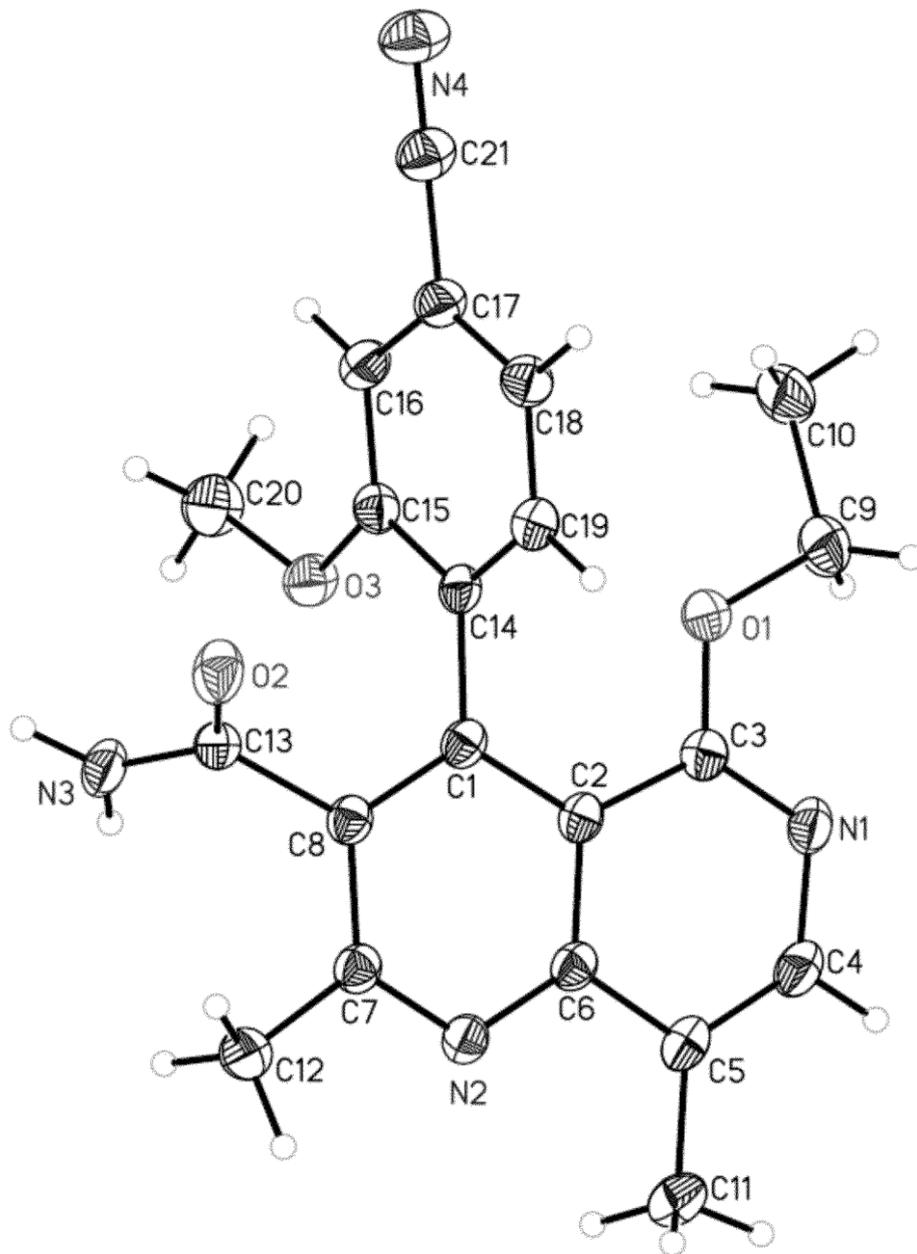
**Figura 6:** desarrollo de reactivo DHP (I) medido mediante HPLC y producto PYR (XVII) como función del tiempo de acuerdo con el ejemplo 26. Las líneas representan el valor calculado basado solo en el flujo de electrones y 100% de eficiencia eléctrica.



**Figura 7:** espectro CD del compuesto de la fórmula M 1b(R) (en acetonitrilo)



**Figura 8:** estructura de cristal del compuesto de la fórmula M1b(R): (R)-4-(4-ciano-2-metoxifenilo)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,6-naftiridina-3-carboxamida



**Figura 9:** estructura de cristal del compuesto de la fórmula M1b(R): (R)-4-(4-ciano-2-metoxifenilo)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,6-naftiridina-3-carboxamida