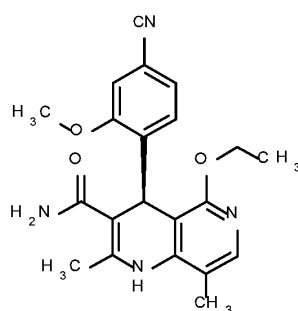


Verfahren zur Herstellung von 2-cyanoethyl (4S)-4-(4-cyano-2-methoxy-phenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridine-3-carboxylat durch Racemat-Spaltung mittels diastereomerer Weinsäureester

- 5 Die vorliegende Erfindung betrifft die Diastereomeren-Salze (Va), (Vb), (Vc) und/oder (Vd), ein Verfahren zur Herstellung der Diastereomeren-Salze (Va), (Vb), (Vc) und/oder (Vd) unter Verwendung eines chiralen substituierten Weinsäureesters der Formel (IIIa) oder (IIIb), ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung nach Formel (IVa) unter Verwendung der Diastereomeren-Salze (Va), (Vb), (Vc) und/oder (Vd), ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung nach Formel (VIIa) unter Verwendung der Diastereomeren-Salze (Va), (Vb), (Vc) und/oder (Vd), ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung nach Formel (Ia) unter Verwendung der Diastereomeren-Salze (Va), (Vb), (Vc) und/oder (Vd), die Verwendung der Diastereomeren-Salze (Va), (Vb), (Vc) und/oder (Vd) zur Herstellung einer der Verbindungen nach Formel (IVa), (VIIa) und/ oder (Ia); die Verwendung eines chiralen substituierten Weinsäureesters der Formel (IIIa) oder (IIIb) zur Herstellung der Diastereomernsalze (Va), (Vb), (Vc) und/oder (Vd), und die Verwendung eines chiralen substituierten Weinsäureesters der Formel (IIIa) oder (IIIb) zur Herstellung einer der Verbindungen nach Formel (IVa), (VIIa) und/ oder (Ia).

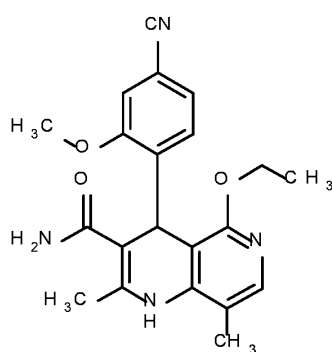
Die oben genannten Verbindungen sind Intermediate oder Vorstufen in der Synthese von Finerenone (Formel (Ia)). Der Begriff „Finerenone“ bezieht sich auf die Verbindung (4S)-4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carbox-amid oder auf die Verbindung nach Formel (Ia)



(Ia).

Bei der Verbindung der Formel (I)

-2-

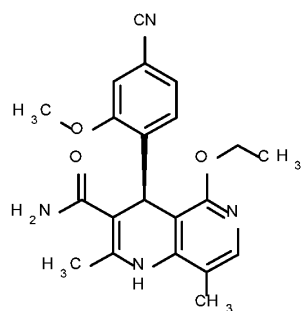


(I)

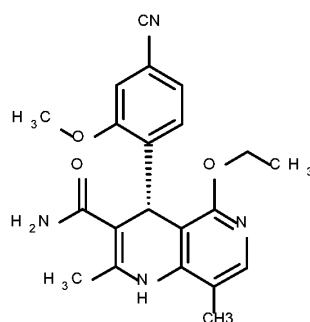
handelt es sich um das Racemat von Finerenone.

Bei dem Begriff „Antipoden von Finerenone“ oder „Antipoden der Verbindung nach Formel (I)“,

5 handelt es sich um die Verbindungen nach Formel (Ia) und (Ib)



(Ia)

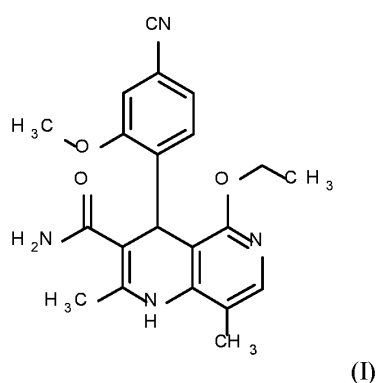


(Ib).

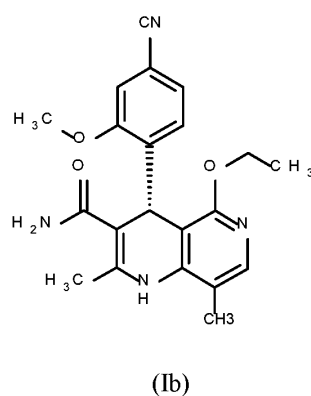
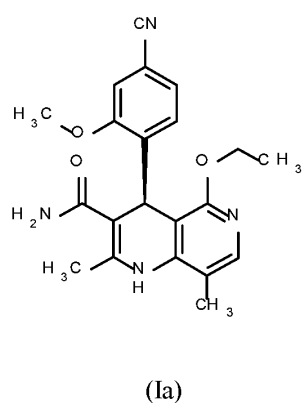
10 Finerenone (Ia) wirkt als nicht steroidaler Antagonist des Mineralcorticoid Rezeptors und kann als Mittel zur Prophylaxe und /oder Behandlung von kardiovaskulären und renalen Erkrankungen wie beispielsweise Herzinsuffizienzen und diabetische Nephropathie eingesetzt werden.

Die Verbindung der Formel (I) oder (Ia) und deren Herstellungsprozess sind in der WO 2008/104306 und ChemMedChem **2012**, 7, 1385 sowie in WO 2016/016287 A1 beschrieben. Um an die Verbindung der Formel
15 (I) zu gelangen, muss das racemische Gemisch der Amide (I)

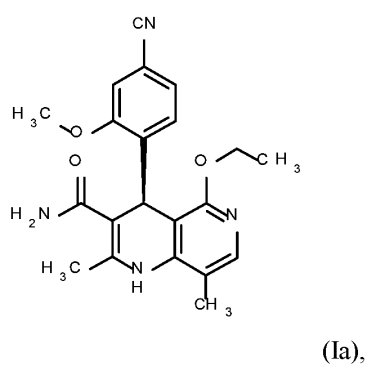
-3-



in die Antipoden (Ia) und (Ib)



5 getrennt werden, da nur der Antipode der Formel (Ia)



aktiv ist.

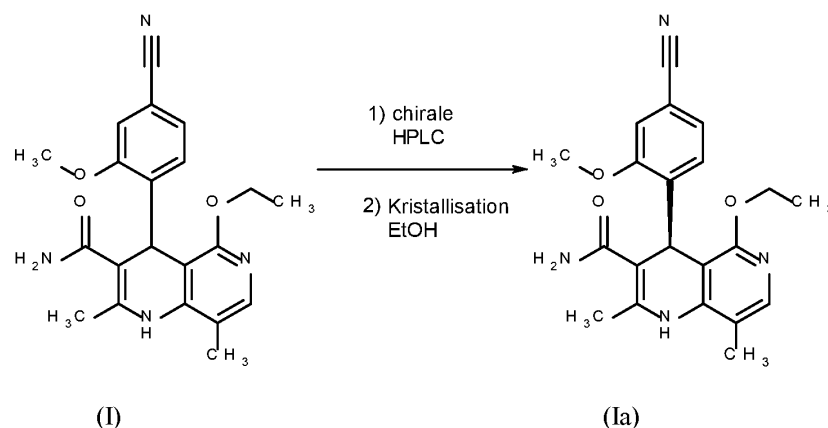
In der publizierten Forschungs-Synthese (WO 2008/104306 A1) wurde hierzu eine speziell synthetisierte chirale Phase verwendet (Eigenherstellung), die als chiralen Selektor N-(dicyclopropylmethyl)-N²-methacryloyl-D-leucinamid enthält. Es wurde gefunden, dass man die Trennung auch auf einer kommerziell leicht zugänglichen Phase vornehmen kann. Hierbei handelt es sich um die Phase Chiralpak AS-V, 20 µm. Als Laufmittel wurde eine

10

-4-

Mischung aus Methanol/Acetonitril 60:40 verwendet. Hierbei kann die Chromatographie an einer handelsüblichen Chromatographie-Säule durchgeführt werden, bevorzugt werden aber mit dem Fachmann bekannten Techniken wie SMB (simulated moving bed; G. Paredes, M. Mazotti, Journal of Chromatography A, 1142 (2007): 56-68) oder Varicol (Computers and Chemical Engineering 27 (2003) 1883-1901) eingesetzt.

5

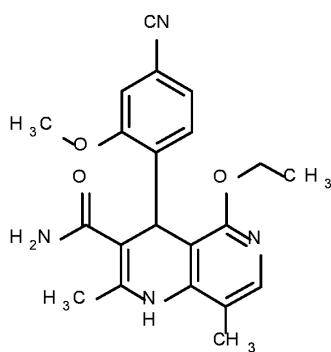


Obwohl die SMB-Trennung eine recht gute Ausbeute und optische Reinheit liefert, sind die Anschaffungskosten und
 10 Betreibung einer solchen Anlage unter GMP-Bedingungen eine hohe Herausforderung und mit hohen Kosten verbunden. Auch die jeweils verwendete chirale Phase ist sehr teuer und hat nur eine begrenzte Lebenszeit und muss in einer laufenden Produktion immer wieder ausgewechselt werden. Dieses ist aus produktionstechnischen Gründen nicht optimal, wenn nicht eine zweite Anlage vorhanden ist, damit ein Dauerbetrieb gewährleistet ist, was mit noch zusätzlichen Kosten verbunden ist. Des Weiteren ist vor allem bei Produkten, die im Tonnenmaßstab
 15 gefertigt werden die Rückgewinnung des Lösungsmittels der zeitbestimmende Schritt und erfordert die Anschaffung riesiger Fallfilm-Verdampfer und ist mit dem Verbrauch enormer Energie-Mengen verbunden.

Es bestand daher die Aufgabe nach einem alternativen synthetischen Zugang zu enantiomerenreinem Finereone (I) zu suchen, der signifikant kostengünstiger ist und mit herkömmlichem Pilot-Plant-Equipment
 20 (Rührkessel/Isolierapparate) durchzuführen ist. Derartige Anlagen gehören traditionell zu der Standard-Ausrüstung von pharmazeutischen Produktionsbetrieben und erfordern keine zusätzlichen Investitionen. Auch ist die Qualifizierung und Validierung von Batch-Prozessen um vieles einfacher als bei chromatographischen Verfahren, was von zusätzlichem Vorteil ist.

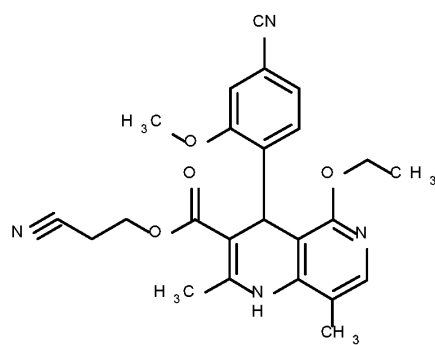
25 Im neuen erfindungsgemäßen Verfahren wird statt der diskutierten aufwändigen SMB-Trennung des racemischen Gemisches der Amide (I)

-5-



(I)

in die Antipoden der Formeln (Ia) und (Ib), eine vorteilhafte Racematspaltung auf einer Synthesevorstufe, dem racemischen Baustein (IV),

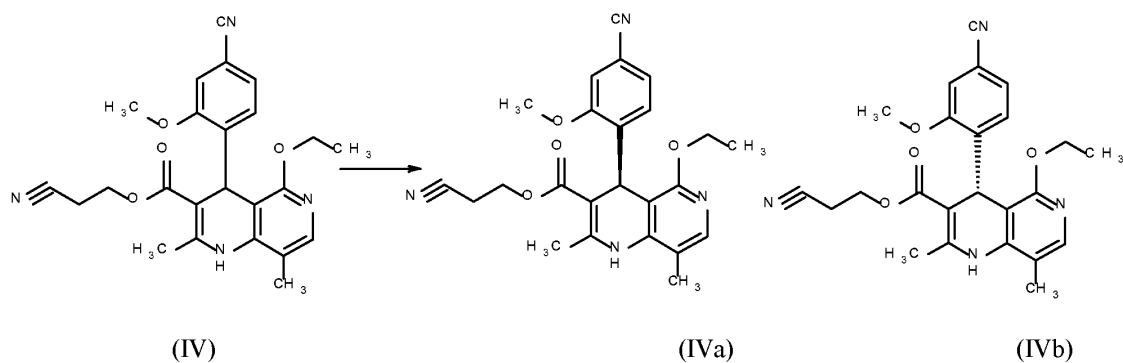


(IV),

5 vorgenommen. Die Synthese des racemischen Cyanethanolesters nach Formel (IV) ist in WO 2016/016287 A1 beschrieben (vgl. Beispiel 5, in WO 2016/016287 A1 ist dies die Verbindung nach Formel (XI)).

Es wurden zahlreiche Versuche unternommen, mit den üblichen klassischen Methoden eine Racemat-Spaltung des Racemats (IV) in die Antipoden (IVa) und (IVb)

10



auszuarbeiten (Variation von chiraler organischer Säure und Lösungsmittel), wie in Tabelle 1 dargestellt:

Tabelle1:

Säure
(S)-(+)-1,1-Binaphthyl-2,2-diylhydrogenphosphat
(-)-Chinasäure
(-)-O,O'-Diacetyl-L-weinsäure
(-)-O,O'-Dipivaloyl-L-weinsäure
(+)-3-Bromcampher-10-sulfonsäure
(+)-4-Chloro-tartranilic acid
(+)-4'-Nitrotartranilic acid
(+)-Camphersäure
(+)-O-Acetyl-L-mandelsäure
(1R)-(-)-Campher-10-sulfonsäure
(1S)-(-)-Camphersäure
(2R,3R)-(+)-Weinsäure
(R)-(+)-alpha-Methoxy-alpha-trifluoromethylphenylacetic acid
(S)-(-)-2-Bromopropionic acid
(S)-(-)-2-Chloropropionic acid
(S)-(+)-Citramalsäure
(S)-(+)-Mandelsäure
Ac-Acid-Triple-Mix
Äpfelsäure (Malicacid)
D-(+)-HPP-Mono-Säure
L-Glutaminsäure
L-Milchsäure
Menthoxycarbonsäure
N-(3,5-Dinitrobenzoyl)-(R)-(-)-2-phenylglycin
N-Acetyl-L-leucine
N-Acetyl-L-Phenylalanine
N-Ac-Prolin-OH
Naproxen

-7-

5 In Tabelle 1 sind die zur Racematspaltung verwendeten Säuren aufgeführt. Diese wurde in verschiedenen organischen Lösungsmitteln, wie zum Beispiel in reinen Alkoholen (Methanol, Ethanol, 1-Propanol, 2-Propanol, Butanol), sowie deren Gemische mit Wasser, sowie THF, Aceton, Essigsäureethylethylester, Dichlormethan und eine weitere Anzahl anderer Lösungsmittel mit dem Racemat (IV) umgesetzt und auf Diastereomeren-Salz-Bildung untersucht.

Unter anderem wurden auch Experimente mit dem klassischen Spaltungs-Reagenz (+)- Weinsäure durchgeführt.

10 Jedoch wurde in allen Fällen keine Salzbildung beobachtet, stattdessen fällt immer nur das Racemat unversalzt aus der Lösung aus. Dieses entspricht im Wesentlichen den Erwartungen des Fachmanns, da man aus dem pKs-Wert des racemischen Moleküls (IV) hätte ableiten können, dass eine klassische Racemat-Spaltung mittels Diastereomerer Salzbildung mit organischen Säuren nicht möglich sein sollte, da der gemessene pKs-Wert (für die Base) bei 4,3 liegt und eine Versalzung damit nahezu ausschließt. Laut Literatur, wie zum Beispiel „Handbook
15 of Pharmaceutical Salts – Properties, Selection and Use; von P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.); Wiley-VCH, S.166“ sollte der pK-Wert-Unterschied mindestens 3 pK-Einheiten betragen, um eine stabile Salzbildung zu ermöglichen.

Alle Bemühungen Diastereomeren-Salze zu erhalten und dann den Enantiomeren-Überschuss durch nachfolgende
20 Syntheseschritte in Richtung > 99% e.e. zu bringen waren nicht zielführend, daher wurde nach weiteren Alternativen gesucht.

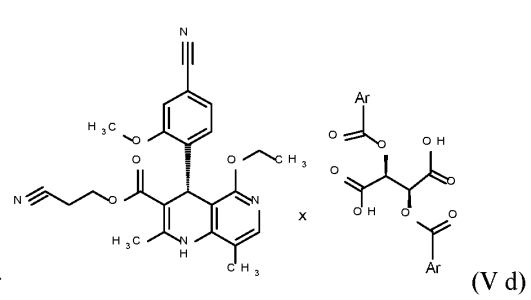
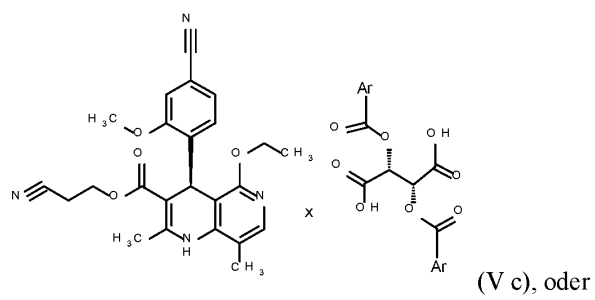
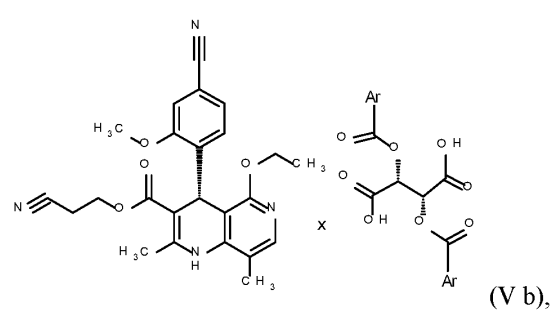
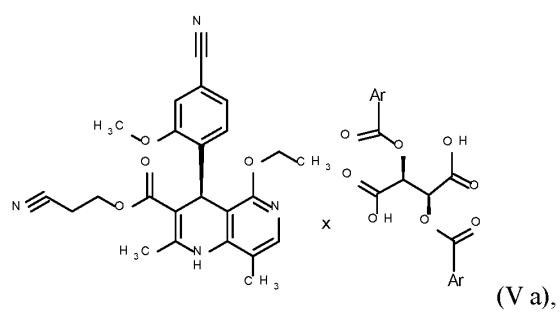
Bei der Umsetzung mit Alkyl-substituierten Weinsäurederivaten wie beispielsweise (-)-O,O'-Dipivaloyl-L-weinsäure oder (-)-O,O'-Diacetyl-L-weinsäure konnte keine Salzbildung beobachtet werden.

25 Es wurde jedoch überraschenderweise gefunden, dass aromatisch beziehungsweise heteroaromatisch substituierte Derivate der Weinsäure (IIIa + IIIb) ausgezeichnet geeignet sind, um Diastereomeren-Salze zu erhalten und den benötigten Enantiomeren-Überschuss zu erreichen.

30 Zusammenfassend betrifft die Erfindung die folgenden Gegenstände:

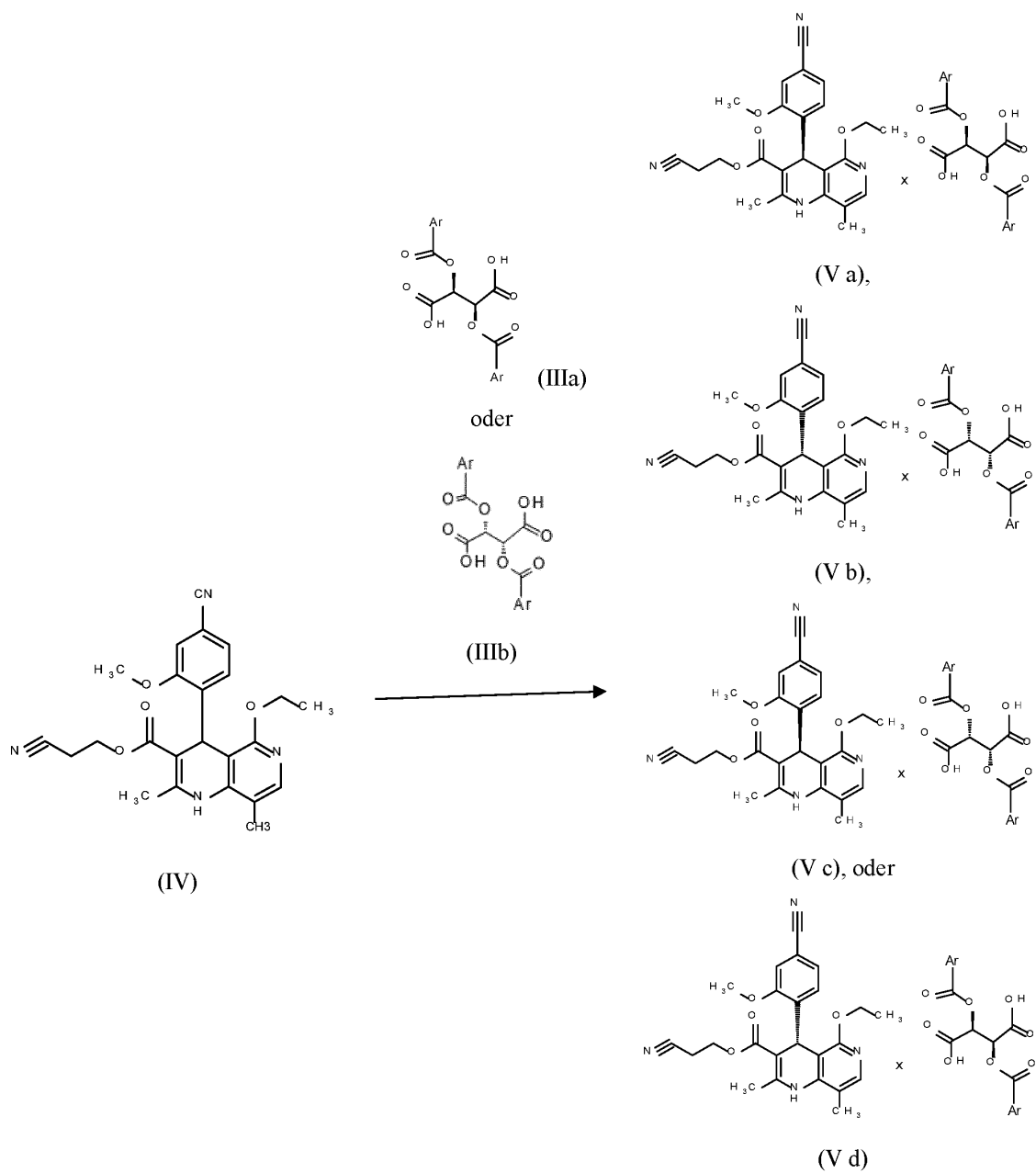
(1) Diastereomeren-Salze (Va), (Vb), (Vc) und/oder (Vd)

-8-



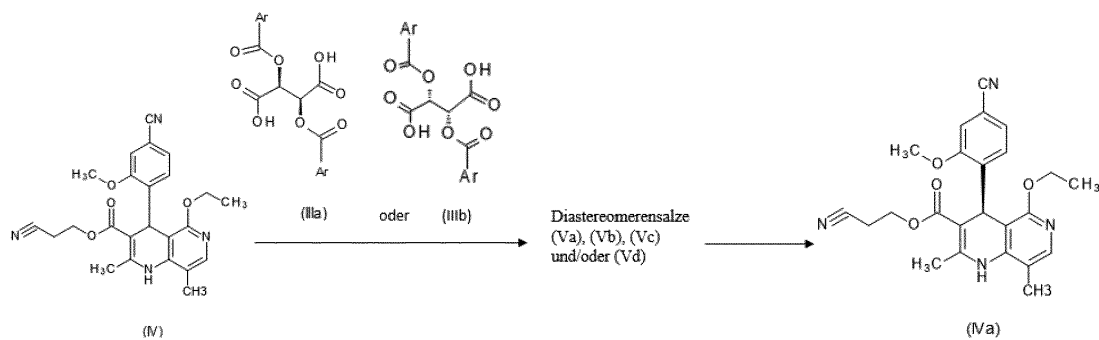
-9-

- (2) Verfahren zur Herstellung der Diastereomeren-Salze (Va), (Vb), (Vc) und/oder (Vd) unter Verwendung eines chiralen substituierten Weinsäureesters der Formel (IIIa) oder (IIIb)

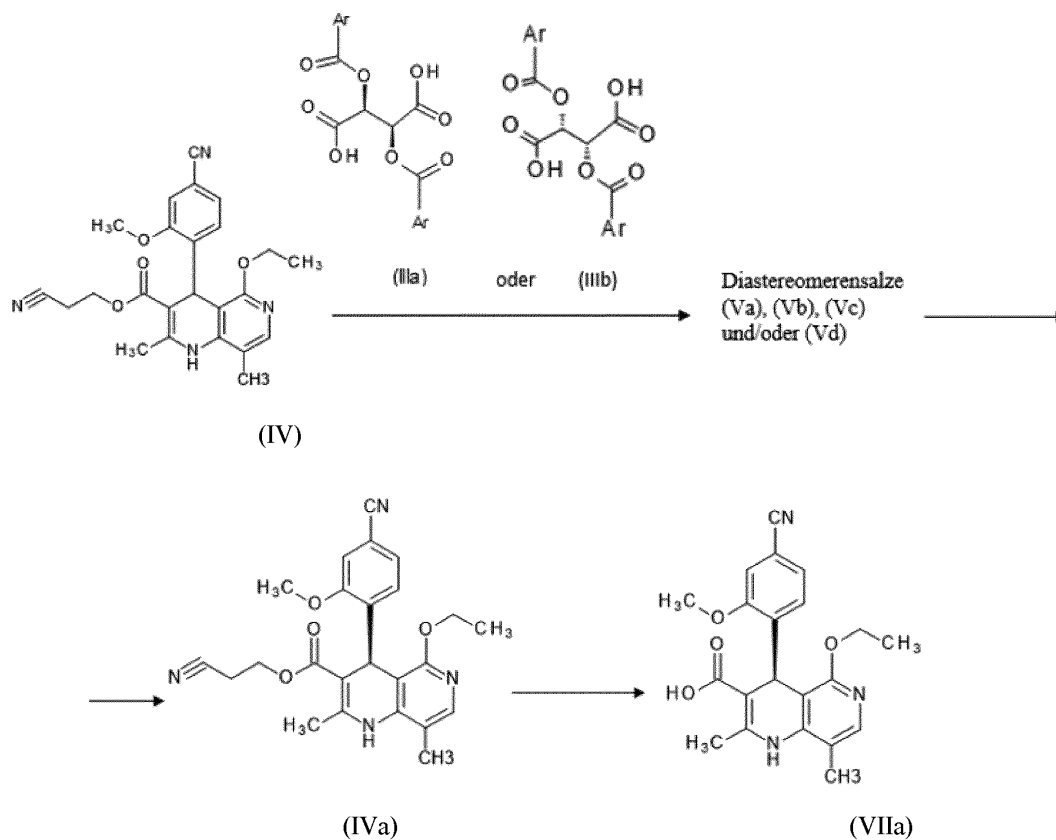


-10-

- (3) Verfahren zur Herstellung der Verbindung nach Formel (IVa) unter Verwendung der Diastereomeren-Salze (Va), (Vb), (Vc) und/oder (Vd)

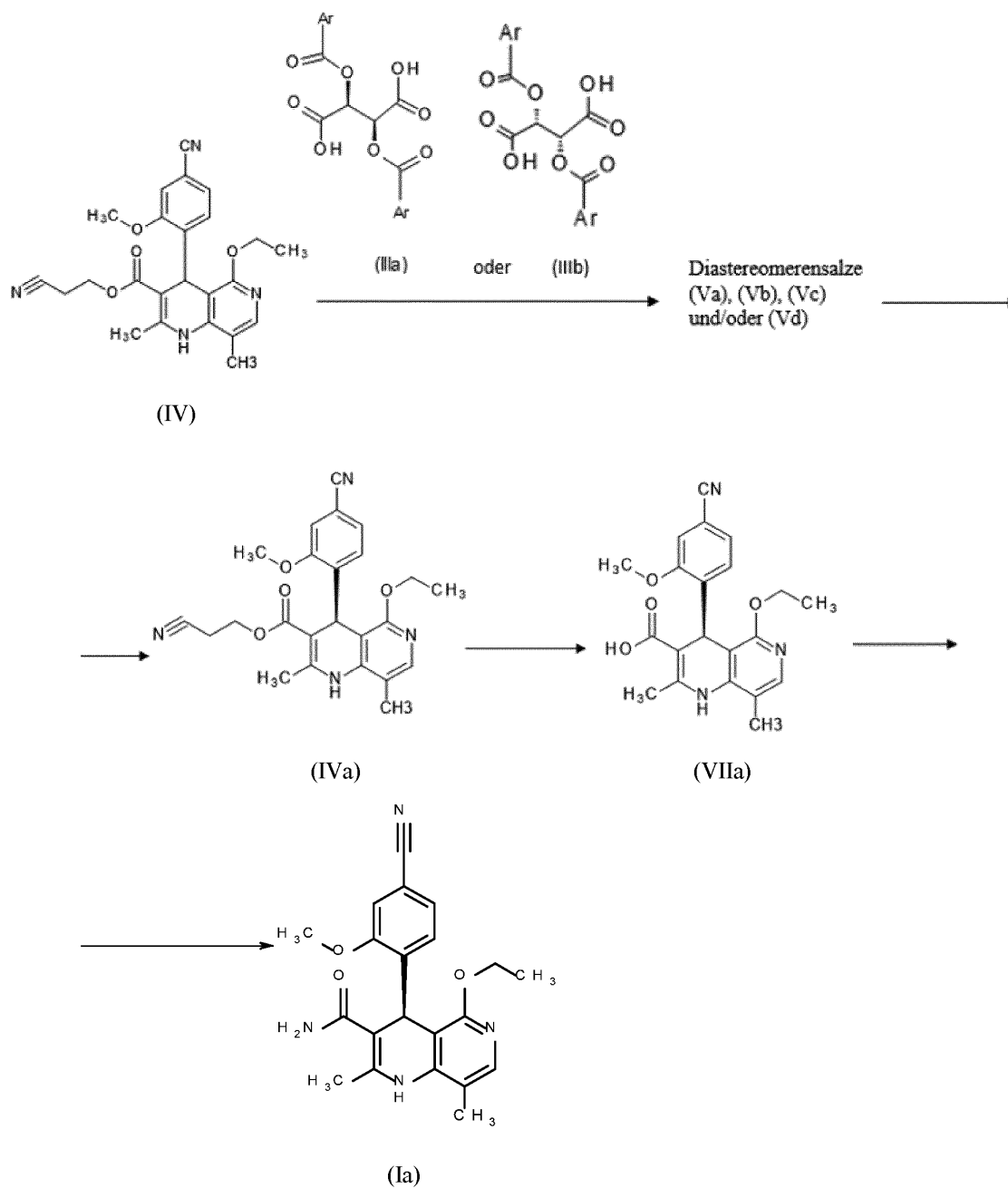


- 5 (4) Verfahren zur Herstellung der Verbindung nach Formel (VIIa) unter Verwendung der Diastereomeren-Salze (Va), (Vb), (Vc) und/oder (Vd)



-11-

- (5) Verfahren zur Herstellung der Verbindung nach Formel (Ia) unter Verwendung der Diastereomeren-Salze (Va), (Vb), (Vc) und/oder (Vd)



-12-

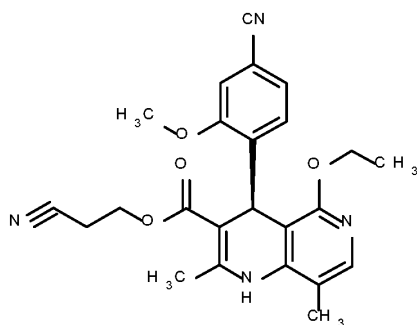
- (6) Verwendung der Diastereomeren-Salze (Va), (Vb), (Vc) und/oder (Vd) zur Herstellung einer der Verbindungen nach Formel (IVa), (VIIa) und/ oder (Ia);
- (7) Verwendung eines chiralen substituierten Weinsäureesters der Formel (IIIa) oder (IIIb) zur Herstellung eines der Diastereomeren-Salze (Va), (Vb), (Vc) und/oder (Vd); und
- (8) Verwendung eines chiralen substituierten Weinsäureesters der Formel (IIIa) oder (IIIb) zur Herstellung einer der Verbindungen nach Formel (IVa), (VIIa) und/ oder (Ia).

10 Die technischen Effekte der Erfindung lassen wie folgt zusammenfassen:

- Die neuen erfindungsgemäßen Verfahren sind in vielen, kostengünstigeren Verfahren oder Anlagen im Gegensatz zum oben beschriebenen Stand der Technik anwendbar;
- Die neuen erfindungsgemäßen Verfahren können mit herkömmlichem Pilot-Plant-Equipment (Rührkessel/Isolierapparate) durchgeführt werden - derartige Anlagen gehören traditionell zu der Standard-Ausrüstung von pharmazeutischen Produktionsbetrieben und erfordern keine zusätzlichen Investitionen.
- Die neuen erfindungsgemäßen Verfahren können im industriellen Maßstab erfolgen;
- Mit den erfindungsgemäßen Verfahren gelingt es Diastereomeren-Salze mit einem Enantiomeren-Überschuss der Diastereomeren-Salze im Bereich von 65% bis 80% e.e. herzustellen.
- Die durch erfindungsgemäßen Verfahren erhaltenen Diastereomeren-Salze zeichnen sich durch einen hohen Enantiomeren-Überschuss aus, in der Regel > 95 % e.e., was ausreichend ist um Finerenone in >> 99 % e.e. herzustellen.
- Die Diastereomeren-Salze müssen nicht unbedingt getrocknet werden, sondern können auch feucht in der nächsten Prozessstufe eingesetzt werden. Damit sind auch Eintopfverfahren möglich;
- Es wurde gefunden, dass bei einer Umsetzung der Säure (VIIa oder VIIb) in Tetrahydrofuran (THF) das Amid nach Formel (I) oder (Ia) direkt aus der Lösung auskristallisiert und in hoher Ausbeute und Reinheit erhalten werden kann;
- Bei der erfindungsgemäßen Synthese können weitere Zwischenschritte vermieden und damit die Synthese zeit- und kostengünstiger durchgeführt werden;
- Beispiele für solche Zwischenschritte sind, beispielsweise weitere Aufreinigungen und/oder kosten-/energieintensive Rückgewinnung einzelner Bestandteile, Rückgewinnung oder abtrennung von Lösungsmittel.

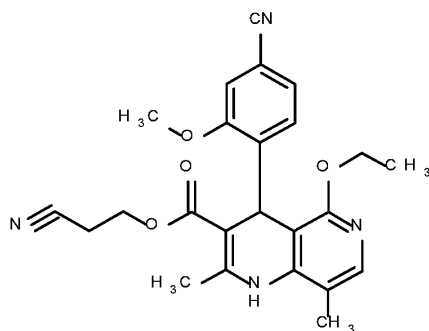
-13-

Gegenstand der vorliegenden Anmeldung ist daher ein Verfahren zur Herstellung von 2-cyanoethyl (4S)-4-(4-cyano-2-methoxy-phenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridine-3-carboxylat der Formel (IVa)



(IVa)

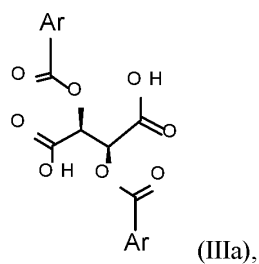
5 durch Racematspaltung des Racemats (IV)



(IV),

mit einem chiralen substituierten Weinsäureester der Formel (IIIa)

10



(IIIa),

wobei Ar für unsubstituiertes oder substituiertes Aryl oder Heteroraryl steht.

Der Begriff „substituiert“ bedeutet, dass ein oder mehrere Wasserstoffatome an dem betreffenden Atom beziehungsweise der betreffenden Gruppe durch eine Auswahl aus der angegebenen Gruppe ersetzt ist/sind, mit der Maßgabe, dass die normale Valenz des betreffenden Atoms unter den vorliegenden Umständen nicht überschritten wird. Kombinationen von Substituenten und/oder Variablen sind zulässig.

- 5 Der Begriff „unsubstituiert“ bedeutet, dass kein Wasserstoffatom ersetzt wurde.

Bei der Heteroaryl-Gruppe kann es sich um eine 5-gliedrige Heteroaryl-Gruppe wie beispielsweise Thienyl, Furanyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, Oxadiazolyl, Triazolyl, Thiadiazolyl oder Tetrazolyl; oder um eine 6-gliedrige Heteroaryl-Gruppe wie beispielsweise Pyridinyl, 10 Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl oder Triazinyl; oder um eine tricyclische Heteroarylgruppe wie beispielsweise Carbazolyl, Acridinyl oder Phenazinyl; oder um eine 9-gliedrige Heteroarylgruppe wie beispielsweise Benzofuranyl, Benzothienyl, Benzoxazolyl, Benzisoxazolyl, Benzimidazolyl, Benzothiazolyl, Benzotriazolyl, Indazolyl, Indolyl, Isoindolyl, Indolizinyll oder Purinyl; oder um eine 10-gliedrige Heteroaryl-Gruppe wie beispielsweise Chinolinyl, Chinazolinyl, Isochinolinyl, Cinnolinyl, Phthalazinyl, Chinoxalinyll oder Pteridinyl 15 handeln.

Insbesondere handelt es sich bei der Heteroaryl-Gruppe um eine Pyridinyl, Pyrazinyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl oder Pyrimidinyl-Gruppe.

- 20 Aryl-Gruppe im Sinne der vorliegenden Anmeldung ist insbesondere eine Phenylgruppe.
Substituenten im Sinne der vorliegenden Erfindung sind Halogen, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Nitril, Nitro, Cyano, CF₃, eine Amidgruppe, wie zum Beispiel -NHCOR, in der R für Methyl, Ethyl oder Phenyl stehen kann, eine -NRCOR-Gruppe in der R die oben genannte Bedeutung hat, eine -CONHR-Gruppe in der R die oben genannte Bedeutung hat, eine CONRR', in der R für Methyl, Ethyl oder Phenyl stehen kann und R' für Methyl, 25 Ethyl oder Phenyl stehen kann oder cyclische Amide wie 3-Oxomorpholin-4-yl, 2-Oxopiperidin-1-yl, die ihrerseits substituiert sein können.

Der Begriff Halogen bezeichnet ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, insbesondere ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom.

30

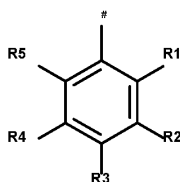
Der Begriff „C₁-C₆-Alkyl“ bedeutet eine geradkettige oder verzweigte gesättigte monovalente Kohlenwasserstoffgruppe mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 Kohlenstoffatomen, beispielsweise eine Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, *sec*-Butyl-, Isobutyl-, *tert*-Butyl-, Pentyl-, Isopentyl-, 2-Methylbutyl-, 1-Methylbutyl-, 1-Ethylpropyl-, 1,2-Dimethylpropyl-, Neopentyl-, 1,1-Dimethylpropyl-, Hexyl-, 1-Methylpentyl-, 2-

-15-

Methylpentyl-, 3-Methylpentyl-, 4-Methylpentyl-, 1-Ethylbutyl-, 2-Ethylbutyl-, 1,1-Dimethylbutyl-, 2,2-Dimethylbutyl-, 3,3-Dimethylbutyl-, 2,3-Dimethylbutyl-, 1,2-Dimethylbutyl- oder 1,3-Dimethylbutylgruppe oder ein Isomer davon. Die Gruppe weist insbesondere 1, 2, 3 oder 4 Kohlenstoffatome auf („C₁-C₄-Alkyl“), beispielsweise eine Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, *sec*-Butyl-, Isobutyl- oder *tert*-Butylgruppe, insbesondere 1, 2 oder 3 Kohlenstoffatome („C₁-C₃-Alkyl“), beispielsweise eine Methyl-, Ethyl-, *n*-Propyl- oder Isopropylgruppe.

Der Begriff „C₁-C₆-Alkoxy“ bedeutet eine geradkettige oder verzweigte gesättigte monovalente Gruppe der Formel (C₁-C₆-Alkyl)-O-, in welcher der Begriff „C₁-C₆-Alkyl“ wie oben definiert ist, beispielsweise eine Methoxy-, Ethoxy-, *n*-Propoxy-, Isopropoxy-, *n*-Butoxy-, *sec*-Butoxy-, Isobutoxy-, *tert*-Butoxy-, Pentyloxy-, Isopentyloxy- oder *n*-Hexyloxygruppe oder ein Isomer davon.

Bevorzugt steht Ar für:

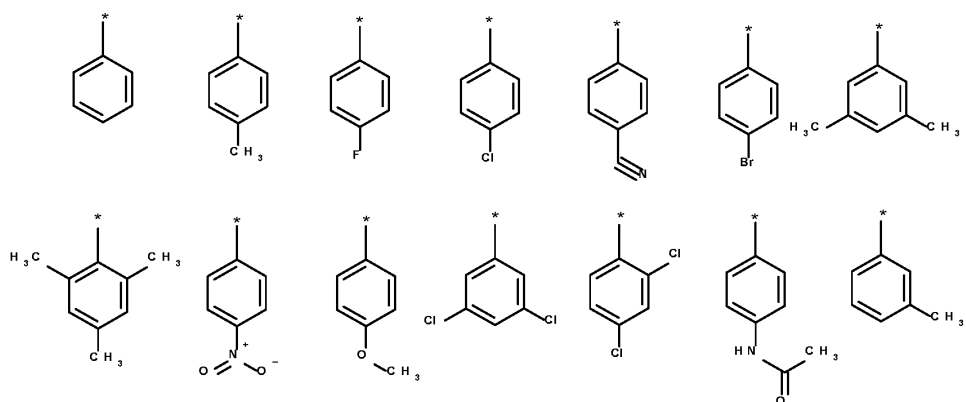


wobei # für die Verknüpfungsstelle steht,

wobei R1, R2, R3, R4, R5 jeweils für ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest, wie zum Beispiel Methyl, Ethyl, Propyl oder ein Halogenatom, wie zum Beispiel Fluor, Chlor, Brom oder Jod oder eine Ethergruppe, wie zum Beispiel O-Methyl, O-Ethyl, O-Phenyl, oder eine Nitrogruppe, oder eine Cyanogruppe, oder eine CF₃-Gruppe, oder eine Amidgruppe, wie zum Beispiel -NHCOR, in der R für Methyl, Ethyl oder Phenyl stehen kann, oder – NRCOR in der R die oben genannte Bedeutung hat oder CONHR-in der R die oben genannte Bedeutung hat oder CONRR', in der R für Methyl, Ethyl oder Phenyl stehen kann und R' für Methyl, Ethyl oder Phenyl stehen kann oder für cyclische Amide wie 3-Oxomorpholin-4-yl, 2-Oxopiperidin-1-yl, die ihrerseits substituiert sein können, steht. Die Substitutionsmuster können sehr unterschiedlich sein, so können theoretisch bis zu 5 verschiedene Substituenten möglich sein, in der Regel sind aber die monosubstituierten Ar-Reste bevorzugt. Ar kann aber auch ein substituiertes Heteroaromat, wie vorzugsweise Pyridin oder Pyrazin sein. Ar kann aber auch für einen polycyclischen aromatischen Kohlenwasserstoff, wie, zum Beispiel ein substituiertes Naphthalin, Anthrazen, oder Chinolin, stehen.

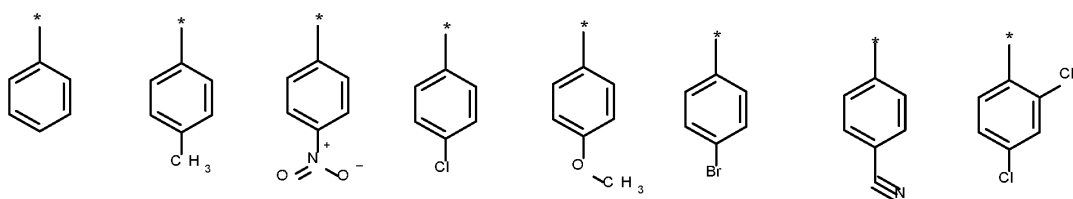
Besonders bevorzugt steht Ar für eine der Formeln

-16-



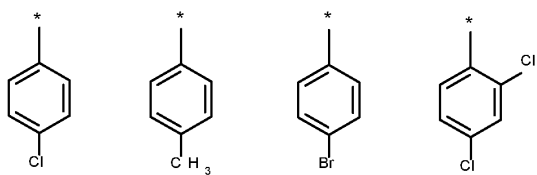
worin * für die Verknüpfungsstelle steht.

5 insbesondere bevorzugt steht Ar für eine der Formeln



worin * für die Verknüpfungsstelle steht.

10 Ganz besonders bevorzugte Ar-Reste sind:



worin * für die Verknüpfungsstelle steht.

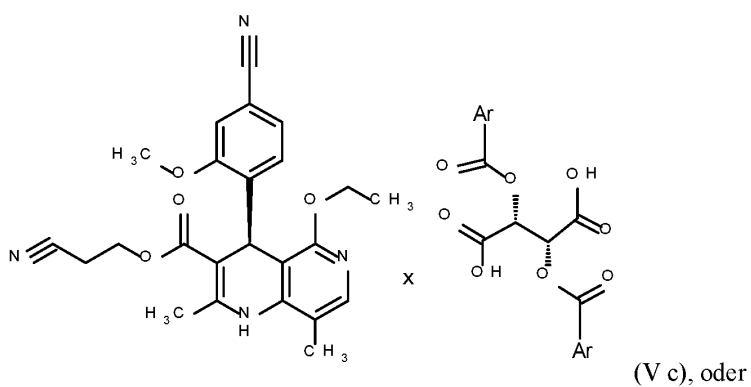
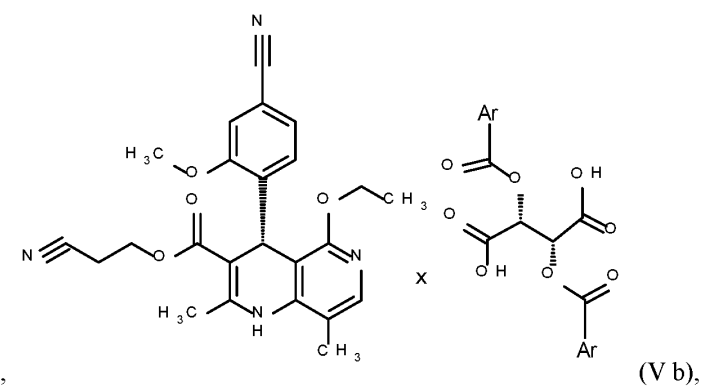
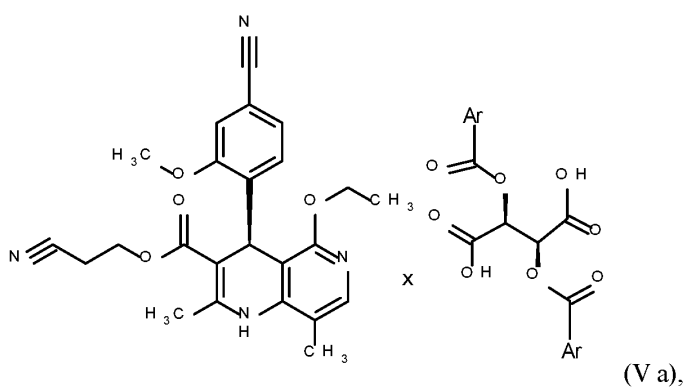
15 Von denen der p-Toloyl-Rest und der 4-Chlorphenyl-Rest in besonderer Weise bevorzugt sind.

In ganz besonderer Weise ist der p-Toloyl Rest bevorzugt.

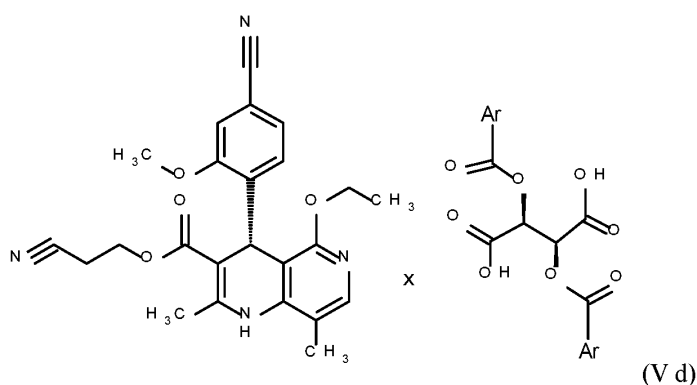
-17-

Die Herstellung der Weinsäureester ist literaturbekannt, wie zum Beispiel in Organic Synthesis, Coll. Vol. 9, S.722 (1998); Vol. 72, S.86 (1995), sowie in Chirality 2011 (23), 3, S.228 beschrieben.

Ein weiterer erfindungsgemäßer Gegenstand betrifft Diastereomeren-Salze (Va bis Vd) gemäß den Formeln



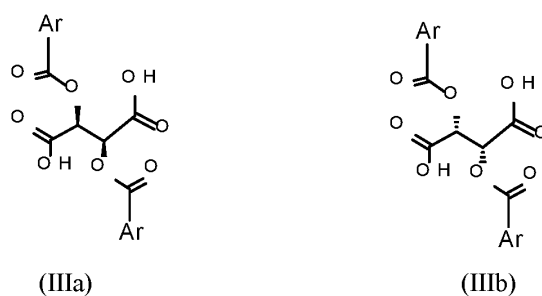
-18-



5 worin Ar für einen unsubstituierten oder substituierten Aromaten oder Heteroaromaten steht und die oben angegebene Bedeutung hat.

Besonders bevorzugt sind Diastereomeren-Salze in denen Ar für p-Toloyl steht.

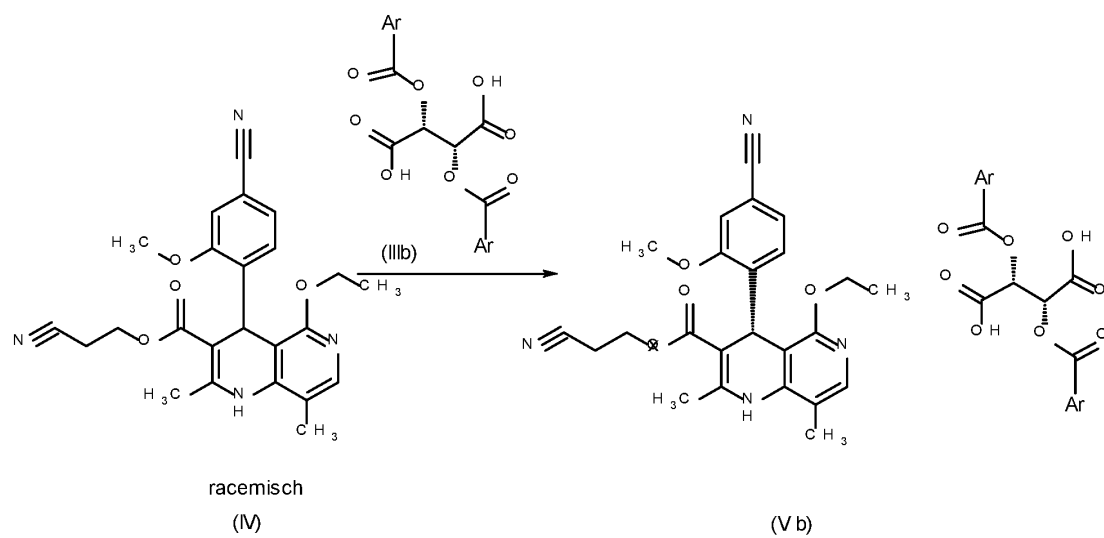
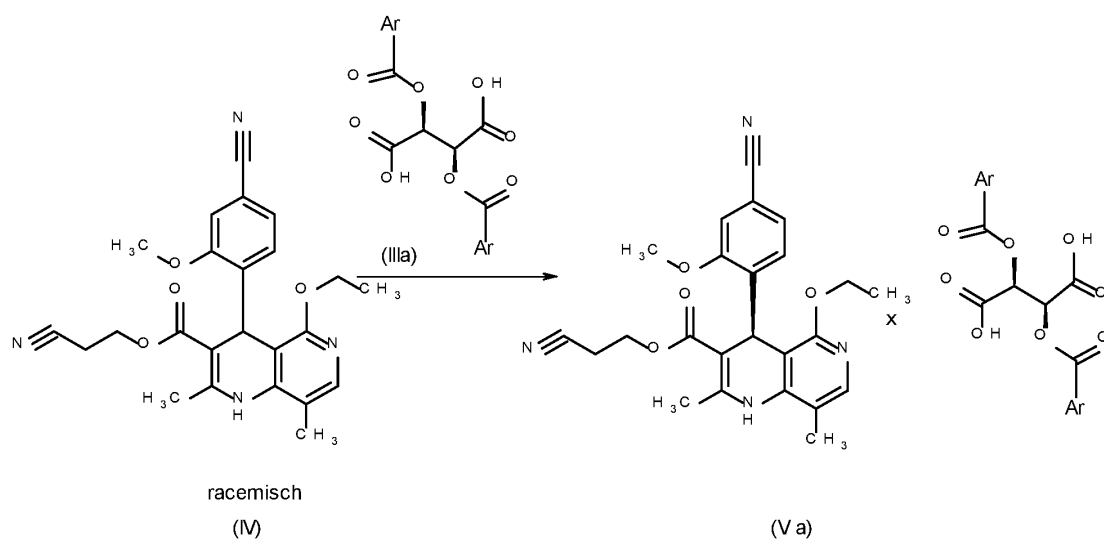
10 Ob es sich bei (Va) bis (Vd) wirklich um klassische Diastereomeren-Salze oder über Wasserstoff-Brückenbindung stabilisierte 1:1 Molekül-Komplexe handelt ist nicht eindeutig vorhersagbar. Fest steht aber, dass diese 1:1 Molekül-Aggregate sehr stabil sind und sich wie klassische Diastereomeren-Salze verhalten und isolieren lassen, sodass wir im Nachfolgenden den Namen Diastereomeren-Salz verwenden. Für die Darstellung der Diastereomeren-Salze werden Weinsäure-Derivate der allgemeinen Formel (IIIa) und (IIIb) verwendet:



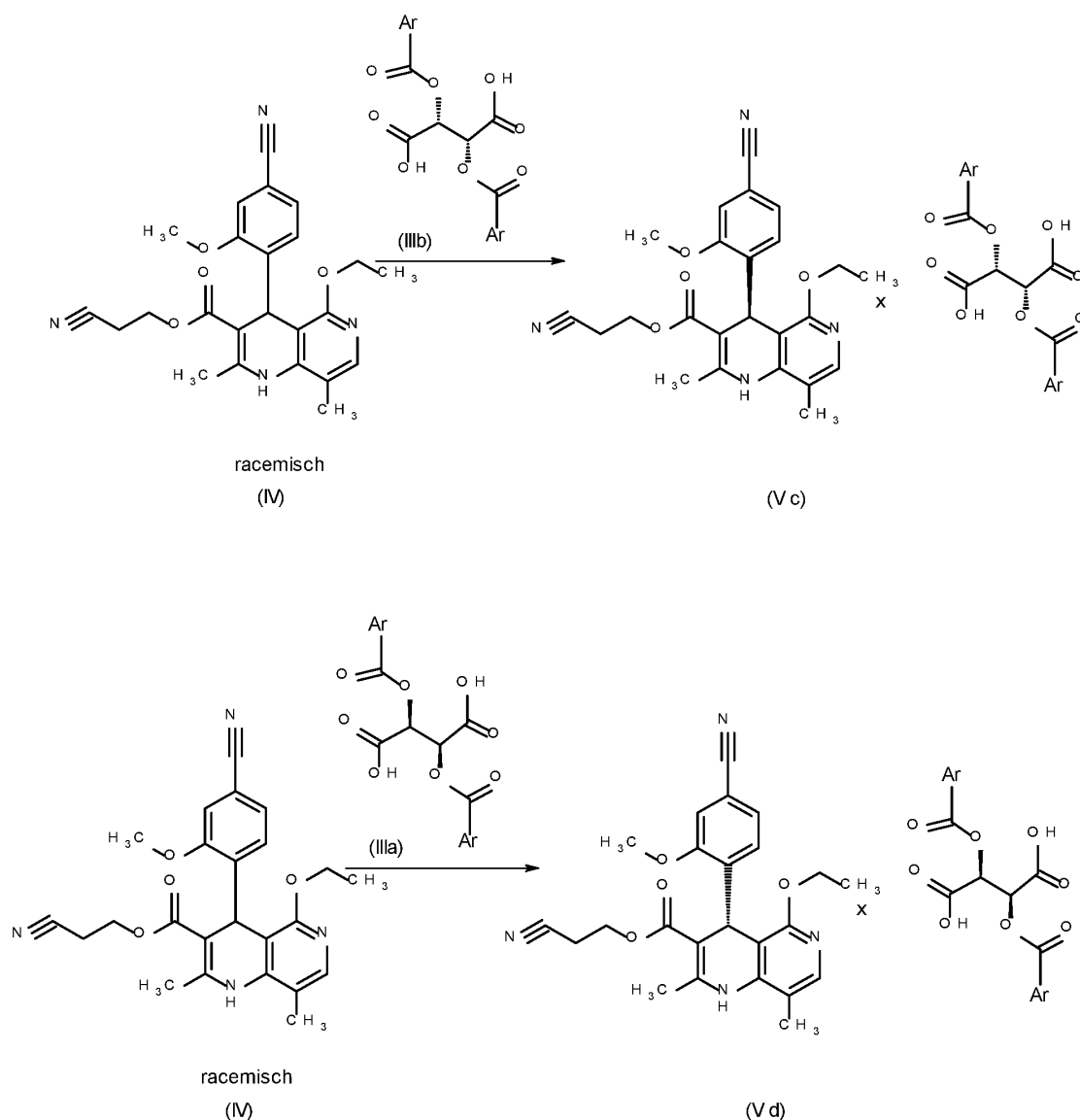
15 worin Ar für einen substituierten oder unsubstituierten Aromaten oder Heteroaromaten steht und die oben angegebene Bedeutung hat.

20 Die Herstellung der Diastereomeren-Salze (Va bis Vd) wird wie folgt durchgeführt:

-19-



-20-



- 5 Die Umsetzung des racemischen Gemisches (IV) mit einem Weinsäure-Derivat der allgemeinen Formel (IIIa) oder (IIIb) ergibt die 4 Möglichkeiten der Diastereomeren-Salz-Bildung (V a-d). Es wird überraschenderweise eine Präferenz dahingehend beobachtet, dass wenn beispielsweise rac-(IV) mit einem Weinsäure-Derivat der allgemeinen Formel (IIIa) umgesetzt wird, man das Diastereomeren-Salz der allgemeinen Formel (Va) erhält, wobei das Antipode der S-Konfiguration bevorzugt die Salzbildung eingeht. Das Diastereomeren-Salz (Va) fällt nahezu
- 10 quantitativ aus der Lösung aus, aus der es anschließend zum Beispiel durch Filtration isoliert werden kann, wobei das Antipode mit der R-Konfiguration in Lösung bleibt. In ganz ähnlich überraschenderweise wird das spiegelbildliche Salz der allgemeinen Form (Vb) hergestellt, indem man das Racemat (II) mit dem Weinsäure-

Derivat der allgemeinen Formel (IIIb) umgesetzt, wobei das Antipode der R-Konfiguration bevorzugt die Salzbildung eingeht. Die ausgefallenen Diastereomeren-Salze können nahezu quantitativ abgetrennt werden, wobei hier der S-Antipode in Lösung verbleibt.

- 5 Durch das stöchiometrische Verhältnis von (IV) zu (IIIa) respektive (IIIb) sowie durch die Auswahl des Lösungsmittels lässt sich die Ausbeute und die Enantiomerenreinheit optimieren.

Finerenone (I) besitzt die S-Konfiguration. Es können sowohl S,S-konfigurierte als auch R,R-konfigurierte Weinsäureester (je nach Substitutionstyp) Diastereomeren-Salze mit dem 4S-konfiguriertem Enantiomer des
10 Racemates IV bilden.

Es werden 0.5 bis 2.0 Äquivalente Weinsäureester (IIIa) oder (IIIb) für die Racemat-Spaltung eingesetzt, bevorzugt jedoch 0.7 bis 1.5 Äquivalente, besonders bevorzugt jedoch 0.7 bis 1.4 Äquivalente, ganz besonders bevorzugt aber 0.70 -1.2 Äquivalente.

15

Die Diastereomeren-Salzbildung erfolgt in organischen Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemischen, die aus Wasser und mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmitteln bestehen.

Als organische Lösungsmittel im Sinne der Anmeldung eignen sich beispielsweise Ethanol, Methanol,
20 Isopropanol, 1-Propanol, Ethylacetat, Isobutanol, Dichlormethan, 1-Pentanol oder Aceton, bevorzugt wird aber Ethanol eingesetzt. Die Lösungsmittel können auch in der handelsüblichen vergällten Form, wie die beim Ethanol verwendeten Vergällungsmittel zum Beispiel Toluol, Methylethylketon, Thiophen, Hexan eingesetzt werden, was aus kostentechnischen Gründen große Vorteile mit sich bringt daher eignet sich insbesondere für den großtechnischen Einsatz Branntwein, welcher im Sinne der Anmeldung aus Ethanol das gegebenenfalls mit Toluol
25 oder Methylethylketon vergällt sein kann besteht. Wenn also von „Branntwein“ die Rede ist, ist damit vergällter Ethanol gemeint. Dem Fachmann ist der Begriff „Branntwein“ bekannt. Darüber hinaus wurden auch noch nachfolgende Lösungsmittel verwendet: Ethylacetat / Methanol 90:10; Methanol / Wasser 80:20; Ethanol / Wasser 90:10; Ethanol / Wasser 85:15; Ethanol / Wasser 80:20; Ethanol / Wasser 75:25; Ethanol / Wasser 70:30; Dichlormethan; 1-Propanol / Wasser 80:20; 1-Pentanol; 1-Pentanol / Wasser 90:10; Isopropanol; Isopropanol /
30 Wasser 80:20; Isobutanol / Wasser 90:10; Isobutanol / Wasser 80:20; Cyclohexanol / Wasser 90:10; Benzylalkohol / Wasser 90:10; Ethylenglycol; Ethylenglycol / Wasser 80:20. Bei den Angaben zu den Lösungsmittelverhältnissen ist das Verhältnis Volumen zu Volumen (Vol/Vol) gemeint. Ein Lösungsmittelgemisch, welches beispielsweise aus Ethanol / Wasser 80:20 besteht, enthält 80 mL Ethanol und 20 mL Wasser. Das Volumen bezieht sich damit auf das Gesamtvolumen des Lösungsmittels.

Bevorzugt wird die Racematspaltung in Ethanol/ Wasser Gemisch durchgeführt, wobei das Mischungsverhältnis (Vol/Vol) im Bereich von Ethanol: Wasser = 1: 1 bis 6:1 liegt. Bevorzugt wird aber eine Mischung von Ethanol: Wasser = 6 : 1 bis 3 : 1 verwendet. Besonders bevorzugt wird eine Mischung von Ethanol: Wasser = 3: 1 verwendet. Die Mischung kann zuvor hergestellt werden, oder aber in situ, nach Vorlage aller Komponenten in einem Topf erzeugt werden. Das Lösungsmittelgemisch kann in 10- bis 60-fachem Überschuss bezogen auf das Racemat (IV) eingesetzt werden, d.h. auf 1kg Racemat werden 10L bis 40L Lösungsmittelgemisch eingesetzt. Bevorzugt ist ein 10- bis 50-facher Überschuss.

- 5
- 10 Üblicherweise erfolgt die Racematspaltung indem man zuerst alle Komponenten in dem Lösungsmittelgemisch bei Raumtemperatur vorlegt, anschließend auf 10°C bis 60°C, bevorzugt aber auf 20°C – 50°C erwärmt und 1 bis 10 Stunden , bevorzugt 1 bis 4 Stunden bei 20°C – 50°C nachrührt und anschließend innerhalb von 3 bis 24 Stunden, bevorzugt 5 - 16 Stunden auf Raumtemperatur (ca. 20°C – 23°C) abkühlt. Anschließend lässt man 2 bis 24 Stunden, bevorzugt 5- 18 Stunden, ganz bevorzugt 12- 16 Stunden bei Raumtemperatur nachrühren. Die
- 15 Racematspaltung erfolgt bevorzugt bei einer Temperatur von 20°C – 50 °C.

Im Anschluss isoliert man das ausgefallene Diastereomerensalz (Va), (Vb), (Vc) und/oder (Vd).

- 20 Die Isolierung erfolgt nach dem Fachmann bekannten Methoden, wie zum Beispiel durch Filtration oder über eine Zentrifuge. Der so erhaltene Filterkuchen kann einmal, oder mehrmals mit einem Lösungsmittel oder Lösungsmittel Gemisch nachgewaschen werden. Anschließend erfolgt eine Trocknung unter Vakuum, bevorzugt < 100 mbar bei erhöhter Temperatur (50 – 80°C, bevorzugt 50°C). Die Verwendung von Schleppegas hat sich in manchen Fällen als vorteilhaft erwiesen.
- 25 Mit der oben geschilderten Verfahrensweise gelingt es Diastereomeren-Salze mit einem Enantiomeren-Überschuss der Diastereomeren-Salze im Bereich von 65% bis 80% e.e. herzustellen.

Für eine weitere Aufreinigung zur Erhöhung des Enantiomeren-Überschusses wird erneut aus einem Lösungsmittel beziehungsweise Lösungsmittel-Wasser-Gemisch ausgerührt.

30

Die Diastereomeren-Salze müssen nicht unbedingt getrocknet werden, sondern können auch feucht in der nächsten Prozessstufe eingesetzt werden.

Als organische Lösungsmittel im Sinne der Anmeldung eignen sich beispielsweise Ethanol, Methanol, Isopropanol, 1-Propanol, Ethylacetat, Isobutanol, Dichlormethan, 1-Pentanol oder Aceton, bevorzugt wird aber Ethanol eingesetzt. Die Lösungsmittel können auch in der handelsüblichen vergällten Form, wie die beim Ethanol verwendeten Vergällungsmittel zum Beispiel Toluol, Methylethylketon, Thiophen, Hexan eingesetzt werden, was aus kostentechnischen Gründen große Vorteile mit sich bringt. Daher eignet sich insbesondere für den großtechnischen Einsatz Branntwein welcher im Sinne der Anmeldung aus Ethanol das gegebenenfalls mit Toluol oder Methylethylketon vergällt sein kann besteht. Darüber hinaus wurden auch noch nachfolgende Lösungsmittel verwendet: Ethylacetat / Methanol 90:10; Methanol / Wasser 80:20; Ethanol / Wasser 90:10; Ethanol / Wasser 85:15; Ethanol / Wasser 80:20; Ethanol / Wasser 75:25; Ethanol / Wasser 70:30; Dichlormethan; 1-Propanol / Wasser 80:20; 1-Pentanol; 1-Pentanol / Wasser 90:10; Isopropanol; Isopropanol / Wasser 80:20; Isobutanol / Wasser 90:10; Isobutanol / Wasser 80:20; Cyclohexanol / Wasser 90:10; Benzylalkohol / Wasser 90:10; Ethylenglycol; Ethylenglycol / Wasser 80:20. Bei den Angaben zu den Lösungsmittelverhältnissen bzw. Mischungsverhältnissen ist das Verhältnis Volumen zu Volumen (Vol/Vol) gemeint. Ein Lösungsmittelgemisch, welches beispielsweise aus Ethanol / Wasser 80:20 besteht, enthält 80 mL Ethanol und 20 mL Wasser.

Bevorzugt wird die Racematspaltung in Ethanol/ Wasser Gemisch durchgeführt, wobei das Mischungsverhältnis (Vol/Vol) im Bereich von Ethanol: Wasser = 1: 1 bis 6:1 liegt. Bevorzugt wird aber eine Mischung von Ethanol: Wasser = 6 : 1 bis 3 : 1 verwendet. Besonders bevorzugt wird eine Mischung von Ethanol: Wasser = 3: 1 verwendet. Die Mischung kann zuvor hergestellt werden, oder aber in situ nach Vorlage aller Komponenten in einem Topf erzeugt werden. Das Lösungsmittelgemisch kann in 10- bis 60- fachem Überschuss bezogen auf das Racemat (IV) eingesetzt werden, d.h. auf 1kg Racemat werden 10L bis 40L Lösungsmittelgemisch eingesetzt. Bevorzugt ist ein 10- bis 50-facher Überschuss.

Üblicherweise erfolgt die Ausrührung indem man zuerst alle Komponenten in dem Lösungsmittelgemisch bei Raumtemperatur vorlegt, anschließend auf 10°C bis 60°C, bevorzugt aber auf 20°C – 50 °C erwärmt und 1 bis 10 Stunden , bevorzugt 1 bis 4 Stunden bei 20°C - 50 °C nachrührt und anschließend innerhalb von 3 bis 24 Stunden, bevorzugt 5 - 16 Stunden auf Raumtemperatur (ca. 20°C – 23°C) abkühlt. Anschließend lässt man 2 bis 24 Stunden, bevorzugt 5- 18 Stunden, ganz bevorzugt 12- 16 Stunden bei Raumtemperatur nachrühren.

Im Anschluss isoliert man das ausgefallene Diastereomerensalz (Va) beziehungsweise (Vb) beziehungsweise (Vc) und/oder (Vd).

Die Isolierung erfolgt nach dem Fachmann bekannten Methoden, wie zum Beispiel durch Filtration oder über eine Zentrifuge. Der so erhaltene Filterkuchen kann einmal, oder mehrmals mit einem Lösungsmittel oder

- Lösungsmittel Gemisch nachgewaschen werden. Anschließend erfolgt eine Trocknung unter Vakuum, bevorzugt < 100 mbar bei erhöhter Temperatur (50°C – 80°C, bevorzugt 50°C). Die Verwendung von Schleppegas hat sich in manchen Fällen als vorteilhaft erwiesen. Die so erhaltenen Diastereomeren-Salze zeichnen sich durch einen hohen Enantiomeren-Überschuss aus, in der Regel > 95 % e.e., was ausreichend ist um Finerenone in >> 99 % e.e. herzustellen.

Die Diastereomeren-Salze müssen nicht unbedingt getrocknet werden, sondern können auch feucht in der nächsten Prozessstufe eingesetzt werden.

- 10 Die Verfahrensschritte können neben der üblichen oben genannten Vorgehensweise auch kombiniert oder in der Reihenfolge getauscht werden, wie in der folgenden Tabelle 2 dargestellt:

Tabelle 2

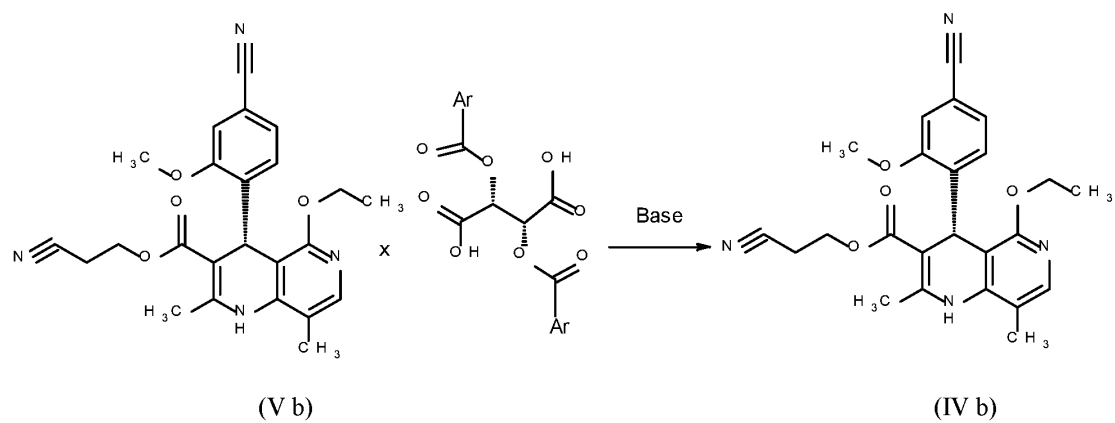
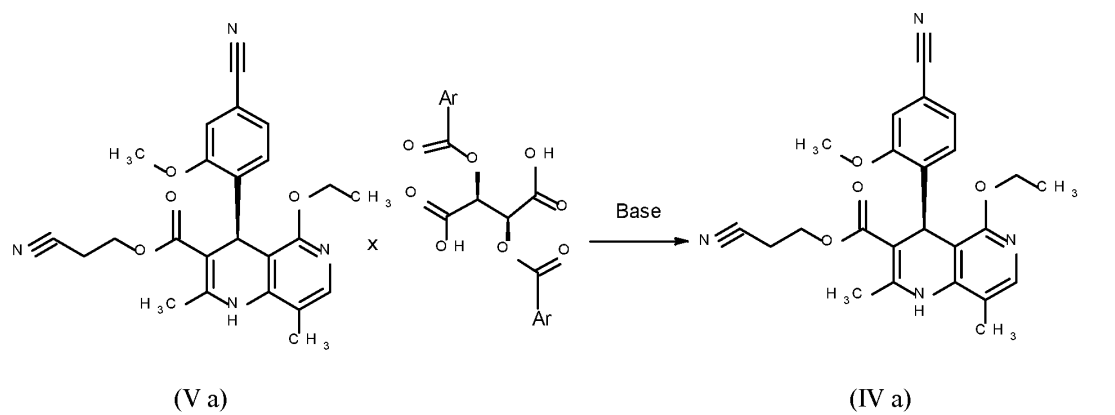
1. Schritt	2. Schritt	3. Schritt	4. Schritt	5. Schritt
Vorlegen vom Racemat (IV) und Diaryl-Weinsäure (IIIa oder b)	Zugabe von Ethanol	Zugabe von Wasser	Erwärmen	
Vorlegen von Racemat (IV)	Zugabe von Ethanol	Zugabe von Diaryl-Weinsäure (IIIa oder b)	Zugabe von Wasser	Erwärmen
Vorlegen von Racemat (IV)	Zugabe von Wasser	Zugabe von Diaryl-Weinsäure (IIIa oder b)	Zugabe von Ethanol	Erwärmen
Vorlegen von Diaryl-Weinsäure (IIIa oder b)	Zugabe von Ethanol	Zugabe von Racemat (IV)	Zugabe von Wasser	Erwärmen
Vorlegen von Diaryl-Weinsäure (IIIa oder b)	Zugabe von Wasser	Zugabe von Racemat (IV)	Zugabe von Ethanol	Erwärmen
Vorlegen vom Racemat (IV) und Diaryl-Weinsäure (IIIa oder b)	Zugabe des Ethanol-Wasser Gemisches	Erwärmen		
Vorlegen von Racemat (IV)	Zugabe des Ethanol-Wasser Gemisches	Zugabe von Diaryl-Weinsäure (IIIa oder b)	Zugabe von Ethanol	Erwärmen
Vorlegen von Diaryl-Weinsäure (IIIa oder b)	Zugabe des Ethanol-Wasser Gemisches	Zugabe von Racemat (IV)	Zugabe von Wasser	Erwärmen

Ethanol-Wassergemisch vorlegen	Zugabe von Racemat (IV)	Zugabe von Diaryl-Weinsäure (IIIa oder b)	Erwärmen	
Ethanol-Wassergemisch vorlegen	Zugabe von Diaryl-Weinsäure (IIIa oder b)	Zugabe von Racemat (IV)	Erwärmen	
Vorlegen von Ethanol	Zugabe von Racemat (IV)	Zugabe von Wasser	Zugabe von Diaryl-Weinsäure (IIIa oder b)	Erwärmen
Vorlegen von Wasser	Zugabe von Racemat (IV)	Zugabe von Ethanol	Zugabe von Diaryl-Weinsäure (IIIa oder b)	Erwärmen
Vorlegen von Ethanol	Zugabe von Diaryl-Weinsäure (IIIa oder b)	Zugabe von Wasser	Zugabe von Racemat (IV)	Erwärmen
Vorlegen von Wasser	Zugabe von Diaryl-Weinsäure (IIIa oder b)	Zugabe von Ethanol	Zugabe von Racemat (IV)	Erwärmen

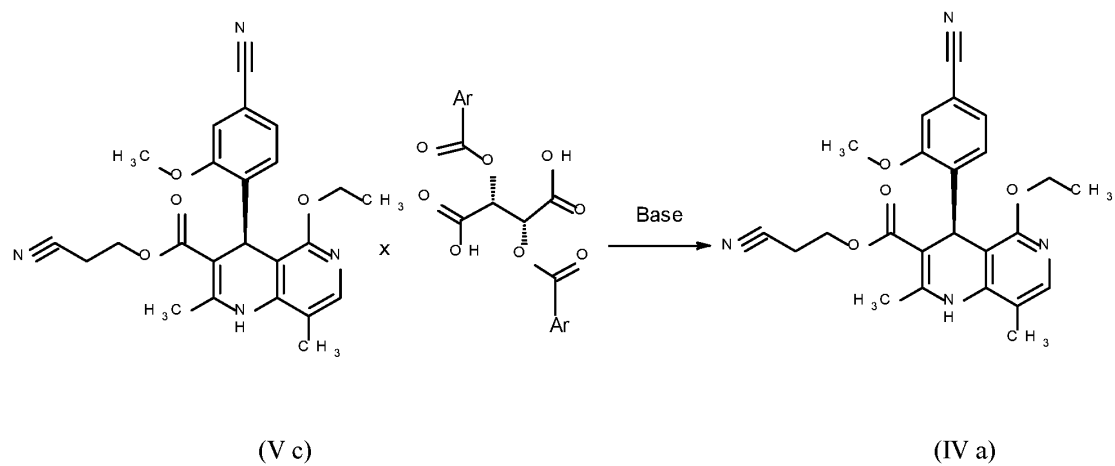
Je nach Anlagen-Typ in der Pilot-Anlage, beziehungsweise in der Produktion kann die eine oder andere Variante von Vorteil sein.

- 5 Im nächsten Schritt behandelt man das Diastereomerensalz mit einer Base und entfernt das Lösungsmittel. Die Entfernung des Lösungsmittels erfolgt nach dem Fachmann bekannten Methoden, beispielsweise durch abdestillieren. Zur Herstellung der chiralen Verbindungen (IVa) und (IVb) muss das Diastereomerensalz der allgemeinen Formel (Va), (Vb), (Vc) oder (Vd) mit einer Base behandelt werden, dabei fällt das Ziel-Molekül (IVa) oder (IVb) nach abdestillieren des organischen Lösungsmittels aus der Lösung aus, wird isoliert –
- 10 beispielsweise durch abfiltrieren und nachgewaschen und der jeweilige Weinsäureester gemäß Formel (IIIa) oder (IIIb) verbleibt in versalzter Form in Lösung.

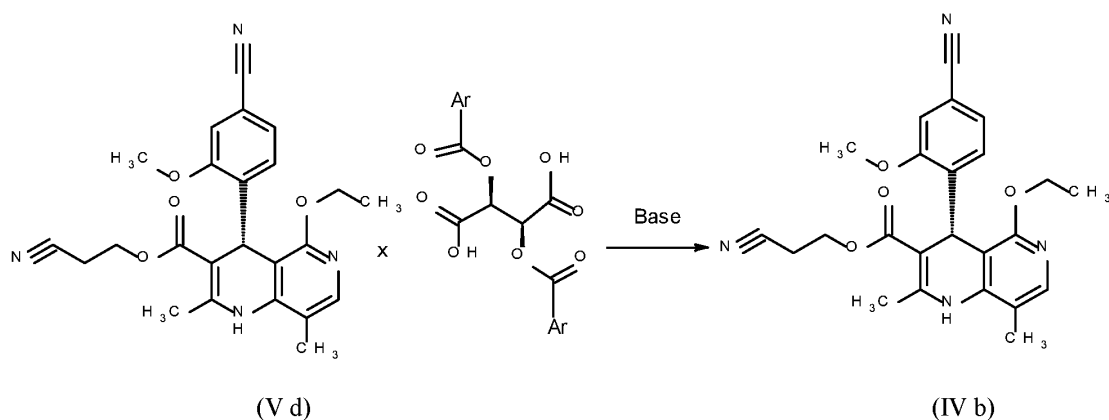
-26-



5



-27-



Als Basen im Sinne der vorliegenden Erfindung eignen sich anorganische und organische Basen. Im Falle von anorganischen Basen können Ammoniak, Natronlauge, Lithiumhydroxid, Kaliumhydroxid, Ammoniumcarbonat, Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Lithiumcarbonat, Ammoniumhydrogencarbonat, Natriumhydrogencarbonat, Kaliumhydrogencarbonat, Natriumphosphat, Kaliumphosphat, Ammoniumphosphat eingesetzt. Bevorzugt wird jedoch Natriumhydroxid, Natriumphosphat oder Kaliumphosphat verwendet. Besonders bevorzugt wird Natriumphosphat oder Kaliumphosphat verwendet. Es ist wichtig zu betonen, dass die anorganischen Basen sowohl in wasserfreier Form, als auch in Form ihrer Hydrate eingesetzt werden können, so kann zum Beispiel Natriumphosphat (wasserfrei) und Natriumphosphat-Hydrat erfolgreich verwendet werden. Als organische Base können aliphatische oder aromatische Basen, wie zum Beispiel Triethylamin, Imidazol, N-Methylimidazol, Hünigbase, Pyridin, DBU verwendet werden.

Die Freisetzung der Zielverbindung (IVa) oder (IVb) erfolgt in Gemischen von Wasser, mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmitteln, wie Ethanol, Isopropanol, 1,2-Ethandiol, Methoxyethanol, Methanol oder Aceton, bevorzugt ist Ethanol. Die Lösungsmittel können auch in der handelsüblichen vergällten Form, wie die beim Ethanol verwendeten Vergällungsmittel zum Beispiel Toluol, Methylethylketon, Thiophen, Hexan eingesetzt werden, bevorzugt wird Branntwein welcher im Sinne der Anmeldung aus Ethanol, das gegebenenfalls mit Toluol oder Methylethylketon vergällt sein kann, besteht verwendet, was aus kostentechnischen Gründen große Vorteile mit sich bringt. Es hat sich als vorteilhaft erwiesen Mischungen von Wasser und Ethanol zu verwenden, wobei das Mischungsverhältnis (Vol/Vol) im Bereich von Ethanol: Wasser = 1: 6 bis 1: 3 liegt. Bevorzugt wird aber eine Mischung von Ethanol: Wasser = 1: 3 verwendet. Die Mischung kann zuvor hergestellt werden, oder aber in situ nach Vorlage aller Komponenten in einem Topf erzeugt werden. Es können das 7- bis 20-fache dieses Gemisches bezogen auf eingesetztes Diastereomerensalz (IVa oder IVb oder IVc oder IVd) verwendet werden, also zum Beispiel 1 kg in 7 L bis 20 L dieses Gemisches. Bevorzugt werden das 8- bis 15-fache dieses Gemisches verwendet, besonders bevorzugt werden das 9- bis 11-fache dieses Gemisches verwendet, ganz besonders bevorzugt ist das

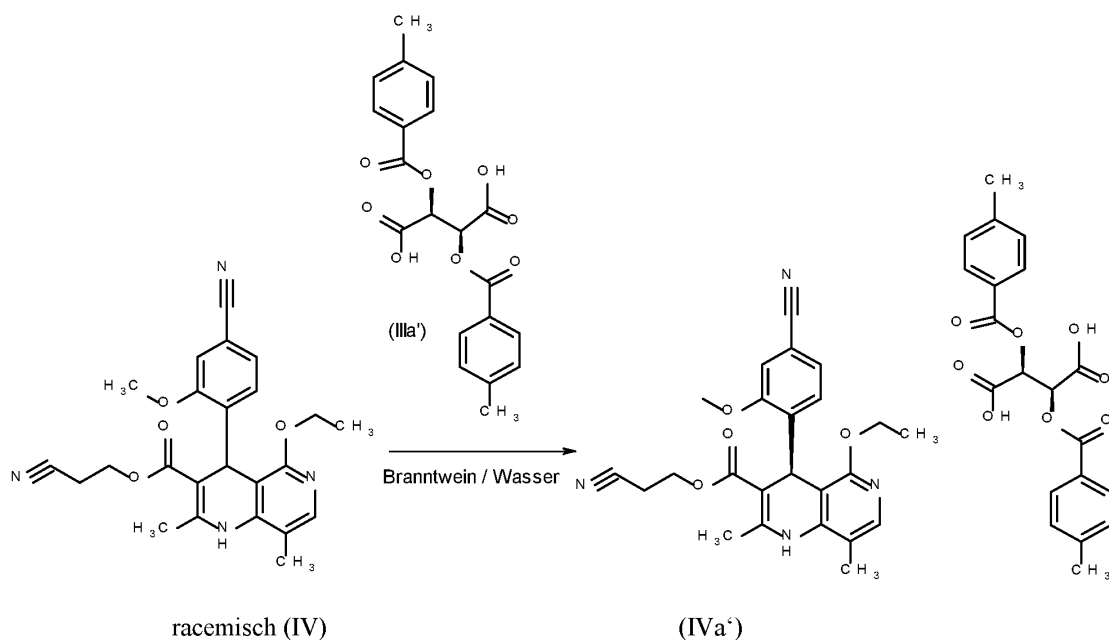
10-fache des Gemisches. Die Freisetzung der Zielverbindung (IVa) oder (IVb) erfolgt indem man das Diastereomerensalz (Va oder Vb oder Vc oder Vd) in einem Lösungsmittelgemisch bei 0°C bis 60°C, bevorzugt 0°C bis 50°C vorlegt, anschließend durch Zugabe der organischen oder anorganischen Base (entweder in fester Form, oder als Lösung, bevorzugt in Wasser) einen pH-Wert von 6,9 bis 8,0 ,bevorzugt einen pH-Wert von 7,0 bis 7,5, besonders bevorzugt pH 7,1 einstellt. Als Basen im Sinne der vorliegenden Erfindung eignen sich anorganische und organische Basen. Im Falle von anorganischen Basen können Ammoniak, Natronlauge, Lithiumhydroxid, Kaliumhydroxid, Ammoniumcarbonat, Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Lithiumcarbonat, Ammoniumhydrogencarbonat, Natriumhydrogencarbonat, Kaliumhydrogencarbonat, Natriumphosphat, Kaliumphosphat, Ammoniumphosphat eingesetzt. Bevorzugt wird jedoch Natriumhydroxid, Natriumphosphat oder Kaliumphosphat verwendet. Besonders bevorzugt wird Natriumphosphat oder Kaliumphosphat verwendet. Es ist wichtig zu betonen, dass die anorganischen Basen sowohl in wasserfreier Form, als auch in Form ihrer Hydrate eingesetzt werden können, so kann zum Beispiel Natriumphosphat (wasserfrei) und Natriumphosphat-Hydrat erfolgreich verwendet werden. Als organische Base können aliphatische oder aromatische Basen, wie zum Beispiel Triethylamin, Imidazol, N-Methylimidazol, Hünigbase, Pyridin, DBU verwendet werden.

Die Base kann wahlweise sehr schnell (innerhalb weniger Minuten) oder auch sehr langsam (innerhalb mehrerer Stunden) zugegeben werden, wie zum Beispiel in 5 Minuten bis zu 3 Stunden. Eine schnellere Zugabe wird auf jeden Fall bevorzugt. Bevorzugt wird innerhalb von 5 min. bis 1 Stunde zu dosiert. Hierzu kann ein im Reaktor eingebautes pH-Meter dienen, mit dem man die Einstellung kontrolliert und die Base langsam zu dosiert. Man kann aber auch von Anfang an eine Festmenge an Base (fest oder in einem Lösungsmittel gelöst) zusetzen, die aufgrund von Erfahrungswerten sicherstellt, dass bevorzugt der gewünschte pH-Wert-Bereich erreicht wird. Ein solches Vorgehen wird in der Produktion am meisten bevorzugt. Es hat sich als vorteilhaft erwiesen, wenn man nach erfolgter pH-Wert-Einstellung nochmals bei 0°C-50°C, bevorzugt 20°C - 50°C, bevorzugt 0°C -20°C nachrührt. Die Nachrührzeit kann dabei 1 bis 10 Stunden, bevorzugt 2-5 Stunden, besonders bevorzugt 3-4 Stunden betragen.

Die Isolierung erfolgt nach dem Fachmann bekannten Methoden, wie zum Beispiel durch Filtration oder über eine Zentrifuge. Der so erhaltene Filterkuchen kann einmal, oder mehrmals mit einem Lösungsmittel, oder Lösungsmittelgemisch nachgewaschen werden. Anschließend erfolgt eine Trocknung unter Vakuum, bevorzugt < 100 mbar bei erhöhter Temperatur (50 – 80°C, bevorzugt 50°C). Die Verwendung von Schleppgas hat sich in manchen Fällen als vorteilhaft erwiesen.

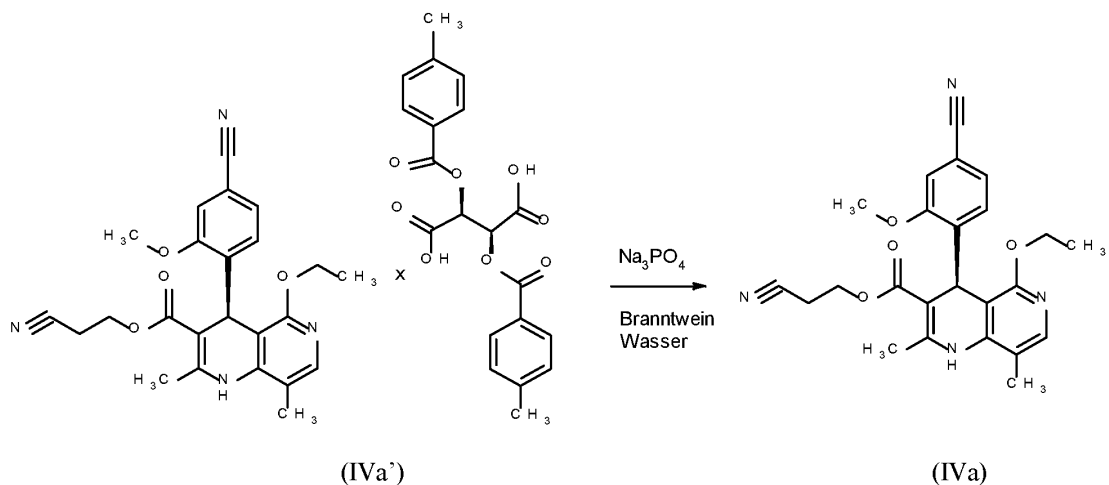
Als besonders bevorzugtes Verfahren, insbesondere für die großtechnische Durchführung setzt man Di-p-Toloyl-D-Weinsäure (IIIa') ein, wobei diese sowohl in wasserfreier Form, als auch als Hydrat eingesetzt werden kann:

-29-



Die Racematspaltung wird bevorzugt in einem Branntwein-Wasser-Gemisch durchgeführt. Die anschließende

5 Freisetzung von (IVa)

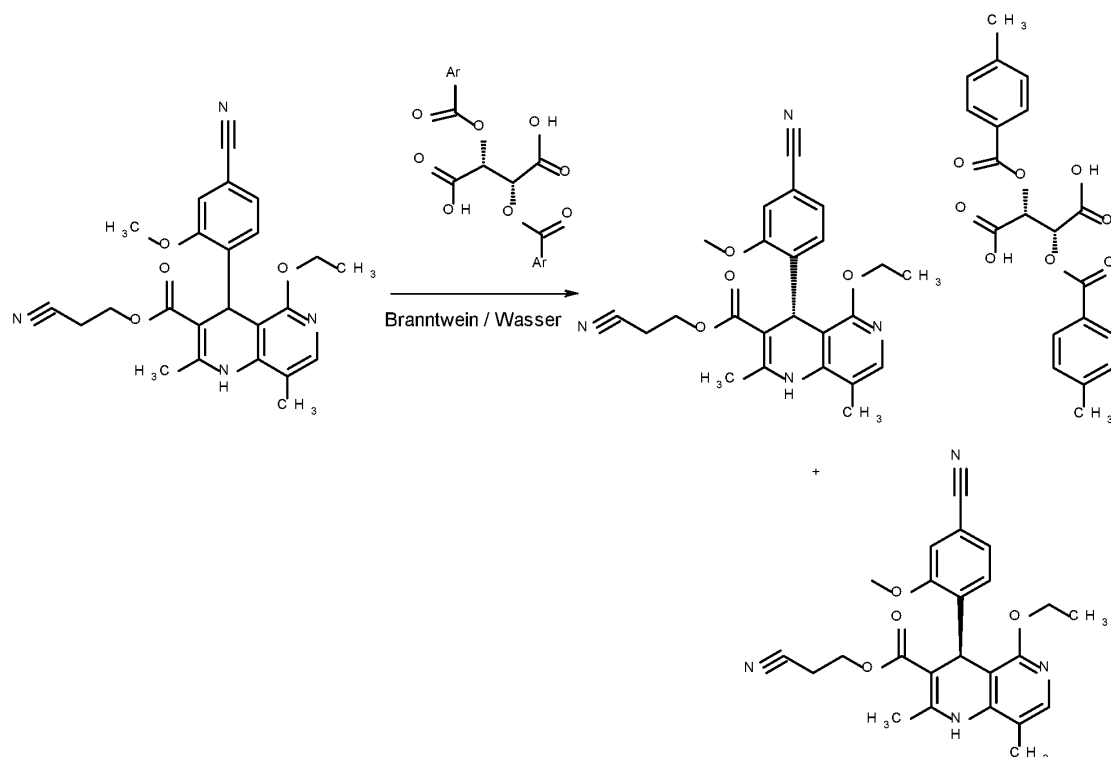


erfolgt bevorzugt in einem Branntwein-Wasser-Gemisch unter Verwendung von Natriumphosphat als Base.

- 10 Es ist auch möglich das Ziel-Enantiomer aus der Mutterlauge zu isolieren. Hier wird zuerst das entsprechende Diastereomeren-Salz (Va), (Vb), (Vc) oder (Vd) entweder von (IVa) oder (IVb) hergestellt, dann durch Abfiltrieren isoliert und anschließend der pH-Wert der Mutterlauge, die dann den jeweiligen Antipoden enthält, durch Zugabe einer Base wie zum Beispiel Ammoniak, Natronlauge, Lithiumhydroxid, Kaliumhydroxid,

-30-

Ammoniumcarbonat, Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Lithiumcarbonat, Ammoniumhydrogencarbonat, Natriumhydrogencarbonat, Kaliumhydrogencarbonat, Natriumphosphat, Kaliumphosphat, Ammoniumphosphat, bevorzugt Natriumhydroxid, Natriumphosphat und Kaliumphosphat, besonders bevorzugt Natriumphosphat und Kaliumphosphat auf pH > 7 eingestellt, bevorzugt ist pH 7.1-8, ganz besonders bevorzugt ist pH 7.1. Anschließend wird das organische Solvens - bevorzugt Ethanol - abdestilliert, entweder bei Normaldruck oder schonender unter reduziertem Druck. Dabei fällt der entsprechende Antipode aus. Das Produkt wird abfiltriert, mit Wasser oder Wasser/Lösungsmittel-Gemischen gewaschen und getrocknet. Eine entsprechende finale Kristallisation aus Brantwein, wie zum Beispiel in Beispiel 1c beschrieben liefert die Verbindungen (IVa) und (IVb) in entsprechend reiner Form.

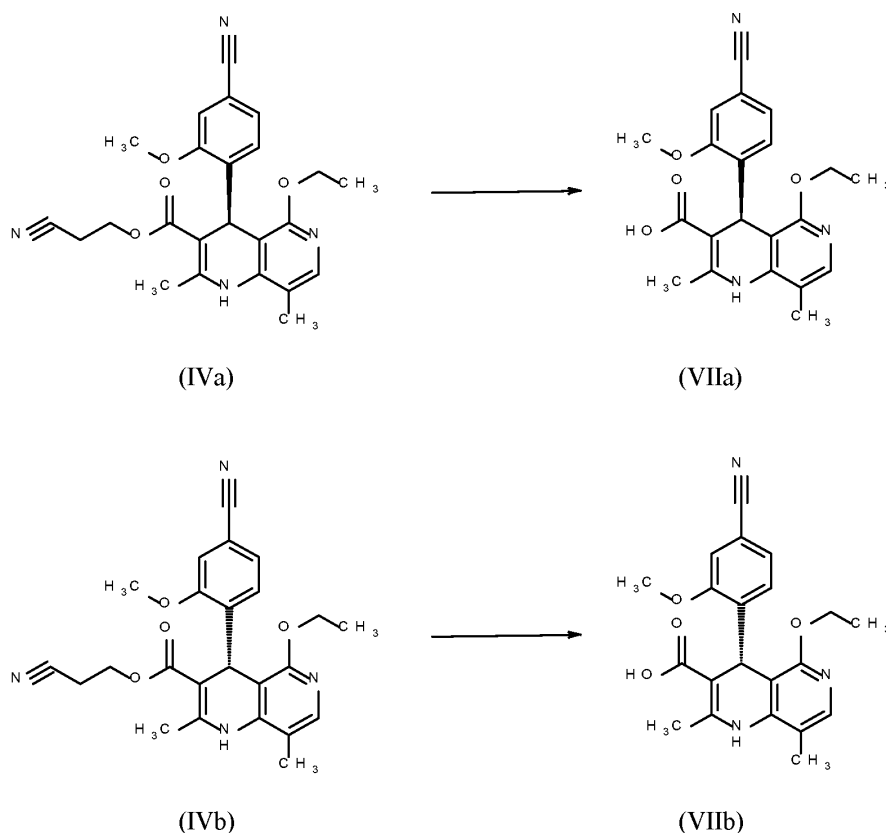


(IVa) in Mutterlauge

Die weitere Umsetzung zu Finerenone (Ia), beziehungsweise dem Antipoden (Ib) wird wie folgt durchgeführt:

- 15 Ausgehend vom Cyanethylether (IVa oder IVb) wird die Säure (VIIa oder VIIb) durch alkalische Verseifung und anschließender saurer Aufarbeitung erhalten:

-31-

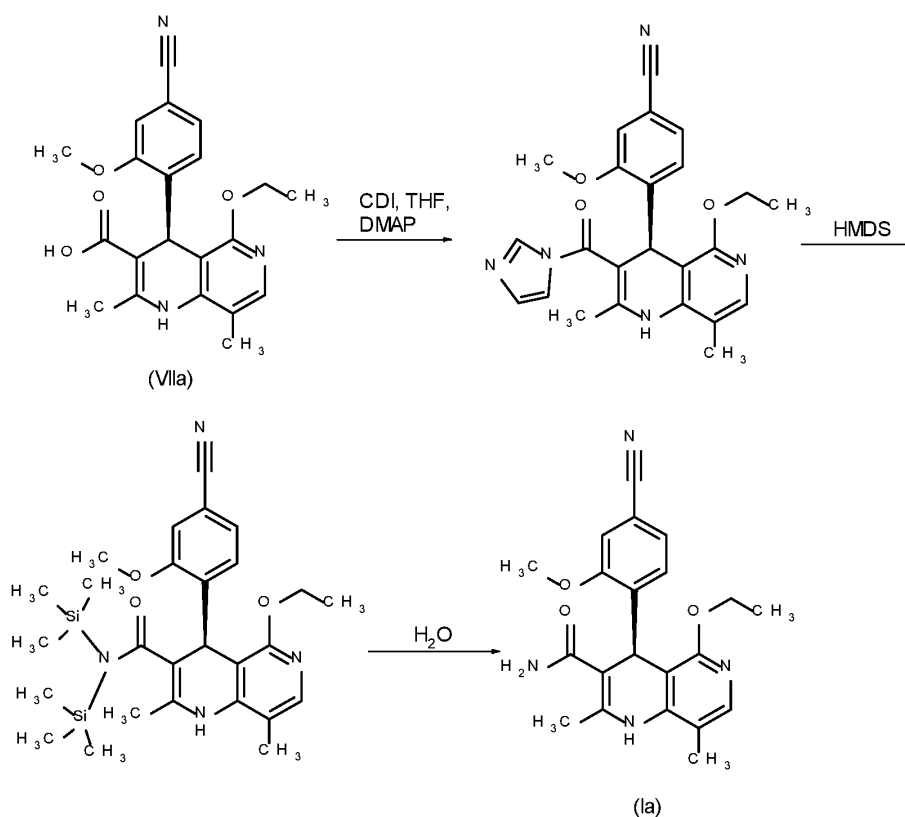


Es wurde gefunden, dass man die Reaktion sehr leicht in Gemischen aus THF/Wasser relativ konzentriert fahren kann. Hierzu wird bevorzugt in einem Gemisch aus THF/Wasser 2:1 (9-fach) gearbeitet, die Natronlauge wird bei 0°C -5 °C zu dosiert, anschließend 1-2 Stunden bei 0°C -5 °C gerührt. Es kann auch Kalilauge verwendet werden, bevorzugt ist aber Natronlauge. Zur Aufarbeitung wird mit MTBE (Methyl-tert-butylether) und Essigester extrahiert oder auch nur Toluol und zur Isolierung mit einer Mineralsäure, wie Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure, bevorzugt aber Salzsäure, auf pH 7 gestellt. Anschließend wird mit gesättigter Ammoniumsalz-Lösung der entsprechenden Säure, bevorzugt aber mit Ammoniumchlorid-Lösung, versetzt, wobei das Produkt quantitativ auskristallisiert. Nach Isolierung wird mit Wasser und mit Essigester oder mit Acetonitril oder mit Aceton, bevorzugt aber mit Acetonitril nachgewaschen und im Vakuum bei 40°C -50 °C getrocknet. Die Ausbeute ist nahezu quantitativ (99%).

Die Folge-Umsetzung von der Säure zum Amid (I oder Ia) ist wie folgt beschrieben: Es wurde gefunden, dass bei einer Umsetzung der Säure (VIIa oder VIIb) in Tetrahydrofuran (THF) das Amid (I oder Ia) direkt aus der Lösung auskristallisiert und in hoher Ausbeute und Reinheit erhalten werden kann. Hierzu wird die Carbonsäure (VIIa

oder VIIb) mit 1.1 bis 1.6 Äquivalenten, bevorzugt 1.3 – 1.4 Äquivalenten, 1,1'-Carbodiimidazol (CDI) unter 4-(Dimethylamino)-pyridin (DMAP)-Katalyse (5 – 15 mol %, bevorzugt 10 mol % / in einigen Fällen hat es sich gezeigt, dass man auch die Reaktion ohne DMAP-Zugabe durchführen kann) in THF bei Temperaturen zwischen 20 – 50 °C, als bevorzugtes Vorgehen hat sich erwiesen, zuerst bei 20 °C zu starten, anschließend 1 bis 2 Stunden bei dieser Temperatur zu rühren und dann 2 bis 3 Stunden bei 50 °C nachzurühren, zum Imidazolid umgesetzt. Nach beendeter Aktivierung setzt man 3 - 8 Äquivalente, bevorzugt 4,5 Äquivalente, Hexamethyldisilazan zu und erhitzt 16-24 Stunden, bevorzugt jedoch 16 Stunden zum Rückfluss. Die hierbei entstehende Disilylamid-Verbindung kann gegebenenfalls isoliert werden. Es hat sich aber als vorteilhafter erwiesen in einer Eintopf-Reaktion weiter fortzufahren. Nach beendeter Reaktion wird daher auf 0°C – 3 °C abgekühlt und Wasser oder eine Mischung aus Wasser/THF zudosiert. Als vorteilhaft hat sich erwiesen eine Wassermenge von 0.5- bis 0.7-fach (bzgl. auf Edukt) zu benutzen, besonders vorteilhaft ist eine Menge von 0.52-fach Wasser. Das Wasser kann direkt, oder im Gemisch mit ca. der einfach bis doppelten Volumenmenge THF zudosiert werden. Nach beendeter Quentschung wird insgesamt 1-3 Stunden, bevorzugt 1 Stunde zum Rückfluss erhitzt. Man kühlt auf 0°C ab und rührt 1-5 Stunden, bevorzugt 3 Stunden bei dieser Temperatur nach. Anschließend wird das Produkt durch Filtration oder Zentrifugieren isoliert. Man wäscht mit THF und Wasser nach und trocknet im Vakuum bei erhöhter Temperatur (30°C bis 100°C, bevorzugt bei 40°C bis 70°C). Die Ausbeuten sind sehr hoch und betragen > 93% d. Theorie. Die Reinheit ist > 99% (HPLC, 100%-Methode). Die Verbindung (VIIa oder VIIb) kann auch direkt durch Umsetzung mit Ammoniakgas im Autoklaven (ca. 25 bis 30 bar) erhalten werden. Dazu führt man die oben beschriebene Voraktivierung durch und erhitzt anschließend unter Ammoniak-Gas unter Druck. Nach beendeter Reaktion wird abgekühlt und das Produkt abfiltriert. Die so erzielten Ausbeuten und Reinheiten sind vergleichbar.

-33-



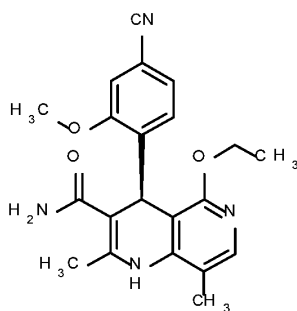
Finale Kristallisations-Verfahren (Einstellung der finalen Modifikation Mod A): Hierzu wird (I) (oder Ia) aus GMP-technischen Gründen zuerst in Ethanol gelöst, einer Partikelfiltration unterzogen und anschließend das Lösungsmittel, entweder unter reduziertem Druck oder bei Normal-Temperatur abdestilliert, bevorzugt wird mit

5 Toluol vergälltes Ethanol eingesetzt. Es wird auf ca. 3- bis 5-fach Volumen bezogen auf (I) (oder Ia) eingeeengt, dabei kristallisiert das Produkt aus. Es wird auf 0°C abgekühlt und anschließend die Kristalle isoliert und im Vakuum bei 40°C – 50°C getrocknet. Die Ausbeuten sind in der Regel > 90% d. Theorie. Die erzielte chemische, Reinheit ist > 99.8 % und der Gehalt ~ 100 % entsprechen den Kriterien für Handelsprodukte nach ICH-Guideline. Restlösungsmittel, in dem Fall Ethanol, ist < 0.02 %. Die optische Reinheit beträgt >> 99 % e.e.

10

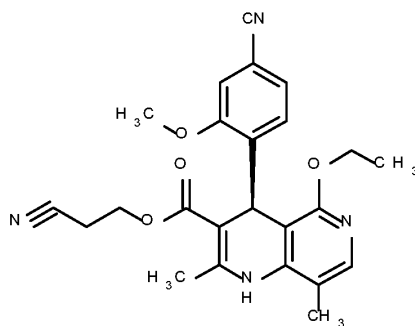
Die vorliegende Erfindung betrifft daher auch ein Verfahren zur Herstellung von (4S)- 4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carbox-amid der Formel (Ia)

-34-



(Ia),

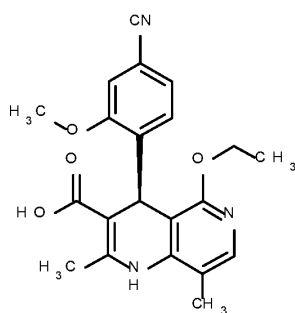
dadurch gekennzeichnet, dass man enantiomeren Cyanethanolester 2-cyanoethyl (4S)-4-(4-cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridine-3-carboxylat der Formel (IVa)



(IVa),

5

in einem THF/Wasser Gemisch (2:1) mit Natronlauge zu der Verbindung der Formel (VIIa)



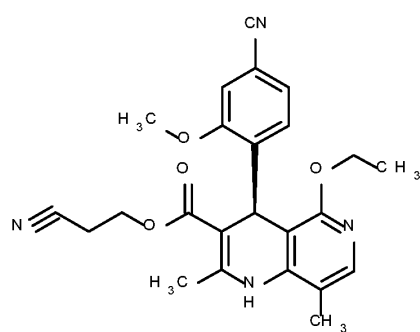
(VIIa),

10 verseift und diese anschließend in THF als Lösungsmittel zuerst mit 1,1-Carbodiimidazol und katalytischen Mengen 4-(Dimethylamino)pyridin umsetzt, nach Zugabe von Hexamethyldisilazan für 16-24 Stunden unter Rückfluß erhitzt und dann mit einem THF/Wasser Gemisch versetzt.

-35-

Weitere Ausführungsformen der Erfindung sind wie folgt beschrieben:

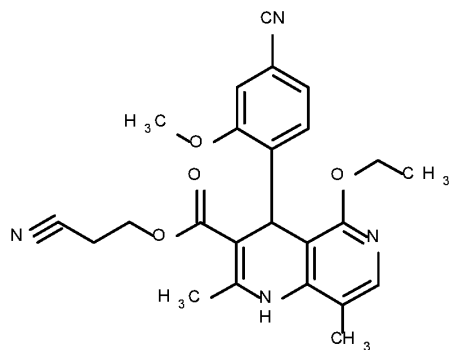
Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 2-cyanoethyl (4S)-4-(4-cyano-2-methoxy-phenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridine-3-carboxylat der Formel (IVa)



(IVa),

durch Racematspaltung von racemischen 2-cyanoethyl (4S)-4-(4-cyano-2-methoxy-phenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridine-3-carboxylat der Formel (IV)

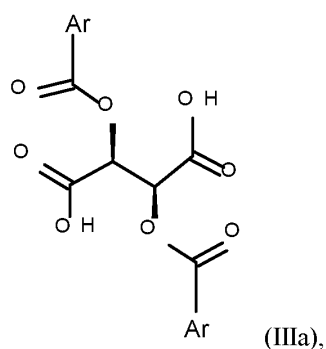
10



(IV),

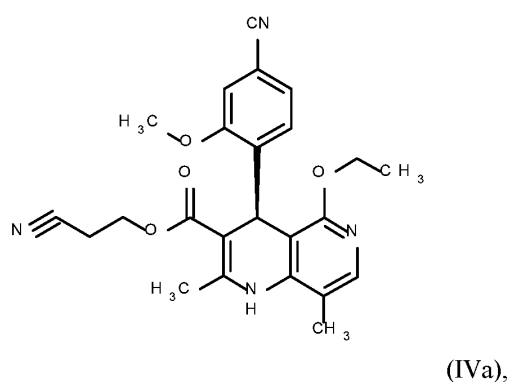
mit einem chiralen substituierten Weinsäureester der Formel (IIIa)

-36-

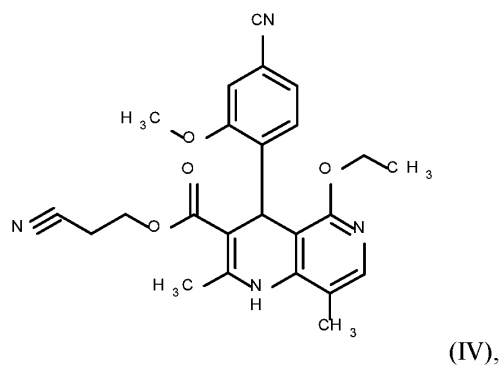


wobei Ar für unsubstituiertes oder substituiertes Aryl oder Heteroraryl steht.

- 5 Bevorzugt ist ein Verfahren zur Herstellung von 2-cyanoethyl (4S)-4-(4-cyano-2-methoxy-phenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carboxylat der Formel (IVa)

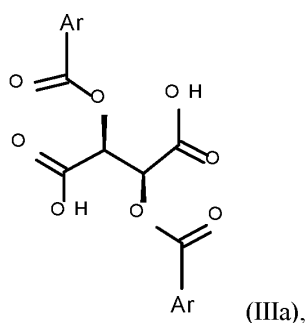


- 10 durch Racematspaltung von racemischen 2-cyanoethyl (4S)-4-(4-cyano-2-methoxy-phenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridine-3-carboxylat der Formel (IV)



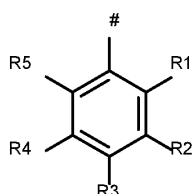
-37-

mit einem chiralen substituierten Weinsäureester der Formel (IIIa)



5

wobei Ar für



steht,

wobei # für die Verknüpfungsstelle steht,

wobei R1, R2, R3, R4, R5 jeweils für ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest, wie zum Beispiel

10

Methyl, Ethyl, Propyl oder ein Halogenatom, wie zum Beispiel Fluor, Chlor, Brom oder Jod oder eine Ethergruppe, wie zum Beispiel O-Methyl, O-Ethyl, O-Phenyl, oder eine Nitrogruppe, oder eine

Cyanogruppe, oder eine CF₃-Gruppe, oder eine Amidgruppe, wie zum Beispiel -NHCOR, in der R für Methyl, Ethyl oder Phenyl stehen kann, oder -NRCOR in der R die oben genannte Bedeutung hat oder CONHR-in der R die oben genannte Bedeutung hat oder CONRR', in der R' gleichbedeutend mit R ist

15

wie oben definiert oder für cyclische Amide wie 3-Oxomorpholin-4-yl, 2-Oxopiperidin-1-yl, die ihrerseits substituiert sein können, steht. Die Substitutionsmuster können sehr unterschiedlich sein, so

können theoretisch bis zu 5 verschiedene Substituenten möglich sein, in der Regel sind aber die

monosubstituierten Ar-Reste bevorzugt. Ar kann aber auch ein substituiertes Heteroaromat, wie

vorzugsweise Pyridin oder Pyrazin sein. Ar kann aber auch für einen polycyclischen aromatischen

20

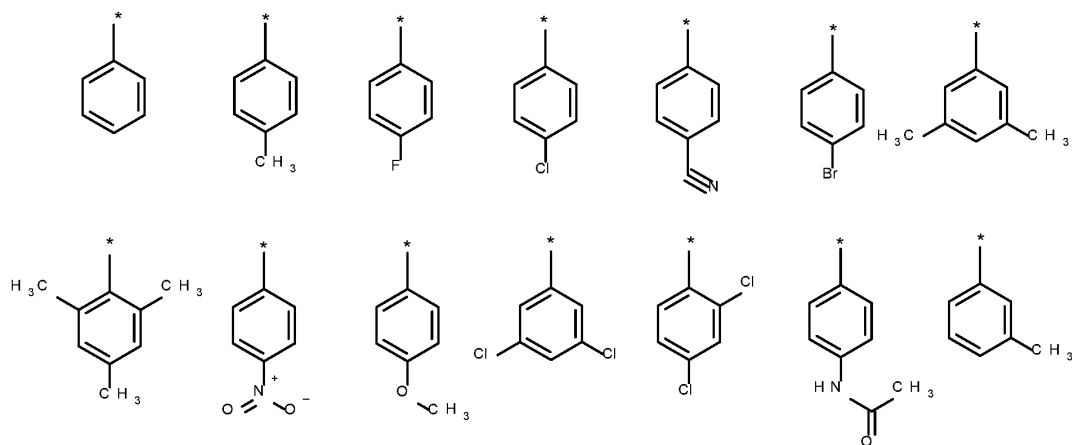
Kohlenwasserstoff, wie. zum Beispiel ein substituiertes Naphthalin, Anthrazen, oder Chinolin stehen.

Bevorzugt ist ein Verfahren zur Herstellung von 2-cyanoethyl (4S)-4-(4-cyano-2-methoxy-phenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carboxylat der Formel (IVa)

-38-

wobei

Ar für eine der Formeln



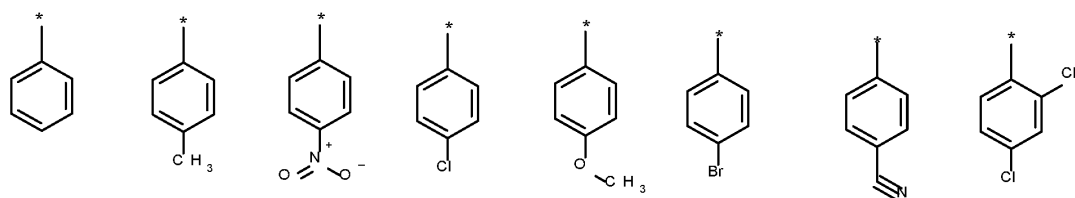
steht,

worin * für die Verknüpfungsstelle steht.

- 5 Besonders bevorzugt ist ein Verfahren zur Herstellung von 2-cyanoethyl (4S)-4-(4-cyano-2-methoxy-phenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carboxylat der Formel (IVa)

wobei

Ar für eine der Formeln



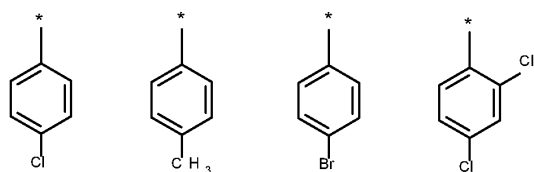
steht,

- 10 worin * für die Verknüpfungsstelle steht.

Insbesondere bevorzugt ist ein Verfahren zur Herstellung von 2-cyanoethyl (4S)-4-(4-cyano-2-methoxy-phenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carboxylat der Formel (IVa)

wobei

Ar für eine der Formeln



15

steht,

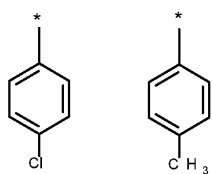
worin * für die Verknüpfungsstelle steht.

-39-

Insbesondere bevorzugt ist ein Verfahren zur Herstellung von 2-cyanoethyl (4S)-4-(4-cyano-2-methoxy-phenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carboxylat der Formel (IVa)

wobei

Ar für eine der Formeln



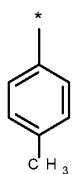
5 steht,

worin * für die Verknüpfungsstelle steht.

Ganz besonders bevorzugt ist ein Verfahren zur Herstellung von 2-cyanoethyl (4S)-4-(4-cyano-2-methoxy-phenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carboxylat der Formel (IVa)

10 wobei

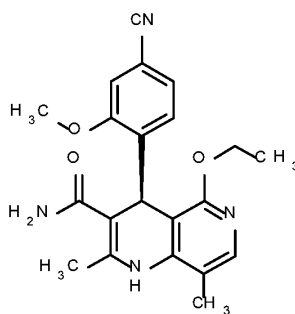
Ar für



steht,

worin * für die Verknüpfungsstelle steht.

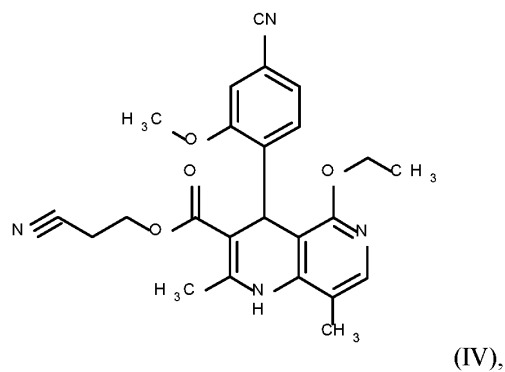
15 Die vorliegende Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung von (4S)-4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carbox-amid der Formel (Ia)



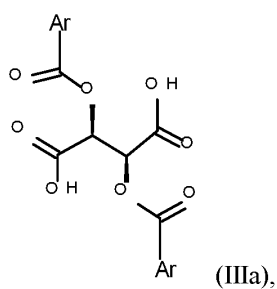
(Ia),

-40-

dadurch gekennzeichnet, dass man racemischen Cyanethanolester der Formel (IV)



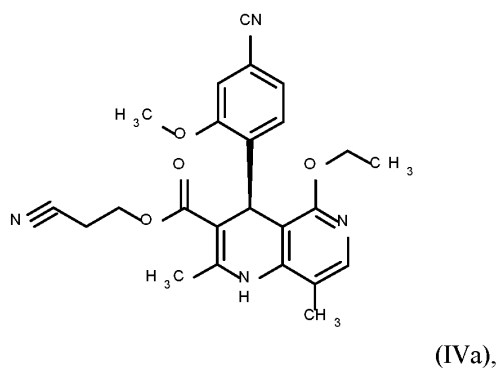
mit einem chiralen substituierten Weinsäureester der Formel (IIIa)



5

wobei Ar für unsubstituiertes oder substituiertes Aryl oder Heteroraryl steht,

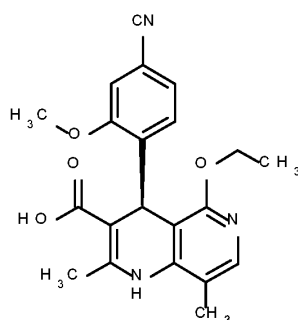
in enantiomeren Cyanethanolester 2-cyanoethyl (4S)-4-(4-cyano-2-methoxy-phenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridine-3-carboxylat der Formel (IVa)



10

überführt, und diesen in einem THF/Wasser Gemisch (2:1) mit Natronlauge zu der Verbindung der Formel (VIIa)

-41-

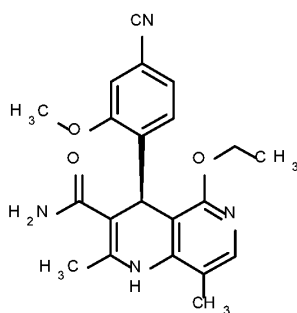


(VIIa),

verseift und diese anschließend in THF als Lösungsmittel zuerst mit 1,1-Carbodiimidazol und katalytischen Mengen 4-(Dimethylamino)pyridin umsetzt, nach Zugabe von Hexamethyldisilazan für 16-24 Stunden unter Rückfluss erhitzt und dann mit einem THF/Wasser Gemisch versetzt.

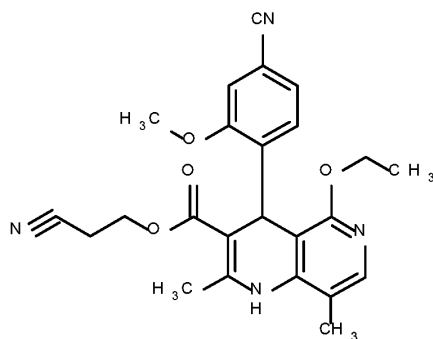
5

Bevorzugt ist ein Verfahren zur Herstellung von (4S)-4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carbox-amid der Formel (Ia)



(Ia),

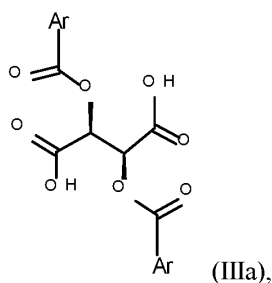
10 dadurch gekennzeichnet, dass man racemischen Cyanethanolester der Formel (IV)



(IV),

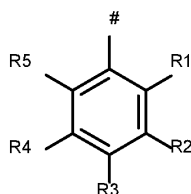
-42-

mit einem chiralen substituierten Weinsäureester der Formel (IIIa)



5

wobei Ar für



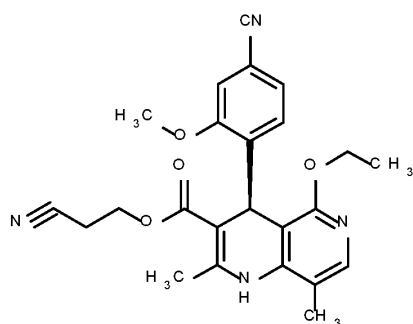
steht,

wobei # für die Verknüpfungsstelle steht,

wobei R1, R2, R3, R4, R5 jeweils für ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest, wie zum Beispiel Methyl, Ethyl, Propyl oder ein Halogenatom, wie zum Beispiel Fluor, Chlor, Brom oder Jod oder eine Ethergruppe, wie zum Beispiel O-Methyl, O-Ethyl, O-Phenyl, oder eine Nitrogruppe, oder eine Cyanogruppe, oder eine CF₃-Gruppe, oder eine Amidgruppe, wie zum Beispiel -NHCOR, in der R für Methyl, Ethyl oder Phenyl stehen kann, oder -NRCOR in der R die oben genannte Bedeutung hat oder CONHR-in der R die oben genannte Bedeutung hat oder CONRR', in der R' gleichbedeutend mit R ist wie oben definiert oder für cyclische Amide wie 3-Oxomorpholin-4-yl, 2-Oxopiperidin-1-yl, die ihrerseits substituiert sein können, steht. Die Substitutionsmuster können sehr unterschiedlich sein, so können theoretisch bis zu 5 verschiedene Substituenten möglich sein, in der Regel sind aber die monosubstituierten Ar-Reste bevorzugt. Ar kann aber auch ein substituiertes Heteroaromat, wie vorzugsweise Pyridin oder Pyrazin sein. Ar kann aber auch für einen polycyclischen aromatischen Kohlenwasserstoff, wie. zum Beispiel ein substituiertes Naphthalin, Anthrazen, oder Chinolin stehen,

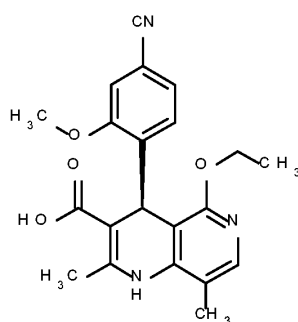
in enantiomeren Cyanethanolester 2-cyanoethyl (4S)-4-(4-cyano-2-methoxy-phenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridine-3-carboxylat der Formel (IVa)

-43-



(IVa),

überführt, und diesen in einem THF/Wasser Gemisch (2:1) mit Natronlauge zu der Verbindung der Formel (VIIa)



(VIIa),

5

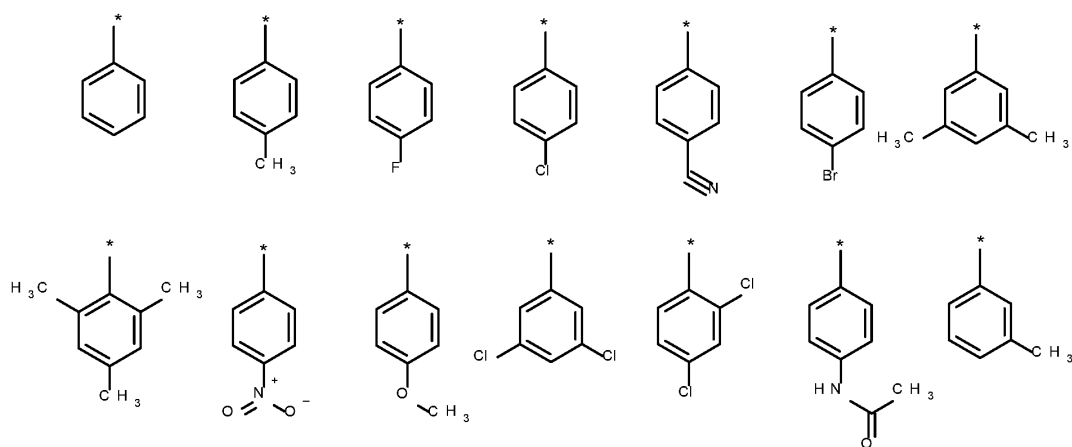
verseift und diese anschließend in THF als Lösungsmittel zuerst mit 1,1-Carbodiimidazol und katalytischen Mengen 4-(Dimethylamino)pyridin umgesetzt, nach Zugabe von Hexamethyldisilazan für 16-24 Stunden unter Rückfluß erhitzt und dann mit einem THF/Wasser Gemisch versetzt.

10 Bevorzugt ist ein Verfahren zur Herstellung von (4S)-4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carbox-amid der Formel (Ia),

wobei in Formel (III)

Ar für eine der Formeln

-44-



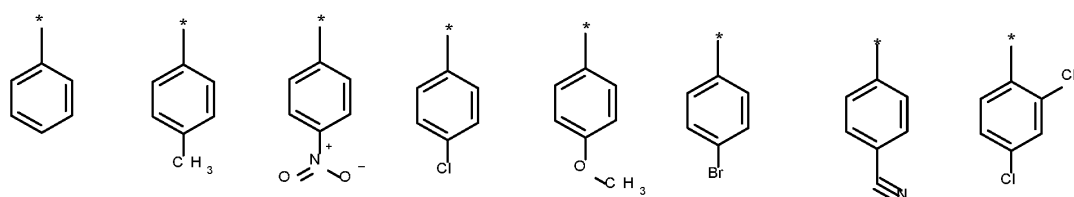
steht,

worin * für die Verknüpfungsstelle steht.

Besonders bevorzugt ist ein Verfahren zur Herstellung von (4S)-4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carbox-amid der Formel (Ia),

5 wobei in Formel (III)

Ar für eine der Formeln



steht,

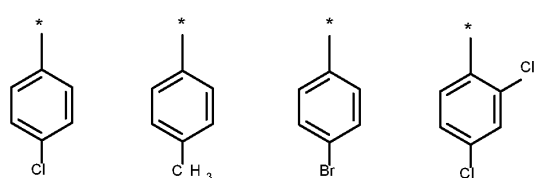
worin * für die Verknüpfungsstelle steht.

Insbesondere bevorzugt ist ein Verfahren zur Herstellung von (4S)-4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carbox-amid der Formel (Ia),

10

wobei in Formel (III)

Ar für eine der Formeln



*

steht,

worin * für die Verknüpfungsstelle steht.

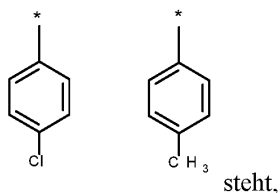
15

Insbesondere bevorzugt ist ein Verfahren zur Herstellung von (4S)-4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carbox-amid der Formel (Ia),

-45-

wobei in Formel (III)

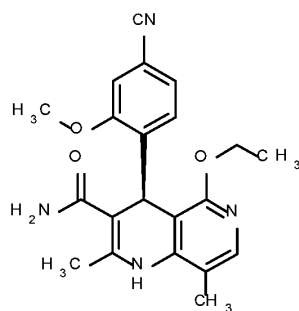
Ar für eine der Formeln



worin * für die Verknüpfungsstelle steht.

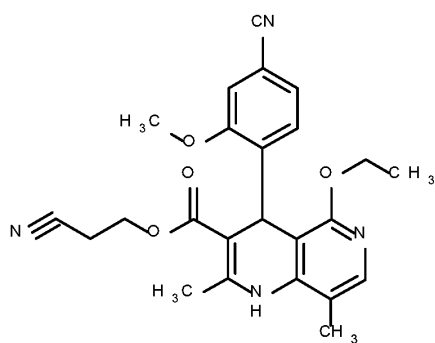
5

Ganz besonders bevorzugt ist ein Verfahren zur Herstellung von (4S)-4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carbox-amid der Formel (Ia),



(Ia),

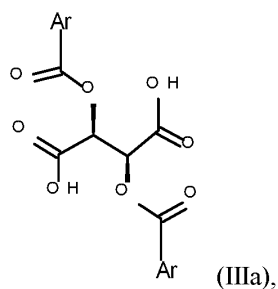
10 dadurch gekennzeichnet, dass man racemischen Cyanethanolester der Formel (IV)



(IV),

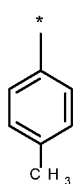
mit einem chiralen substituierten Weinsäureester der Formel (IIIa)

-46-



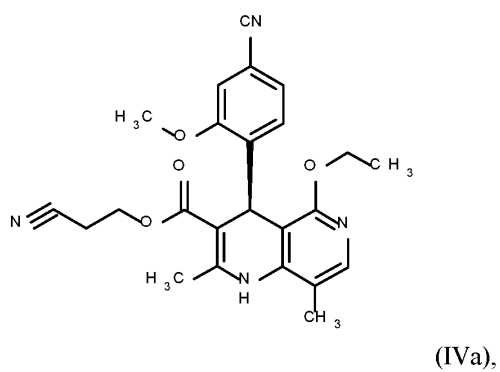
wobei

Ar für



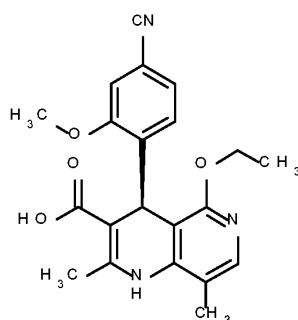
steht,

- 5 worin * für die Verknüpfungsstelle steht,
 in enantiomeren Cyanethanolester 2-cyanoethyl (4S)-4-(4-cyano-2-methoxy-phenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridine-3-carboxylat der Formel (IVa)



- 10 überführt, und diesen in einem THF/Wasser Gemisch (2:1) mit Natronlauge zu der Verbindung der Formel (VIIa)

-47-



(VIIa),

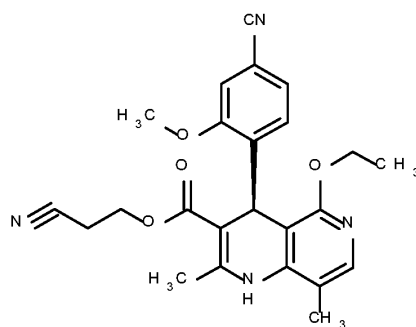
verseift und diese anschließend in THF als Lösungsmittel zuerst mit 1,1-Carbodiimidazol und katalytischen Mengen 4-(Dimethylamino)pyridin umgesetzt, nach Zugabe von Hexamethyldisilazan für 16-24 Stunden unter Rückfluß erhitzt und dann mit einem THF/Wasser Gemisch versetzt.

5

Absätze 1. bis 14.

Die folgenden Absätze 1. bis 14. stellen weitere Ausführungsformen der Erfindung dar:

- 10 1. Verfahren zur Herstellung von 2-cyanoethyl (4S)-4-(4-cyano-2-methoxy-phenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridine-3-carboxylat der Formel (IVa)

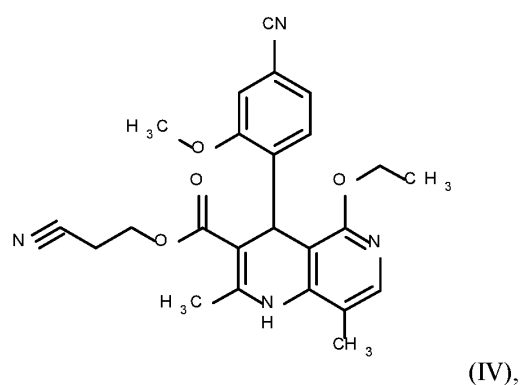


(IVa),

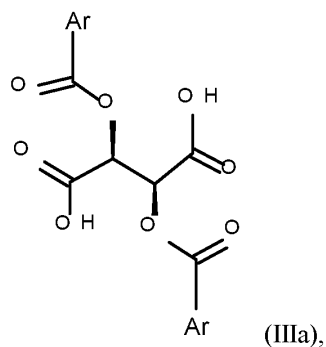
durch Racematspaltung von racemischen 2-cyanoethyl (4S)-4-(4-cyano-2-methoxy-phenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridine-3-carboxylat der Formel (IV)

15

-48-



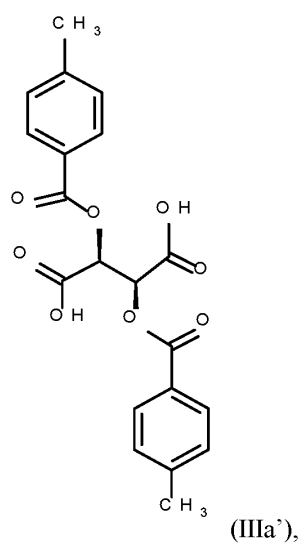
mit einem chiralen substituierten Weinsäureester der Formel (IIIa)



wobei Ar für unsubstituiertes oder substituiertes Aryl oder Heteroraryl steht.

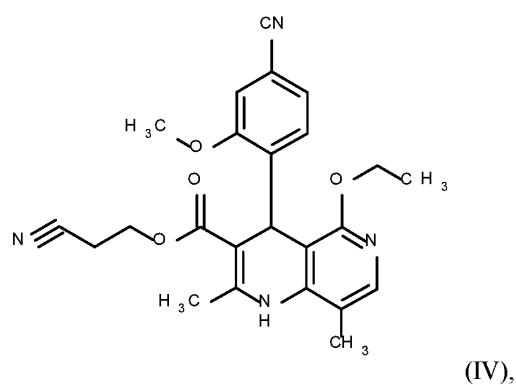
2. Verfahren nach Absatz 1 dadurch gekennzeichnet, dass die Racematspaltung in Ethanol/ Wasser
10 Gemisch durchgeführt wird.
3. Verfahren nach einem der Absätze 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Racematspaltung bei einer Temperatur im Bereich von 20°C bis 50°C erfolgt.
- 15 4. Verfahren nach einem der Absätze 1 bis 3 dadurch gekennzeichnet, dass die Racematspaltung bei einer Temperatur von 30°C bis 50°C erfolgt.
5. Verfahren nach einem der Absätze 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass (+) Di-p-tolyl-D-Weinsäure (IIIa')

-49-



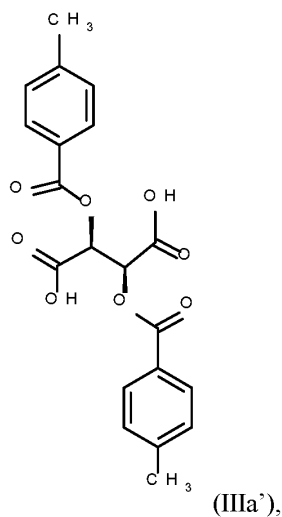
zur Racemattrennung eingesetzt wird.

6. Verfahren nach einem der Absätze 1 bis 5 dadurch gekennzeichnet, dass man das ausgefallene
5 Diastereomerensalz (Va), (Vb), (Vc) und/oder (Vd) isoliert.
7. Verfahren nach einem der Absätze 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass man das Diastereomerensalz mit einer Base behandelt und das Lösungsmittel entfernt.
8. Verfahren nach einem der Absätze 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass Kaliumhydroxid, Kaliumphosphat oder Natriumphosphat als Base eingesetzt werden.
- 10 9. Verfahren nach einem der Absätze 1 bis 8 wobei das Racemat (IV)

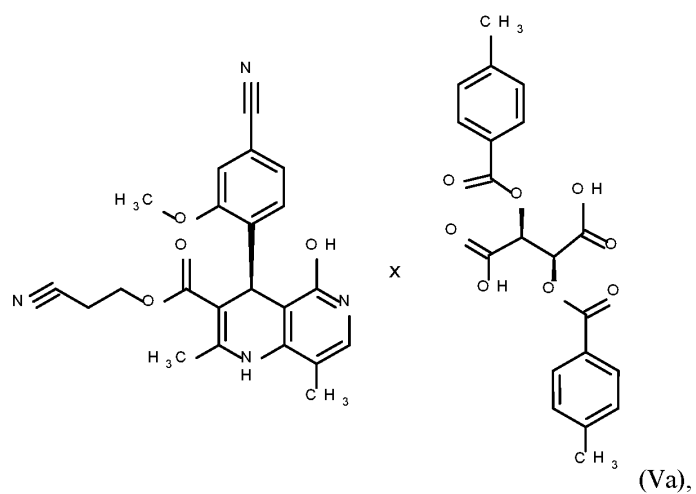


-50-

mit (+) Di-p-tolyl-D-Weinsäure der Formel (IIIa')



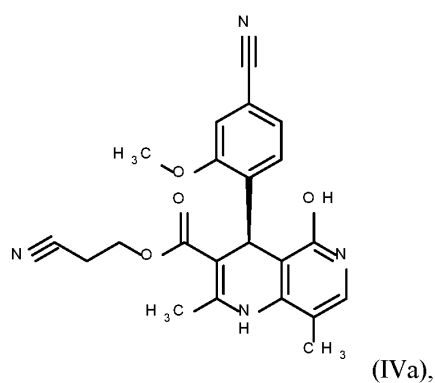
in einem Branntwein/ Wasser Gemisch zu dem Diastereomerensalz (Va)



5

umgesetzt wird, und anschließend Cyanoethanolester (IVa)

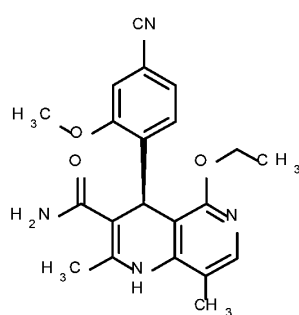
-51-



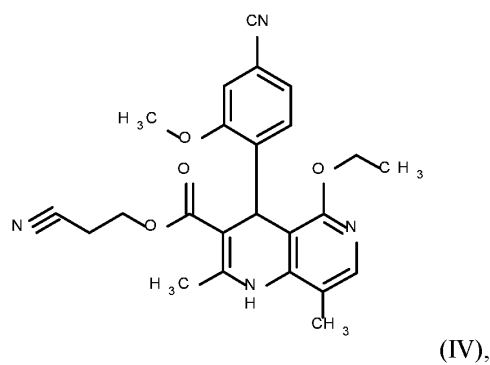
unter Einsatz von Natriumphosphat ebenfalls in einem Branntwein/ Wasser Gemisch freigesetzt wird.

10. Verfahren zur Herstellung von (4S)-4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carbox-amid der Formel (Ia)

5



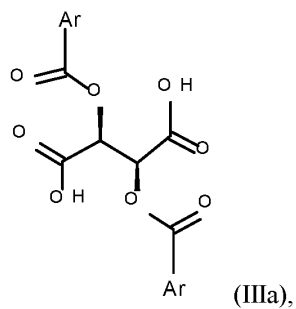
dadurch gekennzeichnet, dass man von racemischen 2-cyanoethyl (4S)-4-(4-cyano-2-methoxy-phenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridine-3-carboxylat der Formel (IV)



10

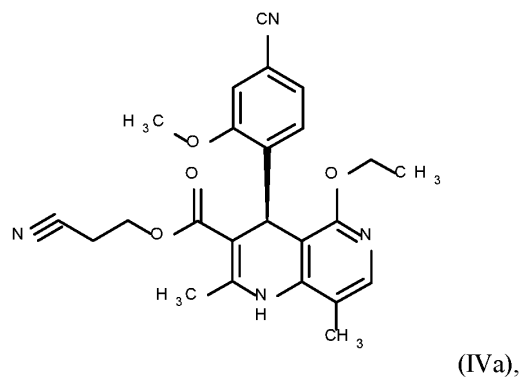
-52-

mit einem chiralen substituierten Weinsäureester der Formel (IIIa)



5

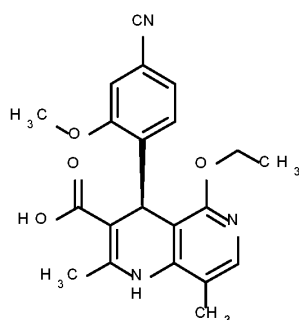
wobei Ar für unsubstituiertes oder substituiertes Aryl oder Heteroraryl steht,
in enantiomeren Cyanethanolester 2-cyanoethyl (4S)-4-(4-cyano-2-methoxy-phenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carboxylat der Formel (IVa)



10

überführt, und diesen in einem THF/Wasser Gemisch (2:1) mit Natronlauge zu der Verbindung der Formel (VIIa)

-53-

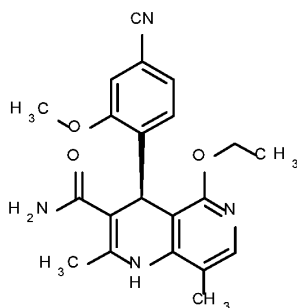


(VIIa),

verseift und die Verbindung der Formel (VIIa) anschließend in THF als Lösungsmittel zuerst mit 1,1-Carbodiimidazol und katalytischen Mengen 4-(Dimethylamino)pyridin umgesetzt, nach Zugabe von Hexamethyldisilazan für 16-24 Stunden unter Rückfluß erhitzt und dann mit einem THF/Wasser Gemisch versetzt.

5

11. Verfahren nach Absatz 10 zur Herstellung von (4S)-4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carbox-amid der Formel (Ia)

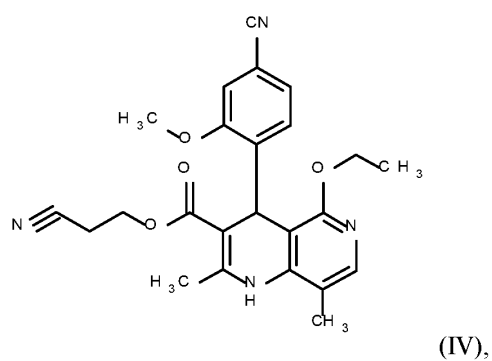


(Ia),

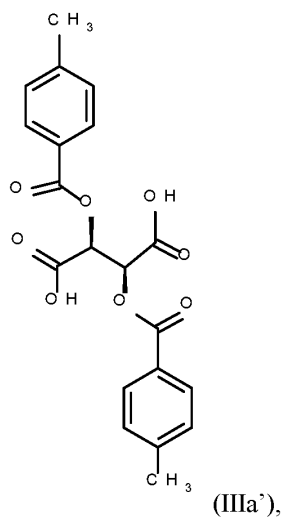
10

dadurch gekennzeichnet, dass man racemischen 2-cyanoethyl (4S)-4-(4-cyano-2-methoxy-phenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridine-3-carboxylat der Formel (IV)

-54-

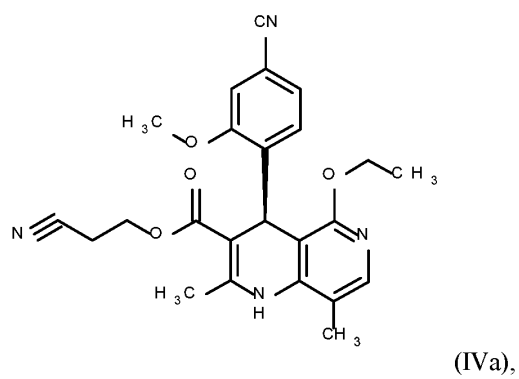


mit einem chiralen substituierten Weinsäureester der Formel (IIIa')

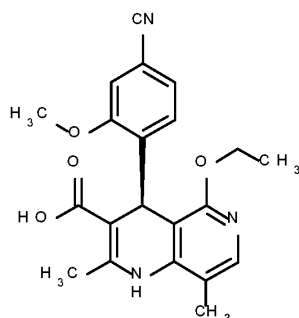


5

in enantiomeren Cyanethanolester 2-cyanoethyl (4S)-4-(4-cyano-2-methoxy-phenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carboxylat der Formel (IVa)



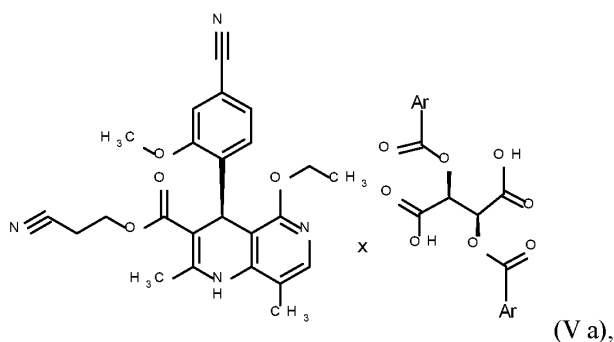
überführt, und diesen in einem THF/Wasser Gemisch (2:1) mit Natronlauge zu der Verbindung der Formel (VIIa)



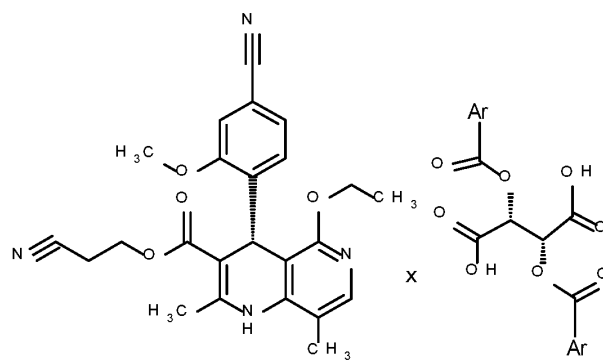
(VIIa),

5 verseift und die Verbindung der Formel (VIIa) anschließend in THF als Lösungsmittel zuerst mit 1,1-Carbodiimidazol und katalytischen Mengen 4-(Dimethylamino)pyridin umgesetzt, nach Zugabe von Hexamethyldisilazan für 16-24 Stunden unter Rückfluß erhitzt und dann mit einem THF/Wasser Gemisch versetzt.

12. Diastereomeren-Salze gemäß der Formel

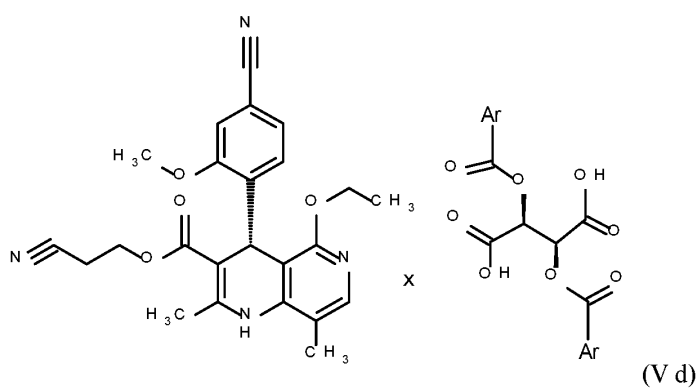
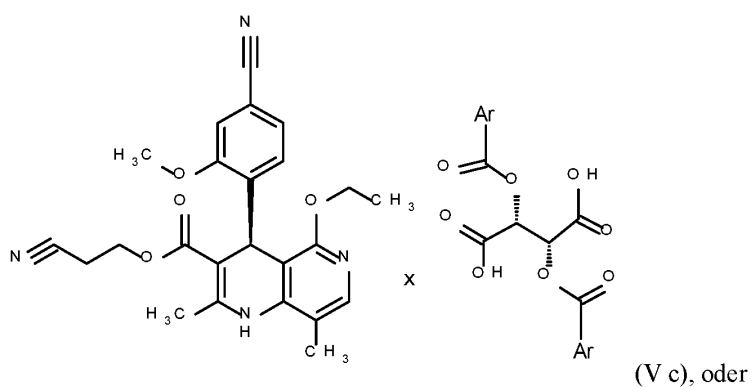


(V a),



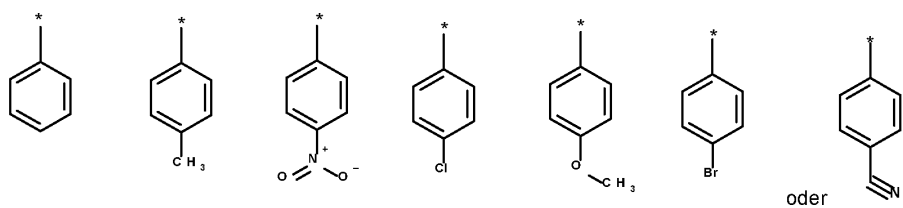
(V b),

-56-



5 worin Ar für einen unsubstituiertes oder substituiertes Aryl oder Heteroaryl steht und die oben angegebene Bedeutung hat.

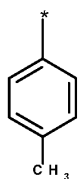
13. Diastereomerensalz gemäß Absatz 12, dadurch gekennzeichnet, dass Ar für



steht, worin * für die Verknüpfungsstelle steht.

- 10 14. Diastereomerensalz gemäß Absatz 12 oder 13, dadurch gekennzeichnet, dass Ar für

-57-



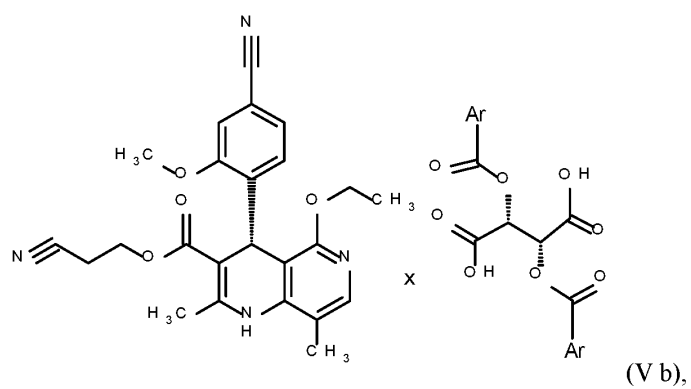
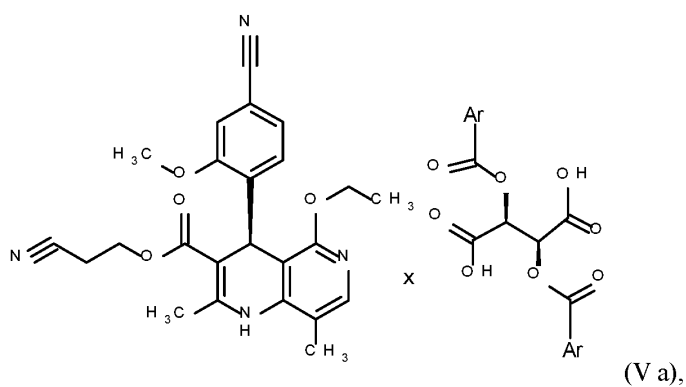
steht, worin * für die Verknüpfungsstelle steht.

Absätze (1) bis (68)

5

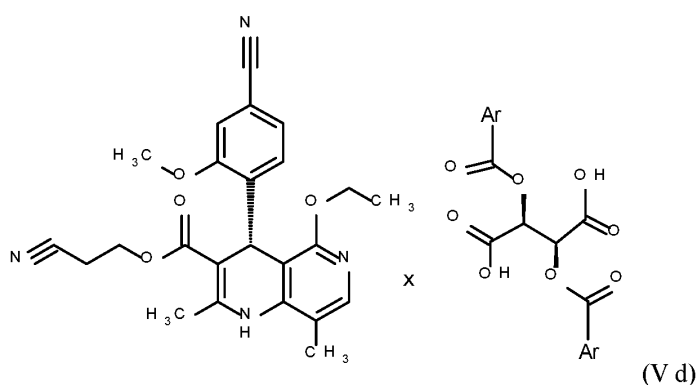
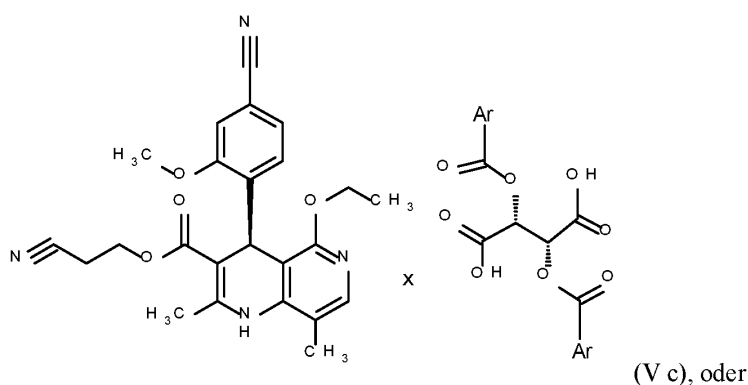
Ferner sind weitere Ausführungsformen der Erfindung in den folgenden Absätzen (1) bis (68) beschrieben:

(1) Diastereomerensalz gemäß der Formel



10

-58-



worin Ar für einen unsubstituiertes oder substituiertes Aryl oder Heteroaryl steht.

5

(2) Diastereomerensalz nach Absatz (1), wobei

Ar für

eine Heteroarylgruppe ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Thienyl, Furanyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, Oxadiazolyl, Triazolyl, Thiadiazolyl oder Tetrazolyl; oder um eine 6-gliedrige Heteroaryl-Gruppe wie beispielsweise Pyridinyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl oder Triazinyl; oder um eine tricyclische Heteroarylgruppe wie beispielsweise Carbazolyl, Acridinyl oder Phenazinyl; oder um eine 9-gliedrige Heteroarylgruppe wie beispielsweise Benzofuranyl, Benzothienyl, Benzoxazolyl, Benzisoxazolyl, Benzimidazolyl, Benzothiazolyl, Benzotriazolyl, Indazolyl, Indolyl, Isoindolyl, Indolizinyl oder Purinyl; oder um eine 10-gliedrige Heteroaryl-Gruppe wie beispielsweise Chinolinyl, Chinazolinyl, Isochinolinyl, Cinnolinyl, Phthalazinyl, Chinoxalinyl und Pteridinyl;

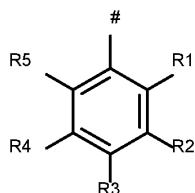
10

oder

15

-59-

Ar für



steht,

wobei # für die Verknüpfungsstelle steht,

wobei R1, R2, R3, R4, R5 jeweils für ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest, wie zum Beispiel

Methyl, Ethyl, Propyl oder ein Halogenatom, wie zum Beispiel Fluor, Chlor, Brom oder Jod oder eine Ethergruppe, wie zum Beispiel O-Methyl, O-Ethyl, O-Phenyl, oder eine Nitrogruppe, oder eine

Cyanogruppe, oder eine CF₃-Gruppe, oder eine Amidgruppe, wie zum Beispiel -NHCOR, in der R für Methyl, Ethyl oder Phenyl stehen kann, oder -NRCOR in der R die oben genannte Bedeutung hat oder

CONHR-in der R die oben genannte Bedeutung hat oder CONRR', in der R' gleichbedeutend mit R ist

wie oben definiert oder für cyclische Amide wie 3-Oxomorpholin-4-yl, 2-Oxopiperidin-1-yl, die ihrerseits substituiert sein können, steht;

oder

Ar für einen substituierten Heteroaromat, wie vorzugsweise Pyridin oder Pyrazin steht;

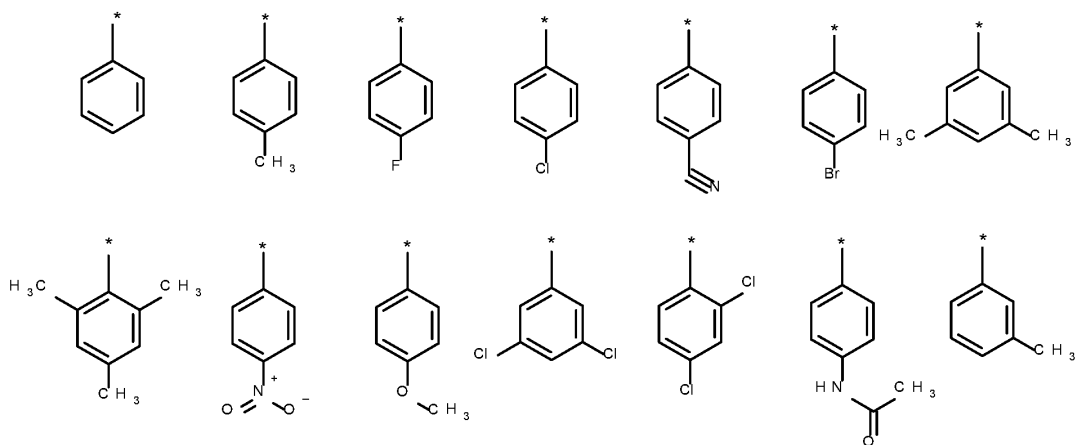
oder

Ar für einen polycyclischen aromatischen Kohlenwasserstoff, wie zum Beispiel ein substituiertes Naphthalin, Anthrazen, oder Chinolin steht.

(3) Diastereomerensalz nach Absatz (1) oder (2), wobei

Ar für eine der Formeln

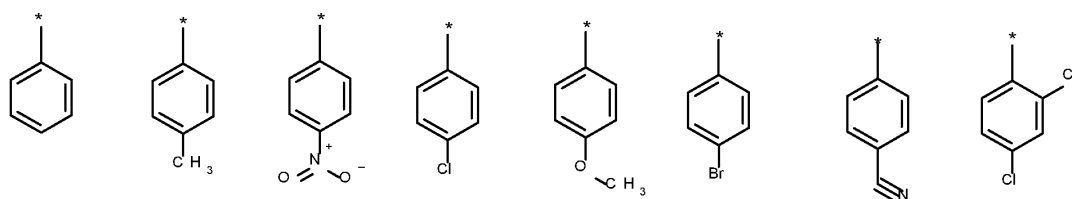
-60-



steht,

worin * für die Verknüpfungsstelle steht.

- 5 (4) Diastereomerensalz nach einem der Absätze (1) bis (3), wobei
Ar für eine der Formeln

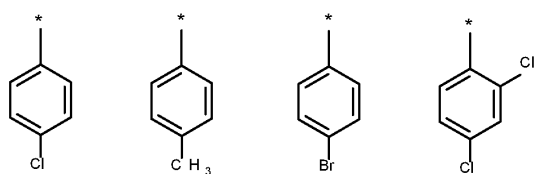


steht,

worin * für die Verknüpfungsstelle steht.

10

- (5) Diastereomerensalz nach einem der Absätze (1) bis (4), wobei
Ar für eine der Formeln



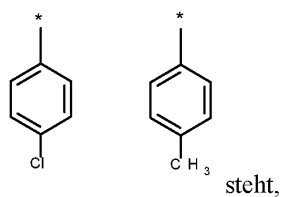
steht,

worin * für die Verknüpfungsstelle steht.

15

- (6) Diastereomerensalz nach einem der Absätze (1) bis (5), wobei
Ar für eine der Formeln

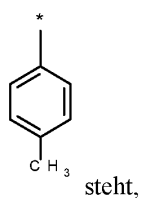
-61-



worin * für die Verknüpfungsstelle steht.

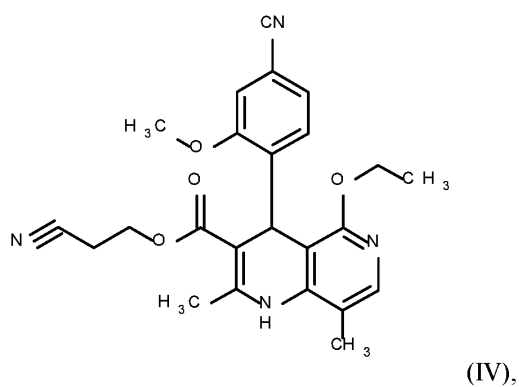
- 5 (7) Diastereomerensalz nach einem der Absätze (1) bis (6), wobei

Ar für



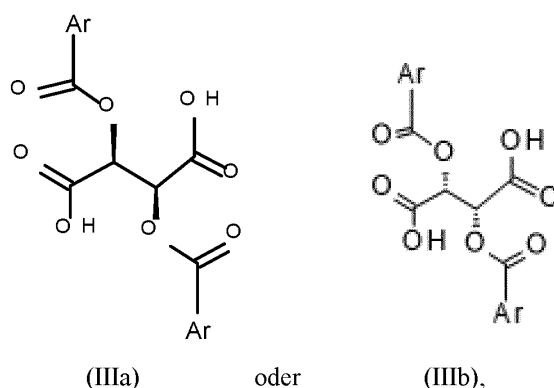
worin * für die Verknüpfungsstelle steht.

- 10 (8) Verfahren zur Herstellung des Diastereomeren-Salzes (Va), (Vb), (Vc) und/oder (Vd) nach einem der Absätze (1) bis (7), umfassend den Schritt
- (i) Racematspaltung von racemischen 2-cyanoethyl (4S)-4-(4-cyano-2-methoxy-phenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridine-3-carboxylat der Formel (IV)



15 mit einem chiralen substituierten Weinsäureester der Formel (IIIa) oder (IIIb)

-62-



wobei Ar für unsubstituiertes oder substituiertes Aryl oder Heteroraryl steht.

5

(9) Verfahren nach Absatz (8), wobei Ar wie in einem der Absätze (2), (3), (4), (5), (6) oder (7) definiert ist.

(10) Verfahren nach Absatz (8) oder (9), wobei die Racematspaltung in Schritt (i) in einem organischen Lösungsmittel oder in Lösungsmittelgemischen, die aus Wasser und mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmitteln bestehen, erfolgt.

10

(11) Verfahren nach einem der Absatz (10), wobei das organische Lösungsmittel ausgewählt ist aus Ethanol, Methanol, Isopropanol, 1-Propanol, Ethylacetat, Isobutanol, Dichlormethan, 1-Pentanol, Aceton und Branntwein.

15

(12) Verfahren nach Absatz (10), wobei das Lösungsmittelgemisch ausgewählt ist aus Ethylacetat / Methanol 90:10; Methanol / Wasser 80:20; Ethanol / Wasser 90:10; Ethanol / Wasser 85:15; Ethanol / Wasser 80:20; Ethanol / Wasser 75:25; Ethanol / Wasser 70:30; Dichlormethan; 1-Propanol / Wasser 80:20; 1-Pentanol; 1-Pentanol / Wasser 90:10; Isopropanol; Isopropanol / Wasser 80:20; Isobutanol / Wasser 90:10; Isobutanol / Wasser 80:20; Cyclohexanol / Wasser 90:10; Benzylalkohol / Wasser 90:10; Ethylenglycol; und Ethylenglycol / Wasser 80:20, wobei die Mischungsverhältnisse in Volumen pro Volumen (Vol/Vol) angegeben sind.

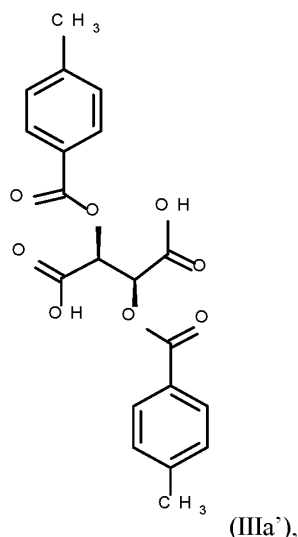
20

(13) Verfahren nach Absatz (10) oder (12), wobei das Lösungsmittelgemisch ausgewählt ist aus Ethanol/ Wasser, wobei das Mischungsverhältnis (Vol/Vol) im Bereich von Ethanol: Wasser bei 1: 1 bis 6:1 liegt.

25

-63-

- (14) Verfahren nach einem der Absätze (10), (12) oder (13), wobei das Lösungsmittelgemisch ausgewählt ist aus Ethanol/ Wasser, wobei das Mischungsverhältnis (Vol/Vol) im Bereich von Ethanol: Wasser bei 6 : 1 bis 3 : 1 liegt.
- 5 (15) Verfahren nach einem der Absätze (10), (12), (13) oder (14), wobei das Lösungsmittelgemisch ausgewählt ist aus Ethanol/ Wasser, wobei das Mischungsverhältnis (Vol/Vol) im Bereich von Ethanol: Wasser bei 3: 1 liegt.
- 10 (16) Verfahren nach einem der Absätze (8) bis (15), wobei das Lösungsmittel in einem Lösungsmittelgemisch in 10- bis 60-fachem Überschuss, bevorzugt 10- bis 50-facher Überschuss eingesetzt wird, wobei der Überschuss (in Liter) auf das Racemat (IV) (in Kilogramm) bezogen ist.
- (17) Verfahren nach einem der Absätze (8) bis (16), wobei die Racematspaltung in Schritt (i) in Ethanol/ Wasser Gemisch durchgeführt wird.
- 15 (18) Verfahren nach einem der Absätze (8) bis (17), wobei die Racematspaltung in Schritt (i) bei einer Temperatur im Bereich von 20°C bis 50°C erfolgt.
- (19) Verfahren nach einem der Absätze (8) bis (18), wobei die Racematspaltung in Schritt (i) bei einer
- 20 Temperatur von 30°C bis 50°C erfolgt.
- (20) Verfahren nach einem der Absätze (8) bis (19), wobei (+) Di-p-tolyl-D-Weinsäure (IIIa')



-64-

zur Racematspaltung in Schritt (i) eingesetzt wird.

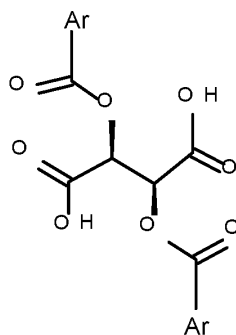
(21) Verfahren nach einem der Absätze (8) bis (20), ferner umfassend den Schritt (ii):

5

(ii) Isolieren des ausgefallenen Diastereomeren-Salzes (Va), (Vb), (Vc) und/oder (Vd),

wobei der Schritt (ii) nach Schritt (i) erfolgt.

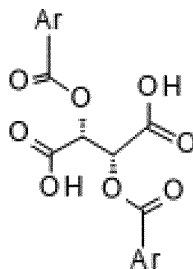
10 (22) Verfahren nach einem der Absätze (8) bis (21) zur Herstellung des Diastereomeren-Salzes (Va) und/oder (Vd), wobei in Schritt (i) der chirale substituierte Weinsäureester der Formel (IIIa)



(IIIa)

15 eingesetzt wird und wobei Ar wie in einem der Absätze (1), (2), (3), (4), (5), (6) oder (7) definiert ist.

(23) Verfahren nach einem der Absätze (8) bis (21) zur Herstellung des Diastereomeren-Salzes (Vb) und/oder (Vc), wobei in Schritt (i) der chirale substituierte Weinsäureester der Formel (IIIb)



(IIIb),

20

-65-

eingesetzt wird und wobei Ar wie in einem der Absätze (1), (2), (3), (4), (5), (6) oder (7) definiert ist.

(24) Verfahren nach einem der Absätze (8) bis (23), wobei in Schritt (i) 0,5 bis 2,0 Äquivalente des Weinsäureesters (IIIa) oder (IIIb) für die Racemat-Spaltung eingesetzt werden.

5

(25) Verfahren nach einem der Absätze (8) bis (24), wobei in Schritt (i) 0,7 bis 1,5 Äquivalente des Weinsäureesters (IIIa) oder (IIIb) für die Racemat-Spaltung eingesetzt werden.

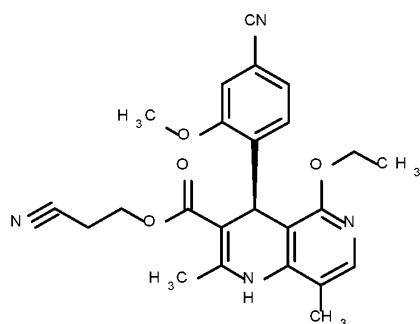
(26) Verfahren nach einem der Absätze (8) bis (25), wobei in Schritt (i) 0,7 bis 1,4 Äquivalente des Weinsäureesters (IIIa) oder (IIIb) für die Racemat-Spaltung eingesetzt werden.

10

(27) Verfahren nach einem der Absätze (8) bis (26), wobei in Schritt (i) 0,70 bis 1,2 Äquivalente des Weinsäureesters (IIIa) oder (IIIb) für die Racemat-Spaltung eingesetzt werden.

(28) Verfahren zur Herstellung von 2-cyanoethyl (4S)-4-(4-cyano-2-methoxy-phenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridine-3-carboxylat der Formel (IVa)

15

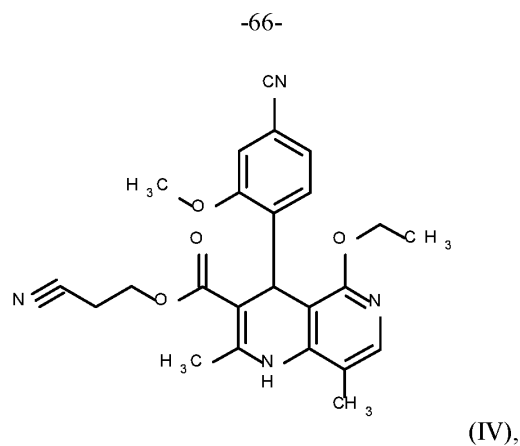


(IVa),

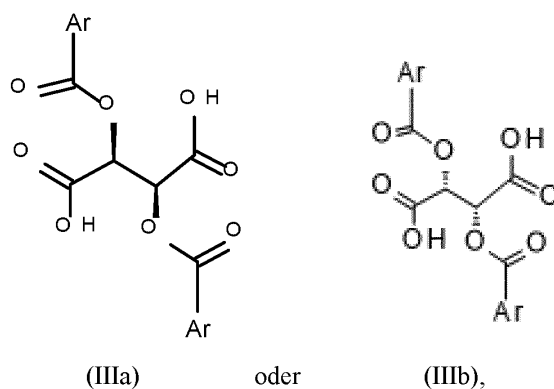
umfassend die Schritte (i) und (iii):

(i) Racematspaltung von racemischen 2-cyanoethyl (4S)-4-(4-cyano-2-methoxy-phenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridine-3-carboxylat der Formel (IV)

20



mit einem chiralen substituierten Weinsäureester der Formel (IIIa) oder (IIIb)



wobei eines oder mehrere der Diastereomeren-salzes (Va), (Vb), (Vc) und/oder (Vd) erhalten wird,
wobei Ar für unsubstituiertes oder substituiertes Aryl oder Heteroraryl steht, und

(iii) Umsetzen des in Schritt (i) erhaltenen Diastereomeren-Salzes zu der Verbindung nach Formel (IVa).

(29) Verfahren nach Absatz (28), wobei Ar nach einem der Absätze (2) bis (7) definiert ist.

(30) Verfahren nach Absatz (28) oder (29), wobei Schritt (i) nach einem der Absätze (8) bis (27) definiert ist.

(31) Verfahren nach einem der Absätze (28) bis (30), ferner umfassend den Schritt (ii):

(ii) Isolieren des ausgefallenen Diastereomeren-Salzes (Va), (Vb), (Vc) und/oder (Vd),

wobei der Schritt (ii) optional nach Schritt (i) und vor Schritt (iii) erfolgt.

- (32) Verfahren nach einem der Absätze (28) bis (30), wobei Schritt (ii) nach einem der Absätze (21) bis (27) definiert ist.

5

- (33) Verfahren nach einem der Absätze (28) bis (32), umfassend den Schritt (iii):

(iii) Behandeln des in Schritt (i) erhaltenen Diastereomeren-Salzes (Va), (Vb), (Vc) und/oder (Vd) mit einer Base.

10

- (34) Verfahren nach einem der Absätze (28) bis (33), wobei in Schritt (iii) die Base eine organische oder anorganische Base ist.

- (35) Verfahren nach einem der Absätze (28) bis (34), wobei in Schritt (iii) die Base eine anorganische Base ist und ausgewählt ist aus Ammoniak, Natronlauge, Lithiumhydroxid, Kaliumhydroxid, Ammoniumcarbonat, Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Lithiumcarbonat, Ammoniumhydrogencarbonat, Natriumhydrogencarbonat, Kaliumhydrogencarbonat, Natriumphosphat, Kaliumphosphat, Ammoniumphosphat, Natriumhydroxid und deren Mischungen.

15

- (36) Verfahren nach einem der Absätze (28) bis (34), wobei in Schritt (iii) die Base eine organische Base ist und ausgewählt ist aus aliphatischen und aromatischen Basen.

20

- (37) Verfahren nach einem der Absätze (28) bis (34) oder (36), wobei in Schritt (iii) die Base eine organische Base ist und ausgewählt ist aus Triethylamin, Imidazol, N-Methylimidazol, Hünigbase, Pyridin, DBU und deren Mischungen.

25

- (38) Verfahren nach einem der Absätze (28) bis (35), wobei in Schritt (iii) die Base ausgewählt ist aus Kaliumhydroxid, Kaliumphosphat, Natriumphosphat und deren Mischungen.

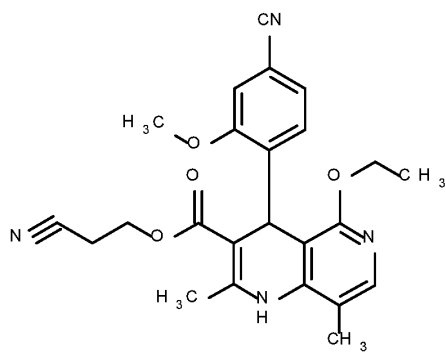
30

- (39) Verfahren nach einem der Absätze Verfahren nach einem der Absätze (28) bis (38), wobei in Schritt (iii) ein Lösungsmittel eingesetzt wird.

- (40) Verfahren nach einem der Absätze Verfahren nach einem der Absätze (28) bis (39), wobei das Lösungsmittel ausgewählt ist aus Wasser, mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmitteln, Ethanol, Isopropanol, 1,2-Ethandiol, Methoxyethanol, Methanol, Aceton, Branntwein und deren Mischungen.
- 5 (41) Verfahren nach einem der Absätze Verfahren nach einem der Absätze (28) bis (40), wobei das Lösungsmittel ausgewählt ist aus Mischungen von Wasser und Ethanol, wobei das Mischungsverhältnis (Vol/Vol) im Bereich von Ethanol: Wasser bei 1: 6 bis 1: 3 liegt.
- 10 (42) Verfahren nach einem der Absätze Verfahren nach einem der Absätze (28) bis (41), wobei das Lösungsmittel ausgewählt ist aus Mischungen von Wasser und Ethanol, wobei das Mischungsverhältnis (Vol/Vol) im Bereich von Ethanol: Wasser bei 1: 3 liegt, wobei sich das Volumen auf das Gesamtvolumen des Lösungsmittels bezieht.
- 15 (43) Verfahren nach einem der Absätze (28) bis (42), wobei das 7- bis 20-fache des Lösungsmittelgemisches in Schritt (iii) verwendet wird, bezogen auf das eingesetzte Diastereomerensalz (IVa) oder (IVb) oder (IVc) oder (IVd).
- (44) Verfahren nach einem der Absätze (28) bis (43), wobei das 9- bis 11-fache des Lösungsmittelgemisches in Schritt (iii) verwendet wird, bezogen auf das eingesetzte Diastereomerensalz (IVa) oder (IVb) oder (IVc) oder (IVd).
- 20 (45) Verfahren nach einem der Absätze (28) bis (44), wobei das 10-fache des Lösungsmittelgemisches in Schritt (iii) verwendet wird, bezogen auf das eingesetzte Diastereomerensalz (IVa) oder (IVb) oder (IVc) oder (IVd).
- 25 (46) Verfahren nach einem der Absätze (28) bis (45), wobei man das Lösungsmittel oder das Lösungsmittelgemisch in Schritt (ii) bei einer Temperatur von 0°C bis 60°C, bevorzugt 0°C bis 50°C vorlegt, anschließend durch Zugabe der organischen oder anorganischen Base einen pH-Wert von 6,9 bis 8,0, bevorzugt einen pH-Wert von 7,0 bis 7,5, besonders bevorzugt pH 7,1 einstellt.
- 30 (47) Verfahren nach einem der Absätze (28) bis (46), ferner umfassend den Schritt (iv):
- (iv) Entfernen des Lösungsmittels,
wobei Schritt (iv) optional nach Schritt (iii) erfolgt.

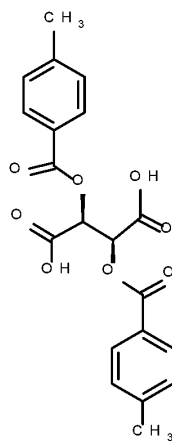
-69-

(48) Verfahren nach einem der Absätze (28) bis (47), wobei das Racemat (IV)



(IV),

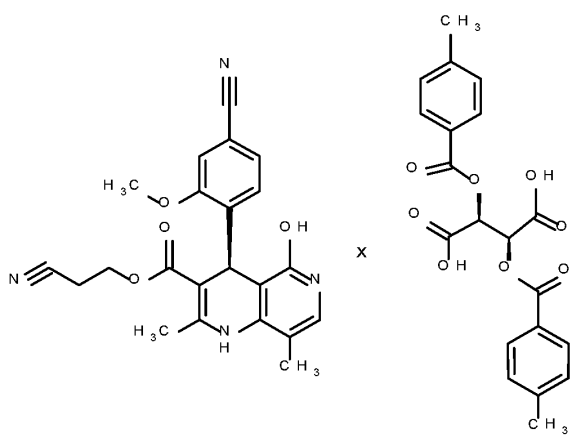
in Schritt (i) mit (+) Di-p-tolyl-D-Weinsäure der Formel (IIIa')



(IIIa'),

5

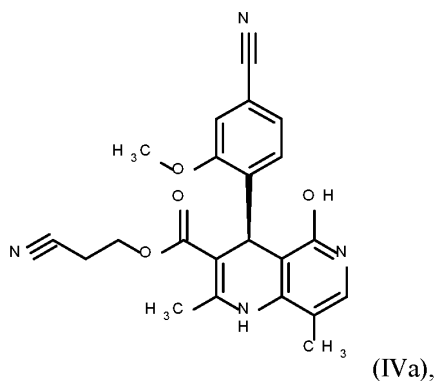
in einem Branntwein/ Wasser Gemisch zu dem Diastereomerensalz (Va)



(Va),

-70-

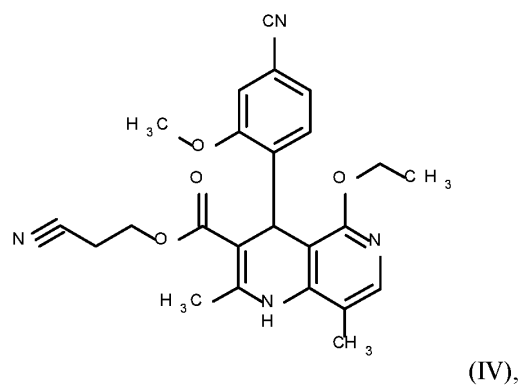
umgesetzt wird, und anschließend in Schritt (iii) Cyanoethanolester (IVa)



unter Einsatz von Natriumphosphat ebenfalls in einem Brantwein/ Wasser Gemisch freigesetzt wird.

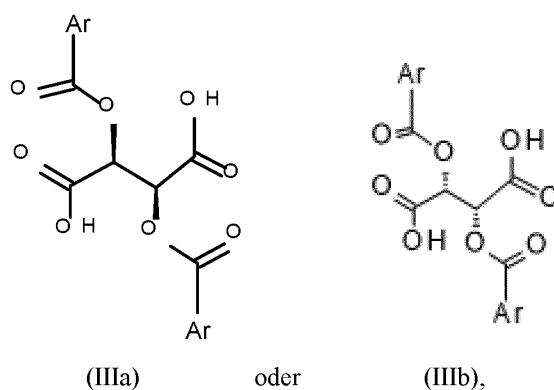
- 5 (49) Verfahren zur Herstellung Verfahren zur Herstellung von (4S)-4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carbox-amid der Formel (Ia), umfassen die Schritte (i), (iii), (v), und (vi)

- 10 (i) Racematspaltung von racemischen 2-cyanoethyl (4S)-4-(4-cyano-2-methoxy-phenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridine-3-carboxylat der Formel (IV)



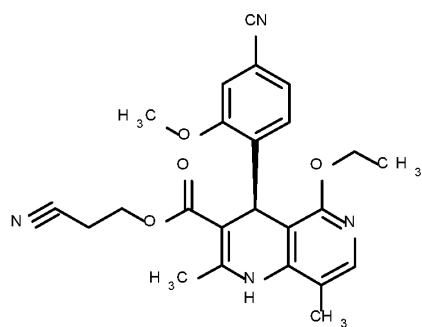
mit einem chiralen substituierten Weinsäureester der Formel (IIIa) oder (IIIb)

-71-



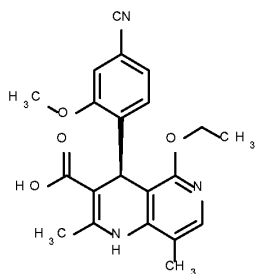
wobei eines oder mehrere der Diastereomerensalze (Va), (Vb), (Vc) und/oder (Vd) erhalten wird, wobei Ar für unsubstituiertes oder substituiertes Aryl oder Heteroraryl steht,

(iii) Umsetzen des in Schritt (i) erhaltenen Diastereomeren-Salzes zu der Verbindung nach Formel (IVa).



(IVa),

(v) Verseifen der Verbindung nach Formel (IVa) in einem THF/Wasser Gemisch (2:1) mit Natronlauge zu der Verbindung der Formel (VIIa)



(VIIa),

(vi) Umsetzen der Verbindung der Formel (VIIa) in THF als Lösungsmittel zuerst mit 1,1-Carbodiimidazol und katalytischen Mengen 4-(Dimethylamino)pyridin, nach Zugabe von Hexamethyldisilazan für 16-24 Stunden unter Rückfluss erhitzt und dann mit einem THF/Wasser Gemisch versetzt, so dass die Verbindung nach Formel (Ia) erhalten wird.

5

(50) Verfahren nach Absatz (49), wobei Ar nach irgendeinem der Absätze (2) bis (7) definiert ist.

(51) Verfahren nach Absatz (49) oder (50), wobei Schritt (i) nach einem der Absätze (8) bis (48) definiert ist.

10 (52) Verfahren nach einem der Absätze (49) bis (51), wobei Schritt (iii) nach einem der Absätze (28) bis (48) definiert ist.

(53) Verfahren nach einem der Absätze (49) bis (52), wobei das Verfahren ferner den Schritt (ii) nach einem der vorherigen Absätze (8) bis (48) umfasst.

15

(54) Verfahren nach einem der Absätze (49) bis (53), wobei das Verfahren ferner den Schritt (iv) nach einem der vorherigen Absätze (8) bis (48) umfasst.

20

(55) Verwendung eines oder mehrerer Diastomerensalze (Va), (Vb), (Vc) und/oder (Vd) in einem Verfahren zur Herstellung der Verbindung gemäß Formel (IVa) oder (IVb).

(56) Verwendung eines oder mehrerer Diastomerensalze (Va), (Vb), (Vc) und/oder (Vd) in einem Verfahren zur Herstellung der Verbindung gemäß Formel (IVa) oder (IVb) nach einem der vorherigen Absätze (8) bis (54).

25

(57) Verwendung eines oder mehrerer Diastomerensalze (Va), (Vb), (Vc) und/oder (Vd) in einem Verfahren zur Herstellung der Verbindung gemäß Formel (VIIa).

30

(58) Verwendung eines oder mehrerer Diastomerensalze (Va), (Vb), (Vc) und/oder (Vd) in einem Verfahren zur Herstellung der Verbindung gemäß Formel (VIIa) nach einem der vorherigen Absätze (8) bis (54).

(59) Verwendung eines oder mehrerer Diastomerensalze (Va), (Vb), (Vc) und/oder (Vd) in einem Verfahren zur Herstellung der Verbindung nach Formel (Ia).

-73-

- (60) Verwendung eines oder mehrerer Diastereomeren-salze (Va), (Vb), (Vc) und/oder (Vd) in einem Verfahren zur Herstellung der Verbindung gemäß Formel (Ia) nach einem der vorherigen Absätze (8) bis (54).
- 5 (61) Verwendung eines chiralen substituierten Weinsäureesters der Formel (IIIa) oder (IIIb) zur Herstellung der Diastereomeren-salze (Va), (Vb), (Vc) und/oder (Vd) nach einem der Absätze (1) bis (7).
- (62) Verwendung eines chiralen substituierten Weinsäureesters der Formel (IIIa') zur Herstellung der Diastereomeren-salze (Va), (Vb), (Vc) und/oder (Vd) nach einem der Absätze (1) bis (7).
- 10 (63) Verwendung eines chiralen substituierten Weinsäureesters der Formel (IIIa) oder (IIIb) zur Herstellung einer der Verbindungen nach Formel (IVa).
- (64) Verwendung eines chiralen substituierten Weinsäureesters der Formel (IIIa') zur Herstellung einer der Verbindungen nach Formel (IVa).
- 15 (65) Verwendung eines chiralen substituierten Weinsäureesters der Formel (IIIa) oder (IIIb) zur Herstellung einer der Verbindungen nach Formel (VIIa).
- (66) Verwendung eines chiralen substituierten Weinsäureesters der Formel (IIIa') zur Herstellung einer der Verbindungen nach Formel (VIIa).
- 20 (67) Verwendung eines chiralen substituierten Weinsäureesters der Formel (IIIa) oder (IIIb) zur Herstellung einer der Verbindungen nach Formel (Ia).
- 25 (68) Verwendung eines chiralen substituierten Weinsäureesters der Formel (IIIa') zur Herstellung einer der Verbindungen nach Formel (Ia).

Experimenteller Teil

Abkürzungen und Akronyme

30

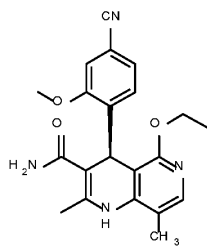
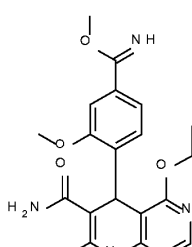
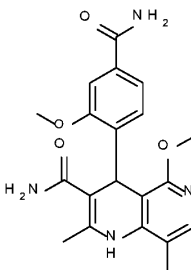
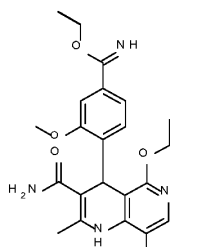
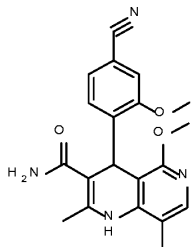
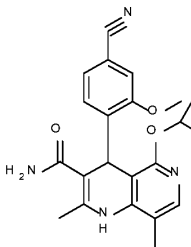
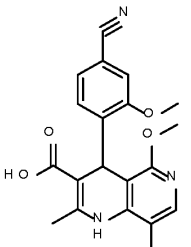
<u>EtOH</u>	<u>Ethanol</u>
<u>DMSO</u>	<u>Dimethylsulfoxid</u>
<u>d.Th</u>	<u>Der Theorie (bei Ausbeute)</u>
<u>HPLC</u>	<u>Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie</u>

1H-NMR	1H Kernresonanzspektrometrie
IT	Innentemperatur
MS	Massenspektrometrie
RT	Raumtemperatur
RRT	Relative Retentionszeit
TFA	Trifluoressigsäure
TI	Innentemperatur
TM	Manteltemperatur
XRPD	X-ray Powderdiffraction (Pulverdiffraktometer)
Branntwein	Ethanol mit 2% Toluol vergällt
h	Stunde
Vol	Volumen

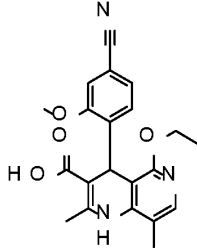
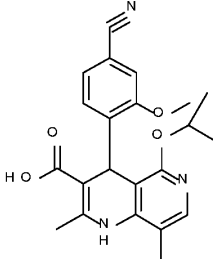
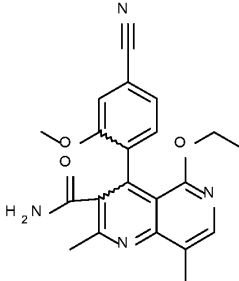
Beispiele

Die nachfolgende Tabelle 3 gibt die Strukturen der in der HPLC wiedergefundenen Verbindungen wieder. Die Zuordnung der Retentionszeiten im HPLC ist unten angegeben.

5 **Tabelle 3**

Finerenone (I) 	Verunreinigung A 	Verunreinigung B 	Verunreinigung C (unbekannte Struktur, immer signifikant unter 0,1 %)
Verunreinigung D 	Verunreinigung E 	Verunreinigung G 	Verunreinigung F 

-75-

Verunreinigung I	Verunreinigung J	Verunreinigung K	
			

Analytische Methode zur Prüfung des Gehalts an Verunreinigungen und Enantiomerenreinheit auf der Stufe Finerenone, roh (I).

Gehalt und organische Verunreinigungen	RT(min)	RRT
Finerenone (I)	5,2	1,00
Verunreinigung A	3,3	0,53
Verunreinigung B	3,7	0,60
Verunreinigung C	3,9	0,62
Verunreinigung D	4,4	0,70
Verunreinigung E	5,5	0,89
Verunreinigung F	5,6	0,91
Verunreinigung G	5,8	1,10
Verunreinigung H	7,6	1,23
Verunreinigung K	10,4	1,68

Gerät: Ultra-Hochleistungsflüssigkeitschromatograph (mit einem Druckbereich bis 1200 bar mit thermostatisiertem Säulenofen, und UV-Detektor)

Säule : YMC Triart C8
 Länge: 100 mm, Innendurchmesser: 3,0 mm, Korngrösse: 1,9 µm
 Maxdruck: 1000 bar

Bedingungen: 20°C; 0,50 mL/min; 1,7µL(10°C); 252 nm/6nm und 230nm/6nm für die Auswertung von DB-Weinsäure

Elutionsmittel: A: 0,1% TFA in Wasser; B: Acetonitril

Gradient:

Zeitpunkt (min)	A (%)	B (%)
0,0	90,0	10,0

-76-

15,0	35,0	65,0
16,0	20,0	80,0
20,0	20,0	80,0

Enantiomerenreinheit

RRT

:

RT(min)

Methode AFinerenone (I)
(Ia)Ca. 11 1,00
Ca. 9 0,82**Gerät:**Hochleistungsflüssigkeitschromatograph mit thermostatisiertem Säulenofen
und UV-Detektor**Säule :****Chiralpak****IA**Länge: 250 mm, Innendurchmesser: 4,6 mm, Korngrösse: 5,0 µm
Maxdruck: 300 bar**Bedingungen:**

40 °C; 0,8 mL/min ; 5 µL(20°C); 255nm/6nm

Elutionsmittel:

A: Acetonitril; B: Methyl-tert-butyl-ether (MTBE)

Isokratisch:A(%) 90: B (%)
10**Enantiomerenreinheit****Methode B**

5

RT(min) RRT

Finerenone (I) 5.7 1.00

Enantiomer (Ia) 6.8 1.19

Gerät/Detektor: Hochleistungsflüssigkeitschromatograph mit thermostatisiertem Säulenofen, UV-Detektor
und Datenauswertesystem

10

Messwellenlänge: 252 nm**Ofentemperatur:** 40°C**Säule:** Chiralpak IC**Länge:** 150 mm, **Innendurchmesser:** 4.6 mm, **Korngrösse:** 3 µm**Mobile Phase:**

15

A: 50% Puffer 20mM NH₄OAc pH 9

B: 50% Acetonitril

Fluss: 1 mL/min.

Laufzeit: 8 min.

Equilibrierung: nicht nötig, isokratisch

5 **Probenlösungsmittel:** Fließmittel

Prüflösung: ca. 0,5 mg/mL der Substanz Racemat, mit Probenlösungsmittel lösen

Vergleichslösung: Es wird eine Vergleichslösung analog zur Prüflösung hergestellt

Injektionsvolumen: 10 µL

10 Die in den nachfolgenden Beispielen angegebenen Messwerte zur Enantiomeren-Bestimmung wurden alle nach Methode B bestimmt. Einige Werte, vor allen die in der Technikums-Anlage hergestellten Batche wurden mit Methode A zum Vergleich nachgemessen und lieferten vergleichbare Ergebnisse.

Die in den nachfolgenden Beispielen angegebenen HPLC-Analysendaten bzgl. Reinheit und Gehalt für das Endprodukt Finerenone, rein (I) beziehen sich nur auf Verunreinigungen, die mit > 0,05 % im Produkt vorhanden sind. Das ist im Wesentlichen die Verunreinigung E. Alle anderen Verunreinigungen, die in der oben aufgeführten
15 Tabelle gezeigt sind, sind in der Regel < 0,05 %. Die Struktur derartiger Verunreinigungen wurde durch Isolierung aus angereicherten Mutterlaugen bestimmt.

HPLC-Bedingungen/Methoden

Methode (C)

20 YMC Hydrosphere C18

150*4,6 mm, 3,0 µm

25°C, 1 ml/min , 270 nm, 4 nm

0 min: 70% TFA 0,1%*; 30% Acetonitril

17 min: 20% TFA 0,1% ; 80% Acetonitril

25 18 min: 70% TFA 0,1 %; 30% Acetonitril

*: TFA in Wasser

Methode (D)

YMC Hydrosphere C18

30 150*4,6 mm, 3,0 µm

25°C, 1 ml/min, 255 nm, 6 nm

0 min : 90% TFA 0,1%; 10% Acetonitril

20 min: 10% TFA 0,1% ; 90% Acetonitril

18 min: 10% TFA 0,1 %; 90% Acetonitril

-78-

Methode (E)

Nucleodur Gravity C18

150*2 mm, 3,0 µm

5 35°C, 0,22 ml/min, 255 nm, 6 nm

Lösung A: 0,58 g Ammoniumhydrogenphosphat und 0,66 g Ammoniumdihydrogenphosphat in 1 L Wasser
(Ammoniumphosphat-Puffer pH 7,2)

Lösung B: Acetonitril

0 min : 30% B ; 70% A

10 15 min: 80% B ; 20% A

25 min: 80% B ; 20% A

Methode (F)

Handhabungshinweise

15 Enantiomerenreinheit RT(min) RRT

Enantiomer IVa 3,8 1.00

Enantiomer IVb 4,8 1,26

Gerät/Detektor: Hochleistungsflüssigkeitschromatograph mit thermostatisiertem Säulenofen, UVDetektor
und Datenauswertesystem

20 Messwellenlänge: 253 nm, Bandbreite: 6 nm

Ofentemperatur: 40 °C

Säule: Chiralpak AD-H

Länge: 250 mm, Innendurchmesser: 4,6 mm, Korngrösse: 5 µm

Mobile Phase: A: Heptan

25 B: Isopropanol +0.1% DEA (Diethylamin)

Gradientenprogramm: Zeit [min]

Fluss:

	Eluent A [%]	Eluent B [%]
--	--------------	--------------

Start 2 [mL/min]	80	20
------------------	----	----

30 Laufzeit: 8 min.

Beispiel 1a

Herstellung des Diastereomeren-Salzes (Va) von 2-cyanoethyl (4S)-4-(4-cyano-2-methoxy-phenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridine-3-carboxylat mit (+) Di-p-toloyl-D-Weinsäure

-79-

4 g (9.249 mmol) racemisches 2-cyanoethyl (4S, 4R)-4-(4-cyano-2-methoxy-phenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridine-3-carboxylat (IV) und 3.573 g (9.249 mmol) (+) Di-p-toloyl-D-Weinsäure wurden in einer Mischung aus 150 ml Ethanol und 50 ml Wasser suspendiert und auf 30°C erhitzt (es entstand eine Lösung). Es wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, die ausgefallenen Kristalle abfiltriert und zweimal mit 5 ml einer Mischung aus Ethanol/Wasser 3:1 nachgewaschen. Das Produkt wurde unter Vakuum bei Raumtemperatur getrocknet.

Ausbeute: 4.0 g (105.6 % d.Th.) eines farblosen kristallinen Pulvers

Analytische Ergebnisse:

Enantiomerenreinheit (e.e %): 65 % e.e. (Methode F)

Ein auf diese Weise angereicherte Menge des Diastereomerensalz wurde wie folgt weiter aufgereinigt:

3.80 g des hergestellten Diastereomeren-Salzes wurden in 76 ml einer Mischung aus Ethanol/Wasser 3:1 suspendiert, 2 h bei 50°C gerührt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die ausgefallenen Kristalle wurden abfiltriert und zweimal mit 5 ml einer Mischung aus Ethanol/Wasser 3:1 nachgewaschen. Das Produkt wird unter Vakuum bei Raumtemperatur getrocknet.

Ausbeute: 3.0 g (79.3 % d.Th.) eines farblosen kristallinen Pulvers

Analytische Ergebnisse:

Enantiomerenreinheit (e.e %): 97 % e.e. (Methode F)

MS (EIpos): m/z = 433 [M+H]⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.11 (t, J=7.03 Hz, 1 H), 2.03 - 2.45 (m, 5 H), 2.63 - 2.90 (m, 1 H), 3.77 (s, 1 H), 3.96 - 4.24 (m, 1 H), 5.18 - 5.44 (m, 1 H), 5.63 - 6.07 (m, 1 H), 7.09 - 7.52 (m, 2 H), 7.53 - 7.74 (m, 1 H), 7.81 - 8.13 (m, 1 H), 8.26 - 8.57 (m, 1 H), 12.82 - 15.60 (m, 1 H).

Beispiel 1b

Herstellung von 2-cyanoethyl (4S)-4-(4-cyano-2-methoxy-phenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridine-3-carboxylat (IVa)

Zu 3 g (3,66 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1a wurden in 30 ml einer Mischung aus Wasser/Ethanol 3:1 suspendiert und die Mischung auf 0°C gekühlt. Dann wurde eine 20 % wässrige Natriumphosphat-Lösung langsam zu dosiert (über 1 Stunde) und der pH-Wert auf pH 7,1 eingestellt. Man ließ 4 Stunden bei dieser Temperatur nachrühren. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und zweimal mit 10 ml einer Mischung (0°C) aus Wasser/Ethanol 3:1 nachgewaschen. Das Produkt wurde unter Vakuum bei 40°C getrocknet.

Ausbeute: 1.51 g (95,4 % d.Th.) eines farblosen kristallinen Pulvers

Analytische Ergebnisse:

Enantiomerenreinheit (e.e %): 97 % e.e.

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

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

5 Beispiel 2a

Herstellung des Diastereomeren-Salzes (Va) von 2-cyanoethyl (4S)-4-(4-cyano-2-methoxy-phenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridine-3-carboxylat mit (+) Di-p-toloyl-D-Weinsäure

900,0 g (2,08 mol) racemisches 2-cyanoethyl (4S, 4R)-4-(4-cyano-2-methoxy-phenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridine-3-carboxylat (IV) und 803,6 g (2,08 mmol) (+) Di-p-toloyl-D-Weinsäure wurden in einer Mischung aus 15 L einer Mischung aus Ethanol/Wasser 3:1 suspendiert und auf 30°C erhitzt (es entstand eine Lösung). Es wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, die ausgefallenen Kristalle abfiltriert und zweimal mit 1000 ml einer Mischung aus Ethanol/Wasser 3:1 nachgewaschen. Das Produkt wurde unter Vakuum bei Raumtemperatur getrocknet.

Ausbeute: 873.5 g (102.6 % d.Th.) eines farblosen kristallinen Pulvers

15 Analytische Ergebnisse:

Enantiomerenreinheit (e.e %): 73 % e.e. (Methode F)

Ein auf diese Weise angereicherte Menge des Diastereomerensalz wurde wie folgt weiter aufgereinigt:

870 g des hergestellten Diastereomeren-Salzes wurden in 10 L einer Mischung aus Ethanol/Wasser 3:1 suspendiert, 2 h bei 50°C gerührt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die ausgefallenen Kristalle wurden abfiltriert und zweimal mit 1000 ml einer Mischung aus Ethanol/Wasser 3:1 nachgewaschen. Das Produkt wurde unter Vakuum bei 40°C getrocknet.

Ausbeute: 679.4 g (78.6 % d.Th.) eines farblosen kristallinen Pulvers

Analytische Ergebnisse:

25 Enantiomerenreinheit (e.e %): 98 % e.e. (Methode F)

Beispiel 2b

Herstellung von 2-cyanoethyl (4S)-4-(4-cyano-2-methoxy-phenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridine-3-carboxylat (IVa)

30 Zu 600 g (732.7 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 2a wurden in 6 L einer Mischung aus Wasser/Ethanol 3:1 suspendiert und die Mischung auf 0°C gekühlt. Dann wurde eine 30 % wässrige Natriumphosphat-Lösung langsam zu dosiert (über 1 Stunde) und der pH-Wert auf pH 7.1 eingestellt. Man ließ 4 Stunden bei dieser

-81-

Temperatur nachrühren. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und zweimal mit 1000 ml einer Mischung (0°C) aus Wasser/Ethanol 3:1 nachgewaschen. Das Produkt wurde unter Vakuum bei 40°C getrocknet.

Ausbeute: 301.0 g (95.1 % d.Th.) eines farblosen kristallinen Pulvers

Analytische Ergebnisse:

- 5 Enantiomerenreinheit (e.e %): 98 % e.e.

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

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

10 **Beispiel 2c**

(4S) 4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carbon-säure (VIIa)

200 g (4.624 mol) 2-Cyanoethyl 4-(4-cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carboxylat (IVa) wurden in einer Mischung aus 1.2 l THF und 600 ml Wasser gelöst und auf 0°C abgekühlt. Zu dieser Lösung tropfte man innerhalb 15 Minuten bei 0°C eine Natronlauge-Lösung (hergestellt aus

- 15 82 g 45%iger aqu. Natriumhydroxid (924.8 mmol) und 423 ml Wasser) und rührte 1.5 Stunden bei 0°C nach. Man extrahierte 2 mal mit je 480 ml Methyl-tert.butylether und einmal mit 480 ml Essigester. Die wässrige Lösung wurde bei 0°C mit verdünnter Salzsäure (hergestellt aus 37.1 g 37%ig HCl und 151 ml Wasser) auf pH 7 eingestellt. Man ließ auf 20°C erwärmen und gab eine wässrige Lösung aus 205 g Ammoniumchlorid in 554 ml Wasser zu. Es wurde 1 Stunde bei 20°C nachgerührt, das Produkt abfiltriert und je 2 mal mit je 150 ml Wasser
20 und einmal mit 400 ml Acetonitril gewaschen. Man trocknete bei 40°C im Vakuum unter Schleppegas.

Ausbeute: 165.51 g (94.3 % d. Th.) eines fast farblosen Pulvers (ganz leichter Gelbstich).

HPLC-Methode E: RT: ca. 6.8 min.

MS (EIpos): $m/z = 380 [M+H]^+$

- $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.14$ (t, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.04 (m, 2H), 5.33 (s,
25 1H), 7.26 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 11.43 (br. s, 1H).

Beispiel 2d

(4S) 4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carbox-amid (I)

- 160 g (422 mmol) 4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carbon-säure (VIIa) und 95.8 g (591 mmol) 1,1-Carbodiimidazol wurden in 800 ml THF vorgelegt und bei 20°C
30 wurden 5.1 g (0.0417 mol) DMAP zugegeben. Man rührte eine Stunde bei 20°C (Gasentwicklung!) und erwärmte anschließend 2,5 Stunden auf 50°C. Zu dieser Lösung gab man 297.3 g (1.842 mol) Hexamethyldisilazan und kochte 22 Stunden unter Rückfluss. Man gab weitere 180 ml THF zu und kühlte auf 5°C ab. Es wurde eine

-82-

Mischung aus 117 ml THF und 83.5 g Wasser über 3 Stunden zu dosiert, sodass die Temperatur zwischen 5 und 20°C blieb. Anschließend kochte man eine Stunde unter Rückfluss, kühlte dann über eine Rampe (3 Stunden) auf 0°C ab und rührte eine Stunde bei dieser Temperatur nach. Das Produkt wurde abfiltriert und 2-mal mit je 200 ml THF und zweimal mit je 320 ml Wasser nachgewaschen. Man trocknete im Vakuum bei 70°C unter Schleppgas.

5 Ausbeute: 150 g (94 % d. Theorie) eines fast farblosen Pulvers (ganz leichter Gelbstich).

HPLC-Methode D: RT ca. 6,7 min.

MS (Elpos): m/z = 379 [M+H]⁺

1H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.05 (t, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.99-4.07 (m, 2H), 5.37
10 (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).

Beispiel 2e

Herstellung Reinprodukt (I = Finerenone)

139.20 g des in Beispiel 2d hergestellten Rohproduktes (I) wurden in 2796 ml Ethanol, Toluol vergällt suspendiert
15 und anschließend wurde zum Rückfluss erhitzt. Das Produkt ging dabei in Lösung. Es wurde eine Stunde bei dieser Temperatur nachgerührt. Die Lösung wurde über einen beheizten Druckfilter (T=75°C) abfiltriert, der Druckfilter anschließend mit 36 ml Ethanol, Toluol vergällt nachgespült. Es wurde anschließend das Lösungsmittel soweit ab destilliert (ca. 2304 ml wurden ab destilliert) bis ein Endvolumen von ca. 4 fach (bzw. auf eingesetzte Substanz:
139,2 g x 4 ~ 561 ml) erreicht wurde. Anschließend wurde auf 23°C Innentemperatur abgekühlt (Dauer ca. 1,5 bis
20 2 Stunden). Dann wurde 2 Stunden bei 3°C Innentemperatur gerührt. Das Produkt wurde abfiltriert und einmal mit 100 ml Ethanol, Toluol vergällt nachgewaschen. Feuchtausbeute: 145,60 g. Das Feuchtprodukt wurde bei 50°C übers Wochenende (> 48 h) unter Vakuum (< 100 mbar) getrocknet. Ausbeute: 133,7 g (96,0 % d.Th.) eines farblosen kristallinen Pulvers, feine Nadelkristalle.

Analytische Ergebnisse:

Finerenone (I)	Reinheit: 99,86 Fläche (HPLC); Gehalt: 99,5 Gew. %
Enantiomerenüberschuss	100 % e.e.
Größte Nebenkomponeute Verunreinigung E	0,07 %
Restlösungsmittel:	
EtOH	0,05 %
Toluol	0,00 %
Wasser (Karl-Fischer)	0,00 %

-83-

MS (EIpos): $m/z = 379 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1.05$ (t, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.99-4.07 (m, 2H), 5.37 (s, 1H), 6.60-6.84 (m (breites Signal), 2H), 7.14 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.69 (s, 1H) und kleine Signale vom Lösungsmittel DMSO und Wasser bei $\delta = 2,5-2,6$ sowie ein sehr kleiner Peak bei $\delta = 3,38$ (nicht zuortbar)

Modifikation: Mod A (gemäß der Definition in WO2016/016287 A1)

Beispiel 3a

Herstellung des Diastereomeren-Salzes (Va) von 2-cyanoethyl (4S)-4-(4-cyano-2-methoxy-phenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridine-3-carboxylat mit (+) Di-p-toloyl-D-Weinsäure

1000 g (2.31 mol) racemisches 2-cyanoethyl (4S, 4R)-4-(4-cyano-2-methoxy-phenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridine-3-carboxylat (IV) und 695.5 g (1.80 mol) (+) Di-p-toloyl-D-Weinsäure wurden in einer Mischung aus 15 L einer Mischung aus Ethanol/Wasser 3:1 suspendiert und auf 30°C erhitzt (es entstand eine Lösung). Es wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, die ausgefallenen Kristalle abfiltriert und zweimal mit 1000 ml einer Mischung aus Ethanol/Wasser 3:1 nachgewaschen. Das Produkt wurde unter Vakuum bei Raumtemperatur getrocknet.

Ausbeute: 950.5 g (100.5 % d.Th.) eines farblosen kristallinen Pulvers

Analytische Ergebnisse:

Enantiomerenreihheit (e.e %): 78 % e.e. (Methode F)

Ein auf diese Weise angereicherte Menge des Diastereomerensalz wurde wie folgt weiter aufgereinigt:

950 g des hergestellten Diastereomeren-Salzes wurden in 10 L einer Mischung aus Ethanol/Wasser 3:1 suspendiert, 2 h bei 50°C gerührt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die ausgefallenen Kristalle wurden abfiltriert und zweimal mit 1000 ml einer Mischung aus Ethanol/Wasser 3:1 nachgewaschen. Das Produkt wurde unter Vakuum bei 40°C getrocknet.

Ausbeute: 781.3 g (82.6 % d.Th.) eines farblosen kristallinen Pulvers

Analytische Ergebnisse:

Enantiomerenreihheit (e.e %): 99 % e.e. (Methode F)

Beispiel 3b

Herstellung von 2-cyanoethyl (4S)-4-(4-cyano-2-methoxy-phenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridine-3-carboxylat (IVa)

-84-

Zu 600 g (732.7 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 3a wurden in 6 L einer Mischung aus Wasser/Ethanol 3:1 suspendiert und die Mischung auf 0°C gekühlt. Dann wurde eine 20 % wässrige Natriumcarbonat-Lösung langsam zu dosiert (über 1 Stunde) und der pH-Wert auf pH 7.1 eingestellt. Man ließ 4 Stunden bei dieser Temperatur nachrühren. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und zweimal mit 1000 ml einer Mischung

5 (0°C) aus Wasser/Ethanol 3:1 nachgewaschen. Das Produkt wurde unter Vakuum bei 40°C getrocknet.

Ausbeute: 308.0 g (97.2 % d.Th.) eines farblosen kristallinen Pulvers

Analytische Ergebnisse:

Enantiomerenreihheit (e.e %): 99 % e.e.

- 10 In analoger Weise (wie in Beispiel 2c – 2e beschrieben) wurde dieses hergestellte Intermediat (IVa) in die Endstufe (Finerenone (Ia), rein) überführt:

Analytische Ergebnisse:

Finerenone (Ia)	Reinheit: 99.83 Fläche (HPLC); Gehalt: 99.3 Gew. %
Enantiomerenüberschuss	100 % e.e.
Größte Nebenkomponente Verunreinigung E	0,08 %
Restlösungsmittel:	
EtOH	0,05 %
Toluol	0,00 %
Wasser (Karl-Fischer)	0,00 %

Modifikation: Mod A (gemäß der Definition in WO2016/016287 A1)

15 Beispiel 4

Beispiele für verschiedene Weinsäure-Derivate und weitere Lösungsmittel

Beispiel 4a

Herstellung des Diastereomeren-Salzes (Va) von 2-cyanoethyl (4S)-4-(4-cyano-2-methoxy-phenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridine-3-carboxylat mit (-)-Di-O,O'-p-toluy1-L-weinsäure

- 20 1.00 g Racemat (IV) wurden mit 1.3 g (1.5 eq.) (-)-Di-O,O'-p-toluy1-L-weinsäure in 50 ml einer Mischung aus Ethanol/Wasser 3:1 suspendiert, gerührt und stengelassen. Nach einiger Zeit fiel das Diastereomeren-Salz aus. Dieses wurde abfiltriert, getrocknet (980 mg, 100% Th.) und der Enantiomeren-Überschuss gemessen. Die Messung ergab einen Enantiomeren-Überschuss von 73.28 % e.e. zugunsten von (IVb)

Beispiel 4b

Herstellung des Diastereomeren-Salzes (Va) von 2-cyanoethyl (4S)-4-(4-cyano-2-methoxy-phenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridine-3-carboxylat mit (-)-Di-O,O'-p-toloyl-L-weinsäure

100 m g Racemat (IV) wurden mit (-)-Di-O,O'-p-toloyl-L-weinsäure in einer Mischung aus Ethanol/Wasser 3:1
 5 suspendiert und 3 Stunden bei 40°C gerührt und anschließend 16 Stunden bei 20 °C stengelassen. Nach einiger Zeit fiel das Diastereomeren-Salz aus. Dieses wurde abfiltriert, getrocknet und der Enantiomeren-Überschuss (EE) gemessen. Die Messungen ergaben Enantiomeren-Überschüsse zugunsten von (IVb). Die nachfolgende Tabelle fasst die Ergebnisse zusammen:

(-)-Di-O,O'-p-toloyl-L-weinsäure	Menge	Lösungsmittel	Menge	EE-Wert
Äquiv.	[mg]		[ml]	
1,1	98	Ethanol / Wasser 75:25	4	62,34
1,1	98	Ethanol / Wasser 75:25	5	82,8
1,2	107	Ethanol / Wasser 75:25	4	74,26
1,2	107	Ethanol / Wasser 75:25	5	80,7
1,3	116	Ethanol / Wasser 75:25	4	78,22
1,3	116	Ethanol / Wasser 75:25	5	81,52
1,4	125	Ethanol / Wasser 75:25	4	80,28
1,4	125	Ethanol / Wasser 75:25	5	83,84
1,5	134	Ethanol / Wasser 75:25	4	75,7
1,5	134	Ethanol / Wasser 75:25	5	80,34
2	179	Ethanol / Wasser 75:25	4	77,84
2	179	Ethanol / Wasser 75:25	5	60,06

10

Beispiel 4c

Herstellung des Diastereomeren-Salzes (Va) von 2-cyanoethyl (4S)-4-(4-cyano-2-methoxy-phenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridine-3-carboxylat mit (-)-Di-O,O'-p-toloyl-L-weinsäure

In einer weiteren Versuchsreihe wurden 100 m g Racemat (IV) mit (-)-Di-O,O'-p-toloyl-L-weinsäure in einer
 15 Mischung aus Ethanol/Wasser suspendiert und 3 Stunden bei 50°C gerührt und anschließend 16 Stunden bei 20 °C stengelassen. Nach einiger Zeit fiel das Diastereomeren-Salz aus. Dieses wurde abfiltriert, getrocknet und der Enantiomeren-Überschuss gemessen. Die Messungen ergaben Enantiomeren-Überschüsse zugunsten von (IVb). Die nachfolgende Tabelle fasst die Ergebnisse zusammen:

(-)-Di-O,O'-p-toluyll-L-weinsäure	Menge	Lösungsmittel	Menge	EE-Wert
Äquiv.	[mg]		[ml]	
0,8	71	Ethanol / Wasser 70:30	2	69,7
0,8	71	Ethanol / Wasser 70:30	4	86,6
1,05	94	Ethanol / Wasser 75:25	2	72,6
1,05	94	Ethanol / Wasser 75:25	4	88,5
1,05	94	Ethanol / Wasser 75:25	6	76,4
1,05	94	Ethanol / Wasser 70:30	2	68,4
1,05	94	Ethanol / Wasser 70:30	4	84,9
1,05	94	Ethanol / Wasser 70:30	6	85,3
1,2	107	Ethanol / Wasser 75:25	2	76,4
1,2	107	Ethanol / Wasser 75:25	4	87,8
1,2	107	Ethanol / Wasser 75:25	6	88,9
1,2	107	Ethanol / Wasser 70:30	4	81,6
1,2	107	Ethanol / Wasser 70:30	6	86,4

Beispiel 4c

Herstellung der Diastereomeren-Salze (Va) von 2-cyanoethyl (4S)-4-(4-cyano-2-methoxy-phenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridine-3-carboxylat durch Verwendung unterschiedlicher Weinsäurederivate

- 5 100 mg Racemat (IV) wurden mit einem Weinsäurederivat in einer Mischung in 4 ml Lösungsmittel suspendiert und 3 Stunden bei 50°C gerührt und anschließend 16 Stunden bei 20 °C stehengelassen. Nach einiger Zeit fiel das Diastereomeren-Salz aus. Dieses wurde abfiltriert, getrocknet und der Enantiomeren-Überschuss, sowie das ¹H-NMR und die Masse per Massenspektrometer gemessen. Die Messungen ergaben Enantiomeren-Überschüsse zugunsten von (IVa). Die nachfolgende Tabelle fasst die Ergebnisse zusammen:

Reagenz	(eq)	Menge (mg)	Lösemittel	EE-Wert
(+)-Di-O,O'-p-chlorbenzoyl-D-weinsäure	1,05	103	Ethanol/Wasser (70:30)	77,26

MS (EIpos): m/z = 433 [M+H] ⁺ ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 0.93 - 1.35 (m, 2 H), 1.88 - 2.34 (m, 2 H), 3.63 - 3.87 (m, 2 H), 3.94 - 4.32 (m, 2 H), 5.12 - 5.48 (m, 1 H), 5.69 - 6.06 (m, 1 H), 7.06 - 7.43 (m, 2 H), 7.53 - 7.85 (m, 3 H), 7.91 - 8.81 (m, 3 H), 12.68 - 15.10 (m, 1 H)				
(+)-Di-O,O'-p-brombenzoyl-D-weinsäure	1,05	125	Ethanol/Wasser (70:30)	71,64
MS (EIpos): m/z = 433 [M+H] ⁺ ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 0.89 - 1.33 (m, 1 H), 2.03 - 2.45 (m, 2 H), 2.60 - 3.01 (m, 1 H), 3.77 (s, 1 H), 3.86 - 4.26 (m, 1 H), 5.36 (s, 1 H), 5.86 (s, 1 H), 7.04 - 7.41 (m, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.73 - 8.04 (m, 3 H), 8.26 - 8.52 (m, 1 H), 12.80 - 14.97 (m, 1 H)				
(+)-Di-O,O'-(2,4-dichlorbenzoyl)-D-weinsäure	1,05	120	n-Propanol/Wasser (70:30)	76,85

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

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1.11$ (t, $J=7.03$ Hz, 1 H),

2.16 (s, 1 H),

2.42 (s, 1 H),

2.67 - 3.00 (m, 1 H),

3.77 (s, 1 H),

3.95 - 4.46 (m, 1 H),

5.36 (s, 1 H),

5.90 (s, 1 H),

7.22 - 7.38 (m, 1 H),

7.58 - 7.74 (m, 1 H),

7.82 - 7.93 (m, 1 H),

8.31 - 8.45 (m, 1 H),

13.37 - 15.42 (m, 1 H)

Beispiel 5a

Herstellung des Diastereomeren-Salzes (Va) von 2-cyanoethyl (4S)-4-(4-cyano-2-methoxy-phenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridine-3-carboxylat mit (+)-Di-O,O'-p-chlorbenzoyl-D-weinsäure

- 1000 g (2.31 mol) racemisches 2-cyanoethyl (4S, 4R)-4-(4-cyano-2-methoxy-phenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridine-3-carboxylat (IV) und 854.38 g (2.0 mol) (+)-Di-O,O'-p-chlorbenzoyl-D-weinsäure werden in einer Mischung aus 30 L einer Mischung aus Ethanol/Wasser 7:3 suspendiert und auf 50°C erhitzt (es entsteht eine Lösung). Es wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, die ausgefallenen Kristalle abfiltriert und zweimal mit 1000 ml einer Mischung aus Ethanol/Wasser 7:1 nachgewaschen. Das Produkt wurde unter Vakuum bei Raumtemperatur getrocknet.
- 10 Ausbeute: 1105.0 g (111.3 % d. Th.) eines farblosen kristallinen Pulvers
- Analytische Ergebnisse:
- Enantiomerenreinheit (e.e %): 79 % e.e.

Ein auf diese Weise angereicherte Menge des Diastereomerensalz wurde wie folgt weiter aufgereinigt:

- 15 1104 g des hergestellten Diastereomeren-Salzes wurden in 10 L einer Mischung aus Ethanol/Wasser 7:1 suspendiert, 2 h bei 50°C gerührt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die ausgefallenen Kristalle wurden abfiltriert und zweimal mit 1000 ml einer Mischung aus Ethanol/Wasser 3:1 nachgewaschen. Das Produkt wurde unter Vakuum bei 40°C getrocknet.
- Ausbeute: 812.7 g (81.8 % d.Th.) eines farblosen kristallinen Pulvers

Analytische Ergebnisse:

Enantiomerenreinheit (e.e %): 99 % e.e.

Beispiel 5b

Herstellung von 2-cyanoethyl (4S)-4-(4-cyano-2-methoxy-phenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridine-3-carboxylat (IVa)

- 5 Zu 600 g (697.95mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 5a wurden in 6 L einer Mischung aus Wasser/Ethanol 3:1 suspendiert und die Mischung auf 0°C gekühlt. Dann wurde eine 20 % wässrige Natriumcarbonat-Lösung langsam zu dosiert (über 1 Stunde) und der pH-Wert auf pH 7.1 eingestellt. Man ließ 4 Stunden bei dieser Temperatur nachrühren. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und zweimal mit 1000 ml einer Mischung
- 10 (0°C) aus Wasser/Ethanol 3:1 nachgewaschen. Das Produkt wurde unter Vakuum bei 40°C getrocknet.

Ausbeute: 285.8 g (94.7 % d.Th.) eines farblosen kristallinen Pulvers

Analytische Ergebnisse:

Enantiomerenreinheit (e.e %): 99 % e.e.

- 15 In analoger Weise (wie in Beispiel 2c – 2e beschrieben) wurde dieses hergestellte Intermediat (IVa) in die Endstufe (Finerenone, rein) überführt:

Analytische Ergebnisse:

Finerenone (I)	Reinheit: 99,87 Fläche (HPLC); Gehalt: 99,9 Gew. %
Enantiomerenüberschuss	100 % e.e.
Größte Nebenkompone nte Verunreinigung E	0,04 %
Restlösungsmittel:	
EtOH	0,05 %
Toluol	0,00 %
Wasser (Karl-Fischer)	0,00 %

Modifikation: Mod A (gemäß der Definition in WO2016/016287 A1).