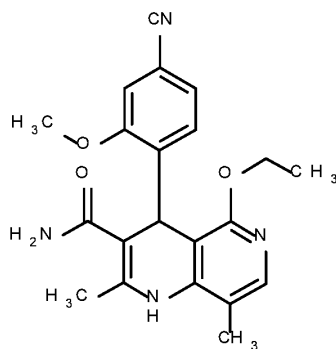


Photochemisches Verfahren zur Herstellung von (4R, 4S)-4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carbox-amid

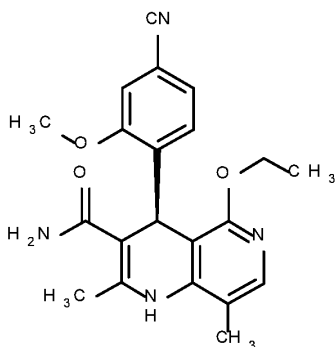
Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von racemischen (4R,4S)-4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carboxamid der Formel (I)



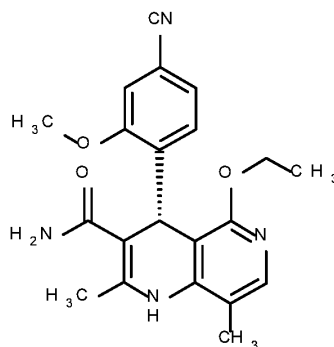
(I),

aus den Enantiomeren Ia oder Ib, umfassend den Schritt (i)

- (i) Bestrahlen der Enantiomere der Formel (Ia) und/oder (Ib)



(Ia),

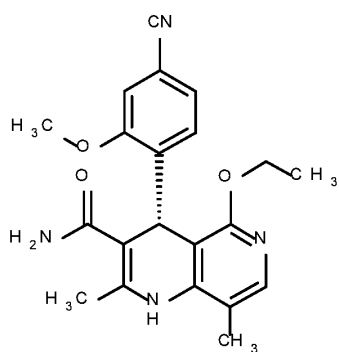


(Ib),

- in einem geeigneten Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, sowie der Anwesenheit einer Base.

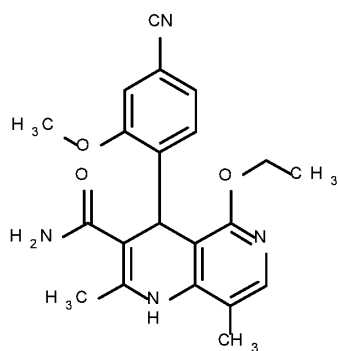
Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Herstellung von (4S)-4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carboxamid der Formel (Ia), umfassend die Schritte (ii), (iii) und (iv):

- (ii) Bestrahlen der Verbindung der Formel (Ib)



(Ib),

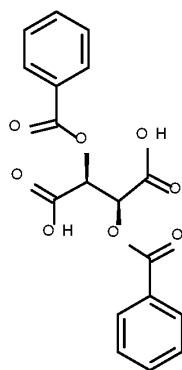
in einem geeigneten Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch in Anwesenheit einer Base mit Licht, wobei die Verbindung der Formel (Ib) in eine racemische Verbindung der Formel (I)



(I),

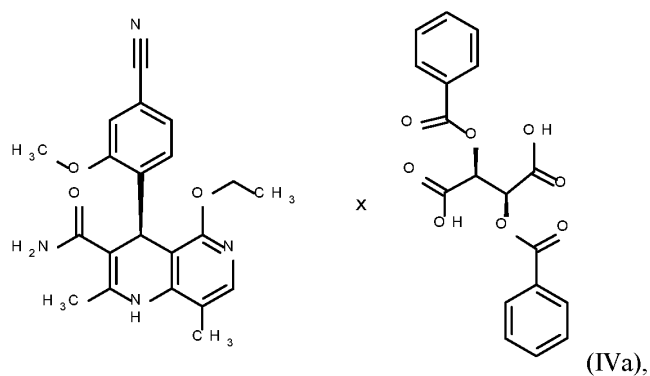
5 überführt wird,

- (iii) Racematspaltung dieser racemischen Verbindung (I) aus Schritt (ii) mit einem chiralen Weinsäureester der Formel (III)



(III),

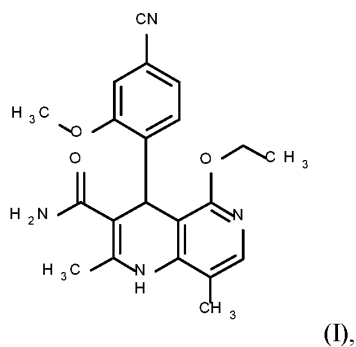
in einem Brantwein-Wasser-Gemisch, wobei das Diastereomerensalz (IVa)



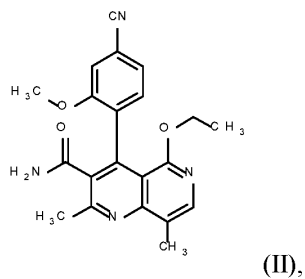
gebildet wird, und

- (iv) Behandeln des Diastereomerensalzes (IVa) aus Schritt (iii) mit einer Base, wobei die Verbindung der Formel (Ia) gebildet wird.

Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung von racemischen (4 R,4S)-4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carboxamid der Formel (I)



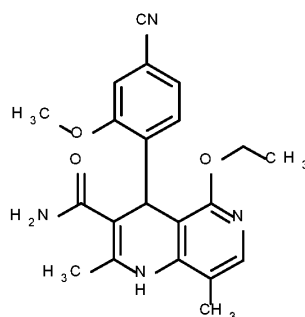
aus dem Pyridin der Formel (II)



umfassend den Schritt (vi):

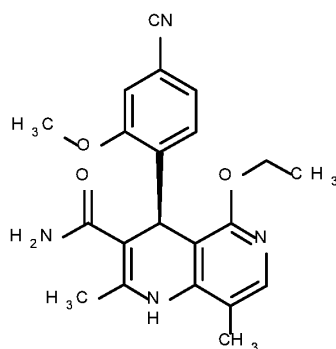
- (vi) Bestrahlen der Verbindung der Formel (II) mit Licht in einem geeigneten Lösungsmittel, oder Lösungsmittelgemisch, in Anwesenheit einer Base, wobei die Verbindung nach Formel (I) gebildet wird.

Die Erfindungsgegenstände haben somit das Bestrahlen der Verbindung der Formeln (Ia), (Ib) und/oder (II) mit Licht in einem geeigneten Lösungsmittel, oder Lösungsmittelgemisch, in Anwesenheit einer Base gemein
 5 (vgl. Schritte (i), (ii) oder (vi)). Die Verbindungen der Formeln (Ia), (Ib) und/oder (II) sind Zwischenprodukte, Nebenprodukte oder Zielverbindungen in der Synthese von Finerenone (Verbindung nach Formel (Ia)). Wenn hier von der Verbindung nach Formel (I) die Rede ist, dann ist das racemische (4 R,4S)-4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carboxamid oder die folgend
 10 abgebildete racemische Verbindung nach Formel (I) gemeint:



(I)

Wenn hier von „Finerenone“, der „Verbindung nach Formel (Ia)“, „Antipode (Ia)“, oder dem „Enantiomer (Ia)“ die Rede ist, dann ist (4S)-4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carboxamid oder die Verbindung nach Formel (Ia)

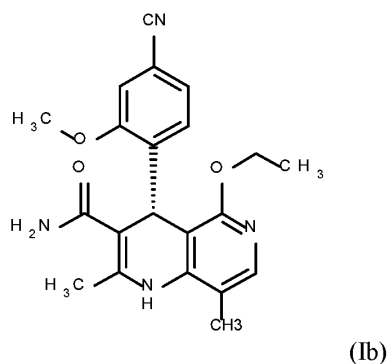


(Ia)

15

gemeint.

Wenn von „enantiomere Verbindung (Ib)“, Enantiomer (Ib)“, Antipode (Ib), „Fehlenantiomer“ oder „Fehlenantiomer (Ib)“ die Rede ist, dann ist rac-(4R)-4-(4-cyano-2-methoxy-phenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridine-3-carboxamid oder die folgend abgebildete Verbindung nach Formel (Ib)



5 gemeint.

Wenn von „Antipoden von Verbindung nach Formel (I)“ die Rede ist, dann sind die Verbindungen der Formeln (Ia) und (Ib) wie oben definiert gemeint.

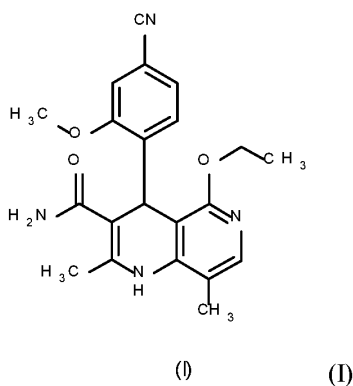
Wenn von „Branntwein“ die Rede ist, ist damit vergällter Ethanol gemeint.

Die Abkürzung „h“ steht für „Stunde“.

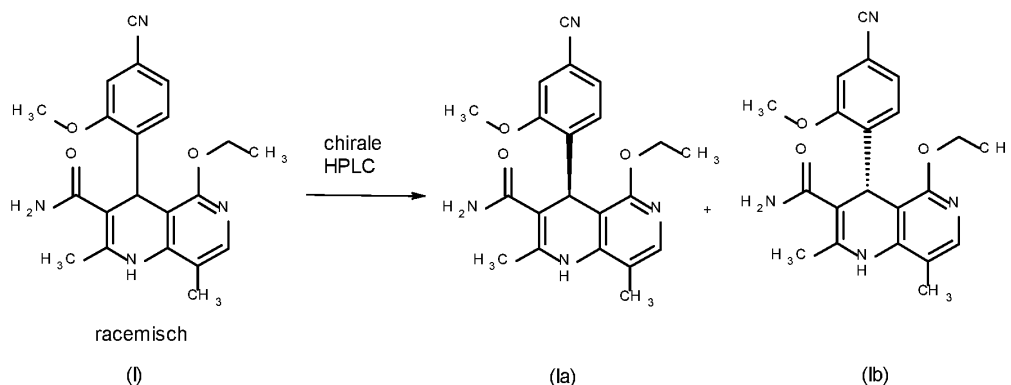
10 Finerenone (Ia) wirkt als nicht steroidaler Antagonist des Mineralcorticoid Rezeptors und kann als Mittel zur Prophylaxe und /oder Behandlung von kardiovaskulären und renalen Erkrankungen wie beispielsweise Herzinsuffizienzen und diabetische Nephropathie eingesetzt werden.

Die Verbindung der Formel (Ia) und deren Herstellungsprozess sind in der WO 2008/104306 A1 und ChemMedChem **2012**, 7, 1385 sowie in WO 2016/016287 A1 beschrieben. Um an die Verbindung der Formel

15 (Ia) und (Ib) zu gelangen, muss das racemische Gemisch der Amide (I)



in die Antipoden der Formel (Ia) und (Ib) getrennt werden, da nur der Antipode der Formel (Ia) pharmakologisch aktiv ist.



In der publizierten Forschungs-Synthese wurde hierzu eine speziell synthetisierte chirale Phase verwendet (Eigenherstellung), die als chiralen Selektor N-(dicyclopropylmethyl)-N²-methacryloyl-D-leucinamid enthielt. 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 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 oder Varicol (Computers and Chemical Engineering 27 (2003) 1883-1901) eingesetzt.

Die Verbindung der Formel (Ia) und deren Herstellungsprozess sind in WO 2008/104306 A1 und ChemMedChem 2012, 7, 1385, sowie in WO 2016/016287 A1 beschrieben, wobei in beiden Publikationen eine ausführliche Diskussion der Forschungs-Synthese offenbart ist.

In der Publikation ChemMedChem 2012, 7, 1385, in der die Forschungs-Synthese der Verbindung der Formel (Ia) offenbart ist, wird ausgehend von Vanillin die Verbindung der Formel (Ia) in 10 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 3.76 % der Theorie hergestellt.

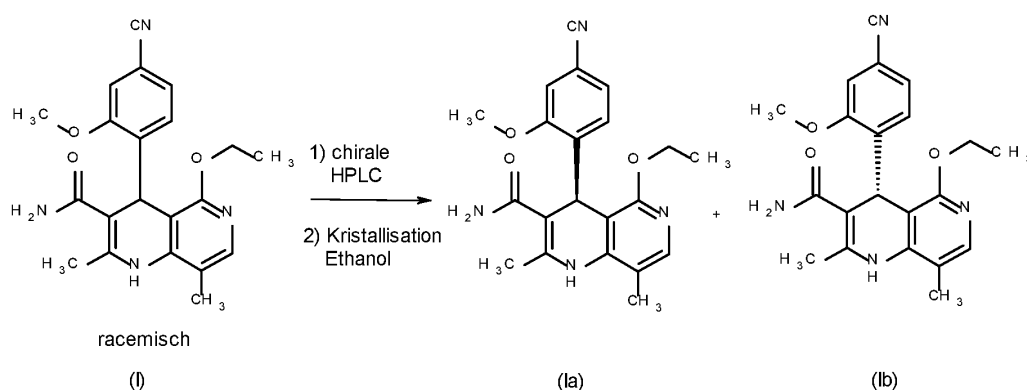
Um an die Verbindung der Formel (Ia) zu gelangen, muss das racemische Gemisch der Amide rac-(I) in die Antipoden der Formel (Ia) und (Ib) getrennt werden. In der publizierten Forschungs-Synthese wurde hierzu eine speziell synthetisierte chirale Phase verwendet (Eigenherstellung), die als chiralen Selektor N-(dicyclopropylmethyl)-N²-methacryloyl-D-leucinamid enthielt. Dieser Selektor wurde in einer Mehrstufen-Stufe hergestellt und dann auf spezielles Kieselgel aufpolymerisiert. Als Laufmittel diente Methanol/Essigester. Ein großer Nachteil dieser Methode war die sehr geringe Beladung, 30 mg pro Trennung auf einer 500*63 mm Chromatographie-Säule, sodass ein hoher Bedarf bestand eine möglichst effektive Trennmethode zu finden, die es erlaubt eine Antipoden-Trennung im Multi-Tonnen-Bereich vorzunehmen. In WO 2008/104306 A1 wurde beschrieben, 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 Mischung aus Methanol/Acetonitril 60:40 verwendet. Diese Mischung hat den großen Vorteil, dass es nach destillativer Aufarbeitung als Laufmittel wieder zurückgewonnen werden kann, mit der identischen Zusammensetzung (60:40 entspricht dem Azeotrop. Auf diese Weise erreicht man einen sehr effizienten Prozess, bei der die Ausbeute der Trennung $> 47\%$ der Theorie (d. Th.) beträgt (50% sind theoretisch möglich). Die optische Reinheit beträgt hier $> 93\%$ e.e. bevorzugt aber $> 98,5\%$ e.e. Hierbei kann die Chromatographie an einer handelsüblichen Chromatographie-Säule durchgeführt werden, bevorzugt werden aber mit dem Fachmann bekannten Techniken wie SMB oder Varicol (Computers and Chemical Engineering 27 (2003) 1883-1901) eingesetzt. So wurde beispielsweise mit einer SMB Anlage ca. 500 kg des racemischen Amids rac-(I) getrennt, wobei eine Ausbeute von 48% erzielt wurde. Das Produkt bringt man als 3 - 8 %ige, bevorzugt 5 - 7 %ige Lösung in einem Gemisch aus Methanol/Acetonitril 30:70 aus und kann es direkt ins „Final Processing“ einsetzen.

Wenn hier von beispielsweise von einer 3 %-igen Lösung die Rede ist, dann ist damit gemeint, dass man 3 g des Verbindung in 100 mL des Lösungsmittels löst.

Bei den Angaben zu den Lösungsmittelverhältnissen ist das Verhältnis Volumen zu Volumen (Vol/Vol) gemeint. Ein Lösungsmittelgemisch, welches beispielsweise aus Methanol / Acetonitril 30:70 besteht, enthält 30 mL Methanol und 70 mL Acetonitril. Das Volumen bezieht sich damit auf das Gesamtvolumen des Lösungsmittels.

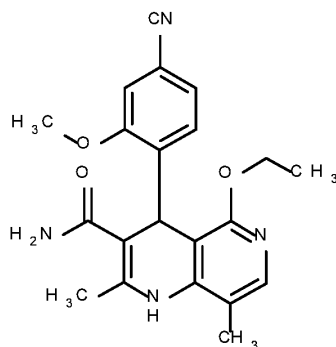
Auch andere Lösungsmittelgemisch-Verhältnisse zwischen Acetonitril und Methanol sind denkbar (90:10 bis 10:90). Es können aber alternativ auch andere Lösungsmittelgemische, wie Acetonitril/Ethanol in Gemisch-Verhältnissen von 10:90 bis 90:10 zur SMB Trennung verwendet werden. Das jeweilige Verhältnis der Lösungsmittel hängt teilweise von den technischen Eigenschaften der SMB-Anlage ab und muss gegebenenfalls angepasst werden (z.B. verschiedene Flussrate, Recycling der Lösungsmittel am Dünnschicht-Verdampfer).



Neben der Zielverbindung Finerenone (Ia) wird auch die enantiomere Verbindung (Ib) in nahezu gleicher Ausbeute gewonnen.

Zusammenfassend betrifft die Erfindung:

- (1) Ein Verfahren zur Herstellung von racemischen (4 R,4S)-4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carboxamid der Formel (I)



(I),

aus den Enantiomeren Ia oder Ib, umfassend den Schritt (i)

- (i) Bestrahlen der Enantiomeren der Formel (Ia) und/oder (Ib) in einem geeigneten Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, sowie der Anwesenheit einer Base;

10

- (2) Ein Verfahren zur Herstellung von (4S)-4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carboxamid der Formel (Ia), umfassend die Schritte (ii), (iii) und (iv):

15

- (ii) Bestrahlen der Verbindung der Formel (Ib) in einem geeigneten Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch in Anwesenheit einer Base mit Licht, wobei die Verbindung der Formel (Ib) in eine racemische Verbindung der Formel (I) überführt wird,

- (iii) Racematspaltung dieser racemischen Verbindung (I) aus Schritt (ii) mit einem chiralen Weinsäureester der Formel (III) in einem Branntwein-Wasser-Gemisch, wobei das Diastereomerensalz (IVa) gebildet wird, und

20

- (iv) Behandeln des Diastereomerensalzes (IVa) aus Schritt (iii) mit einer Base, wobei die Verbindung der Formel (Ia) gebildet wird;

- (3) Verfahren zur Herstellung von racemischen (4 R,4S)-4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carboxamid der Formel (I) aus dem Pyridin der Formel (II) umfassend den Schritt (vi):

(vi) Bestrahlen der Verbindung der Formel (II) mit Licht in einem geeigneten Lösungsmittel, oder Lösungsmittelgemisch, in Anwesenheit einer Base, wobei die Verbindung nach Formel (I) gebildet wird.

Die Erfindungsgegenstände haben somit das Bestrahlen der Verbindung der Formeln (Ia), (Ib) und/oder (II) mit Licht in einem geeigneten Lösungsmittel, oder Lösungsmittelgemisch, in Anwesenheit einer Base gemein (vgl. Schritte (i), (ii) oder (vi)). Die Verbindungen der Formeln Ia), (Ib) und/oder (II) sind Zwischenprodukte, Nebenprodukte oder Zielverbindungen in der Synthese von Finerenone (Verbindung nach Formel (Ia)).

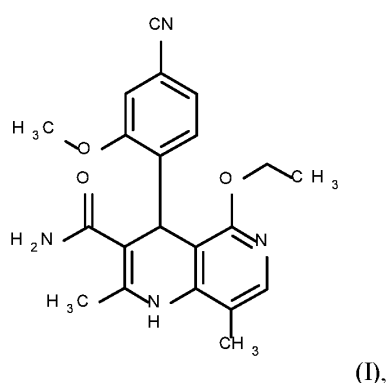
Zusammenfassend bietet das erfindungsgemäße Verfahren unter anderem die folgenden Vorteile

beziehungsweise technischen Effekte:

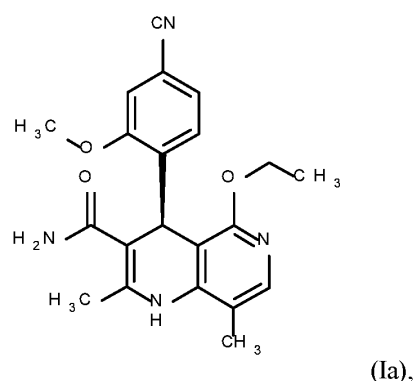
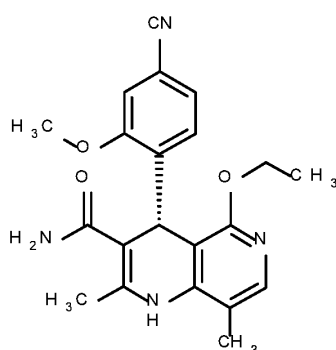
- Das Fehlenantiomer (Ib) kann auf einfache Weise in die Zielverbindung Finerenone (Ia) überführt werden; dies ist kostenökonomisch, da das Fehlenantiomer (Ib) nicht vernichtet werden muss, sondern ermöglicht dieses unerwünschte Nebenprodukt in der Finerenonesynthese zu nutzen, indem man die Verbindung der Formel (Ib) in ein racemisches Gemisch der Formel (I) überführt, um es erneut einer Enantiomeren-Trennung mittels SMB oder einer Racematspaltung, z.B. wie oben beschrieben mit (+)-Dibenzoyl-Weinsäure, zu unterziehen.
- Es ist kein Durchführen mehrerer aufwendiger Stufen mehr notwendig, wie sie im Stand der Technik beschrieben werden: anstelle von 3 Prozess-Schritten (wie bei der Elektrochemie in beispielsweise WO 2017032678 A1 beschrieben) ist man zu einem vereinfachten Verfahren gelangt, das unter milden Bedingungen (Licht) direkt zu einer Racemisierung des Fehlenantimomers (Ib) und damit zum Racemat (I) führt.
- Die Reaktion (vgl. Schritte (i), (ii) oder (vi)) kann je nach Ansatzgröße in Batch-Fahrweise oder auch als Flow-Prozess gefahren werden: damit ist die Reaktion problemlos an die jeweiligen industriellen Gegebenheiten auf einfache Weise anpassbar.
- Ausgehend vom Fehlenantiomer (Ib) zum Racemat (I) werden Ausbeuten von 50% - 75 % der Theorie erzielt und die chemische Reinheiten sind sehr hoch, es können Reinheiten bis zu 99.1 % (HPLC, Fläche) erhalten werden. Der Enantiomeren-Überschuss liegt bei < 1 - 2%. Ein so erhaltenes Racemat (I) kann erfolgreich in ein anschließendes Racemat-Trennungs-Verfahren, sei es eine SMB oder eine Racemat-Spaltung mit Dibenzoyl-Weinsäure, eingesetzt werden und entspricht den Anforderungen an die erforderlichen Spezifikationen bzgl. Reinheit und Enantiomeren-Überschuss.

- Ausgehend vom Pyridin-Dervat (II) werden Ausbeuten von 60% - 90 % der Theorie des Racemats (I) erzielt. Die chemische Reinheiten sind sehr hoch, es können Reinheiten bis zu > 95 % (HPLC, Fläche) erhalten werden. Der Enantiomeren-Überschuss liegt bei < 1 - 2%. Ein so erhaltenes Material kann erfolgreich in ein anschließendes Racemat-Trennungs-Verfahren, sei es eine SMB oder eine Racemat-Spaltung mit Dibenzoyl-Weinsäure, eingesetzt werden und entspricht den Anforderungen an die erforderlichen Spezifikationen bzgl. Reinheit und Enantiomeren-Überschuss.
- Das neue erfinderische Verfahren zeichnet sich durch eine hohe Effizienz hinsichtlich Ausbeute und chemische Reinheit aus. Das Verfahren ist umweltfreundlich, da Licht als eigentliches „Reagenz“ eingesetzt wird. Das Verfahren ist skalierbar bis in den großtechnischen Maßstab, da Photo-Reaktoren im Flow-Prozess seit langem in der Industrie im Einsatz sind, das heißt, man braucht im Gegensatz zu der oben beschriebenen Elektrochemie kein Spezial-Equipment. Daher zeigt dieses neue erfinderische Verfahren enorme ökonomische Vorteile gegenüber dem Stand der Technik.

Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von racemischen (4 R,4S)-4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carboxamid der Formel (I)

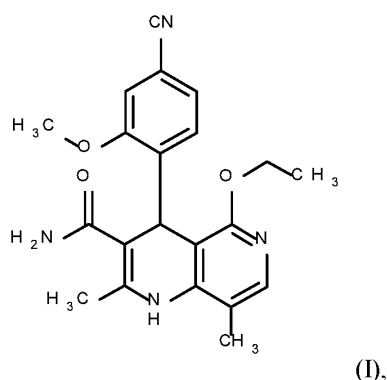


aus den Enantiomeren Ia oder Ib

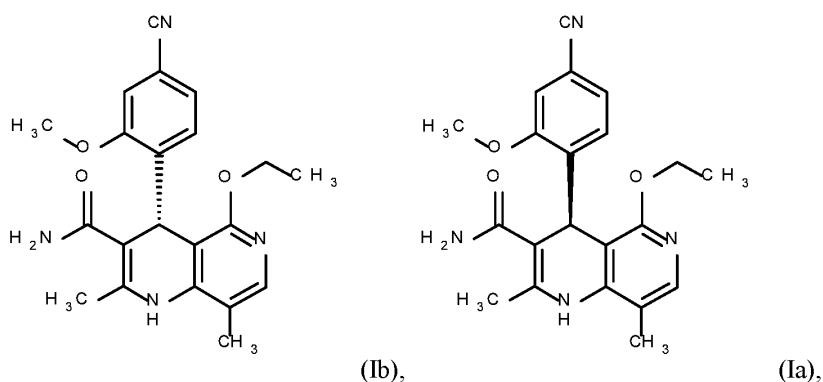


durch Bestrahlung mit Licht bei einer Temperatur von 0°C bis 100°C in einem geeigneten Lösungsmittel, oder Lösungsmittelgemisch, sowie der Anwesenheit einer Base.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von racemischen (4R, 4S)-4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carboxamid der Formel (I)



aus den Enantiomeren Ia oder Ib

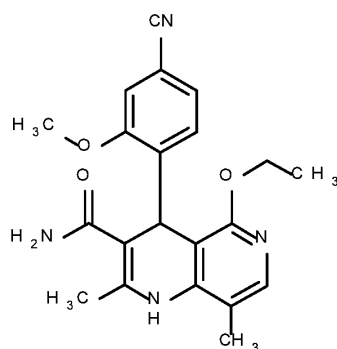


durch Bestrahlung mit Licht bei einer Temperatur von 0°C bis 100°C in einem geeigneten Lösungsmittel, oder Lösungsmittelgemisch, ausgewählt aus der Gruppe Dichlormethan, Aceton, Toluol, Tetrahydrofuran, Methanol, 4-Methyl-2-pentanon, Methylethylketon, Cyclohexanon, Acetonitril, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid oder deren Mischungen im Konzentrations-Bereich von 0.05 % bis 10%, sowie der Anwesenheit einer Base ausgewählt aus der Gruppe 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene, 1,5-Diazabicyclo(4.3.0)non-5-en, Triethylamin, Diisopropylethylamin, Trimethylamin, Tripropylamin, Tributylamin, 1,4-Diazabicyclo(2.2.2)octan, 4-(Dimethylamino)pyridin, TBD, 7-Methyl-1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene, Tetramethylguanidin, N,N,N,N-Tetramethyl-1,8-naphthalin-diamin, Lutidin,

Pyridin, Imidazol, N-Methylimidazol und Phosphazen, wobei 1-20 Äquivalente der organischen Base eingesetzt werden.

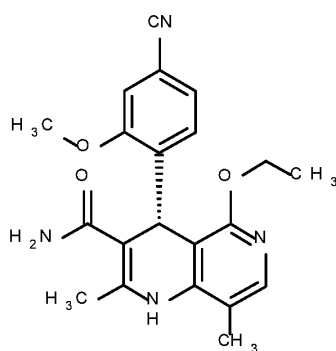
Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von racemischen (4 R, 4S)-4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carboxamid der Formel (I), aus den Enantiomeren Ia oder Ib, durch Bestrahlung mit Licht bei einer Temperatur von 30°C bis 70°C in einem geeigneten Lösungsmittel, oder Lösungsmittelgemisch, ausgewählt aus der Gruppe Aceton, Acetonitril, Dimethylformamid und Dimethylsulfoxid oder deren Mischungen, im Konzentrations-Bereich von 0,05 % bis 10%, sowie der Anwesenheit einer Base ausgewählt aus der Gruppe 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene, 1,5-Diazabicyclo(4.3.0)non-5-en, 1,5,7-Triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene und 7-Methyl-1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene, wobei 2 bis 15 Äquivalente der organischen Base eingesetzt werden.

Besonders bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von racemischen (4 R, 4S)-4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carboxamid der Formel (I),

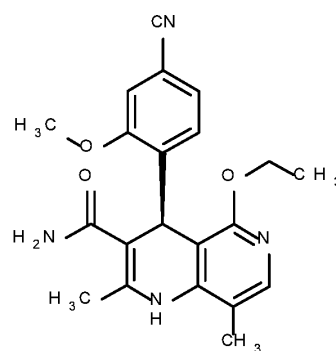


(I),

aus den Enantiomeren Ia oder Ib



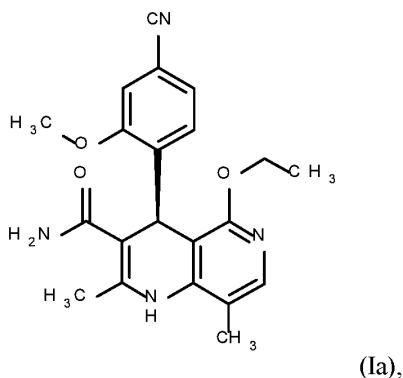
(Ib),



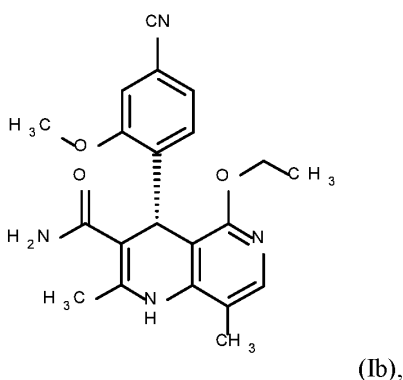
(Ia),

durch Bestrahlung mit Licht bei einer Temperatur von 40°C bis 60°C in Aceton oder Acetonitril oder deren Mischungen im Konzentrations-Bereich von 0,05 % bis 10%, sowie in der Anwesenheit von 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene oder 1,5-Diazabicyclo(4.3.0)non-5-en, wobei 5-12 Äquivalente der organischen Base eingesetzt werden.

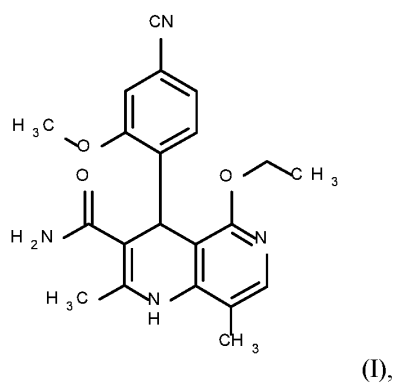
- 5 Die vorliegende Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung von (4S)-4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carboxamid der Formel (Ia)



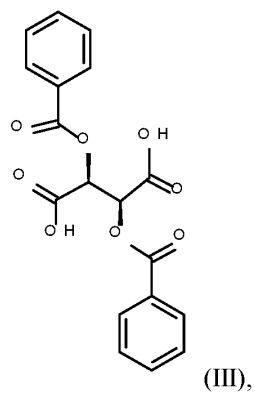
dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel (Ib)



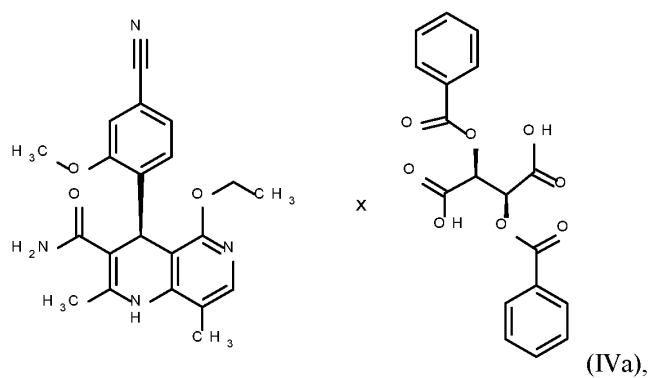
- 10 in einem geeigneten Lösungsmittel, oder Lösungsmittelgemisch in Anwesenheit einer Base durch Bestrahlung mit Licht in eine racemische Verbindung der Formel (I)



überführt, und diese racemische Verbindung durch Racematspaltung mit einem chiralen Weinsäureester der Formel (III)



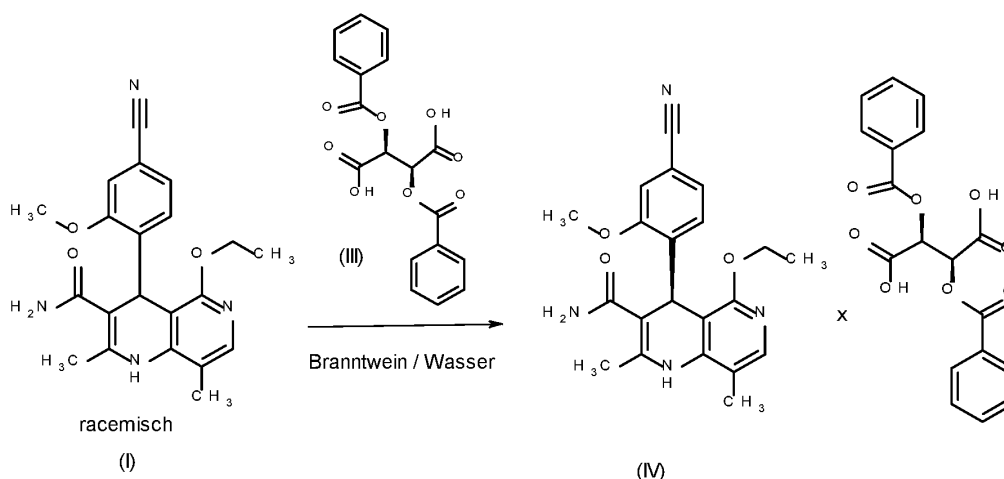
5 in einem Branntwein-Wasser-Gemisch zunächst in das Diastereomerensalz (IVa)



überführt, und dieses dann mit einer Base behandelt und das Lösungsmittel entfernt.

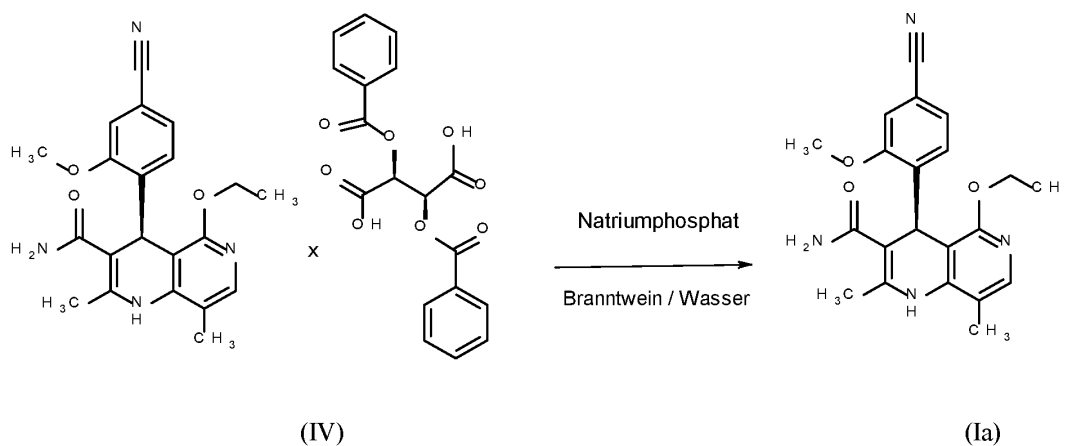
Das Fehlenantiomer (Ib) kann auch über einer Racematspaltung erhalten werden, die wie nachfolgend beschrieben durchgeführt werden kann:

- In einem bisher unveröffentlichten Verfahren wird anstelle der erfindungsgemäß eingesetzten Bestrahlung ein Weinsäureester eingesetzt. Dieses Verfahren wird nun wie folgt beschrieben: Für die großtechnische
- 5 Durchführung setzt man für die Racematspaltung von (I) (+)-Dibenzoyl-Weinsäure (III) ein, es kann sowohl die wasserfreie Form, als auch das Hydrat eingesetzt werden:

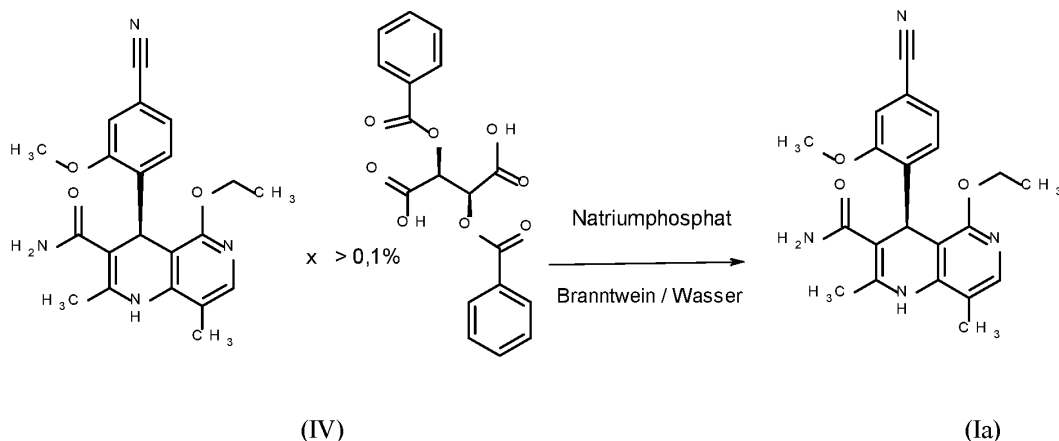


- Die Verbindung nach Formel (IV) in dem bisher unveröffentlichten und hier beschriebenen Verfahren ist mit der Verbindung (Va) dieser Erfindung identisch. Die Racematspaltung wird bevorzugt in einem Brantwein-
- 10 Wasser-Gemisch durchgeführt. Das Fehlenantiomer (Ib) verbleibt dabei in der Mutterlauge und kann zum Recycling isoliert werden

Die anschließende Freisetzung von Finerenone (Ia, roh),



erfolgt bevorzugt in einem Brantwein-Wasser-Gemisch unter Verwendung von Natriumphosphat als Base. In Fällen, in denen eine Umarbeitung nötig ist, wenn der Anteil an (+)-Dibenzoyl-Weinsäure (III) > 0,1 % beträgt

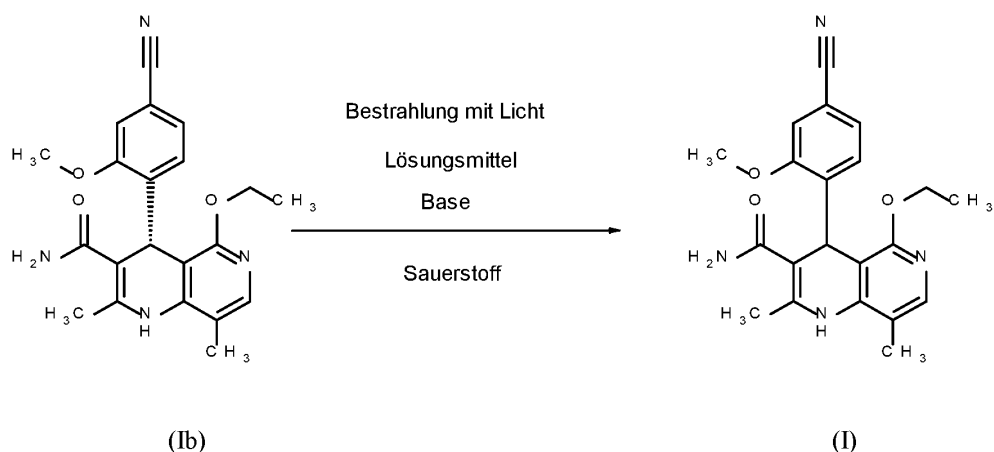


erfolgt die Umarbeitung bevorzugt in einem Brantwein-Wasser-Gemisch unter Verwendung von Natriumphosphat als Base. Die finale Kristallisation zu Finerenone (Ia), rein erfolgt bevorzugt in Brantwein als Lösungsmittel

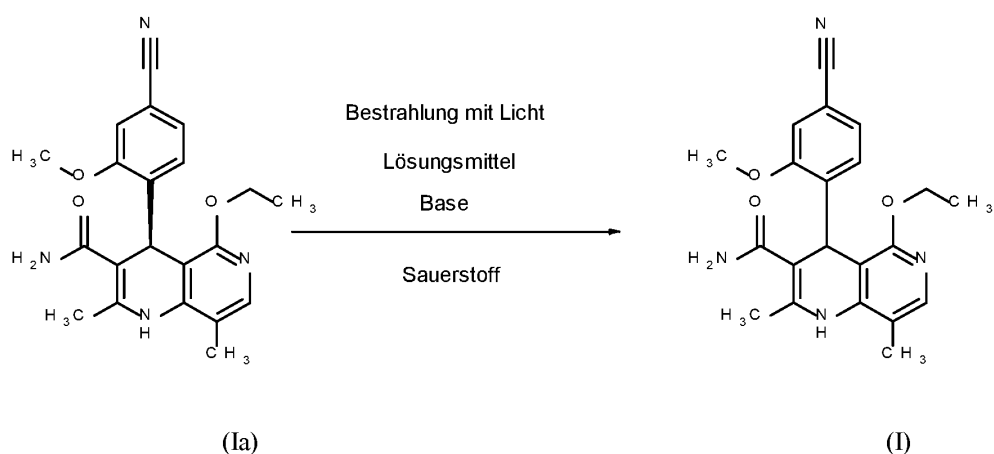
- 10 Die Isolierung vom Fehlenantiomer (Ib) aus der Mutterlauge erfolgt dadurch, dass man die vereinigten Mutterlaugen und Waschlösungen bei Raumtemperatur durch Zugabe einer wässrigen Natriumphosphat-Lösung auf pH = 7.5 einstellt. Anschließend wird unter reduziertem Druck (85 bis 65 mbar, 38° bis 20°C Innentemperatur) der Brantwein weitgehend abdestilliert und auf ein definiertes Endvolumen reduziert. Es wird auf Raumtemperatur abgekühlt und die ausgefallene Suspension bei 20°-22°C gerührt. Die Suspension
- 15 wurde abfiltriert und 2-mal mit Wasser gewaschen. Das Feuchtprodukt wurde bei 50°C über Nacht (ca. 16 h) unter Vakuum (< 100 mbar) getrocknet. Ausbeuten an (Ib) sind in der Regel > 80% der Theorie bezogen auf eingesetztes Racemat (I).

- Aufgrund kostenökonomischer Gesichtspunkte bestand der Bedarf dieses Enantiomer der Formel (Ib) nicht zu vernichten, sondern ein Verfahren zu erfinden, das es ermöglicht die Verbindung der Formel (Ib) in ein
- 20 racemisches Gemisch der Formel (I) zu überführen, um es erneut einer Enantiomeren-Trennung mittels SMB oder einer Racematspaltung, z.B. wie oben beschrieben mit (+)-Dibenzoyl-Weinsäure, zu unterziehen.

- Im Gegensatz zu dieser Racemisierung mit einem Weinsäureester, wird bei dem vorliegenden erfindungsgemäßen Verfahren eine Bestrahlung vorgenommen. Es wurde nun überraschend gefunden, dass dieses gelingt indem man das Fehlenantiomer (Ib) in einem Lösungsmittel, oder Lösungsmittelgemisch, in
- 25 Anwesenheit einer Base, sowie in Anwesenheit von Sauerstoff mit Licht bestrahlt:

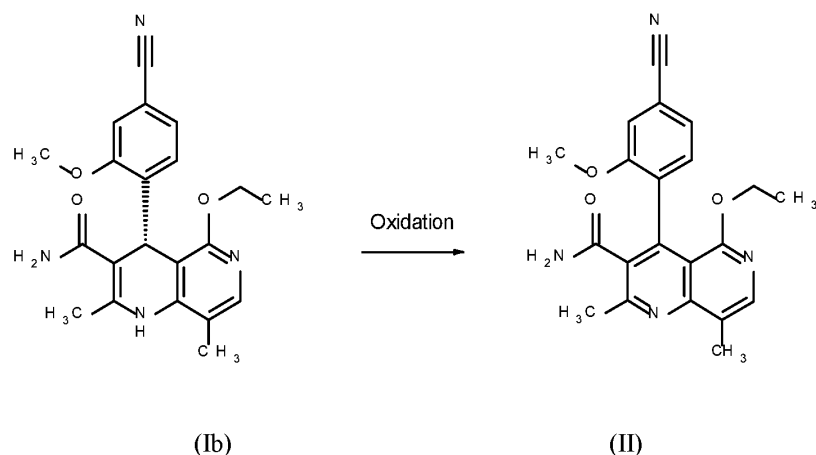


Das gleiche gelingt auch durch Umsetzung von Finerenone (Ia):



Der Versuch der direkten Racemisierung von Verbindung der Formel (Ib), indem man z.B. Verbindung (Ib) mit starken Basen oder Säuren behandelt, war erfolglos. Auch die Umsetzung mit Übergangsmetall-Komplexen wie z.B. Palladium und Iridium-Katalysatoren führte nicht zum erwünschten Erfolg.

Im Stand der Technik ist ein elektrochemischer Zwei-Stufen-Prozess beschrieben (WO 2017032678 A1) in dem zuerst eine chemische oder elektrochemische Oxidation zum Pyridin erfolgt (Aromatisierung des Dihydropyridins) und anschließend eine elektrochemische Reduktion. Nachteilig an dem elektrochemischen Prozess ist, dass er in drei Stufen durchgeführt werden muss. So liefert die direkte Oxidation (chemisch oder elektrochemisch) des Fehlenantiomers (Ib) ein optisch angereichertes Pyridin-Derivat (II) (aufgrund von Atropisomerie),



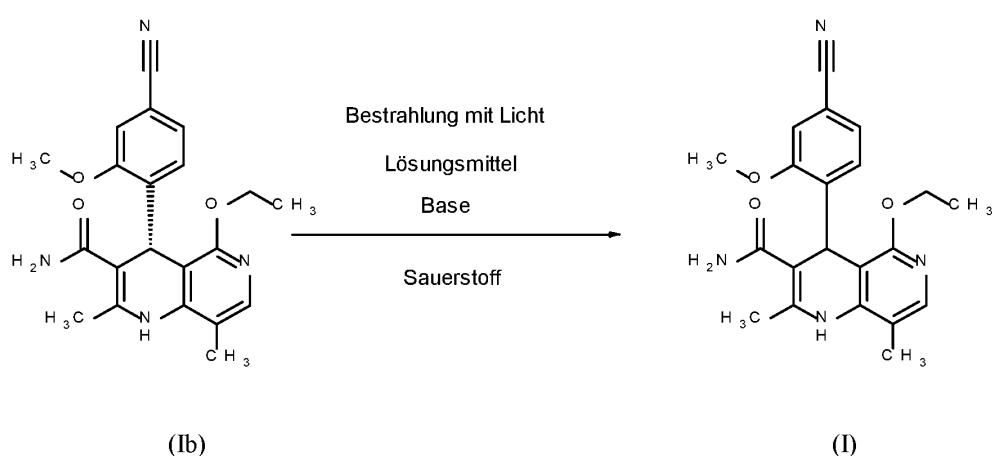
das in einem zweiten Schritt durch eine thermische Behandlung zum Racemat equilibriert wird und anschließend in einem dritten Schritt zum Racemat (I) reduziert wird.

- 5 Über die Photochemie von Dihydropyridin-Derivaten gibt es reichhaltige Literatur, wie z. B. in H Freytag, W. Neudert, J. Prakt. Chem. 1932, 135, 15; H. Freytag, F. Hlucka, J. Prakt. Chem. 1932, 135, 288; H. Freytag, J. Prakt. Chem. 1934, 139, 44. ; J. Joussot-Dubien, J. Houdard, Tetrahedron Let. 1967, 44, 4389-4391; Koizumi, Bull. Chem. SOC. Jap. 1966, 39, 1221; Koizumi, Bull. Chem. SOC. Jap. 1967, 40, 2486; Koizumi, Bull. Chem. SOC. Jap. 1968, 41, 1056; D. G. Whitten, Y. J. Lee, J. Am. Chem. Soc. 1971, 93, 961-966; T.
- 10 J. van Bergen, R. M. Kellogg, J. Am. Chem. Soc 1972, 94, 8451-8471; R. Leuschner, J.K. Dohrmann, Journal of Photochemistry 1986, 33, 321-331; D. G. Whitte, Y. J. Lee, J. Am. Chem. Soc 1971, 93, 961-966; T. J. van Bergen, R. M. Kellogg, J. Am. Chem. Soc 1972, 94, 8451-8471; T. J. van Bergen, R. M. Kellogg, J. Am. Chem. Soc 1972, 94, 8451-8471; R. Leuschner, J.K. Dohrmann, Journal of Photochemistry 1986, 33, 321-331; T. J. van Bergen, R. M. Kellogg, J. Am. Chem. Soc 1972, 94, 8451-8471; Jacques Joussot-Dubien, Josette
- 15 Houdard, Tetrahedron Letters, Volume 8, Issue 44, 1967, S. 4389-4391; Journal of Magnetic Resonance (1969), Volume 27, Issue 3, September 1977, S. 371-384; Tetrahedron, Volume 28, Issue 24, 1972, S 5911-5921; R. Leuschner, K. Dohrmann, J. Journal of Photochemistry, Volume 33, Issue 3, June 1986, S. 321-331; Junko Shibuya, Mami Nabeshima, Hajime Nagano and Koko Maeda J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2, 1988, 1607-1612; Zhong-Li Liu Chem. Commun., 1998, 2451-2452; Al-Jalal, Molecules. 2016 Jun 30; 21(7); T. J.
- 20 Van Bergen and Richard M. Kellogg, Journal of the American Chemical Society 1972 94 (24), 8451-8471; Tetrahedron Letters, Volume 10, Issue 59, 1969, Pages 5211-5214; Molecules 2016, 21, 866; Hindawi Publishing Corporation International Journal of Photochemistry Volume 2014, Article ID 176989, 4 pages , <http://dx.doi.org/10.1155/2014/176989>; Photochemistry and Photobiology, 2007, 83, 722-729; J. Org. Chem., 2006, 71 (5), pp 2037-2045; Monatshefte für Chemie 2002, 133, 661; International Journal of Photoenergy
- 25 2015, Article ID 454895.

Eine direkte Racemisierung durch Bestrahlen mit Licht, wie es in dem erfindungsgemäßen Verfahren ist neu und ist bisher bei chiralen Dihydropyridin-Derivaten noch nicht bekannt.

Es bestand daher ein hoher Bedarf, anstelle von 3 Prozess-Schritten (wie bei der Elektrochemie) zu einem vereinfachten Verfahren zu gelangen, das unter milden Bedingungen (Licht) direkt zu einer Racemisierung des Fehlenantiomers (Ib) und damit zum Racemat (I) führt. Dieses gelingt mit dem vorliegenden neuen, erfinderischen Verfahren.

- 5 Es war für den Fachmann überraschend, dass man das Fehlenantiomer (Ib), beziehungsweise Finerenone (Ia) nicht durch Umsetzung mit einer starken Base isomerisieren kann, d.h. es ist keine Racemisierung möglich. Überraschender Weise gelingt dieses erst, wie in dem erfindungsgemäßen Verfahren gefunden wurde, in der Kombination aus Base, Bestrahlung mit Licht und Wahl eines geeigneten Lösungsmittels in Anwesenheit von Sauerstoff.



Als Basen haben sich besonders organische Basen als geeignet gezeigt, hier sind besonders 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene, 1,5-Diazabicyclo(4.3.0)non-5-en, Triethylamin, Diisopropylethylamin, Trimethylamin, Tripropylamin, Tributylamin, 1,4-Diazabicyclo(2.2.2)octan, 4-(Dimethylamino)pyridin, 1,5,7-Triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene, 7-Methyl-1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene, Tetramethylguanidin, N,N,N,N-Tetramethyl-1,8-naphthalin-diamin, Lutidin, Pyridin, Imidazol, N-Nethylimidazol, Phosphazen zu nennen. Besonders bevorzugt sind 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene, 1,5-Diazabicyclo(4.3.0)non-5-en und 1,5,7-Triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene und 7-Methyl-1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene, ganz besonders bevorzugt 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene und 1,5-Diazabicyclo(4.3.0)non-5-en.

- 20 Es werden 1 bis 20 Äquivalente einer organischen Base eingesetzt, bevorzugt 2 bis 15 Äquivalente, besonders bevorzugt 5 bis 12 Äquivalente.

Geeignete Lösungsmittel für die photochemische Umsetzung sind Dichlormethan, Aceton, Toluol, Tetrahydrofuran, Methanol, 4-Methyl-2-pentanon, Methyl ethylketon, Cyclohexanon, Acetonitril, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid oder deren Mischungen, wie z.B. Aceton/Methanol, Aceton/Methanol, Aceton/Tetrahydrofuran. Besonders bevorzugt ist Aceton, Acetonitril, Dimethylformamid und Dimethylsulfoxid. Ganz besonders bevorzugt ist Aceton und Acetonitril. Man arbeitet im Konzentrations-

Bereich von 0.05 % bis 10%, je nach Lösungsmittel. Wenn hier beispielsweise auf einen Konzentrationsbereich von 0.05 % Bezug genommen wird, dann ist gemeint, dass 0.05 g in 100 mL gelöst sind.

Die Bestrahlung wird bei 0°C bis 100 °C durchgeführt, je nach Lösungsmittel. Bevorzugt ist aber ein
5 Temperatur-Bereich von 30° bis 70°C. Bevorzugt sind 40° bis 60°C.

Die Dauer der Bestrahlung beträgt 1h bis 40h und hängt auch stark vom verwendeten Lösungsmittel und der Base ab.

In manchen Fällen, in Abhängigkeit des gewählten Lösungsmittels, kann gegebenenfalls der Zusatz von Photosensitizern von Vorteil sein. Hierzu können Anthracen, Bengalrosa, Eosin Y, DMPA, Benzochinon,
10 Benzophenon, Acetophenon, Fluoren, Xanthon, Benzol, N-Bromsuccinimid, Ru(bpy)₃, oder Ru-Porphin verwendet werden.

Als Bestrahlungs-Quelle können Hg-Lampen und auch LEDs verwendet werden. Als vorteilhaft hat sich die Verwendung von UV-Filtern erwiesen, hier haben sich besonders Duran-Filter (mit cut-off <300 nm) UV-Filter von 282 nm bewährt.

15 Die Reaktion kann in Batch-Fahrweise oder auch als Flow-Prozess gefahren werden, je nach Ansatzgröße.

Die photochemische Racemisierung läuft als Eintopfreaktion ab, in der in der ersten Phase der Bestrahlung innerhalb von 0.5 h – 5 h synthetische Luft in den Ansatz geleitet wird. Alternativ kann zunächst ohne Bestrahlung synthetische Luft eingeleitet werden; wird ohne Bestrahlung Luft eingeleitet, so wird anschließend 0.5 h – 5 h bestrahlt. Für den zweiten Teilschritt der Eintopf-Reaktion wird anschließend unter
20 Inert-Bedingungen (Verdrängung von Sauerstoff-Spuren durch Einleiten von Stickstoff oder Argon) weiter bestrahlt. Der Umsatz kann durch Probenziehung und Kontrolle der jeweiligen optischen Reinheit kontrolliert werden.

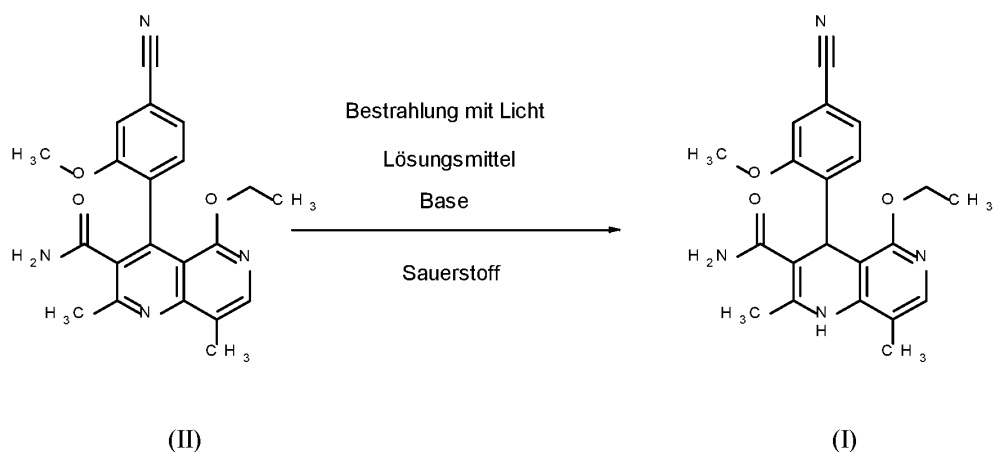
Nach beendeter Reaktion erfolgt die Aufarbeitung und Isolierung des gewünschten Racemats (I) wie folgt: Zunächst wird das Lösungsmittel bei Normaldruck oder unter reduziertem Druck bis auf ein bestimmtes
25 Volumen abdestilliert und eine bestimmte Menge Wasser zugesetzt (zu den Mengen-Verhältnissen siehe Beispiele. Die Mengen-Verhältnisse variieren, je nach verwendetem Lösungsmittel, beziehungsweise Lösungsmittelgemisch). Racemat (I) fällt dabei aus und wird dann durch Filtration über einen Filter oder mittels einer Zentrifuge isoliert und anschließend getrocknet werden. Es wird bevorzugt bei reduziertem Druck bei Temperaturen von 40° - 80°C getrocknet. Je nach Qualität der erhaltenen Produkte kann direkt
30 weiterverarbeitet werden (SMB-Trennung oder Racemat-Spaltung mit Dibenzoyl-Weinsäure durchgeführt werden). Es kann aber auch nochmal eine finale Kristallisation zur Endreinigung durchgeführt werden. Als Lösungsmittel hierfür sind Ethanol, Isopropanol, Methanol, Acetonitril und Tetrahydrofuran geeignet, jeweils auch in Kombination mit Wasser.

Ausgehend vom Fehlenantiomer (Ib) zum Racemat (I) werden Ausbeuten von: 50% - 75 % der Theorie erzielt. Die chemische Reinheiten sind sehr hoch, es können Reinheiten bis zu 99.1 % (HPLC, Fläche) erhalten werden. Der Enantiomeren-Überschuss liegt bei < 1 - 2%. Ein so erhaltenes Racemat (I) kann erfolgreich in ein anschließendes Racemat-Trennungs-Verfahren, sei es eine SMB oder eine Racemat-Spaltung mit

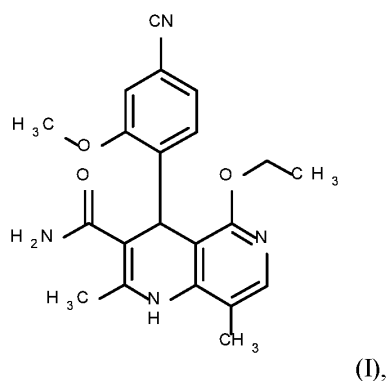
5 Dibenzoyl-Weinsäure, eingesetzt werden und entspricht den Anforderungen an die erforderlichen Spezifikationen bzgl. Reinheit und Enantiomeren-Überschuss.

Neben dem oben beschriebenen Verfahren, der direkten Umsetzung von (Ib) zu (I) in einem Eintopfverfahren, wurde überraschenderweise gefunden, dass eine photochemische Reduktion durch Bestrahlung mit Licht in einem geeigneten Lösungsmittel, oder Lösungsmittelgemisch, sowie der Anwesenheit einer Base, der

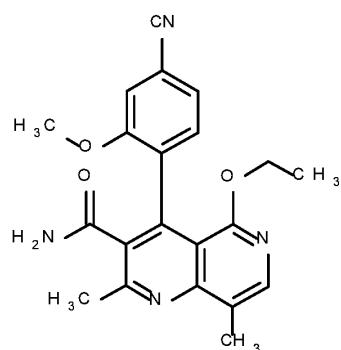
10 entsprechenden Pyridin-Verbindung (II), die man sie z.B. durch chemische oder elektrochemische Oxidation ausgehend von racemischen oder auch von optisch angereicherten Verbindungen erhält (siehe WO 2017032678 A1) , Verbindung (I) in racemischer Form liefert



15 Die vorliegende Erfindung betrifft auch ein neues Verfahren zur Herstellung von racemischen (4 R,4S)-4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carboxamid der Formel (I)



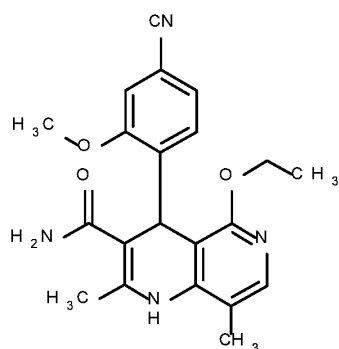
aus dem Pyridin der Formel (II)



(II),

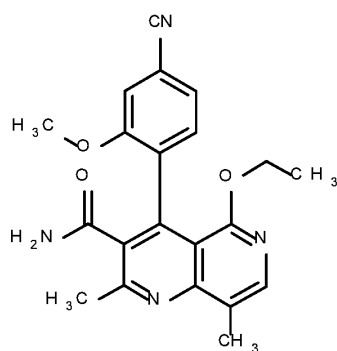
durch Bestrahlung mit Licht in einem geeigneten Lösungsmittel, oder Lösungsmittelgemisch, sowie der Anwesenheit einer Base.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von racemischen (4 R,
 5 4S)-4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carboxamid der Formel (I)



(I),

aus dem Pyridin der Formel II

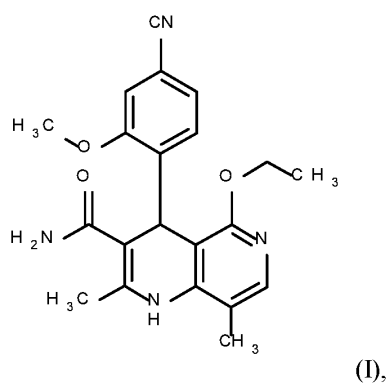


(II),

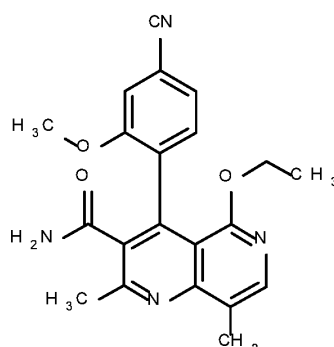
durch Bestrahlung mit Licht bei einer Temperatur von 0°C bis 100°C in einem geeigneten Lösungsmittel, oder Lösungsmittelgemisch, ausgewählt aus der Gruppe Dichlormethan, Aceton, Toluol, Tetrahydrofuran, Methanol, 4-Methyl-2-pentanon, Methylethylketon, Cyclohexanon, Acetonitril, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid oder deren Mischungen im Konzentrations-Bereich von 0.05 % bis 10%, sowie der
 5 Anwesenheit einer Base ausgewählt aus der Gruppe 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene, 1,5-Diazabicyclo(4.3.0)non-5-en, Triethylamin, Diisopropylethylamin, Trimethylamin, Tripropylamin, Tributylamin, 1,4-Diazabicyclo(2.2.2)octan, 4-(Dimethylamino)pyridin, 1,5,7-Triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene, 7-Methyl-1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene, Tetramethylguanidin, N,N,N,N-Tetramethyl-1,8-naphthalindiamin, Lutidin, Pyridin, Imidazol, N-Methylimidazol und Phosphazen, wobei 1-20 Äquivalente der
 10 organischen Base eingesetzt werden.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von racemischen (4 R, 4S)-4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carboxamid der Formel (I), aus dem Pyridin der Formel II, durch Bestrahlung mit Licht bei einer Temperatur von 30°C bis 70°C in einem geeigneten Lösungsmittel, oder Lösungsmittelgemisch, ausgewählt aus der Gruppe Aceton,
 15 Acetonitril, Dimethylformamid und Dimethylsulfoxid oder deren Mischungen, im Konzentrations-Bereich von 0.05 % bis 10%, sowie der Anwesenheit einer Base ausgewählt aus der Gruppe 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene, 1,5-Diazabicyclo(4.3.0)non-5-en, 1,5,7-Triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene und 7-Methyl-1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene, wobei 2 bis 15 Äquivalente der organischen Base eingesetzt werden.

20 Besonders bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von racemischen (4 R, 4S)-4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carboxamid der Formel (I),



aus dem Pyridin der Formel (II)



(II),

durch Bestrahlung mit Licht bei einer Temperatur von 40°C bis 60°C in Aceton oder Acetonitril oder deren Mischungen im Konzentrations-Bereich von 0.05 % bis 10%, sowie in der Anwesenheit von 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene oder 1,5-Diazabicyclo(4.3.0)non-5-en, wobei 5-12 Äquivalente der organischen Base eingesetzt werden.

Als Basen haben sich besonders organische Basen als geeignet gezeigt, hier sind besonders 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene, 1,5-Diazabicyclo(4.3.0)non-5-en, Triethylamin, Diisopropylethylamin, Trimethylamin, Tripropylamin, Tributylamin, 1,4-Diazabicyclo(2.2.2)octan, 4-(Dimethylamino)pyridin, 1,5,7-Triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene, 7-Methyl-1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene, Tetramethylguanidin, N,N,N,N-Tetramethyl-1,8-naphthalin-diamin, Lutidin, Pyridin, Imidazol, N-Nethylimidazol, Phosphazen zu nennen. Besonders bevorzugt sind 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene, 1,5-Diazabicyclo(4.3.0)non-5-en und 1,5,7-Triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene und 7-Methyl-1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene, ganz besonders bevorzugt 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene und 1,5-Diazabicyclo(4.3.0)non-5-en.

Es werden 1 - 20 Äquivalente einer organischen Base eingesetzt, bevorzugt 2 - 15 Äquivalente, besonders bevorzugt 5 - 12 Äquivalente.

Geeignete Lösungsmittel für die photochemische Umsetzung sind Dichlormethan, Aceton, Toluol, Tetrahydrofuran, Methanol, 4-Methyl-2-pentanon, Methyl ethylketon, Cyclohexanon, Acetonitril, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid oder deren Mischungen, wie z.B. Aceton/Methanol, Aceton/Methanol, Aceton/Tetrahydrofuran. Besonders bevorzugt ist Aceton, Acetonitril, Dimethylformamid und Dimethylsulfoxid. Ganz besonders bevorzugt ist Aceton und Acetonitril. Man arbeitet im Konzentrations-Bereich von 0.05% bis 10%, je nach Lösungsmittel.

Die Bestrahlung wird bei 0°C bis 100 °C durchgeführt, je nach Lösungsmittel. Bevorzugt ist aber ein Temperatur-Bereich von 30° – 70°C.

Die Dauer der Bestrahlung beträgt 1 Stunde bis – 40 Stunden und hängt auch stark vom verwendeten Lösungsmittel und der Base ab, bevorzugt 10 Stunden– 20 Stunden. In einer Ausführungsform erfolgt die Bestrahlung 6 bis 40 Stunden. In einer Ausführungsform beträgt die Dauer der Bestrahlung 6 bis 35 Stunden.

In einer Ausführungsform beträgt die Dauer der Bestrahlung 6 bis 20 Stunden. In einer Ausführungsform beträgt die Dauer der Bestrahlung 6 bis 15 Stunden. In einer Ausführungsform beträgt die Dauer der Bestrahlung 6 bis 10 Stunden. In einer Ausführungsform beträgt die Dauer der Bestrahlung 6 bis 9 Stunden. In einer Ausführungsform beträgt die Dauer der Bestrahlung 8 bis 20 Stunden. In einer Ausführungsform beträgt die Dauer der Bestrahlung 6 bis 34 Stunden.

In manchen Fällen, in Abhängigkeit des gewählten Lösungsmittels, kann gegebenenfalls der Zusatz von Photosensitizern von Vorteil sein. Hierzu können Anthracen, Bengalrosa, Eosin Y, DMPA, Benzochinon, Benzophenon, Acetophenon, Fluoren, Xanthon, Benzol, N-Bromsuccinimid, Ru(bpy)₃, oder Ru-Porphin verwendet werden.

10 Als Bestrahlungs-Quelle können Quecksilber-Lampen und auch LEDs verwendet werden. Als vorteilhaft hat sich die Verwendung von UV-Filtern benutzt, hier haben sich besonders Duran-Filter (mit cut-off < 300 nm) UV-Filter von 282 nm bewährt.

Die Reaktion kann in Batch-Fahrweise oder auch als Flow-Prozess gefahren werden, je nach Ansatzgröße.

15 Nach beendeter Reaktion erfolgt die Aufarbeitung und Isolierung des gewünschten Racemats (I) wie folgt: Es wird das Lösungsmittel bei Normaldruck oder unter reduziertem Druck bis auf ein bestimmtes Volumen abdestilliert und eine bestimmte Menge Wasser zugesetzt (zu den Mengen-Verhältnissen siehe Beispiele. Die Mengen-Verhältnisse variieren, je nach verwendetem Lösungsmittel, beziehungsweise Lösungsmittelgemisch). Das Produkt fällt dabei aus, kann dann durch Filtration über einen Filter oder mittels einer Zentrifuge isoliert und anschließend getrocknet werden. Es wird bevorzugt bei reduziertem Druck bei 20 Temperaturen von 30° - 80°C getrocknet. Bevorzugt bei 40° - 60°C. Je nach Qualität der erhaltenen Produkte kann direkt weiterverarbeitet werden (z.B. SMB-Trennung oder eine Racemat-Spaltung mit Dibenzoyl-Weinsäure durchgeführt werden). Es kann aber auch nochmal eine finale Kristallisation zur Endreinigung durchgeführt werden. Als Lösungsmittel hierfür sind Ethanol, Isopropanol, Methanol, Acetonitril und Tetrahydrofuran geeignet, jeweils auch in Kombination mit Wasser.

25 Ausgehend vom Pyridin-Dervat (II) werden Ausbeuten von 60% - 90 % der Theorie des Racemats (I) erzielt. Die chemische Reinheiten sind sehr hoch, es können Reinheiten bis zu > 95 % (HPLC, Fläche) erhalten werden. Der Enantiomeren-Überschuss liegt bei < 1 - 2%. Ein so erhaltenes Material kann erfolgreich in ein anschließendes Racemat-Trennungs-Verfahren, sei es eine SMB oder eine Racemat-Spaltung mit Dibenzoyl-Weinsäure, eingesetzt werden und entspricht den Anforderungen an die erforderlichen Spezifikationen bzgl. 30 Reinheit und Enantiomeren-Überschuss.

Neben diesem neuen Verfahren ausgehend vom Pyridin-Derivat (II) ist aber das Eintopf-Verfahren ausgehend von (Ib) besonders bevorzugt.

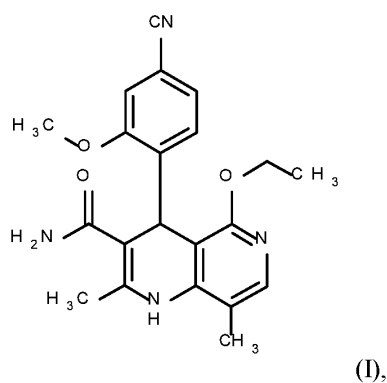
Das neue erfinderische Verfahren zeichnet sich durch eine hohe Effizienz hinsichtlich Ausbeute und chemische Reinheit aus. Das Verfahren ist umweltfreundlich, da Licht als eigentliches „Reagenz“ eingesetzt wird. Das Verfahren ist skalierbar bis in den großtechnischen Maßstab, da Photo-Reaktoren im Flow-Prozess seit langem in der Industrie im Einsatz sind, das heißt, man braucht im Gegensatz zur Elektrochemie kein Spezial-

5 Equipment. Daher zeigt dieses neue erfinderische Verfahren enorme ökonomische Vorteile gegenüber dem Stand der Technik.

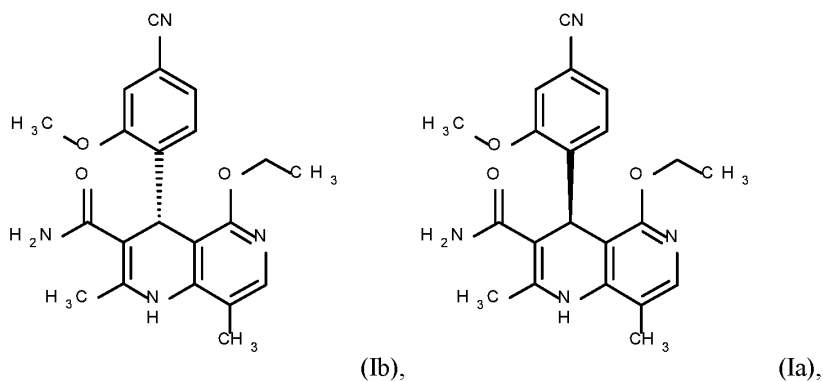
Absätze 1. bis 9.

In den folgenden Absätzen .1 bis 9. sind weitere Ausführungsformen der Erfindung beschrieben:

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

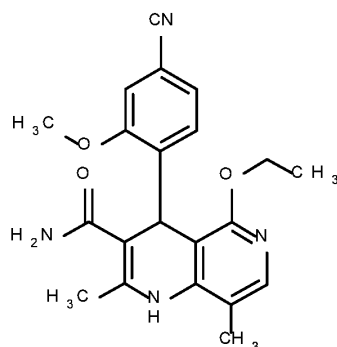


aus den Enantiomeren Ia oder Ib



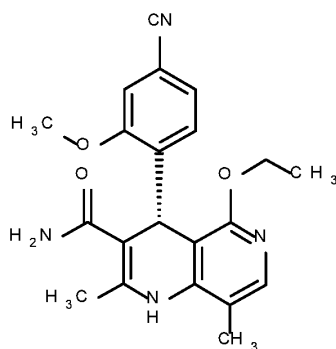
- 15 durch Bestrahlung mit Licht in einem geeigneten Lösungsmittel, oder Lösungsmittelgemisch, sowie der Anwesenheit einer Base.

2. Verfahren gemäß Absatz 1 zur Herstellung von racemischen (4R,4S)-4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carboxamid der Formel (I)

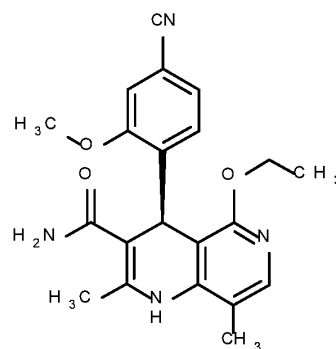


(I),

- 5 aus den Enantiomeren Ia oder Ib



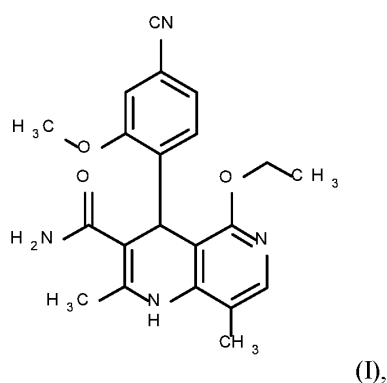
(Ib),



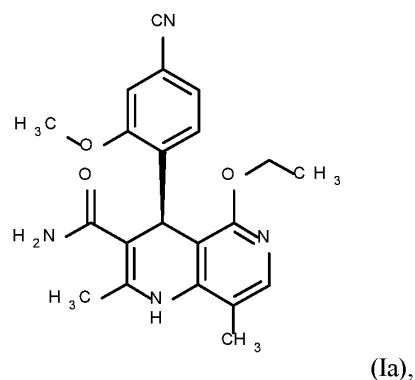
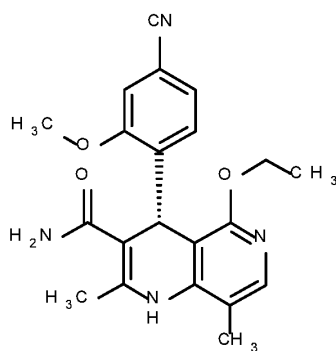
(Ia),

durch Bestrahlung mit Licht bei einer Temperatur von 0°C bis 100°C in einem geeigneten Lösungsmittel, oder Lösungsmittelgemisch, ausgewählt aus der Gruppe Dichlormethan, Aceton, Toluol, Tetrahydrofuran, Methanol, 4-Methyl-2-pentanon, Methylethylketon, Cyclohexanon, Acetonitril, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid oder deren Mischungen im Konzentrations-Bereich von 0.05 % bis 10%, sowie der Anwesenheit einer Base ausgewählt aus der Gruppe 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene, 1,5-Diazabicyclo(4.3.0)non-5-en, Triethylamin, Diisopropylethylamin, Trimethylamin, Tripropylamin, Tributylamin, 1,4-Diazabicyclo(2.2.2)octan, 4-(Dimethylamino)pyridin, 1,5,7-Triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene, 7-Methyl-1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene, Tetramethylguanidin, N,N,N,N-Tetramethyl-1,8-naphthalin-diamin, Lutidin, Pyridin, Imidazol, N-Methylimidazol und Phosphazen, wobei 1-20 Äquivalente der organischen Base eingesetzt werden.

3. Verfahren gemäß Absatz 1 oder 2 zur Herstellung von racemischen (4 R, 4S)-4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carboxamid der Formel (I), aus den Enantiomeren Ia oder Ib, durch Bestrahlung mit Licht bei einer Temperatur von 30°C bis 70°C in einem geeigneten Lösungsmittel, oder Lösungsmittelgemisch, ausgewählt aus der Gruppe Aceton, Acetonitril, Dimethylformamid und Dimethylsulfoxid oder deren Mischungen, im Konzentrations-Bereich von 0.05 % bis 10%, sowie der Anwesenheit einer Base ausgewählt aus der Gruppe 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene, 1,5-Diazabicyclo(4.3.0)non-5-en, 1,5,7-Triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene und 7-Methyl-1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene, wobei 2 bis 15 Äquivalente der organischen Base eingesetzt werden.
4. Verfahren gemäß Absatz 1, 2 oder 3 zur Herstellung von racemischen (4 R, 4S)-4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carboxamid der Formel (I),



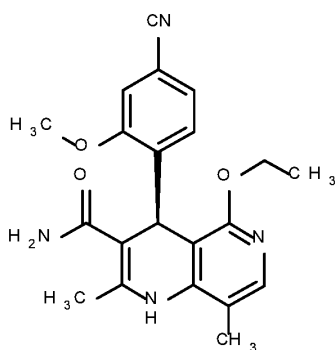
aus den Enantiomeren Ia oder Ib



durch Bestrahlung mit Licht bei einer Temperatur von 40°C bis 60°C in Aceton oder Acetonitril oder deren Mischungen im Konzentrations-Bereich von 0.05 % bis 10%, sowie in der Anwesenheit von

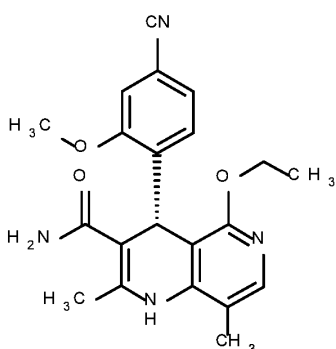
1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene oder 1,5-Diazabicyclo(4.3.0)non-5-en, wobei 5-12 Äquivalente der organischen Base eingesetzt werden.

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



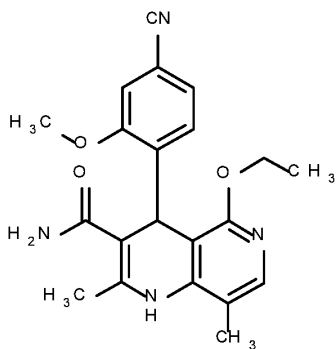
(Ia),

dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel (Ib)



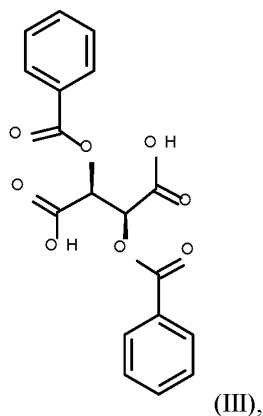
(Ib),

in einem geeigneten Lösungsmittel, oder Lösungsmittelgemisch bei einer Temperatur von 0°C bis 100°C in Anwesenheit einer Base durch Bestrahlung mit Licht in eine racemische Verbindung der Formel (I)

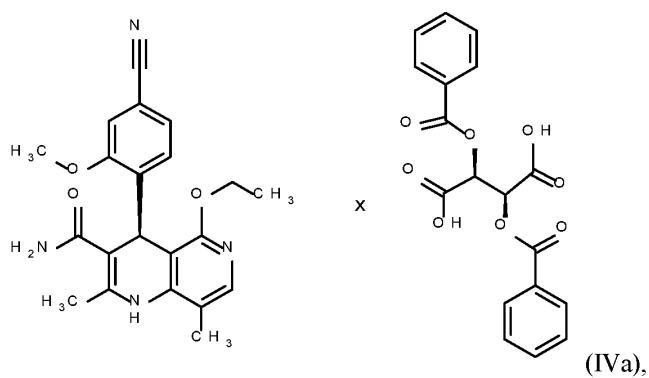


(I),

überführt, und diese racemische Verbindung durch Racematspaltung mit einem chiralen Weinsäureester der Formel (III)



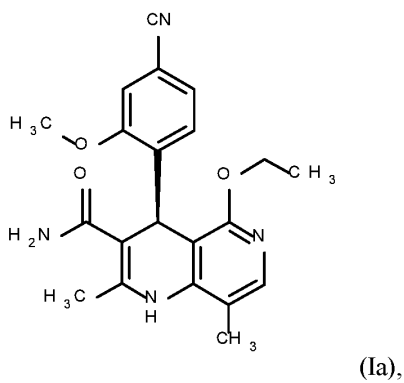
in einem Brantwein-Wasser-Gemisch zunächst in das Diastereomerensalz (IVa)



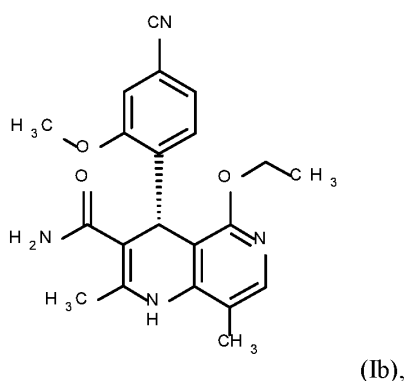
5

überführt, und dieses dann mit einer Base behandelt und das Lösungsmittel entfernt.

6. Verfahren gemäß Absatz 5 zu Herstellung von (4S)-4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carboxamid der Formel (Ia)

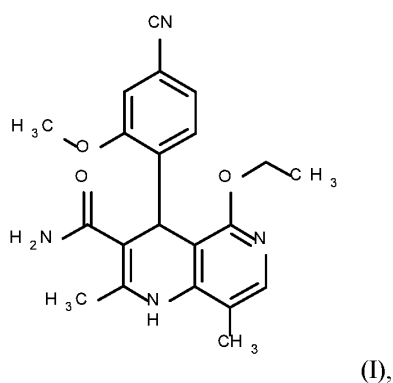


dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel (Ib)

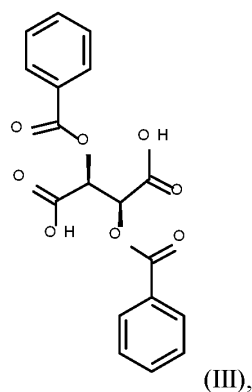


durch Bestrahlung mit Licht bei einer Temperatur von 30°C bis 70°C in einem geeigneten Lösungsmittel, oder Lösungsmittelgemisch, ausgewählt aus der Gruppe Aceton, Acetonitril, Dimethylformamid und Dimethylsulfoxid oder deren Mischungen, im Konzentrations-Bereich von 0.05 % bis 10%, sowie der Anwesenheit einer Base ausgewählt aus der Gruppe 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene, 1,5-Diazabicyclo(4.3.0)non-5-en, 1,5,7-Triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene und 7-Methyl-1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene, wobei 2 bis 15 Äquivalente der organischen Base eingesetzt werden,

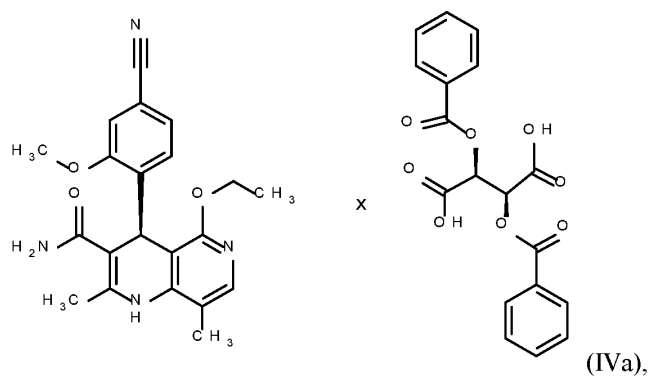
in eine racemische Verbindung der Formel (I)



überführt, und diese racemische Verbindung durch Racematspaltung mit einem chiralen Weinsäureester der Formel (III)

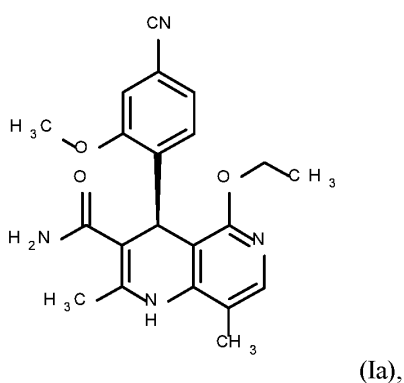


in einem Branntwein-Wasser-Gemisch zunächst in das Diastereomerensalz (IVa)

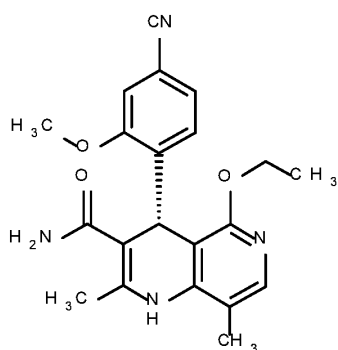


überführt, und dieses dann mit Natriumphosphat behandelt und das Lösungsmittel entfernt.

- 5 7. Verfahren gemäß Absatz 5 oder 6 zur Herstellung von (4S)-4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carboxamid (Ia)

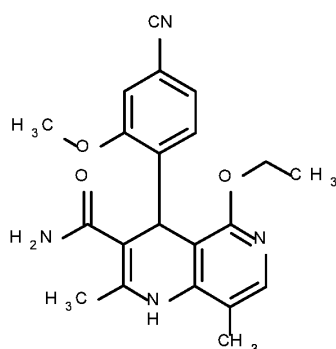


dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel (Ib)



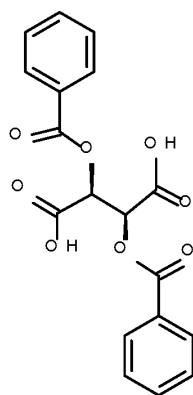
(Ib),

5 bei einer Temperatur von 40°C bis 60°C in Aceton oder Acetonitril oder deren Mischungen im Konzentrations-Bereich von 0.05 % bis 10%, sowie in der Anwesenheit von 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene oder 1,5-Diazabicyclo(4.3.0)non-5-en, wobei 5-12 Äquivalente der organischen Base eingesetzt werden, durch Bestrahlung mit Licht in eine racemische Verbindung der Formel (I)



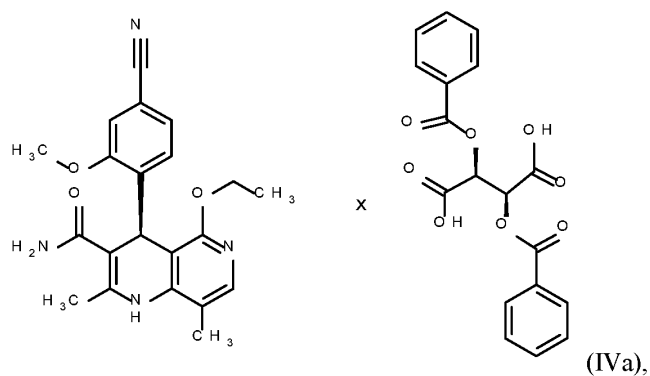
(I),

überführt, und diese racemische Verbindung durch Racematspaltung mit einem chiralen Weinsäureester der Formel (III)



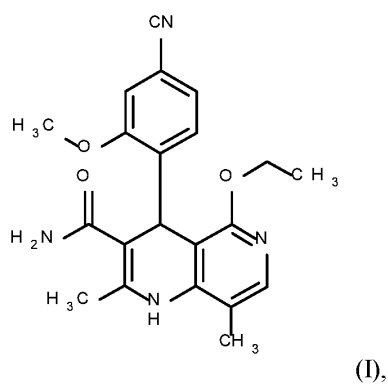
(III),

in einem Brantwein-Wasser-Gemisch zunächst in das Diastereomerensalz (IVa)

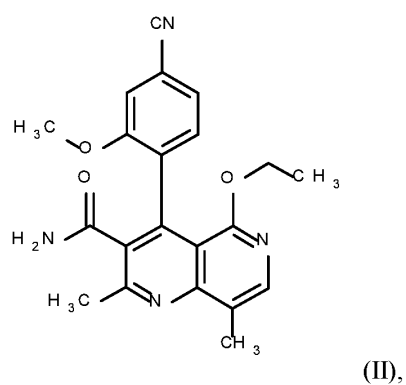


überführt, und dieses dann mit Natriumphosphat behandelt und das Lösungsmittel entfernt.

8. Verfahren zur Herstellung von racemischen (4 R,4S)-4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carboxamid der Formel (I)
- 5

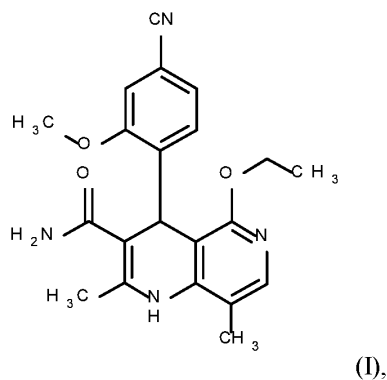


aus dem Pyridin der Formel (II)



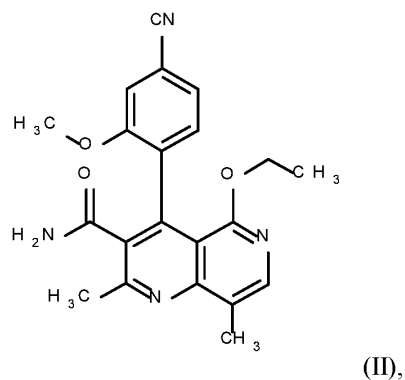
durch Bestrahlung mit Licht in einem geeigneten Lösungsmittel, oder Lösungsmittelgemisch, sowie der Anwesenheit einer Base.

9. Verfahren gemäß Absatz 8 zur Herstellung von racemischen (4 R,4S)-4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carboxamid der Formel (I)



5

aus dem Pyridin der Formel (II)



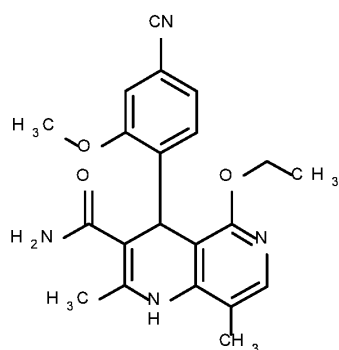
durch Bestrahlung mit Licht bei einer Temperatur von 40°C bis 60°C in Aceton oder Acetonitril oder deren Mischungen im Konzentrations-Bereich von 0.05 % bis 10%, sowie in der Anwesenheit von 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene oder 1,5-Diazabicyclo(4.3.0)non-5-en, wobei 5-12 Äquivalente der organischen Base eingesetzt werden.

10

Absätze (1) bis (42)

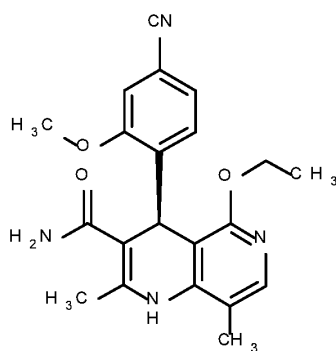
In den folgenden Absätzen (1) bis (28) sind weitere Ausführungsformen der Erfindung beschrieben:

- 15 (1) Verfahren zur Herstellung von racemischen (4 R,4S)-4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carboxamid der Formel (I)

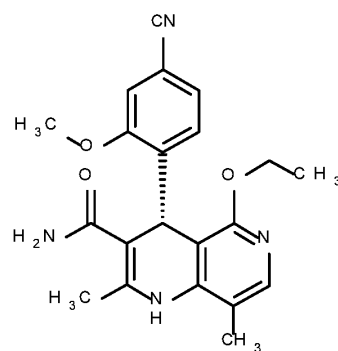


(I),

aus den Enantiomeren der Formeln (Ia) und/ oder (Ib)



(Ia),



(Ib),

5 umfassend den Schritt (i):

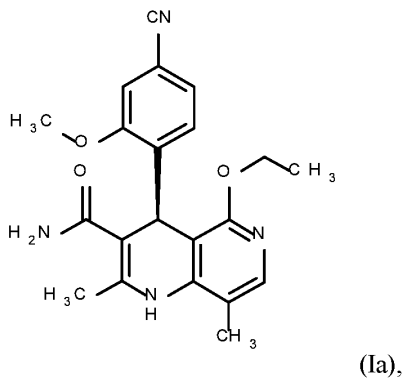
- (i) Bestrahlung der Enantiomere der Formeln (Ia) und/ oder (Ib) mit Licht in einem geeigneten Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch in Anwesenheit einer Base, wobei die Bestrahlung in Schritt (i) optional bei einer Temperatur von 0°C bis 100°C erfolgt.

10 (2) Verfahren nach Absatz (1), wobei Verfahren nach Absatz (1), wobei die Bestrahlung mit Licht in Schritt (i) bei einer Temperatur von 30°C bis 70°C erfolgt.

- (3) Verfahren nach Absatz (1) oder (2), wobei die Bestrahlung mit Licht in Schritt (i) bei einer Temperatur von 40°C bis 60°C erfolgt.

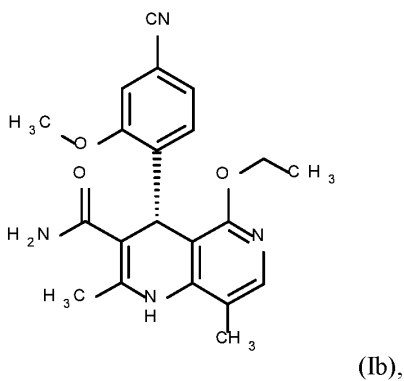
- (4) Verfahren nach einem der Absätze (1) bis (3), wobei das Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch in Schritt (i) ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Dichlormethan, Aceton, Toluol, Tetrahydrofuran, Methanol, 4-Methyl-2-pentanon, Methylethylketon, Cyclohexanon, Acetonitril, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid und deren Mischungen.
- 5
- (5) Verfahren nach einem der Absätze (1) bis (4), wobei das Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch in Schritt (i) ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Aceton, Acetonitril, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid und deren Mischungen.
- 10
- (6) Verfahren nach einem der Absätze (1) bis (5), wobei das Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch in Schritt (i) ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Aceton, Acetonitril und deren Mischungen.
- (7) Verfahren nach einem der Absätze (1) bis (6), wobei der Konzentrationsbereich des in Schritt (i) eingesetzten Enantiomers im Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisches bei 0.05 % bis 10% (m/V) liegt, bezogen auf das Volumen des Lösungsmittels oder Lösungsmittelgemisches.
- 15
- (8) Verfahren nach einem der Absätze (1) bis (7), wobei die Base in Schritt (i) ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene, 1,5-Diazabicyclo(4.3.0)non-5-en, Triethylamin, Diisopropylethylamin, Trimethylamin, Tripropylamin, Tributylamin, 1,4-Diazabicyclo(2.2.2)octan, 4-(Dimethylamino)pyridin, TBD, 1,5,7-Triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene, 7-Methyl-1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene, Tetramethylguanidin, N,N,N,N-Tetramethyl-1,8-naphthalin-diamin, Lutidin, Pyridin, Imidazol, N-Methylimidazol, Phosphazen und deren Mischungen.
- 20
- (9) Verfahren nach einem der Absätze (1) bis (8), wobei 1 bis 20 Äquivalente der organischen Base in Schritt (i) eingesetzt werden.
- 25
- (10) Verfahren nach einem der Absätze (1) bis (9), wobei 2 bis 15 Äquivalente der organischen Base in Schritt (i) eingesetzt werden.
- (11) Verfahren nach einem der Absätze (1) bis (10), wobei 5 bis 12 Äquivalente der organischen Base in Schritt (i) eingesetzt werden.
- 30
- (12) Verfahren nach einem der Absätze (1) bis (11), wobei die Bestrahlung in Schritt (i) für eine Dauer von 1 Stunde bis 40 Stunden erfolgt.
- 35
- (13) Verfahren nach einem der Absätze (1) bis (12), wobei die Bestrahlung in Schritt (i) für eine Dauer von 10 Stunden bis 20 Stunden erfolgt.

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

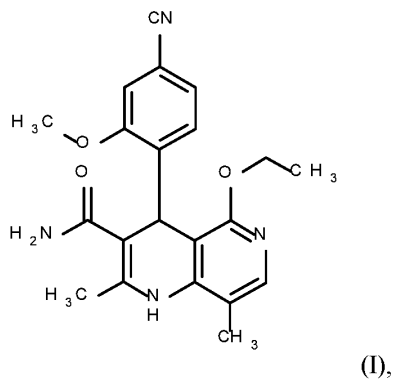


- 5 umfassend die Schritte (ii), (iii) und (iv):

- (ii) Bestrahlen der Verbindung der Formel (Ib)

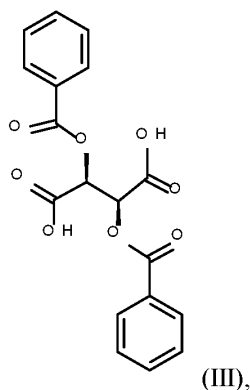


in einem geeigneten Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch in Anwesenheit einer Base mit Licht, wobei die Verbindung der Formel (Ib) in eine racemische Verbindung der Formel (I)

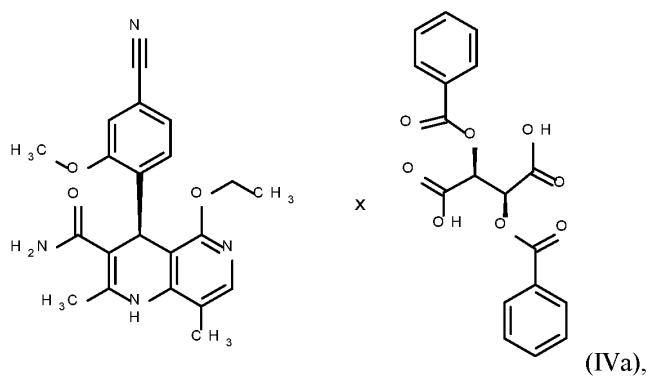


überführt wird,

- (iii) Racematspaltung dieser racemischen Verbindung (I) aus Schritt (ii) mit einem chiralen Weinsäureester der Formel (III)



- 5 in einem Branntwein-Wasser-Gemisch, wobei das Diastereomerensalz (IVa)



gebildet wird, und

- (iv) Behandeln des Diastereomerensalzes (IVa) aus Schritt (iii) mit einer Base, wobei die Verbindung der Formel (Ia) gebildet wird.

10

- (15) Verfahren nach Absatz (14), wobei das Verfahren ferner den Schritt (v) umfasst:

- (v) Entfernen des Lösungsmittels oder des Lösungsmittelgemisches.

- (16) Verfahren nach einem der Absätze (14) oder (15), wobei das Bestrahlen in Schritt (ii) bei einer Temperatur von 0°C bis 100 °C erfolgt.

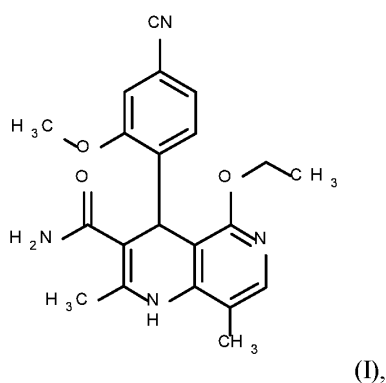
15

- (17) Verfahren nach einem der Absätze (14) bis (16), wobei die Bestrahlung mit Licht in Schritt (ii) bei einer Temperatur von 30°C bis 70°C erfolgt.
- 5 (18) Verfahren nach einem der Absätze (14) bis (17), wobei die Bestrahlung mit Licht in Schritt (ii) bei einer Temperatur von 40°C bis 60°C erfolgt.
- 10 (19) Verfahren nach einem der Absätze (14) bis (18), wobei das Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch in Schritt (ii) ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Dichlormethan, Aceton, Toluol, Tetrahydrofuran, Methanol, 4-Methyl-2-pentanone, Methyl-ethylketon, Cyclohexanon, Acetonitril, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid und deren Mischungen.
- 15 (20) Verfahren nach einem der Absätze (14) bis (19), wobei das Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch in Schritt (ii) ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Aceton, Acetonitril, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid und deren Mischungen.
- (21) Verfahren nach einem der Absätze (14) bis (20), wobei das Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch in Schritt (ii) ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Aceton, Acetonitril und deren Mischungen.
- 20 (22) Verfahren nach einem der Absätze (14) bis (21), wobei der Konzentrationsbereich des in Schritt (ii) eingesetzten Enantiomers im Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch bei 0.05 % bis 10% (m/V) liegt bezogen auf das Volumen des Lösungsmittels oder Lösungsmittelgemisches.
- 25 (23) Verfahren nach einem der Absätze (14) bis (22), wobei die Base in Schritt (ii) ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene, 1,5-Diazabicyclo(4.3.0)non-5-en, Triethylamin, Diisopropylethylamin, Trimethylamin, Tripropylamin, Tributylamin, 1,4-Diazabicyclo(2.2.2)octan, 4-(Dimethylamino)pyridin, TBD, 1,5,7-Triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene, 7-Methyl-1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene, Tetramethylguanidin, N,N,N,N-Tetramethyl-1,8-naphthalin-diamin, Lutidin, Pyridin, Imidazol, N-Methylimidazol, Phosphazene und deren Mischungen.
- 30 (24) Verfahren nach einem der Absätze (14) bis (23), wobei 1 bis 20 Äquivalente der organischen Base in Schritt (ii) eingesetzt werden.
- (25) Verfahren nach einem der Absätze (14) bis (24), wobei 2 bis 15 Äquivalente der organischen Base in Schritt (ii) eingesetzt werden.
- 35 (26) Verfahren nach einem der Absätze (14) bis (25), wobei 5 bis 12 Äquivalente der organischen Base in Schritt (ii) eingesetzt werden.

(27) Verfahren nach einem der Absätze (14) bis (26), wobei die Bestrahlung in Schritt (ii) für eine Dauer von 1 Stunde bis 40 Stunden erfolgt.

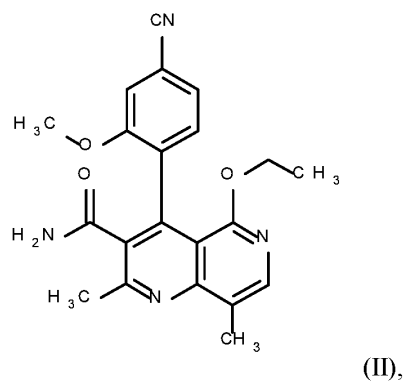
5 (28) Verfahren nach einem der Absätze (14) bis (27), wobei die Bestrahlung in Schritt (ii) für eine Dauer von 6 Stunden bis 35 Stunden erfolgt.

(29) Verfahren zur Herstellung von racemischen (4 R,4S)-4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carboxamid der Formel (I)



10

aus dem Pyridin der Formel (II)



umfassend den Schritt (vi):

15 (vi) Bestrahlen der Verbindung der Formel (II) mit Licht in einem geeigneten Lösungsmittel, oder Lösungsmittelgemisch, in Anwesenheit einer Base, wobei die Verbindung nach Formel (I) gebildet wird.

- (30) Verfahren nach Absatz (29), wobei das Bestrahlen in Schritt (vi) bei einer Temperatur von 0°C bis 100 °C erfolgt.
- 5 (31) Verfahren nach einem der Absätze (29) bis (30), wobei die Bestrahlung mit Licht in Schritt (vi) bei einer Temperatur von 30°C bis 70°C erfolgt.
- (32) Verfahren nach einem der Absätze (29) bis (31), wobei die Bestrahlung mit Licht in Schritt (vi) bei einer Temperatur von 40°C bis 60°C erfolgt.
- 10 (33) Verfahren nach einem der Absätze (29) bis (32), wobei das Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch in Schritt (vi) ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Dichlormethan, Aceton, Toluol, Tetrahydrofuran, Methanol, 4-Methyl-2-pentanon, Methyl ethylketon, Cyclohexanon, Acetonitril, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid und deren Mischungen.
- 15 (34) Verfahren nach einem der Absätze (29) bis (33), wobei das Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch in Schritt (vi) ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Aceton, Acetonitril, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid und deren Mischungen.
- 20 (35) Verfahren nach einem der Absätze (29) bis (34), wobei das Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch in Schritt (vi) ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Aceton, Acetonitril und deren Mischungen.
- (36) Verfahren nach einem der Absätze (29) bis (35), wobei der Konzentrationsbereich des in Schritt (vi) eingesetzten Enantiomers im Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch bei 0.05 % bis 10% (m/V) liegt
- 25 bezogen auf das Volumen des Lösungsmittels oder Lösungsmittelgemisches.
- (37) Verfahren nach einem der Absätze (29) bis (36), wobei die Base in Schritt (iv) ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene, 1,5-Diazabicyclo(4.3.0)non-5-en, Triethylamin, Diisopropylethylamin, Trimethylamin, Tripropylamin, Tributylamin, 1,4-Diazabicyclo(2.2.2)octan, 4-(Dimethylamino)pyridin, TBD, 1,5,7-Triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene, 7-Methyl-1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene, Tetramethylguanidin, N,N,N,N-Tetramethyl-1,8-naphthalin-diamin, Lutidin, Pyridin, Imidazol, N-Methylimidazol, Phosphazen und deren Mischungen.
- 30 (38) Verfahren nach einem der Absätze (29) bis (37), wobei 1 bis 20 Äquivalente der organischen Base in Schritt (vi) eingesetzt werden.
- 35

- (39) Verfahren nach einem der Absätze (29) bis (38), wobei 2 bis 15 Äquivalente der organischen Base in Schritt (vi) eingesetzt werden.
- 5 (40) Verfahren nach einem der Absätze (29) bis (39), wobei 5 bis 12 Äquivalente der organischen Base in Schritt (vi) eingesetzt werden.
- (41) Verfahren nach einem der Absätze (29) bis (40), wobei die Bestrahlung in Schritt (vi) für eine Dauer von 1 Stunde bis 40 Stunden erfolgt.
- 10 (42) Verfahren nach einem der Absätze (29) bis (41), wobei die Bestrahlung in Schritt (vi) für eine Dauer von 10 Stunden bis 20 Stunden erfolgt.

Beispiele

Experimenteller Teil

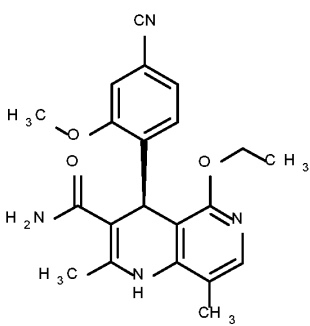
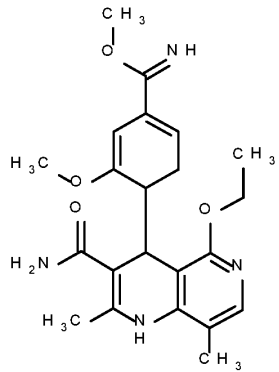
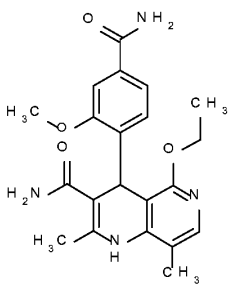
Abkürzungen und Akronyme:

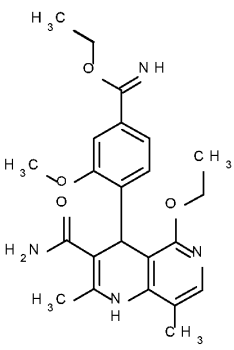
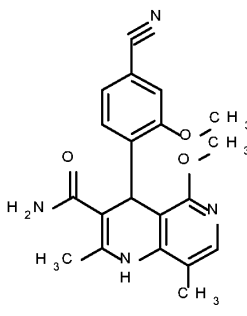
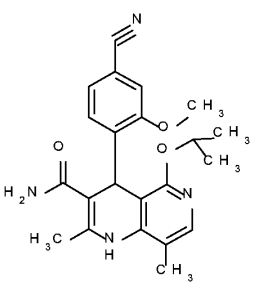
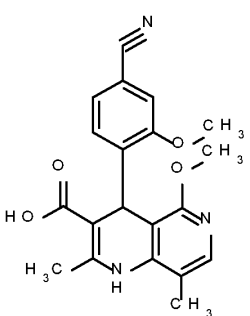
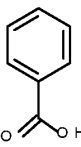
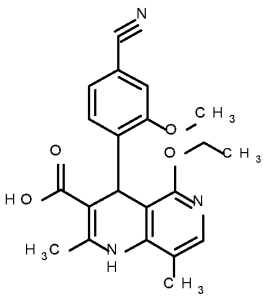
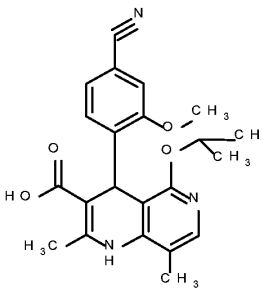
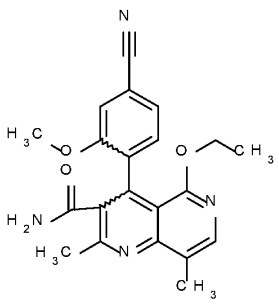
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DBN	1,5-Diazabicyclo(4.3.0)non-5-en
Hünig-Base	Diisopropylethylamin
DABCO	1,4-Diazabicyclo(2.2.2)octan
DMAP	4-(Dimethylamino)pyridine
TBD	1,5,7-Triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene
MTBD	7-Methyl-1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene
MEK	Methylethylketon
THF	Tetrahydrofuran
DCM	Dichlormethan
MIBK	4-Methyl-2-pentanone
EtOH	Ethanol
ACN	Acetonitril
DMF	Dimethylformamid
DB Weinsäure	Dibenzoylweinsäure
DMSO	Dimethylsulfoxid
d. Th.	Der Theorie (bei Ausbeute)
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie

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

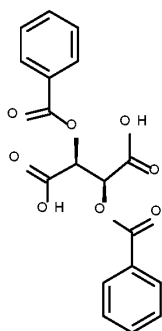
Die nachfolgende Tabelle gibt die Strukturen der in der HPLC wiedergefundenen Verbindungen wieder. Die Zuordnung der Retentionszeiten im HPLC ist unten angegeben.

5 Tabelle

Finerenone (Ia)	Verunreinigung A	Verunreinigung B
		

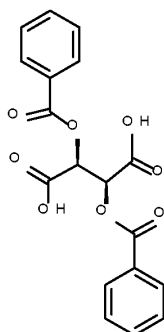
Verunreinigung C (unbekannte Struktur, immer signifikant unter 0,1 %)	Verunreinigung D 	Verunreinigung E 
Verunreinigung G 	Verunreinigung F 	Verunreinigung H 
Verunreinigung I 	Verunreinigung J 	Verunreinigung K (II) 

Verunreinigung N (III)

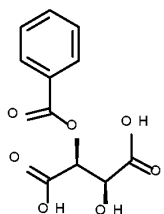


1) Analytische Methode zur Prüfung des Gehalts an Verunreinigungen und Enantiomerenreinheit auf der Stufe Di-Benzoyl-Weinsäure

Gehalt organische Verunreinigungen	und	RT(min)	RRT
	Di-Benzoyl-Weinsäure	Ca. 11,1	1,00

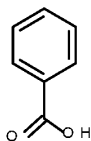


Mono-Benzoyl-Weinsäure	Ca. 5,1	0,46
------------------------	---------	------



Benzoessäure

Ca. 7,6 0,69



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; 1,7 µL(10°C); 240nm/6nm

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

Gradient:	Zeitpunkt (min)	A (%)	B (%)
	0,0	90,0	10,0
	15,0	35,0	65,0
	16,0	20,0	80,0
	20,0	20,0	80,0

Enantiomerenreinheit:	RT(min)	RRT
(+)-Di-Benzoyl-Weinsäure	2,1	1,00
(-)-Di-Benzoyl-Weinsäure	3,9	1,86

Gerät: Hochleistungsflüssigkeitschromatograph mit thermostatisiertem Säulenofen und UV-Detektor

Säule :

Bedingungen: 40 °C; 2,0 mL/min; 5 µL; 234nm/6nm

Elutionsmittel: A: Heptan; B: 0,1% TFA in Ethanol

Isokratisch: A(%) 80: B (%) 20

2) Analytische Methode zur Prüfung des Gehalts an Verunreinigungen und Enantiomerenreinheit auf der Stufe des Diastereomerensalzes

Gehalt und organische		RT (min)	RRT
Verunreinigungen	Finerenone (Ia)	6,2	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 G	6,8	1,10
	Verunreinigung F	7,2	1,17
	Verunreinigung H	7,7	1,25
	Verunreinigung I	7,8	1,27
	Verunreinigung J	8,4	1,36
	Verunreinigung K	10,4	1,69
	Verunreinigung N	11,1	1,80

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; 3,5µL(10°C); 242 nm/6nm

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

Gradient:	Zeitpunkt	A (%)	B (%)
	0,0	90,0	10,0
	15,0	35,0	65,0
	16,0	20,0	80,0
	20,0	20,0	80,0

<u>Enantiomerenreinheit:</u>	RT(min)	RRT
Finerenone (Ia)	5,34	1,00
(Ib)	6,14	1,15
Gerät:	Hochleistungsflüssigkeitschromatograph mit thermostatisiertem Säulenofen und UV-Detektor	
Säule:	Lux 3µm	i-Cellulose-5
	Länge: 150 mm, Innendurchmesser: 4,6 mm, Korngrösse: 3,0 µm	
	Maxdruck: 300 bar	
Bedingungen:	40 °C; 1,0 mL/min; 10 µL(20°C); 252nm/6nm	
Elutionsmittel:	A: 20mmol Ammoniumacetatpuffer pH 9,0 (1,54g Ammoniumacetat in 1L Milli-Q-Wasser und mit Ammoniak auf pH 9,0 eingestellt)	
	; B: Acetonitril	
Isokratisch:	A(%) 50: B(%) 50	

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

Gehalt und organische	RT(min)	RRT
Verunreinigungen		
Finerenone (Ia)	6,2	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	6,8	1,10
Verunreinigung H	7,6	1,23
Verunreinigung K	10,4	1,68
Verunreinigung N	11,1	1,79

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; 1,7 µL (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,	10,0
	15,0	35,	65,0
	16,0	20,	80,0
	20,0	20,	80,0

Enantiomerenreinheit:

RT(min) RRT

Methode A

Finerone (Ia)	Ca. 11	1,00
(Ib)	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 (Ia)	5.7	1.00
Enantiomer (Ib)	6.8	1.19

Gerät/Detektor: Hochleistungsflüssigkeitschromatograph mit thermostatisiertem Säulenofen, UVDetektor 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.

15 Die in den nachfolgenden Beispielen angegebenen HPLC-Analysendaten bzgl. Reinheit und Gehalt für das Endprodukt Finerenone, rein (Ia) 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 Tabelle gezeigt sind, sind in der Regel < 0,05 %. Die Struktur derartiger Verunreinigungen wurde durch Isolierung aus angereicherten Mutterlaugen bestimmt.

Folgende Geräte wurden bei den Beispielen benutzt:

Sauerstoffmessgerät

20 Eingesetzt wurde ein Sauerstoffmessgerät der Firma „pyro science sensor technology“. Es war das Modell „Firesting O2“, das mit einer fiberoptischen Faser und optionalem Logging Sauerstoffgehalte misst und speichert.

Reaktionsapparaturen

25 Für Screening-Versuche (bis 1000 ml Reaktionsvolumen) wurde zunächst eine kleine, selbstgebaute Anlage mit Reaktoren und Zubehör von der Fa. Peschl Ultraviolet eingesetzt. Ebenso erfolgten erste Ansätze in größerem Massstab (zwischen 1000 und 2500 ml Reaktionsvolumen) in einer selbstgebauten Anlage mit Teilen verschiedener Hersteller, unter anderem auch der Fa. Peschl Ultraviolet. Später erfolgten Screening- und größere Ansätze in kompakten Reaktionsanlagen der Firma Peschl Ultraviolet.

Zur Durchführung der einzelnen Ansätze wurden wahlweise Batch- beziehungsweise Sideloop-Reaktoren sowie Fallfilmreaktoren eingesetzt.

UV-Lampen

- 5 Für die einzelnen Ansätze wurden Quecksilber-Niederdruck- und LED-Lampen der Fa. Peschl Ultraviolet eingesetzt. Dies waren im einzelnen TQ 150 (150 W Leistung), TQ 1000 (1000 W) und TQ 2000 (2000 W) sowie LED-Lampen (40 W Leistung) mit den Wellenlängen 365 nm und 405 nm. Die Quecksilber-Niederdrucklampen (TQ XXX HG) gaben Licht im Spektralbereich 260 bis 600 nm ab.

„Filter“ beziehungsweise Glashalterungen für die Lampen

- 10 Die jeweiligen UV-Lampen wurden in Glashalterungen befestigt, die aus klarem Quarz- beziehungsweise Duranglas bestanden. Das Duranglas filtert unterhalb 310 nm.

Synthetische Luft

Es wurde synthetische Luft mit 20% Sauerstoff / 80% Stickstoff und auch 30% Sauerstoff / 70% Stickstoff verwendet

- 15 Bei noch kleineren Sauerstoff-Gehalten, wurde die synthetische Luft mit Stickstoff verdünnt

- Das Fehlenantiomer (Ib), das in den photochemischen Recycling-Prozess eingesetzt wird, kann zum Einen durch eine Racematspaltung via SMB-Trennung an chiraler stationärer Phase (unter Verwendung eines Laufmittel-Gemisches Acetonitril/ Methanol, wie z.B. 70:30 und z.B. Phase Chiralpak AS-V, 20 µm) erhalten werden, siehe WO 2016/016287 A1, zum Anderen durch eine Racematspaltung mit (+)-O,O-Dibenzoyl-D-Weinsäure hergestellt werden.
- 20

- Da sich die Antipoden (Ia) und (Ib) in ihren photochemischen Eigenschaften nicht unterscheiden, wurden teilweise mit beiden Verbindungen gearbeitet, da die Ergebnisse übertragbar sind. Daher wurde das photochemische Recycling mit beiden Antipoden entwickelt, mit dem Ziel aber das entsprechende Fehlenantiomer (Ib) großtechnisch zu racemisieren.
- 25

Beispiel 1

Laboransatz unter Verwendung von wasserfreier (+)-O,O-Dibenzoyl-D-Weinsäure (III)

Beispiel 1aTartrat-Salz (IVa) Herstellung von (4S)- 4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carbox-amid (Ia)

- 250 g (660.616 mmol) Racemat (I) (rac (4S,4R)-4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carbox-amid) wurden in 3500 ml eines Gemisches bestehend aus Ethanol, Toluol vergällt/Wasser = 75:25 (v/v) bei Raum-temperatur (ca. 23°C) vorgelegt. Es wurden 130.2 g (363.339 mmol) (+)-O,O-Dibenzoyl-D-Weinsäure (III) über einen Feststofftrichter zugegeben und dann mit 250 ml eines Gemisches bestehend aus Ethanol, Toluol vergällt/Wasser = 75:25 (v/v) nachgespült. Die so erhaltene Suspension wurde innerhalb 0.75 Stunden auf 75°C Innentemperatur erwärmt und anschließend 3.0 Stunden bei dieser Temperatur nachgerührt. Anschließend wurde innerhalb von 5.0 Stunden über eine Abkühlrampe ab 23°C abgekühlt und über Nacht (ca. 16 Stunden) bei dieser Temperatur nachgerührt. Die Suspension wurde über eine Fritte abfiltriert und einmal mit 250 ml eines Gemisches bestehend aus Ethanol, Toluol vergällt/Wasser = 75:25 (v/v) nachgewaschen. Feuchtausbeute: 334.7 g. Das Feuchtprodukt wurde anschließend über Nacht (ca. 16 Stunden) bei 50°C unter Vakuum (< 100 mbar) getrocknet. Ausbeute: 250.2 g (100.08 % der Theorie) eines farblosen kristallinen Pulvers

Analytische Ergebnisse:

Finerenone (Ia)	47,2 % Gewichtsprozent (HPLC)
Enantiomerenüberschuss	97,68 % e.e.
Größte unbekannte Nebenkomponente bei Rt 5,606 Min.	0,47 %
Restlösungsmittel:	
EtOH	2,24 %
Toluol	0,0 %

MS (EIpos): m/z = 379 [M+H]⁺

- ¹H-NMR (400 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), 5.39 (s, 1H), 5.89 (s, 2H), 6.60-6.84 (m (breites Signal), 2H), 7.14 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.61 (t, 4H), 7.69 (s, 1H), 7.75 (t, 2H), 8.04 (d, 4H), 12,50-15,40 (sehr breites Signal, 2H) und Signal

vom Lösungsmittel DMSO und erhöhtes Wasser-Signal: $\delta = 2,5-2,6$, sowie kleine Peaks bei $\delta = 3,40 - 3,50$ (q) und $\delta = 1,05- 1,10$ (t), überlagertes Signale aus Restlösungsmittel Ethanol.

Beispiel 1b

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

248 g der in Beispiel 1a hergestellten Verbindung (IVa) wurde bei Raumtemperatur in 2480 ml eines Gemisches bestehend aus Ethanol, Toluol vergällt/Wasser = 20:80 (v/v) suspendiert (es wurde ein pH-Wert von pH = 4 gemessen). Anschließend wurden 819.6 g einer wässrigen Natriumphosphat-Lösung (100 g Natriumphosphat gelöst in 1000 ml Wasser) innerhalb von 60 Minuten zu getropft und der pH-Wert auf pH = 7.2 eingestellt. Es wurde 50 Minuten bei 23°C nachgerührt (pH = 7.1). Anschließend wurden 98.3 g einer wässrigen Natriumphosphat-Lösung (100g Natriumphosphat gelöst in 1000 ml Wasser) innerhalb von 10 Minuten zugetropft und der pH-Wert auf pH = 7,5 eingestellt. Es wurde innerhalb einer Stunde auf 50°C Innentemperatur erwärmt und 3.0 Stunden bei dieser Temperatur nach gerührt. Es wurde innerhalb einer Stunde auf 22°C abgekühlt und eine Stunde bei dieser Temperatur nachgerührt. Das Kristallisat wird über eine Fritte abfiltriert und einmal mit 200 ml und einmal mit 100 ml eines Gemisches bestehend aus Ethanol, Toluol vergällt/Wasser = 20:80 (v/v) und zweimal mit 200 g Wasser nachgewaschen. Feuchtausbeute: 263.4 g. Das Feuchtprodukt wurde anschließend übers Wochenende (> 48 Stunden) bei 50°C unter Vakuum (< 100 mbar) getrocknet. Ausbeute: 116.9 g (93.52 % der Theorie) eines farblosen kristallinen Pulvers.

20 Analytische Ergebnisse:

Finerenone (Ia)	Reinheit: 99,86% Fläche (HPLC); Gehalt: 100,0 Gew. %
Enantiomerenüberschuss	97,02 % e.e.
Größte Nebenkomponeute Verunreinigung E	0,07 %
Restlösungsmittel:	
EtOH	0,19 %
Toluol	0,13 %
Wasser (Karl-Fischer)	0,042 %

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 Signal vom Lösungsmittel DMSO und signifikant erhöhtes Wasser-Signal: $\delta = 2,5-2,6$, sowie ein sehr kleiner Peak bei $\delta = 3,38$ (nicht zuzuordnen).

Beispiel 1c

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

116.0 g des in Beispiel 1b hergestellten Rohproduktes (Ia) wurden in 2330 ml Ethanol, Toluol vergällt suspendiert 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 ($T=75^\circ\text{C}$) abfiltriert, der Druckfilter anschließend mit 30 ml Ethanol, Toluol vergällt nachgespült. Es wurde anschließend das Lösungsmittel soweit abdestilliert (ca. 1920 ml wurden abdestilliert) bis ein Endvolumen von ca. 4-fach (bzgl. auf eingesetzte Substanz: $116 \text{ g} \times 4 \sim 464 \text{ ml}$) erreicht wurde. Anschließend wurde auf 23°C Innentemperatur abgekühlt (Dauer ca. 1.5 bis 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: 124 g. Das Feuchtprodukt wurde bei 50°C übers Wochenende ($> 48 \text{ h}$) unter Vakuum ($< 100 \text{ mbar}$) getrocknet. Ausbeute: 112.6 g (97.07 % der Theorie) eines farblosen kristallinen Pulvers (feine Nadelkristalle).

Analytische Ergebnisse:

Finerenone (Ia)	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 %

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 zuordbar)

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

Beispiel 1d

10 Isolierung vom Fehlenantiomer (Ib) aus der Mutterlauge von (4R)- 4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carbox-amid

Die vereinigte Mutterlauge und Waschlösung aus Beispiel 1a (ca. 3750 ml gelbliche Lösung, pH = 4,5) wurde bei Raumtemperatur durch Zugabe von 101.1 g einer wässrigen Natriumphosphat-Lösung (100 g in 1 L Wasser gelöst) auf pH = 7.5 eingestellt. Anschließend wurde unter reduziertem Druck (85 bis 65 mbar, 38° bis 20°C
 15 Innentemperatur) der Brantwein weitgehend abdestilliert und auf ein Endvolumen von ca. 0.85 L reduziert. Es wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und die ausgefallene Suspension, übers Wochenende gerührt (> 48 Stunden), anschließend weitere 2 Stunden bei 22°C gerührt. Die Suspension wurde abfiltriert und 2-mal mit je 200 ml Wasser gewaschen. Feuchtausbeute: 139.1 g. Das Feuchtprodukt wurde bei 50°C über Nacht (ca. 16 h) unter Vakuum (< 100 mbar) getrocknet. Ausbeute: 103.1 g (82.48 % d. Th. bezogen auf in Beispiel 1a
 20 eingesetztes Racemat (I).

Finerenone-Enantiomer (Ib)	Reinheit: 99,75 % Fläche (HPLC); Gehalt: 99,2 Gew. %
Enantiomerenüberschuss	99,34 % e.e.
Größte Nebenkomponeute Verunreinigung E	0,12 %

(+)-O,O-Dibenzoyl-D-Weinsäure	0,14 % (0,05 Gew. %)
Wasser	0,102 %

Beispiel 2Start-Versuche zur Photochemie:

Einfluss Lösungsmittel (Screening-Versuche zur Auswahl des optimalen Lösungsmittels)

- 5 S-Finerenone (4S)- 4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carbox-amid (> 99% e.e.) wurde in einem Lösungsmittel beziehungsweise Lösungsmittelgemisch (siehe Tabellen) mit einer LED 365 nm 10 min. bestrahlt. Es wurden 2 Äquivalente DBU verwendet. Die Konzentration betrug ca. 1.5 %. Die nachfolgenden Tabellen zeigen die Ergebnisse:

Anfangs wurden überraschenderweise grosse Mengen an Pyridin-Verbindung (II) gefunden:

10

Lösungsmittel	(II) %	(I) %
Aceton	59,7	39,60
DMF	68,8	27,5
NMP	74,1	19,3
DCM	84,4	15,6
Cyclohexanon	76	16
MEK	64,9	34,1

Lösungsmittel	(II) %	(I) %
Aceton	59,7	39,60
DMF	68,8	27,5
DMF/Aceton 80:20	74,3	19,9
DMF/Aceton 50:50	69,4	28,1
MEK	64,9	34,1
MEK/Aceton 80:20	73,2	25,5
MEK/Aceton 50:50	71,6	26,9
DCM	84,4	15,6
DCM/Aceton 50:50	78,5	19,9

Beispiel 3Start-Versuche zur Photochemie:

Einfluss Base (Screening-Versuche zur Auswahl der optimalen Base)

S-Finerenone (4S)-4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carbox-amid (> 99% e.e.) wurde in Aceton mit einer LED 365 nm 10 min. bestrahlt. Es wurden 2 Äquivalente Base verwendet. Die Konzentration betrug ca. 1,5 %. Die nachfolgenden Tabellen zeigen die Ergebnisse:

Base	(II) %	(I) %
DBN	50,5	49,5
TBD	74,4	25,7
DBU	59,7	39,6

5

Beispiel 4

Lösungsmittel: Acetonitril

10 Beispiel 4a

Bestrahlung von Finerenone (Ia) (4S)- 4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carbox-amid zur Herstellung von rac (4S, 4R)- 4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carbox-amid (I)

15 Geräte: Foto-Schlaufenreaktor FT03, UV-Lampe Q1023, Watson-Marlow 620s Schlauchpumpe (mit GORE STA-PURE Pump Tubing eingebaut) mit 70 rpm, 2 Thermostate bei 50°C für Reaktor und Vorlage, N₂ durch Vorlage und Lampe.

20 21.16 g S-Finerenone (4S)- 4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carbox-amid > 99% e.e.) wurden in 2.5 L Acetonitril (1949,99 g) gelöst und DBU 51.30 g (6 Äquivalente) wurde hinzugegeben. Die Reaktion wurde durch Anschalten der Lampe gestartet, anfangs für 30min mit synthetischer Luft (30% Sauerstoff) begast und anschließend unter einem konstanten Stickstoffstrom belassen. Nach 5h wurde für eine weitere Stunde synthetische Luft (30% O₂) eingeleitet und anschließend wieder ein konstanter Stickstoffstrom eingestellt. Gesamtbestrahlungsdauer: 16h. Es wurde eine

Probemessung der Reaktions-Lösung nach beendeter Reaktion gemessen: 12% e.e., Reinheit: 87%, Gehalt: 81%.

Anschließend wurde die Reaktionslösung aufgearbeitet:

Die Reaktionslösung wurde auf 150mL eingeeengt. Dann wurden unter Rühren über 3h 500mL Wasser zugetropft. Ab 200mL wurde beim Eintropfen ein milchiger Niederschlag beobachtet. Nach 300mL kam es zur Trübung der Lösung. Das Gemisch wurde für 24h bei Raumtemperatur (ca. 20°C) gerührt. Die Suspension wurde filtriert und das Produkt mit 100mL Wasser gewaschen. Das Produkt wurde über 72h bei 45°C und 60 mbar getrocknet.

Ausbeute: 16.02 g (76 % der Theorie) eines farblosen kristallinen Pulvers (I rac (4S,4R)- 4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carbox-amid)

Analytik:

Gehalt der Festsubstanz: 97.3%

Enantiomeren-Überschuss: 0.9%

Reinheit: 98.30 Fl.% (HPLC)

Beispiel 4b

Bestrahlung vom Fehlenantiomer (Ib) (4R)- 4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carbox-amid zur Herstellung von rac (4S, 4R)- 4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carbox-amid (I)

In analoger Weise, wie in Beispiel 4a beschrieben, wurde das Fehlenantiomer bestrahlt und nach beendeter Reaktion bewertet.

Geräte: Foto-Schlaufenreaktor, UV-Lampe TQ 150 (Stufe 1), Duran-Glasrohr, Umwälzpumpe, Thermostat (50 °C), Schichtdicke 5mm.

2.13 g Fehlenantiomer (Ib) (4R)- 4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carbox-amid wurden in 250 mL Acetonitril (196.69 g) gelöst und DBU 4.95 g (6 Äquivalente) hinzugegeben. Die Reaktion wurde durch Anschalten der Lampe gestartet und für 30 Minuten mit synthetischer Luft geflutet. Danach wurde die Reaktion unter einem konstanten Stickstoffstrom belassen. Gesamtbestrahlungsdauer: 8.5h. Es wurde eine Probemessung der Reaktions-Lösung nach beendeter Reaktion gemessen: 9% e.e., Reinheit: 91%, Gehalt: 91%

Beispiel 4c

Bestrahlung vom Fehlenantiomer (Ib) (4R)- 4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carbox-amid zur Herstellung von rac (4S, 4R)- 4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carbox-amid (I)

In analoger Weise, wie in Beispiel 4a beschrieben, wurde das Fehlenantiomer bestrahlt und nach beendeter Reaktion bewertet.

Geräte: Foto-Schlaufenreaktor, UV-Lampe TQ 150 (Stufe 1), Duran-Glasrohr, Umwälzpumpe, Thermostat (50 °C), Schichtdicke 5mm.

- 2.11g Fehlenantiomer (Ib) (4R)- 4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carbox-amid wurden in 250 mL Acetonitril (195 g) gelöst und DBU 2.55 g (3 Äquivalente) hinzugegeben. Die Reaktion wurde durch Anschalten der Lampe gestartet und für 30 Minuten mit synthetischer Luft geflutet. Danach wurde die Reaktion unter einem konstanten Stickstoffstrom belassen. Gesamtbestrahlungsdauer: 13h.
- Es wurde eine Probemessung der Reaktions-Lösung nach beendeter Reaktion gemessen: 10.7% e.e. , Reinheit: 95.93%, Gehalt: 97%.

Beispiel 4d

Bestrahlung vom Fehlenantiomer (Ib) (4R)- 4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carbox-amid zur Herstellung von rac (4S, 4R)- 4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carbox-amid (I)

In analoger Weise, wie in Beispiel 4a beschrieben, wurde das Fehlenantiomer bestrahlt und nach beendeter Reaktion bewertet.

Geräte: Foto-Schlaufenreaktor, UV-Lampe TQ 150 (Stufe 1), Duran-Glasrohr, Umwälzpumpe, Thermostat (50 °C), Schichtdicke 5mm.

- 2.15g Fehlenantiomer (Ib) (4R)- 4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carbox-amid wurden in 250 mL Acetonitril (195 g) gelöst und DBU 5.13 g (6 Äquivalente) hinzugegeben. Die Reaktion wurde durch Anschalten der Lampe gestartet und für 30 Minuten mit synthetischer Luft geflutet. Danach wurde die Reaktion unter einem konstanten Stickstoffstrom belassen. Gesamtbestrahlungsdauer: 7 h 45 min..

Es wurde eine Probemessung der Reaktions-Lösung nach beendeter Reaktion gemessen: 15 % e.e. , Reinheit: 95.4%, Gehalt: 97%.

Beispiel 4e

- 5 Bestrahlung vom Fehlenantiomer (Ib) (4R)- 4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carbox-amid zur Herstellung von rac (4S, 4R)- 4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carbox-amid (I)

In analoger Weise, wie in Beispiel 4a beschrieben, wurde das Fehlenantiomer bestrahlt und nach beendeter Reaktion bewertet.

- 10 Geräte: Foto-Schlaufenreaktor, UV-Lampe TQ 150 (Stufe 1), Duran-Glasrohr, Umwälzpumpe, Thermostat (50 °C), Schichtdicke 5mm.

- 2.12 g Fehlenantiomer (Ib) (4R)-4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carbox-amid wurden in 250 mL Acetonitril (195 g) gelöst und DBU 5.12 g (6 Äquivalente) hinzugegeben. Die Reaktion wurde durch Anschalten der Lampe gestartet und für 15 Minuten mit synthetischer Luft geflutet. Danach wurde die Reaktion unter einem konstanten Stickstoffstrom belassen. Gesamtbestrahlungsdauer: 8 h 7 min..

Es wurde eine Probemessung der Reaktions-Lösung nach beendeter Reaktion gemessen: 12,6 % e.e. , Reinheit: 95.4%, Gehalt: 97.4%.

20 Beispiel 4f

Bestrahlung vom Fehlenantiomer (Ib) (4R)- 4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carbox-amid zur Herstellung von rac (4S, 4R)- 4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carbox-amid (I)

- 25 In analoger Weise, wie in Beispiel 4a beschrieben, wurde das Fehlenantiomer bestrahlt und nach beendeter Reaktion bewertet.

Geräte: Foto-Schlaufenreaktor FT03, Spaltbreite 1.0 mm, UV-Lampe Q1023, Ismatec MCP-Z Zahnradpumpe, 2.4 L/m Flussrate, 2 Thermostate bei 50°C für Reaktor und Vorlage, Stickstoff durch Vorlage und Lampe. Stickstoff-Strom Vorlage: ca. 360 mL/min, Zuregelung von synthetischer Luft zur Einstellung eines definierten Sauerstoffgehalts von 0.5%

10.62 g Fehlenantiomer (Ib) (4R)- 4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carbox-amid wurden in 2.5 L Acetonitril (1946.32 g) gelöst und DBU 25.23 g (6 Äquivalente) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde konstant mit einem Strom aus Stickstoff und Sauerstoff begast, der Sauerstoffgehalt dabei auf 0.5% geregelt. Die Reaktion wurde durch Anschalten der Lampe gestartet. Nach 5 6 Stunden wurde die Bestrahlung gestoppt und über Nacht unter Stickstoff/Sauerstoff bei RT gelagert. Fortsetzung: Nach 8 Stunden die Bestrahlung gestoppt und über Nacht bei RT unter Stickstoff/Sauerstoff gelagert. Fortsetzung: Nach 2 Stunden Sauerstoffzuregelung ausgeschaltet. Nach 5 Stunden gestoppt und der Ansatz beendet. Gesamtbestrahlungsdauer: 19.5 h.

Es wurde eine Probemessung der Reaktions-Lösung nach beendeter Reaktion gemessen: 8.22% e.e., Reinheit: 91.47%.

Beispiel 4 g

Bestrahlung vom Fehlenantiomer (Ib) (4R)- 4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carbox-amid zur Herstellung von rac (4S, 4R)- 4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carbox-amid (I)

In analoger Weise, wie in Beispiel 4a beschrieben, wurde das Fehlenantiomer bestrahlt und nach beendeter Reaktion bewertet.

Geräte: Foto-Schlaufenreaktor FT03, Spaltbreite 1.0 mm, UV-Lampe Q1023, Watson-Marlow Schlauchpumpe, 4 L/min Flussrate, 2 Thermostate bei 45°C für Reaktor und Vorlage, Stickstoff durch Vorlage und Lampe. Stickstoff-Strom Vorlage: ca. 500 mL/min, Zuregelung von synthetischer Luft zur Einstellung eines definierten Sauerstoffgehalts von 18.0%.

7.52 g Fehlenantiomer (Ib) (4R)- 4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carbox-amid wurden in 2.5 L Acetonitril (1952.7 g) gelöst und DBU 18.1 g (6 Äquivalente) wurde hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde zunächst für 30 Minuten konstant mit einem Strom aus synthetischer Luft begast, der Sauerstoffgehalt dabei auf 18.6% geregelt.

Nach 30 Minuten wurde auf reinen Stickstoff umgestellt, der Sauerstoffgehalt sank innerhalb etwa 75 Minuten auf 0%. Die Reaktion wurde durch Anschalten der Lampe gestartet. Nach 8.5 Stunden wurde die Bestrahlung gestoppt. Gesamtbestrahlungsdauer: 8.5 h.

Es wurde eine Probemessung der Reaktions-Lösung nach beendeter Reaktion gemessen: 8.41%, e.e., Reinheit: 89.66%.

Beispiel 4 h

Bestrahlung vom Fehlenantiomer (Ib) (4R)- 4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carbox-amid zur Herstellung von rac (4S, 4R)- 4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carbox-amid (I)

- 5 In analoger Weise, wie in Beispiel 4a beschrieben, wurde das Fehlenantiomer bestrahlt und nach beendeter Reaktion bewertet.

Geräte: Foto-Schlaufenreaktor FT03, Spaltbreite 1,0 mm, UV-Lampe Q1023, Watson-Marlow Schlauchpumpe, 4 L/min Flussrate, 2 Thermostate bei 45°C für Reaktor und Vorlage, Stickstoff durch Vorlage und Lampe. Stickstoff-Strom Vorlage: ca. 500 mL/min, Zuregelung von synth. Luft zur Einstellung eines definierten Sauerstoffgehalts von 17.0%. Start bis 30 Minuten: Sauerstoffgehalt 16.7%. 30 Minuten bis 8 Stunden: Sauerstoffgehalt 0%.

7.50 g Fehlenantiomer (Ib) (4R)- 4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carbox-amid wurden in 2.5 L Acetonitril (1951 g) gelöst und DBU 17.4 g (6 Äquivalente) wurden hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde zunächst für 30 Minuten konstant mit einem Strom aus synthetischer Luft begast, der Sauerstoffgehalt dabei auf 16.7% geregelt. Nach 30 Minuten wurde auf reinen Stickstoff umgestellt, der Sauerstoffgehalt sank innerhalb etwa 40 Minuten auf 0%. Die Reaktion wurde durch Anschalten der Lampe gestartet. Nach 8 Stunden wurde die Bestrahlung gestoppt. Gesamtbestrahlungsdauer: 8 h.

Es wurde eine Probemessung der Reaktions-Lösung nach beendeter Reaktion gemessen: 4.08% e.e. Reinheit: 87.55%.

Beispiel 4i

Bestrahlung vom Fehlenantiomer (Ib) (4R)- 4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carbox-amid zur Herstellung von rac (4S, 4R)- 4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carbox-amid (I)

In analoger Weise, wie in Beispiel 4a beschrieben, wurde das Fehlenantiomer bestrahlt und nach beendeter Reaktion bewertet.

Geräte: Foto-Fallfilmreaktor FORA01, UV-Lampe TLED 100/365nm, Thermostat bei 45°C für Reaktor und Vorlage, Stickstoff und Sauerstoff durch Vorlage und Reaktor. Stickstoff-Strom Vorlage: ca. 300 mL/min, Zuregelung von synthetischer Luft zur Einstellung eines definierten Sauerstoffgehalts von 18.0% beziehungsweise 0%.

3.41 g Fehlenantiomer (Ib) (4R)- 4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carbox-amid wurden in 450 ml ACN (350 g) gelöst und DBU 8.2 g (6 Äquivalente) wurden hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde zunächst für 30 Minuten konstant mit einem Strom aus synthetischer Luft begast, der Sauerstoffgehalt dabei auf 18.4% geregelt. Nach 30 Minuten wurde auf reinen Stickstoff umgestellt, der Sauerstoffgehalt sank innerhalb etwa 30 Minuten auf 0.4%. Nach 60 Minuten betrug der Sauerstoffgehalt 0.0%. Die Bestrahlung wurde nach 8 h gestoppt, das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei 20°C unter Stickstoff im Vorlagegefäß gelagert. Gesamtbestrahlungsdauer: 8 h.

Es wurde eine Probemessung der Reaktions-Lösung nach beendeter Reaktion gemessen: 9.45 % e.e., Reinheit: 83.02%.

10 Beispiel 5

Lösungsmittel: DMF Dimethylformamid

Beispiel 5a

Bestrahlung vom Fehlenantiomer (Ib) (4R)- 4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carbox-amid zur Herstellung von rac (4S, 4R)- 4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carbox-amid (I)

In analoger Weise, wie in Beispiel 4a beschrieben, wurde das Fehlenantiomer (Ib) bestrahlt und nach beendeter Reaktion bewertet.

Geräte: EVO-Fotoreaktor FoRA02 mit Fallfilmreaktor und Lampe TLED365 für 8 Stunden und Lampe TQ2000 für 2 Stunden, jeweils Quarz-Hüllrohr

20 35.0 g (4R)-4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carbox-amid (Ib) (4S)- 4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carbox-amid wurden in 2500 ml DMF (2350 g) gelöst und 84.5g (6 Äquivalente) DBU wurden hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde in Reaktor überführt und das Thermostat auf 45 °C eingestellt. Es wurde synthetische Luft eingespeist, der Sauerstoffgehalt im Reaktor betrug danach 18.2%. Die Umwälzpumpe wurde eingeschaltet und die Fluss-Regelung auf ca. 90 g/min geregelt. Die Temperatur der Vorlage wurde auf 45°C und die Temperatur des Reaktors auf 44°C eingestellt. Es wurde eine Probennahme gestartet um den Sauerstoffgehalt zu bestimmen

Bei t= 0 min erfolgte die Zündung der Lampe mit 100% Leistung, der Sauerstoffgehalt betrug 18 %.

Bei t= 30 min wird auf Stickstoffeinspeisung umgestellt.

30 Bei t= 120 min wird eine Sauerstoff-Probe gemessen, Resultat: Sauerstoff = 0.0 %

Bei t= 240 min wird eine Sauerstoff-Probe gemessen, Resultat: Sauerstoff = 0.0 %

Bei t= 420 min wird eine Sauerstoff-Probe gemessen, Resultat: Sauerstoff = 0.0 %

Danach wurde die Lampe und der Thermostat, sowie die Pumpe ausgeschaltet. Die Stickstoffeinspeisung lief dabei über Nacht. Danach erfolgte ein Umbau auf die Lampe TQ2000 zur weiteren Bestrahlung durchgeführt.

- 5 Nach Restart wurde erneut eine Sauerstoff-Probe gemessen, Resultat Sauerstoff= 0.0%

Danach wurden die Lampe und die Pumpe ausgeschaltet und der Versuch beendet.

Es wurde eine Probemessung der Reaktions-Lösung nach beendeter Reaktion gemessen: 3,45 % e.e., Reinheit: 94,54%

Beispiel 5b

- 10 Bestrahlung vom Fehlenantiomer (Ib) (4R)- 4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carbox-amid zur Herstellung von rac (4S, 4R)- 4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carbox-amid (II)

In analoger Weise, wie in Beispiel 4a beschrieben, wurde das Fehlenantiomer bestrahlt und nach beendeter Reaktion bewertet.

- 15 Es wurde die Kinetik der Reaktion untersucht.

Geräte: Großer Foto-Schlaufenreaktor, UV-Lampe Q1023, 100% Leistung (U=150V, I=6,8), Quarz-Hüllrohr, Duran-Tauchfinger, 2 Thermostate @ 50°C, Watson-Marlow 620s Schlauchpumpe (mit GORE STA-PURE Pump Tubing eingebaut) mit 70 rpm, Reaktorinnenwand vor Ansatz überprüft und gereinigt. Stickstoff durch Lampe und Vorlage geleitet.

- 20 40.54 g (4R)-4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carbox-amid wurden (Ib) in 2.0L (1881.52 g) DMF gegeben und anschließend wurden 95.84 mL (6 Äquivalente, 95,91 g) DBU dazugegeben und anschließend wurde 10 min im Ultraschallbad entgast. Dann wurde dieses Reaktionsgemisch in ein Vorratsgefäß (unter Stickstoff) überführt und mit 0.7 L DMF (696.95 g) nachgespült. Danach wurde 15 min unter Stickstoff bei 120 L/h Durchflussrate äquilibriert. Der Start der Reaktion erfolgte durch Einschalten der UV-Lampe. Über das Wochenende wurde die Reaktionslösung abgelassen und mit 400 mL DMF (372.19 g) nachgespült. Die Reaktion wurde danach fortgesetzt. Gesamtbestrahlungsdauer: 34h. Die nachfolgende Tabelle zeigt das Ergebnis der Racemisierung über 34 h:
- 25

Probennahme	% e.e.	Probennahme	% e.e.
Startprobe 0h	100,0	14,5h	30,8
1h	98,7	16h	27,7
2h	95,8	18h	24,8
3h	91,6	20h	22,1
4h	86,3	22h	19,8
5h	82,3	24h	18,5
6h	76,9	26h	17,2
7h	67,2	29h	15,2
9h	49,2	32h	13,4
11h	38,9	Ende 34 h	12,3
12,5h	35,1		

Beispiel 6

Lösungsmittelgemisch: Acetonitril/Aceton = 19:1

- 5 Bestrahlung vom Fehlenantiomer (4R)- 4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carbox-amid (Ib) zur Herstellung von rac (4S, 4R)- 4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carbox-amid (I)

In analoger Weise, wie in Beispiel 4a beschrieben, wurde das Fehlenantiomer bestrahlt und nach beendeter Reaktion bewertet.

Geräte: Foto-Schlaufenreaktor, UV-Lampe TQ 150 (Stufe 1), Duran, Umwälzpumpe, Thermostat (50 °C), Schichtdicke 5mm.

- 5 2.12 g (4R)- 4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carbox-amid (**Ib**) in 237.5 mL (190.08 g) Acetonitril und 12.5 mL (9.48 g) Aceton gelöst und 4.89 g (6 Äquivalente) DBU hinzugegeben. Die Reaktion wurde durch Anschalten der Lampe gestartet und anfangs unter konstantem Stickstoffstrom belassen. Nach 6h40min Stunden Reaktionszeit wurde das Auffanggefäß für 10 min belüftet. Nach 7h15min bis 8h und von 9h30min bis 13h10min
- 10 Reaktionszeit wurde der Stickstoffstrom abgestellt. Zwischen und nach diesen Phasen wurde die Reaktion unter konstantem Stickstoffstrom durchgeführt. Die Gesamtbestrahlungsdauer betrug 16h 10min.

Es wurde eine Probemessung der Reaktions-Lösung nach beendeter Reaktion gemessen: 9% ee, Reinheit: 90%, Gehalt: 90%

15 **Beispiel 7**

Lösungsmittel: Aceton

Bestrahlung vom Fehlenantiomer (**Ib**) (4R)- 4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carbox-amid zur Herstellung von rac (4S, 4R)- 4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carbox-amid (**I**)

- 20 In analoger Weise, wie in Beispiel 4a beschrieben, wurde das Fehlenantiomer bestrahlt und nach beendeter Reaktion bewertet.

Geräte:

- Großer Foto-Schlaufenreaktor, UV-Lampe Q1023, 100% Leistung (U=150V, I=6,8), Quarz-Hüllrohr, Duran-Tauchfinger, 2 Thermostate @ 50°C, Watson-Marlow 620s Schlauchpumpe (mit
- 25 GORE STA-PURE Pump Tubing eingebaut) mit 70 rpm, Reaktorinnenwand vor Ansatz überprüft und gereinigt. Stickstoff durch Reaktor und Vorlage geleitet.

- 20,50g Fehlenantiomer (4R)- 4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carbox-amid (**Ib**) wurden in 2.0 L (1564.06 g) Aceton gegeben und anschließend wurden 48.28 mL (6 Äquivalente, 47,75 g) DBU dazugegeben. Es wurde 10 min im Ultraschallbad
- 30 entgast. Anschließend wurde dieses Reaktionsgemisch in ein Vorratsgefäß (unter Stickstoff) überführt und mit 0.6 L Aceton (591.01 g) nachgespült. Dann wurde 15 min unter Stickstoff

äquilibriert, bei 120 L/h Durchflussrate. Der Start der Reaktion erfolgte durch Einschalten der UV-Lampe. Die Gesamtbestrahlungsdauer betrug 12 h.

Die nachfolgende Tabelle zeigt das Ergebnis der Racemisierung über 12 h:

Zeit (h)	% e.e.	Zeit (h)	% e.e.
0,00	100	6,50	41,66
1,00	84,10	7,50	40,70
2,00	70,74	9,00	27,62
3,00	60,13	10,00	17,49
4,00	54,16	11,00	11,77
5,50	45,37	12,00	7,07

5

Beispiel 8

Herstellung von rac (I) (4S,4R)- 4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carbox-amid aus Pyridin-Derivat (II)

- 10 Geräte: Foto-Schlaufenreaktor, UV-Lampe TQ 150 (neue Lampe), M282-Hüllrohr, Umwälzpumpe, Thermostat (50 °C), Schichtdicke 5mm. Lampe vor Versuch überprüft. Argon über Gasregler auf Minimum. UV/VIS Reaktions-Monitoring: 1 mm Durchflussküvette zwischen Pumpenausgang und Eingang zum Reaktor eingebaut. Ocean Optics FLAME Spektrometer, Deuterium/Halogen Lichtquelle.
- 3.75 g Pyridin-Derivat (II) wurden in 250 mL Aceton gelöst und 15 Minuten im Ultraschallbad entgast.
- 15 Reaktionsgemisch ist eine klare, gelbe Lösung. Anschließend in Reaktor im Vorratsgefäß platziert, unter Argon gehalten. (Flussrate 500 mL/min.).

Anschließend wurde das Reaktionsgemisches auf 50 °C erhitzt und 30 min unter Argon äquilibriert. Dann erfolgte eine Zugabe von 9 mL (9.18 g, 6 Äquivalente) DBU unter Argon (DBU wurde unter Stickstoff gelagert). Das Reaktionsgemisch ist eine klare, gelbliche Lösung. Dann wurde die Bestrahlung gestartet. Nach 5 h 34 min wurde die Lampe ausgeschaltet nachdem im UV ein Plateau anzeigt wurde. Danach erfolgte die
5 Zugabe von 2 Äquivalenten DBU (3 mL) unter Fortführung der Reaktion. Die Gesamtbestrahlungsdauer betrug 6h

Ergebnis:

Rac-(I) rac-(4S,4R)-4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carboxamid: Reinheit: 91.4% (HPLC)

10 Pyridin-Derivat (II): 1.5 %

Beispiel 9

Reproduzierbarkeit der Bestrahlungsansätze Ansätze

In analoger Weise, wie in Beispiel 4a beschrieben wurden mehrere Ansätze unterschiedlicher Einsatzmenge und unterschiedlichen Lösungsmittels (Aceton und Acetonitril eingesetzt. Die Konzentration ist ca. 1%, es
15 wurden jeweils 6 Äquivalente DBU verwendet.

Die nach der Wasserfällung erhaltenen Produkte wurden getrocknet und anschließend aus Brantwein (oder Ethanol) umkristallisiert. Die Kristallisation wurde wie folgt durchgeführt: Exemplarisch:

30 g Racemat (I), das nach der Aufarbeitung (Einengen der Reaktionslösung, Wasserfällung, Isolierung und
20 Trocknung) erhalten wurde, wurde in 600 ml Brantwein gegeben, die Suspension anschließend zum schwachen Rückfluss ($T_{\text{innen}} = 75^{\circ}\text{C}$) erhitzt; es entstand eine gelbe Lösung ab ca. 57°C Innentemperatur. Es wurde 30 Minuten bei dieser Temperatur nachgerührt. Anschließend wurde über eine mit Kieselgur belegte (mit Brantwein 50 ml getränkt) P4- Fritte klärfiltriert und mit 50 ml nachgewaschen.

Bei reduziertem Druck wurde der Brantwein abdestilliert, das Volumen auf ca. 5-fach reduziert. Gegen Ende
25 der Destillation setzte die Kristallisation ein, man erhielt gut rührbare, schwach gelb gefärbte Suspension. Man ließ auf 23°C abkühlen. Es wurde über Nacht bei 23°C Innentemperatur nachgerührt. Anschließend wurde auf 2°C Innentemperatur abgekühlt und zwei Stunden bei dieser Temperatur nachgerührt. Das Kristallisat wurde über eine 45mm- P3- Fritte isoliert und einmal kalt mit 45 ml Brantwein nachgewaschen

Getrocknet wurde im Vakuum-Trockenschrank bei 50°C unter Stickstoff- Beiluft bei ca. 100 mbar.
30 Nachfolgende Tabelle fasst die Ergebnisse zusammen

Lösung -mittel	Ansatz - menge (g)	Reinheit nach Wasserfällun g % (HPLC)	Enantiomeren- Überschuss vor Umkristallisatio n % e.e.	Reinheit nach Umkristallisatio n Aus Branntwein % (HPLC)	Ausbeute % der Theorie nach Kristallisatio n aus Branntwein	Enantiomeren- Überschuss vor Umkristallisatio n % e.e.
ACN	60	97,45	1,26	98,54	61,3	0,0
Aceton	30	98,2	0,06	99,05	70,0	0,0
Aceton	30	98,0	0,04	98,78	67,1	0,0
Aceton	37,5	96,2	0,02	97,75	66,1	0,0
Aceton	40	96,9	0,06	99,02	61,2	0,0

Beispiel 10

Herstellung von Finerenone (Ia) aus recyceltem rac-Produkt (I) aus Beispiel 4a

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

Beispiel 10a

(+)-O,O-Dibenzoyl-Tartrat-Salz (IVa) Herstellung von (4S)- 4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carbox-amid (Ia)

14.3 g der Titelverbindung aus Beispiel 4a (I) wurden in 127.1 g Branntwein vorgelegt und 53.7 g Wasser zugegeben. Anschließend gab man 7.4 g (+)-O,O-Dibenzoyl-D-Weinsäure zu. Die etwas gelblich gefärbte Suspension wurde innerhalb einer Stunde auf 75 °C Innentemperatur erwärmt (Badtemperatur liegt bei 82-85°C) und drei Stunden bei dieser Temperatur nachgerührt. Das Ölbad wurde abgeschaltet und ca. in fünf

5 Stunden auf 22°C Innentemperatur abgekühlt und über Nacht bei dieser Temperatur nachgerührt (Stellte man den Rührer ab, so sedimentierte das Kristallinat recht zügig). Die Suspension wurde über eine P4-Fritte (50ml) isoliert und einmal mit einer Mischung aus 15.5 g Branntwein und 6.5 g Wasser nachgewaschen: Feuchtausbeute: 23.2 g. Über Nacht wurde im Vakuumtrockenschrank bei 50°C und < 100 mbar unter Stickstoff getrocknet,

10 Ausbeute : 14.0 g Tartrat-Salz (IVa) von (4S)- 4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carbox-amid (Ia)

Analytik:

Reinheit > 98% (HPLC)

Enantiomeren-Überschuss: 96.42 % e.e.

15

Beispiel 10b

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

13.00 g der Titelverbindung aus Beispiel 10a wurden in 104.0 g Wasser suspendiert und dann wurden 20.5 g

20 Ethanol, Tol. verg. (Branntwein) zugegeben, der pH-Wert betrug pH=4.0. Innerhalb von 1 Stunde wurde auf eine Innentemperatur von 50°C und eine Badtemperatur von 60-62°C erwärmt. Innerhalb von ~30 Minuten wurde mit einer Natriumphosphat-Lösung (100 g Na₃PO₄ / 1 L Wasser) auf pH = 7,3 eingestellt. Dann wurde 60 Minuten bei 50°C Innentemperatur nachgerührt und mit einer Natriumphosphat-Lösung (100 g Na₃PO₄ / 1 L Wasser) auf pH = 7.5 nachgestellt. Anschließend wurde 180 Minuten bei 50 °C Innentemperatur gerührt.

25 Das Ölbad wurde abgeschaltet und in sich erkalten lassen. Über Nacht wurde bei 23°C Innentemperatur nachgerührt. Das Kristallinat wurde über eine 50mm- P3- Fritte isoliert und einmal mit einem Gemisch aus 4.0 g Ethanol und 20.4 g Wasser und dann zweimal mit je 21 g Wasser gewaschen.

Feuchtausbeute: 7.6 g. Getrocknet wurde im Vakuum-Trockenschrank bei 50°C unter Stickstoff- Beiluft über Nacht,

30 Ausbeute: 6,3 g der Titel-Verbindung.

Analytik:

Reinheit > 99,21 % (HPLC)

Enantiomeren-Überschuss: 97,21 % e.e.

5 Beispiel 10c

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

- 5.0 g der Titelverbindung aus Beispiel 10b wurde in 100 ml (20-fach) Ethanol, Toluol vergällt (= Branntwein) gegeben. Die Suspension wurde zum schwachen Rückfluss erhitzt, die Innentemperatur lag bei 75°C und die
10 Badtemperatur bei ~ 90-92°C. Ab ca. 70°C Innentemperatur Lösung war alles gelöst. Es wurde eine Stunde bei dieser Temperatur nachgerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter leichtem Vakuum (40°C Badtemperatur) abdestilliert und bis auf ca. 5-fach aufkonzentriert (~ 25 ml). Es wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, anschließend auf eine Innentemperatur von 1-2°C abgekühlt und ca. zwei Stunden bei dieser Temperatur nachgerührt. Das Kristallinat wurde über eine 30mm- P4-Fritte isoliert,
15 zweimal mit je 5 ml kalten Ethanol, Toluol vergällt, nachgewaschen.

Feuchtausbeute: 5.2 g

Getrocknet wurde über Nacht im Vakuumtrockenschrank bei 80°C unter Stickstoff- Beiluft <100mbar

Ausbeute: 4.4 g der Titelverbindung

Analytik:

- 20 Reinheit > 99.62 % (HPLC)

Enantiomeren-Überschuss: 99.45 % e.e.