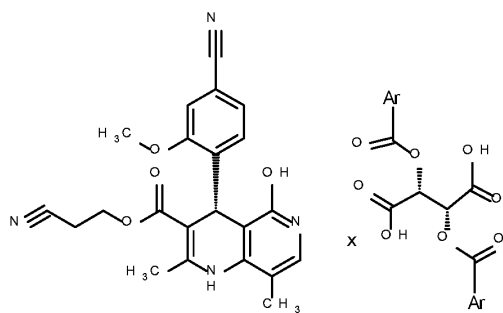
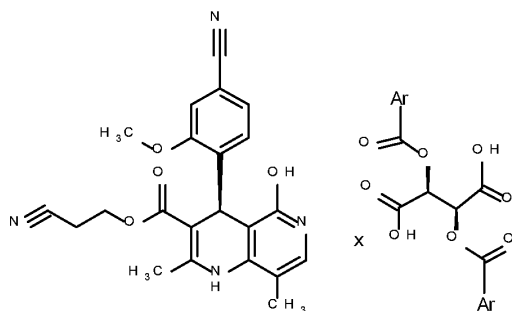


Verfahren zur Herstellung von 2-cyanoethyl (4S)-4-(4-cyano-2-methoxy-phenyl)-5-hydroxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carboxylat durch Racemat-Spaltung mittels diastereomerer Weinsäureester

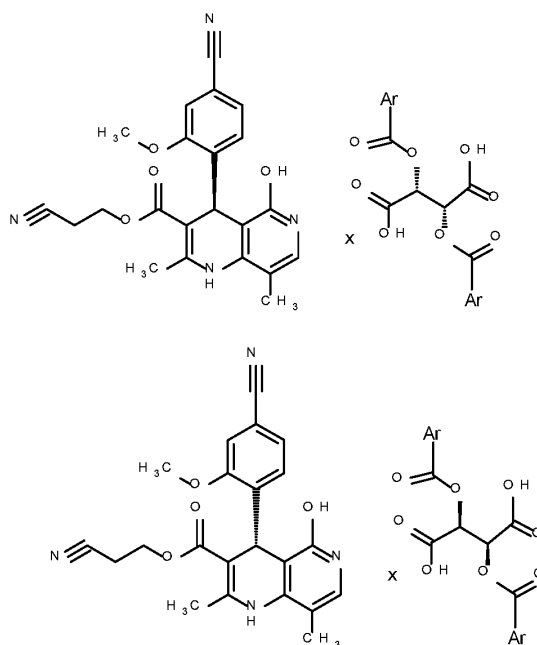
Die vorliegende Erfindung betrifft ein Diastereomerensalz der Formel (Va), (Vb), (Vc) und/oder (Vd)

5



(V a),

(V b),



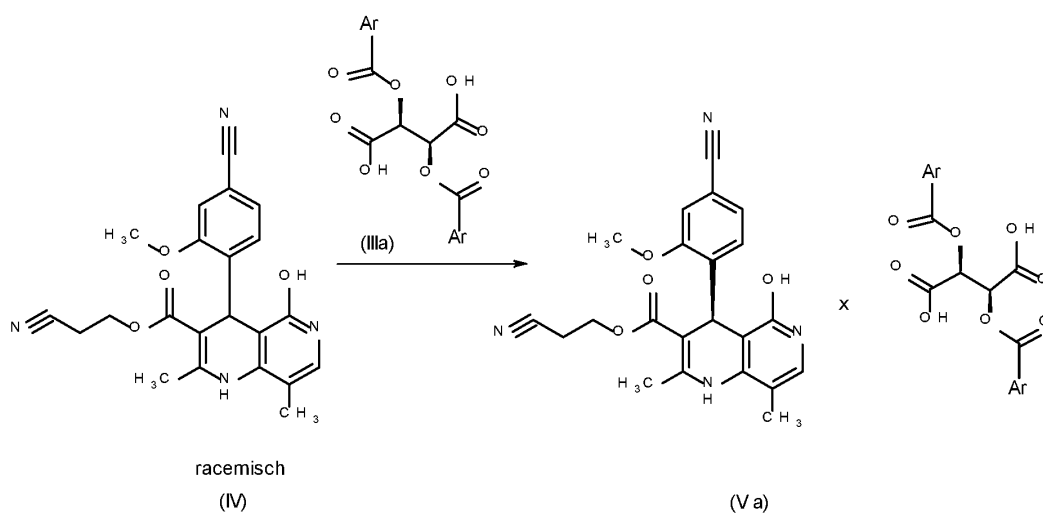
(V c),

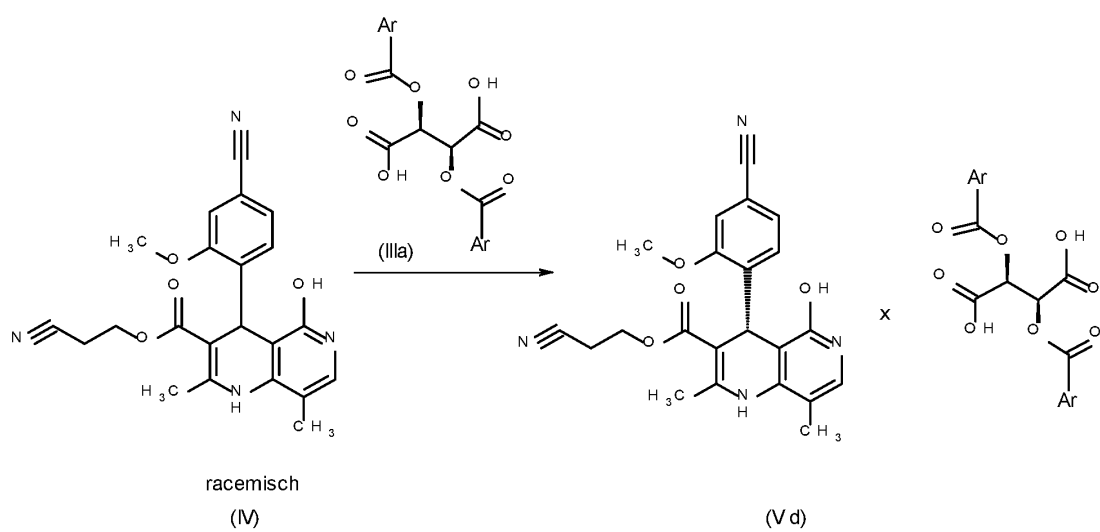
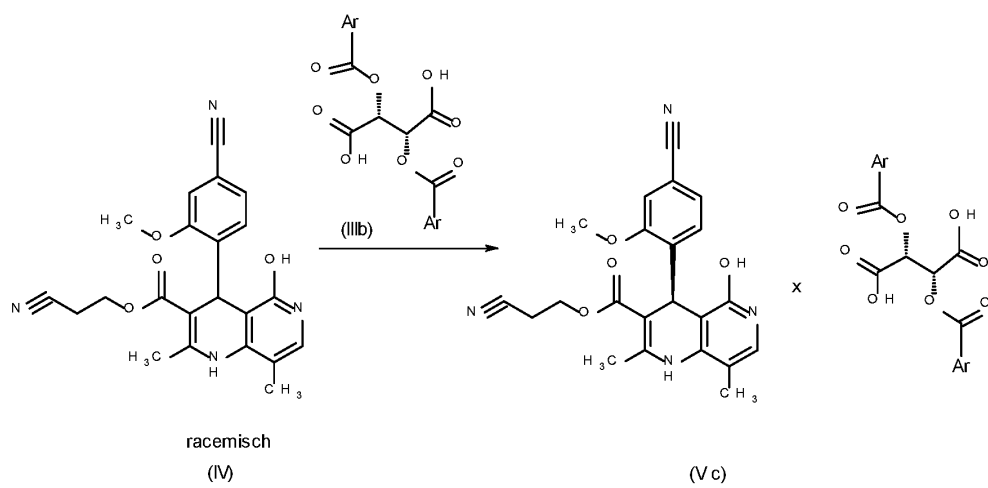
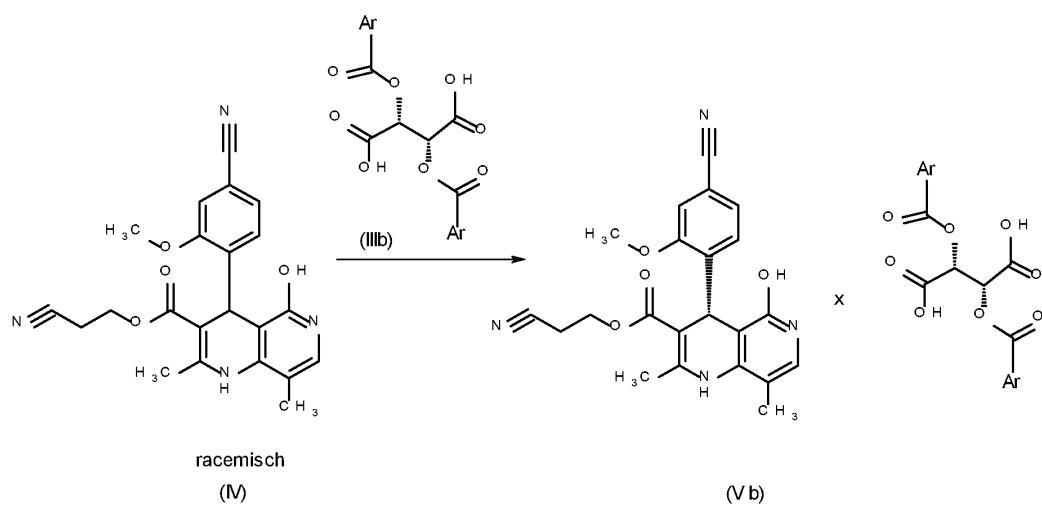
(Vd),

worin Ar für einen unsubstituierten oder substituierten Aromaten oder Heteroaromaten steht.

- 5 Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung eines oder mehrerer der Diastereomerensalze der Formel (Va), (Vb), (Vc) und/oder (Vd), umfassend den Schritt (i)

- (i) Racematspaltung der Verbindung nach Formel (IV) mittels eines Weinsäureesters nach Formel (IIIa) oder (IIIb)





Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (IVa), umfassend die Schritte (i) und (ii):

- (i) Racematspaltung der Verbindung nach Formel (IV) mittels eines Weinsäureesters nach Formel (IIIa) oder (IIIb), wobei das Diastereomerensalz nach Formel (Va) und/oder (Vc) gebildet wird;
- 5 (ii) Umsetzen des in Schritt (i) erhaltenen Diastereomerensalzes nach Formel (Va) und/oder (Vc) zu der Verbindung nach Formel (IVa).

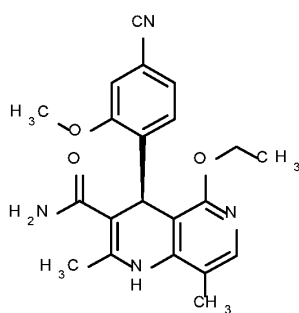
Die Erfindung betrifft zudem ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung nach Formel (Ia), umfassend die Schritte (i), (ii), (iii), (iv) und (v):

- (i) Racematspaltung der Verbindung nach Formel (IV) mittels eines Weinsäureesters nach Formel (IIIa) oder (IIIb), wobei das Diastereomerensalz nach Formel (Va) und/oder (Vc) gebildet wird;
- 10 (ii) Umsetzen des in Schritt (i) erhaltenen Diastereomerensalzes nach Formel (Va) und/oder (Vc) zu der Verbindung nach Formel (IVa);
- (iii) Umsetzen der in Schritt (ii) erhaltenen Verbindung nach Formel (IVa) mit einem Orthoester unter saurer Katalyse, wobei die Verbindung nach Formel (VIIa) erhalten wird;
- 15 (iv) Verseifen der in Schritt (iii) erhaltenen Verbindung nach Formel (VIIa), wobei die Verbindung nach Formel (VIIIa) erhalten wird,
- (v) Umsetzen der in Schritt (iv) erhaltenen Verbindung nach Formel (VIIIa) zu einer Verbindung nach Formel (Ia): Umsetzen des Produkts aus Schritt (iv) in THF als Lösungsmittel zuerst mit 1,1-Carbodiimidazol und katalytischen Mengen 4-(Dimethylamino)pyridin umsetzt, nach Zugabe von
- 20 Hexamethyldisilazan für 16-24 Stunden unter Rückfluss erhitzt und dann mit einem THF/Wasser Gemisch

Weitere Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung eines Weinsäureessigesters der Formel (IIIa) oder (IIIb) in einem Verfahren zur Herstellung der Verbindung nach Formel (Va), (Vb), (Vc), (Vd), (IVa), und/oder (Ia).

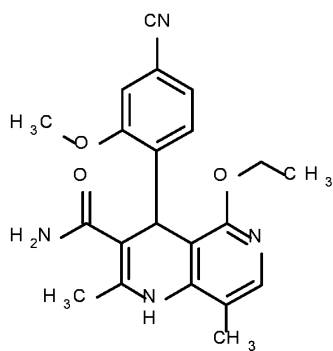
- 25 Finerenone (Ia) wirkt als nicht steroidaler Antagonist des Mineralcorticoid Rezeptors und kann als Mittel zur Prophylaxe und /oder Behandlung von kardiovaskulären und renalen Erkrankungen wie beispielsweise Herzinsuffizienzen und diabetische Nephropathie eingesetzt werden.

Der Begriff „Finerenone“ bezieht sich auf die Verbindung (4S)-4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carbox-amid oder auf die Verbindung nach Formel (Ia)



(Ia).

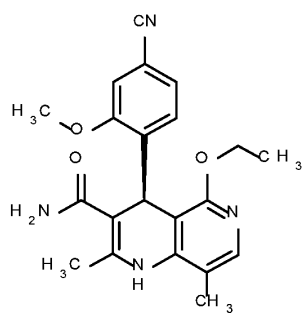
Bei der Verbindung der Formel (I)



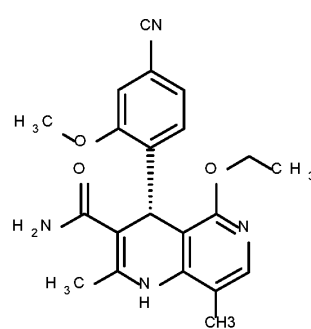
(I)

handelt es sich um das Racemat von Finerenone.

- 5 Bei dem Begriff „Antipoden von Finerenone“ oder „Antipoden der Verbindung nach Formel (I)“, handelt es sich um die Verbindungen nach Formel (Ia) und (Ib)

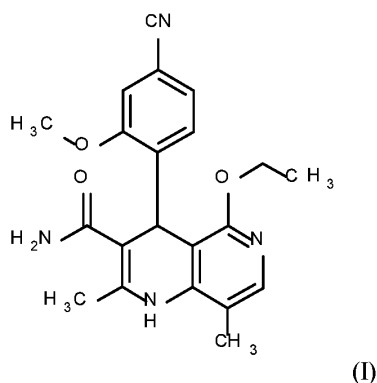


(Ia)



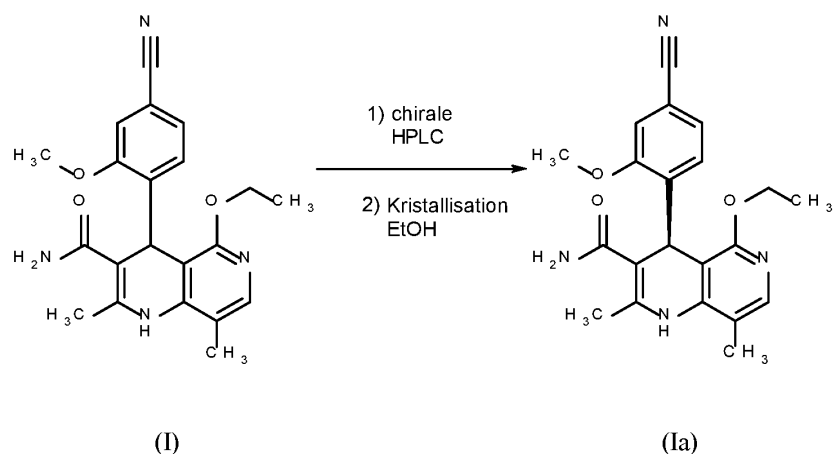
(Ib).

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



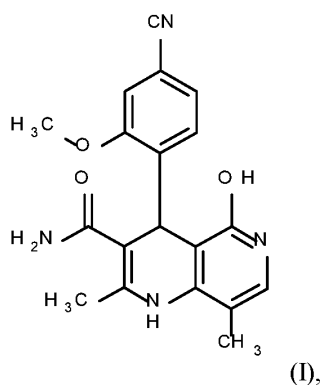
- 5 in die Antipoden getrennt werden, da nur der Antipode der Formel (Ia) aktiv ist.

In der publizierten Forschungs-Synthese (WO 2008/104306 A1) wurde hierzu eine speziell synthetisierte chirale Phase verwendet (Eigenherstellung), die als chiralen Selektor N-(dicyclopropylmethyl)-N²-methacryloyl-D-leucinamid 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 (simulated moving bed; G. Paredes, M. Mazotti, Journal of Chromatography A, 1142 (2007): 56-68) oder Varicol (Computers and Chemical Engineering 27 (2003) 1883-1901) eingesetzt.

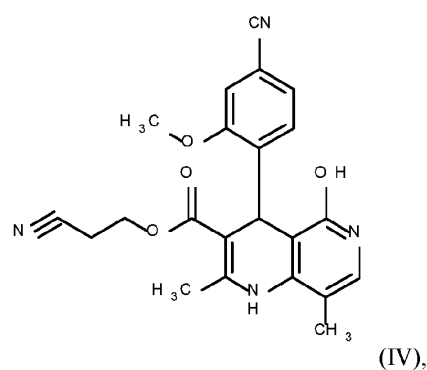


- Obwohl die SMB-Trennung eine recht gute Ausbeute und optische Reinheit liefert, sind die Anschaffungskosten und Betreibung einer solchen Anlage unter GMP-Bedingungen eine hohe Herausforderung und mit hohen Kosten verbunden. Auch die jeweils verwendete chirale Phase ist sehr teurer und hat nur eine begrenzte Lebenszeit und muss in einer laufenden Produktion immer wieder
- 5 ausgewechselt werden. Dieses ist aus produktionstechnischen Gründen nicht optimal, wenn nicht eine zweite Anlage vorhanden ist, damit ein Dauerbetrieb gewährleistet ist, was mit noch zusätzlichen Kosten verbunden ist. Des Weiteren ist vor allem bei Produkten, die im Tonnenmaßstab gefertigt werden die Rückgewinnung des Lösungsmittels der zeitbestimmende Schritt und erfordert die Anschaffung riesiger Fallfilm-Verdampfer und ist mit dem Verbrauch enormer Energie-Mengen verbunden.
- 10 Es bestand daher die Aufgabe nach einem alternativen synthetischen Zugang zu enantiomerenreinem Finereone (Ia) zu suchen, der signifikant kostengünstiger ist und mit herkömmlichem Pilot-Plant-Equipment (Rührkessel/Isolierapparate) durchzuführen ist. Derartige Anlagen gehören traditionell zu der Standard-Ausrüstung von pharmazeutischen Produktionsbetrieben und erfordern keine zusätzlichen Investitionen. Auch ist die Qualifizierung und Validierung von Batch-Prozessen um vieles einfacher als
- 15 bei chromatographischen Verfahren, was von zusätzlichem Vorteil ist.

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

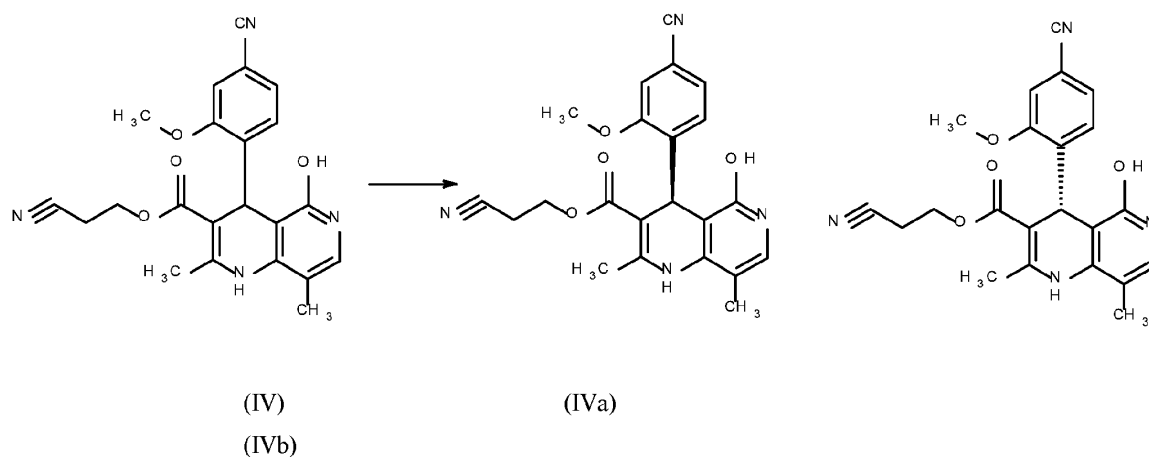


- in die Antipoden (Ia) und (Ib), eine vorteilhafte Racematspaltung auf einer Synthesevorstufe, dem
- 20 racemischen Baustein (IV),



vorgenommen.

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



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

Tabelle1:

Säure
(S)-(+)-1,1-Binaphthyl-2,2-diylhydrogenphosphat
(-)-Chinasäure
(-)-O,O'-Diacetyl-L-weinsäure
(-)-O,O'-Dipivaloyl-L-weinsäure

(+)-3-Bromcampher-10-sulfonsäure
(+)-4-Chloro-tartranilic acid
(+)-4'-Nitrotartranilic acid
(+)-Camphersäure
(+)-O-Acetyl-L-mandelsäure
(1R)-(-)-Campher-10-sulfonsäure
(1S)-(-)-Camphansäure
(2R,3R)-(+)-Weinsäure
(R)-(+)-alpha-Methoxy-alpha-trifluoromethylphenylelessigsäure
(S)-(-)-2-Bromopropionsäure
(S)-(-)-2-Chloropropionsäure
(S)-(+)-Citramalsäure
(S)-(+)-Mandelsäure
Ac-Acid-Triple-Mix
Äpfelsäure (Malicacid)
D-(+)-HPP-Mono-Säure
L-Glutaminsäure
L-Milchsäure
Menthoxycyessigsäure
N-(3,5-Dinitrobenzoyl)-(R)-(-)-2-phenylglycin
N-Acetyl-L-leucin
N-Acetyl-L-Phenylalanin
N-Ac-Prolin-OH
Naproxen

In Tabelle 1 sind die zur Racematspaltung verwendeten Säuren aufgeführt. Diese wurde in verschiedenen organischen Lösungsmitteln, wie z.B. in reinen Alkoholen (Methanol, Ethanol, 1-Propanol, 2-Propanol, Butanol), sowie deren Gemische mit Wasser, sowie THF, Aceton, Essigsäureethylethylester,

Dichlormethan und eine weitere Anzahl anderer Lösungsmittel mit dem Racemat (IV) umgesetzt und auf Diastereomeren-Salz-Bildung untersucht.

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

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

- Alle Bemühungen Diastereomeren-Salze zu erhalten und dann den Enantiomeren-Überschuss im Laufe der Nachfolgenden Syntheseschritte in Richtung > 99% e.e. zu bringen waren nicht zielführend, daher
- 15 wurde nach weiteren Alternativen gesucht.

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

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

Zusammenfassend betrifft die Erfindung die folgenden Gegenstände:

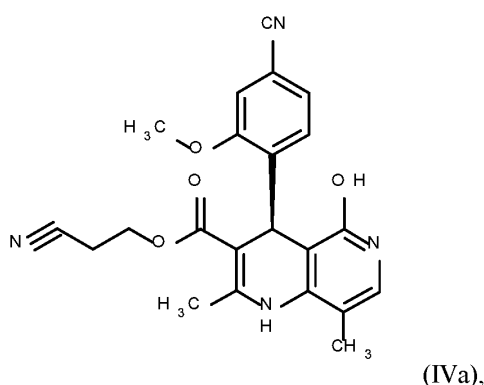
- (1) Diastereomerensalz der Formel (Va), (Vb), (Vc) und/oder (Vd);
- (2) Verfahren zur Herstellung eines oder mehrerer der Diastereomerensalze der Formel (Va), (Vb), (Vc) und/oder (Vd), umfassend den Schritt (i)
 - 25 (i) Racematspaltung der Verbindung nach Formel (IV) mittels eines Weinsäureesters nach Formel (IIIa) oder (IIIb);
- (3) Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (IVa), umfassend die Schritte (i) und (ii):

- (i) Racematspaltung der Verbindung nach Formel (IV) mittels eines Weinsäureesters nach Formel (IIIa) oder (IIIb), wobei das Diastereomerensalz nach Formel (Va) und/oder (Vc) gebildet wird;
- (ii) Umsetzen des in Schritt (i) erhaltenen Diastereomerensalzes nach Formel (Va) und/oder (Vc) zu der Verbindung nach Formel (IVa)
- 5
- (4) Verfahren zur Herstellung der Verbindung nach Formel (Ia), umfassend die Schritte (i), (ii), (iii), (iv) und (v):
- (i) Racematspaltung der Verbindung nach Formel (IV) mittels eines Weinsäureesters nach Formel (IIIa) oder (IIIb), wobei das Diastereomerensalz nach Formel (Va) und/oder (Vc) gebildet wird;
- 10
- (ii) Umsetzen des in Schritt (i) erhaltenen Diastereomerensalzes nach Formel (Va) und/oder (Vc) zu der Verbindung nach Formel (IVa);
- (iii) Umsetzen der in Schritt (ii) erhaltenen Verbindung nach Formel (IVa) mit einem Orthoester unter saurer Katalyse, wobei die Verbindung nach Formel (VIIa) erhalten wird;
- 15
- (iv) Verseifen der in Schritt (iii) erhaltenen Verbindung nach Formel (VIIa), wobei die Verbindung nach Formel (VIIIa) erhalten wird,
- (v) Umsetzen der in Schritt (iv) erhaltenen Verbindung nach Formel (VIIIa) zu einer Verbindung nach Formel (Ia): Umsetzen des Produkts aus Schritt (iv) in THF als Lösungsmittel zuerst mit 1,1-Carbodiimidazol und katalytischen Mengen 4-(Dimethylamino)pyridin umgesetzt, nach Zugabe von Hexamethyldisilazan für 16-24 Stunden unter Rückfluss erhitzt und dann Versetzen mit einem THF/Wasser Gemisch;
- 20
- (5) Verwendung eines Weinsäureessigesters der Formel (IIIa) oder (IIIb) in einem Verfahren zur Herstellung der Verbindung nach Formel (Va), (Vb), (Vc), (Vd), (IVa), und/oder (Ia).
- 25
- Die technischen Effekte der Erfindung lassen wie folgt zusammenfassen:
- Die neuen erfindungsgemäßen Verfahren sind in vielen, kostengünstigeren Verfahren oder Anlagen im Gegensatz zum oben beschriebenen Stand der Technik anwendbar;
 - Die neuen erfindungsgemäßen Verfahren können mit herkömmlichem Pilot-Plant-Equipment (Rührkessel/Isolierapparate) durchgeführt werden - derartige Anlagen gehören traditionell zu der Standard-Ausrüstung von pharmazeutischen Produktionsbetrieben und erfordern keine zusätzlichen Investitionen.
 - Die neuen erfindungsgemäßen Verfahren können im industriellen Maßstab erfolgen;
- 30

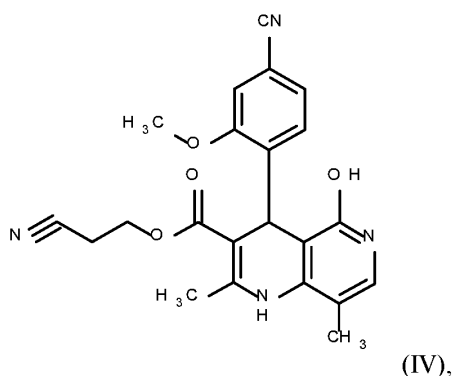
- Mit den erfindungsgemäßen Verfahren gelingt es Diastereomeren-Salze mit einem Enantiomeren-Überschuss der Diastereomeren-Salze im Bereich von 65% bis 80% e.e. herzustellen.
- Die durch erfindungsgemäßen Verfahren erhaltenen Diastereomeren-Salze zeichnen sich durch einen hohen Enantiomeren-Überschuss aus, in der Regel > 95 % e.e., was ausreichend ist um Finerenone in >> 99 % e.e. herzustellen.
- Die Diastereomeren-Salze müssen nicht unbedingt getrocknet werden, sondern können auch feucht in der nächsten Prozessstufe eingesetzt werden. Damit sind auch Eintopfverfahren möglich;
- Es wurde gefunden, dass bei einer Umsetzung der Säure (VIIa oder VIIb) in Tetrahydrofuran (THF) das Amid nach Formel (I) oder (Ia) direkt aus der Lösung auskristallisiert und in hoher Ausbeute und Reinheit erhalten werden kann;
- Bei der erfindungsgemäßen Synthese können weitere Zwischenschritte vermieden und damit die Synthese zeit- und kostengünstiger durchgeführt werden;
- Beispiele für solche Zwischenschritte sind, beispielsweise weitere Aufreinigungen und/oder kosten-/energieintensive Rückgewinnung einzelner Bestandteile, Rückgewinnung oder Abtrennung von Lösungsmittel.

Im Folgenden sind weitere Ausführungsformen und die Gegenstände und weitere Ausführungsformen der Erfindung beschrieben:

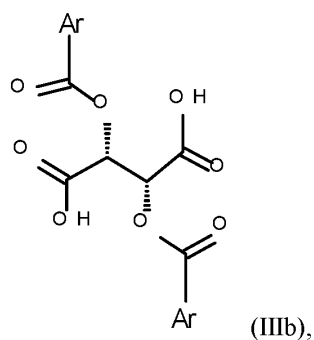
Eine Ausführungsform betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung von 2-cyanoethyl (4S)-4-(4-cyano-2-methoxy-phenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridine-3-carboxylat der Formel (IVa)



durch Racematspaltung des Racemats (IV)



mit einem chiralen substituierten Weinsäureester der Formel (IIIb)



wobei Ar für unsubstituiertes oder substituiertes Aryl oder Heteroraryl steht.

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

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

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

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

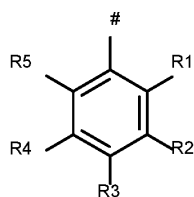
Aryl-Gruppe im Sinne der vorliegenden Anmeldung ist insbesondere eine Phenylgruppe.

- Substituenten im Sinne der vorliegenden Erfindung sind Halogen, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Nitril, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, eine Amidgruppe, wie zum Beispiel -NHCOR, in der R für Methyl, Ethyl oder Phenyl stehen kann, eine -NRCOR-Gruppe in der R die oben genannte Bedeutung hat, eine -CONHR-Gruppe in der R die oben genannte Bedeutung hat, eine -CONRR-Gruppe, in der R' gleichbedeutend mit R ist wie oben definiert oder cyclische Amide wie 3-Oxomorpholin-4-yl, 2-Oxopiperidin-1-yl, die ihrerseits substituiert sein können.
- Der Begriff Halogen bezeichnet ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, insbesondere ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom.

- Der Begriff „C₁-C₆-Alkyl“ bedeutet eine geradkettige oder verzweigte gesättigte monovalente Kohlenwasserstoffgruppe mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 Kohlenstoffatomen, z. B. eine Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, *sec*-Butyl-, Isobutyl-, *tert*-Butyl-, Pentyl-, Isopentyl-, 2-Methylbutyl-, 1-Methylbutyl-, 1-Ethylpropyl-, 1,2-Dimethylpropyl-, Neopentyl-, 1,1-Dimethylpropyl-, Hexyl-, 1-Methylpentyl-, 2-Methylpentyl-, 3-Methylpentyl-, 4-Methylpentyl-, 1-Ethylbutyl-, 2-Ethylbutyl-, 1,1-Dimethylbutyl-, 2,2-Dimethylbutyl-, 3,3-Dimethylbutyl-, 2,3-Dimethylbutyl-, 1,2-Dimethylbutyl- oder 1,3-Dimethylbutylgruppe oder ein Isomer davon. Die Gruppe weist insbesondere 1, 2, 3 oder 4 Kohlenstoffatome auf („C₁-C₄-Alkyl“), z. B. eine Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, *sec*-Butyl-, Isobutyl- oder *tert*-Butylgruppe, insbesondere 1, 2 oder 3 Kohlenstoffatome („C₁-C₃-Alkyl“), z. B. eine Methyl-, Ethyl-, *n*-Propyl- oder Isopropylgruppe.

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

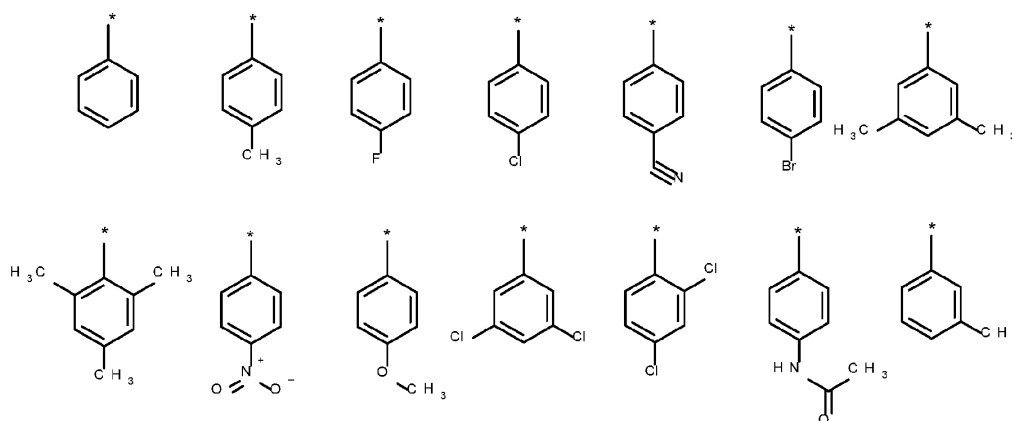
Bevorzugt steht Ar für:



wobei # für die Verknüpfungsstelle steht,

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

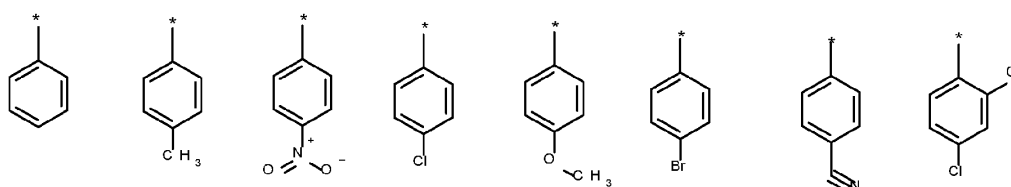
Besonders bevorzugt steht Ar für eine der Formeln



15

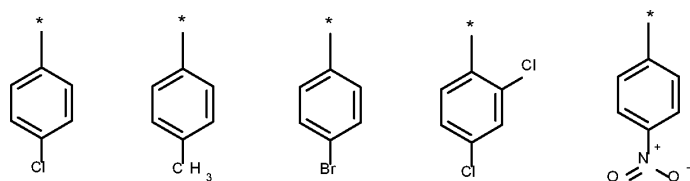
worin * für die Verknüpfungsstelle steht.

insbesondere bevorzugt steht Ar für eine der Formeln



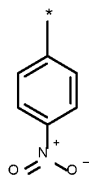
worin * für die Verknüpfungsstelle steht.

Ganz besonders bevorzugte Ar-Reste sind:



worin * für die Verknüpfungsstelle steht.

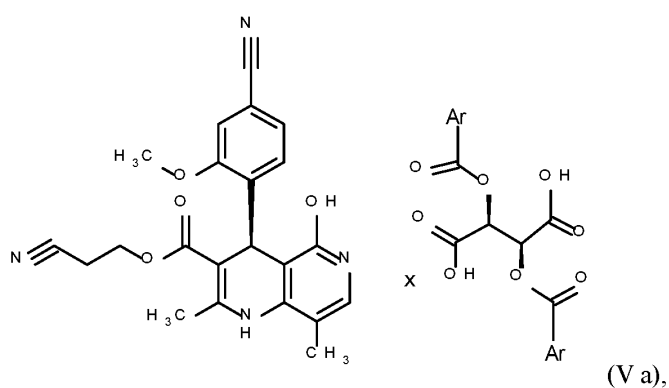
- 5 Von denen der 4-Nitrophenyl-Rest

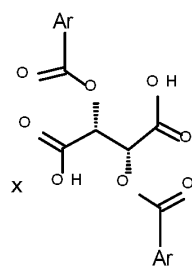
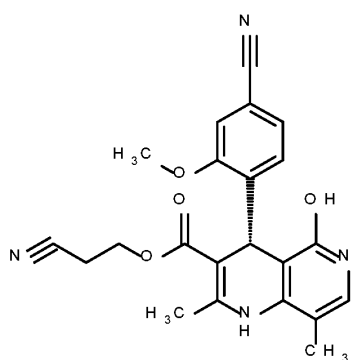


in besonderer Weise bevorzugt ist.

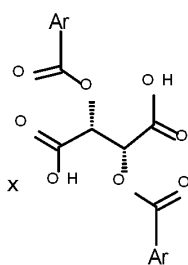
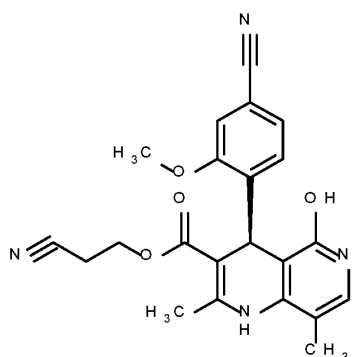
Die Herstellung der Weinsäureester ist literaturbekannt, wie z.B. in Organic Synthesis, Coll. Vol. 9, S.722 (1998); Vol. 72, S.86 (1995), sowie in Chirality 2011 (23), 3, S.228 beschrieben.

- 10 Ein weiterer erfindungsgemäßer Gegenstand betrifft Diastereomerensalze (Va bis Vd) gemäß den Formeln

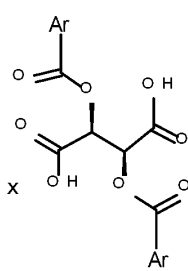
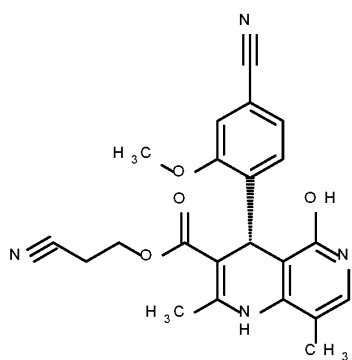




(V b),



(V c), oder



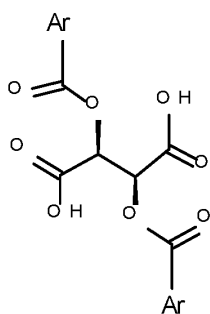
(V d)

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

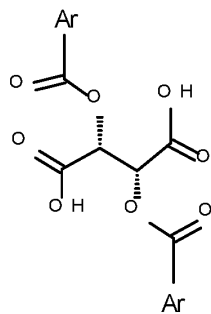
Besonders bevorzugt sind Diastereomerensalze in denen Ar für 4-Nitro-Phenyl steht.

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

verwenden. Für die Darstellung der Diastereomerensalze werden Weinsäure-Derivate der allgemeinen Formel (IIIa) und (IIIb) verwendet:



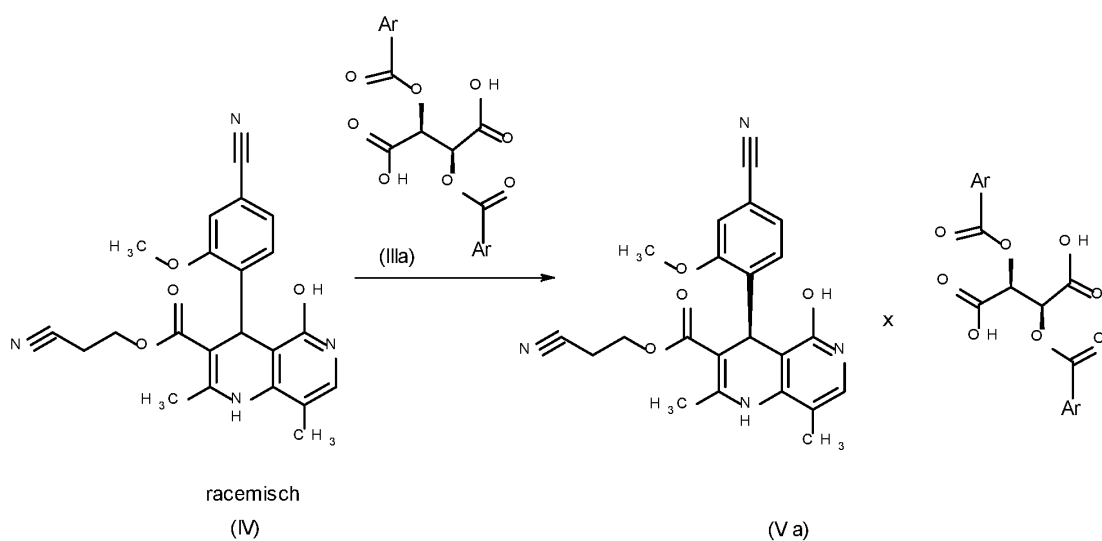
(IIIa)

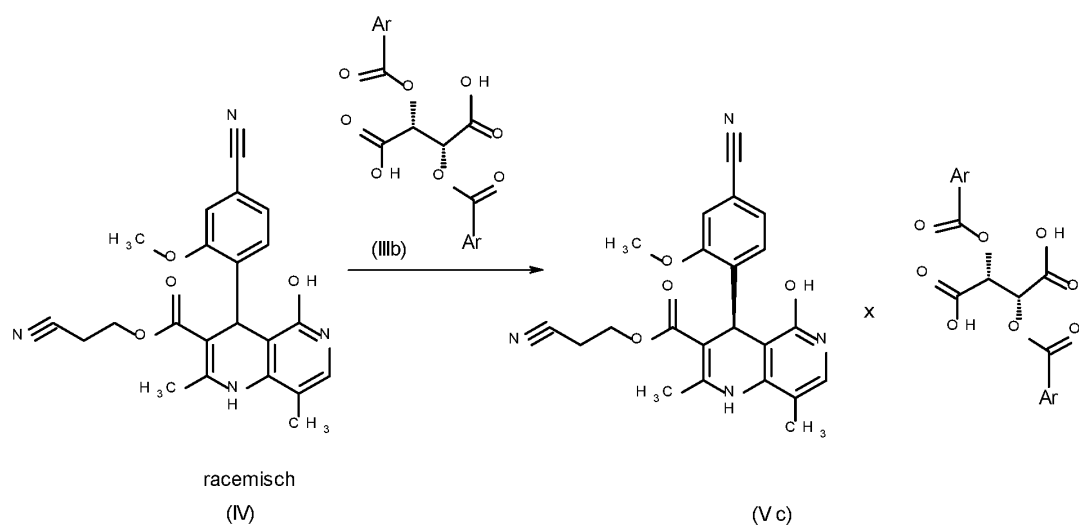
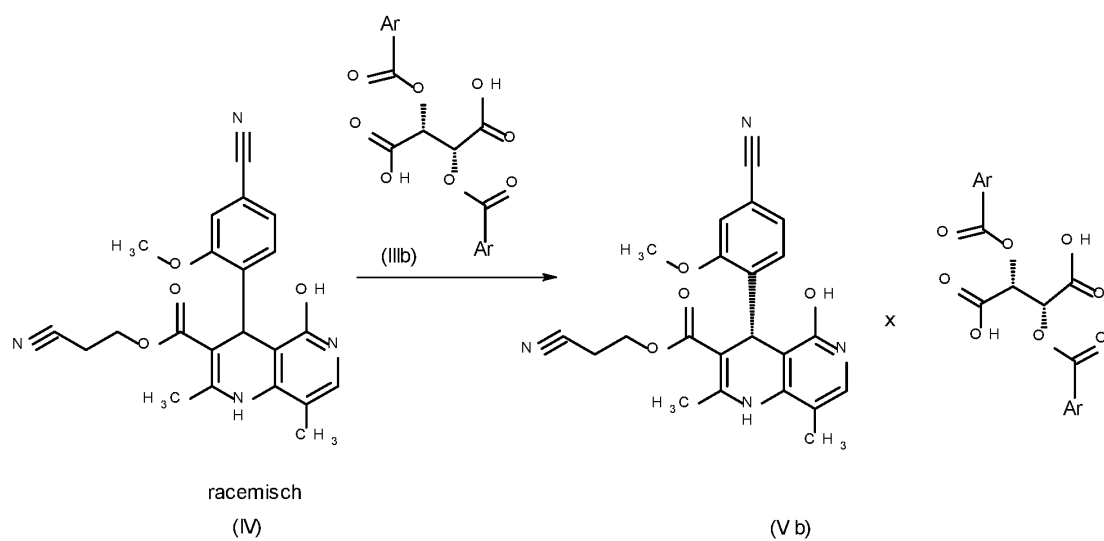


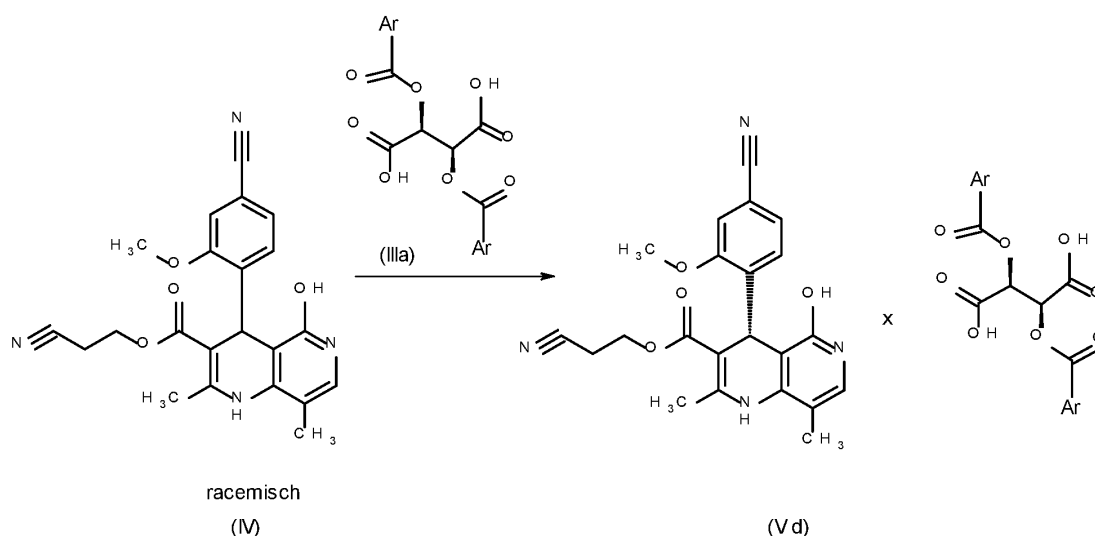
(IIIb)

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

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







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

Es wurde gefunden, dass durch das stöchiometrische Verhältnis von (IV) zu (IIIa) respektive (IIIb) sowie durch die Auswahl des Lösungsmittels lässt sich die Ausbeute und die Enantiomerenreinheit optimieren.

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

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

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

Als organische Lösungsmittel im Sinne der Anmeldung eignen sich beispielsweise Ethanol, Methanol, Isopropanol, 1-Propanol, Ethylacetat, Isobutanol, Dichlormethan, 1-Pentanol oder Aceton, bevorzugt wird aber Ethanol eingesetzt. Die Lösungsmittel können auch in der handelsüblichen vergällten Form, wie die beim Ethanol verwendeten Vergällungsmittel z.B. Toluol, Methylethylketon, Thiophen, Hexan eingesetzt werden, was aus kostentechnischen Gründen große Vorteile mit sich bringt daher eignet sich insbesondere für den großtechnischen Einsatz Branntwein, welcher im Sinne der Anmeldung aus Ethanol das gegebenenfalls mit Toluol oder Methylethylketon vergällt sein kann besteht. Darüber hinaus wurden auch noch nachfolgende Lösungsmittel verwendet: Ethylacetat / Methanol 90:10; Methanol / Wasser 80:20; Ethanol / Wasser 90:10; Ethanol / Wasser 85:15; Ethanol / Wasser 80:20; Ethanol / Wasser 75:25; Ethanol / Wasser 70:30; Dichlormethan; 1-Propanol / Wasser 80:20; 1-Pentanol; 1-Pentanol / Wasser 90:10; Isopropanol; Isopropanol / Wasser 80:20; Isobutanol / Wasser 90:10; Isobutanol / Wasser 80:20; Cyclohexanol / Wasser 90:10; Benzylalkohol / Wasser 90:10; Ethylenglycol; Ethylenglycol / Wasser 80:20.

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

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

30

Üblicherweise erfolgt die Racematspaltung indem man zuerst alle Komponenten in dem Lösungsmittelgemisch bei Raumtemperatur vorlegt, anschließend auf 10°C bis 60°C, bevorzugt aber auf 20°C – 50°C erwärmt und 1 bis 10 Stunden , bevorzugt 1 bis 4 Stunden bei 20°C – 50°C nachrührt und

anschließend innerhalb von 3 bis 24 Stunden, bevorzugt 5 - 16 Stunden auf Raumtemperatur (ca. 20°C – 23°C) abkühlt. Anschließend lässt man 2 bis 24 Stunden, bevorzugt 5- 18 Stunden, ganz bevorzugt 12- 16 Stunden bei Raumtemperatur nachrühren. Die Racematspaltung erfolgt bevorzugt bei einer Temperatur von 20°C – 50 °C.

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

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

- 10 von Schleppgas hat sich in manchen Fällen als vorteilhaft erwiesen.

Mit der oben geschilderten Verfahrensweise gelingt es Diastereomeren-Salze mit einem Enantiomeren-Überschuss der Diastereomeren-Salze im Bereich von 65 bis 80% e.e. herzustellen.

Für eine weitere Aufreinigung (Erhöhung des Enantiomeren-Überschusses) wird erneut aus einem Lösungsmittel bzw. Lösungsmittel-Wasser-Gemisch ausgerührt.

- 15 Die Diastereomerensalze müssen nicht unbedingt getrocknet werden, sondern können auch feucht in der nächsten Prozessstufe eingesetzt werden

Als organische Lösungsmittel im Sinne der Anmeldung eignen sich beispielsweise Ethanol, Methanol, Isopropanol, 1-Propanol, Ethylacetat, Isobutanol, Dichlormethan, 1-Pentanol oder Aceton, bevorzugt wird aber Dichlormethan eingesetzt. Die Lösungsmittel können auch in der handelsüblichen vergällten Form,

- 20 wie die beim Ethanol verwendeten Vergällungsmittel z.B. Toluol, Methylethylketon, Thiophen, Hexan eingesetzt werden, was aus kostentechnischen Gründen große Vorteile mit sich bringt daher eignet sich insbesondere für den großtechnischen Einsatz Branntwein welcher im Sinne der Anmeldung aus Ethanol das gegebenenfalls mit Toluol oder Methylethylketon vergällt sein kann besteht. Darüber hinaus wurden auch noch nachfolgende Lösungsmittel verwendet: Ethylacetat / Methanol 90:10; Methanol / Wasser
- 25 80:20; Ethanol / Wasser 90:10; Ethanol / Wasser 85:15; Ethanol / Wasser 80:20; Ethanol / Wasser 75:25; Ethanol / Wasser 70:30; Dichlormethan; 1-Propanol / Wasser 80:20; 1-Pentanol; 1-Pentanol / Wasser 90:10; Isopropanol; Isopropanol / Wasser 80:20; Isobutanol / Wasser 90:10; Isobutanol / Wasser 80:20; Cyclohexanol / Wasser 90:10; Benzylalkohol / Wasser 90:10; Ethylenglycol; Ethylenglycol / Wasser 80:20.

- 30 Bevorzugt wird die Racematspaltung in Dichlormethan durchgeführt. Das Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch kann in 10- bis 60-fachem Überschuss bezogen auf das Racemat (IV) eingesetzt

werden, e.g. auf 1kg Racemat werden 10L bis 40L Lösungsmittelgemisch eingesetzt. Bevorzugt ist ein 10 bis 50-facher Überschuss.

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

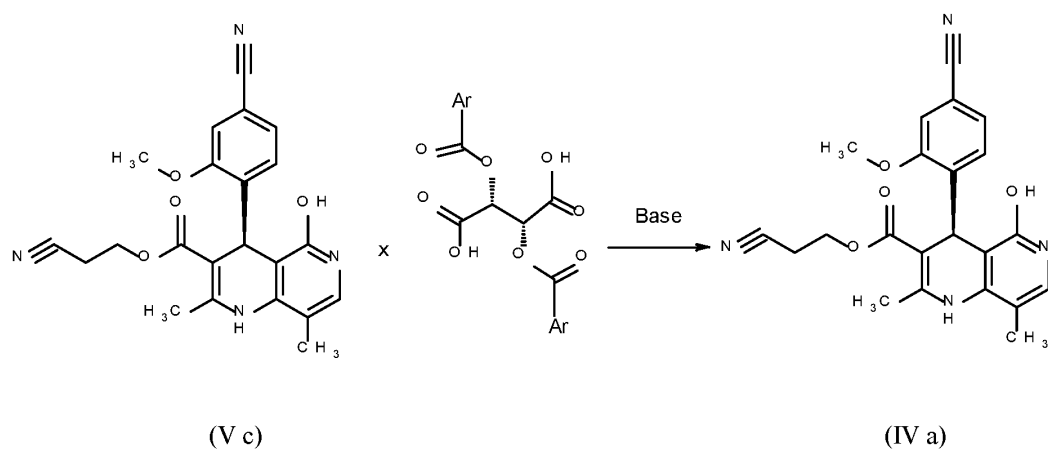
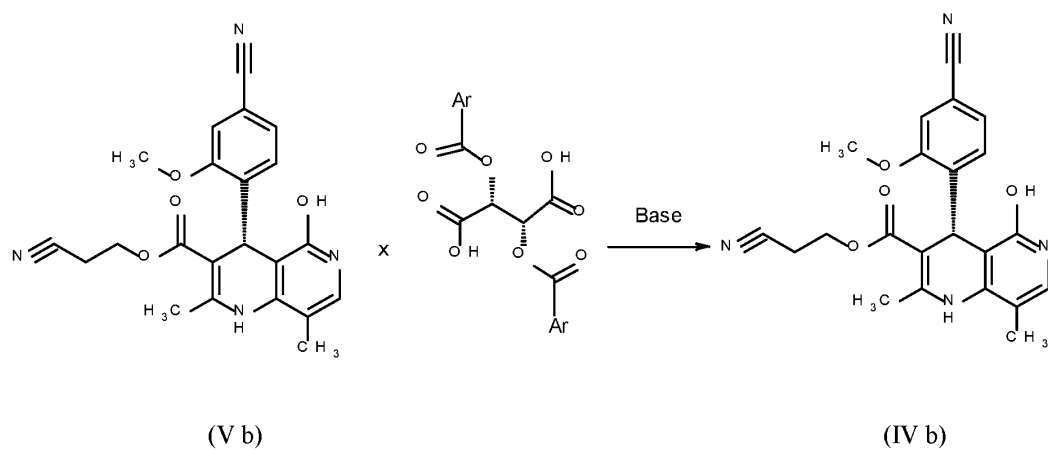
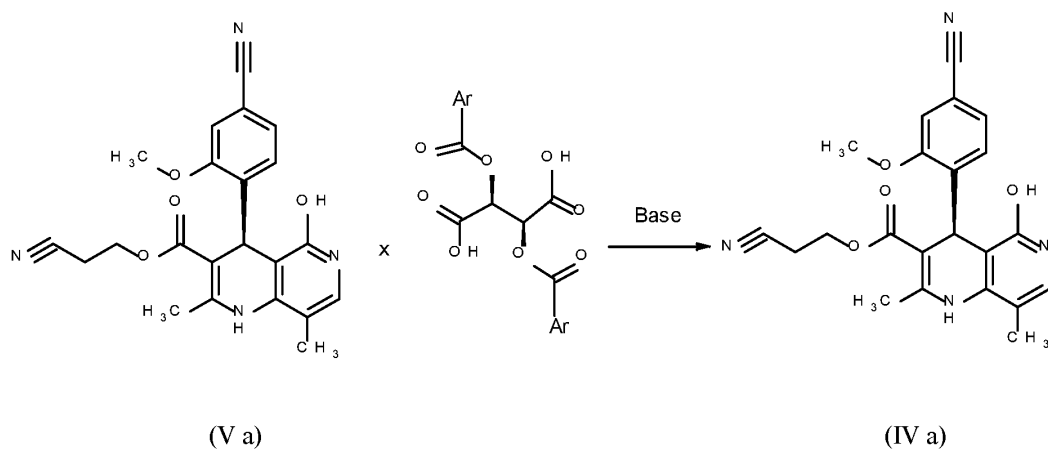
Im Anschluss isoliert man das ausgefallene Diastereomerensalz (Va), (Vb), (Vc) und oder (Vd).

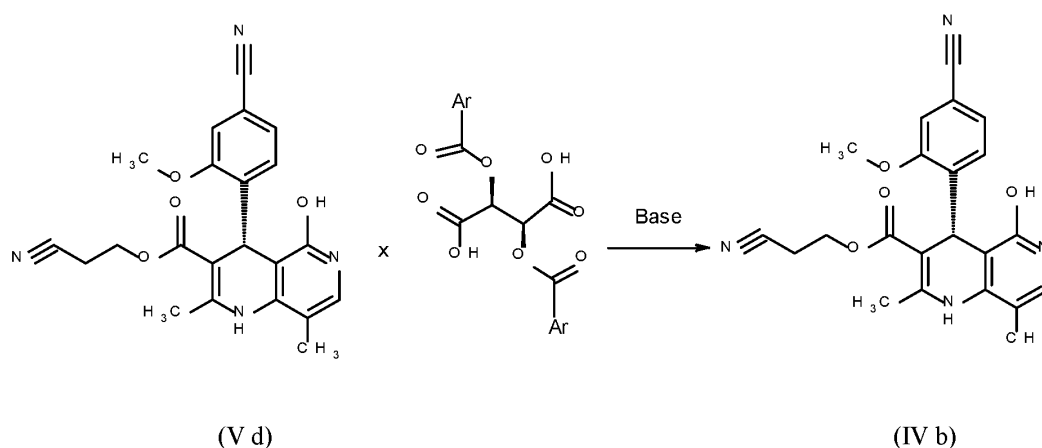
- Die Isolierung erfolgt nach dem Fachmann bekannten Methoden, wie zum Beispiel durch Filtration oder über eine Zentrifuge. Der so erhaltene Filterkuchen kann einmal, oder mehrmals mit einem Lösungsmittel oder Lösungsmittel Gemisch nachgewaschen werden. Anschließend erfolgt eine Trocknung unter Vakuum, bevorzugt < 100 mbar bei erhöhter Temperatur (50 – 80°C, bevorzugt 50°C). Die Verwendung von Schleppegas hat sich in manchen Fällen als vorteilhaft erwiesen. Die so erhaltenen Diastereomerensalze zeichnen sich durch einen hohen Enantiomeren-Überschuss aus, in der Regel > 95 % e.e., was ausreichend ist um Finerenone (Ia) in >> 99 % e.e. herzustellen.

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

Im nächsten Schritt behandelt man das Diastereomerensalz mit einer Base und entfernt das Lösungsmittel.

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





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

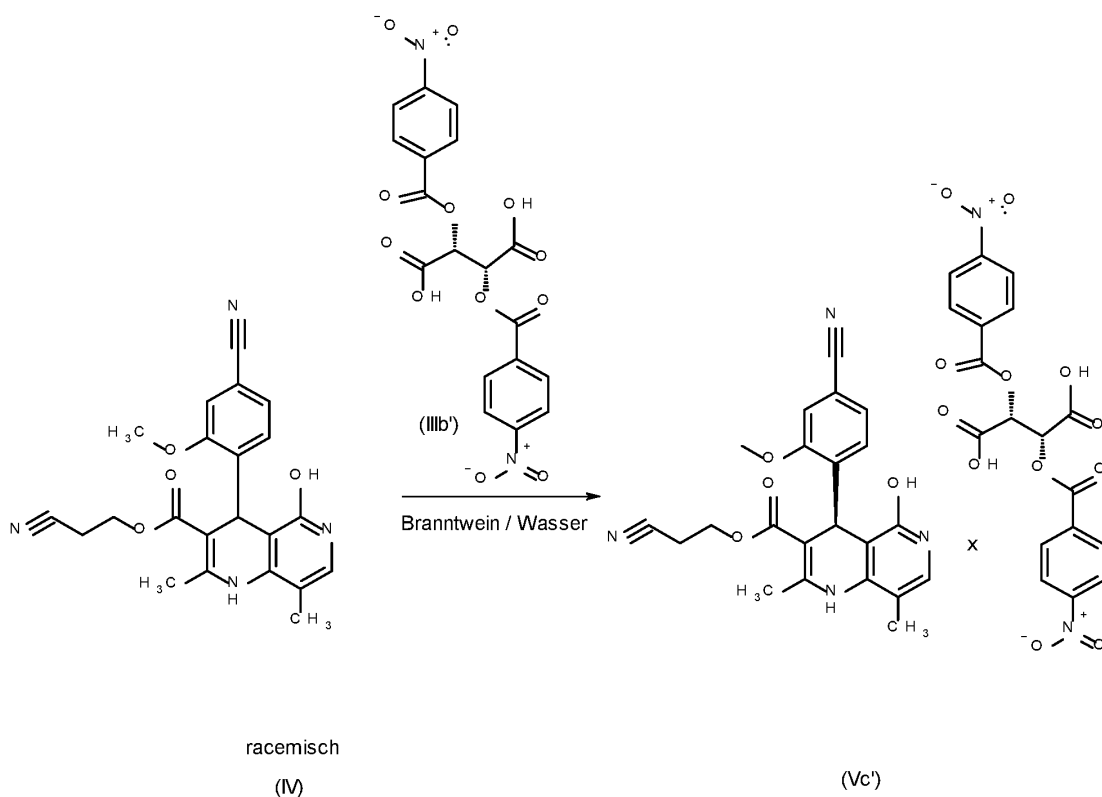
Die Freisetzung der Zielverbindung (IVa) oder (IVb) erfolgt in Gemischen von Wasser, mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmitteln, wie Ethanol, Isopropanol, 1,2-Ethandiol, Methoxyethanol, Methanol oder Aceton, bevorzugt ist Ethanol. Die Lösungsmittel können auch in der handelsüblichen vergällten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

- ist das 10-fache des Gemisches. Die Freisetzung der Zielverbindung (IVa) oder (IVb) erfolgt indem man das Diastereomerensalz (Va oder Vb oder Vc oder Vd) in einem Lösungsmittelgemisch bei 0°C bis 60°C, bevorzugt 0°C bis 50°C vorlegt, anschließend durch Zugabe der organischen oder anorganischen Base (entweder in fester Form, oder als Lösung, bevorzugt in Wasser) einen pH-Wert von 6.9 bis 8.0 ,bevorzugt
- 5 einen pH-Wert von 7.0 bis 7.5, besonders bevorzugt pH 7.1 einstellt. Als Basen im Sinne der vorliegenden Erfindung eignen sich anorganische und organische Basen. Im Falle von anorganischen Basen können Ammoniak, Natronlauge, Lithiumhydroxid, Kaliumhydroxid, Ammoniumcarbonat, Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Lithiumcarbonat, Ammoniumhydrogencarbonat, Natriumhydrogencarbonat, Kaliumhydrogencarbonat, Natriumphosphat, Kaliumphosphat, Ammoniumphosphat eingesetzt.
- 10 Bevorzugt wird jedoch Natriumhydroxid, Natriumphosphat oder Kaliumphosphat verwendet. Besonders bevorzugt wird Natriumphosphat oder Kaliumphosphat verwendet. Es ist wichtig zu betonen, dass die anorganischen Basen sowohl in wasserfreier Form, als auch in Form ihrer Hydrate eingesetzt werden können, so kann z.B. Natriumphosphat (wasserfrei) und Natriumphosphat-Hydrat erfolgreich verwendet werden. Als organische Base können aliphatische oder aromatische Basen, wie z.B. Triethylamin,
- 15 Imidazol, N-Methylimidazol, Hünigbase, Pyridin, DBU verwendet werden.

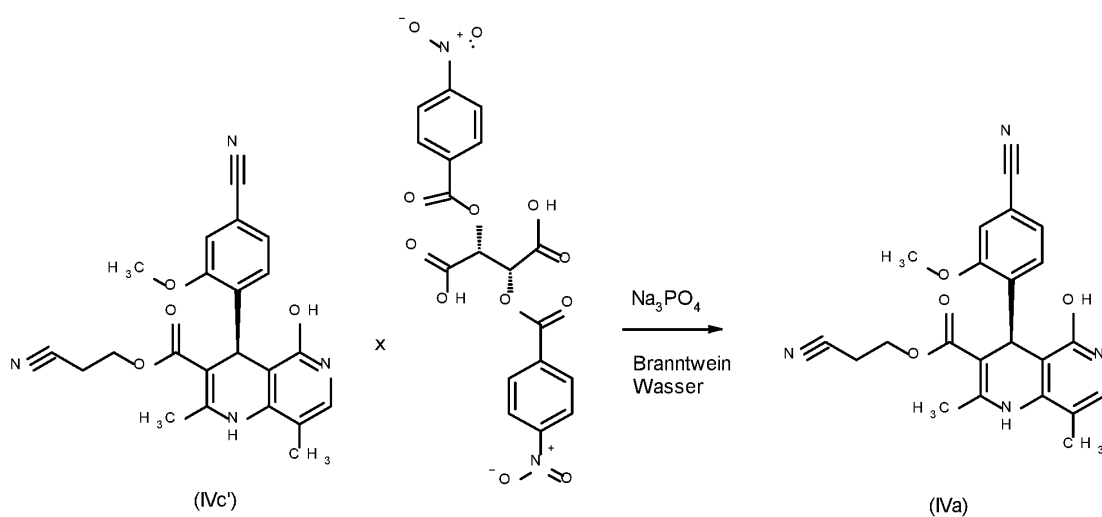
- Die Base kann wahlweise sehr schnell (innerhalb weniger Minuten) oder auch sehr langsam (innerhalb mehrerer Stunden) zugegeben werden, wie zum Beispiel in 5 Minuten bis zu 3 Stunden. Eine schnellere Zugabe wird auf jeden Fall bevorzugt. Bevorzugt wird innerhalb von 5 min. bis 1 Stunde zu dosiert. Hierzu kann ein im Reaktor eingebautes pH-Meter dienen, mit dem man die Einstellung kontrolliert und
- 20 die Base langsam zu dosiert. Man kann aber auch von Anfang an eine Festmenge an Base (fest oder in einem Lösungsmittel gelöst) zusetzen, die aufgrund von Erfahrungswerten sicherstellt, dass bevorzugt der gewünschte pH-Wert-Bereich erreicht wird. Ein solches Vorgehen wird in der Produktion am meisten bevorzugt. Es hat sich als vorteilhaft erwiesen, wenn man nach erfolgter pH-Wert-Einstellung nochmals bei 0°C-50°C, bevorzugt 20°C - 50°C, bevorzugt 0°C -20°C nachrührt. Die Nachrührzeit kann dabei 1 bis
- 25 10 Stunden, bevorzugt 2-5 Stunden, besonders bevorzugt 3-4 Stunden betragen.

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

Als besonders bevorzugtes Verfahren, insbesondere für die großtechnische Durchführung setzt man Di-(4-Nitro-Benzoyl)-Weinsäure (IIIb'), R,R-Konfiguration ein, wobei diese sowohl in wasserfreier Form, als auch als Hydrat eingesetzt werden kann:

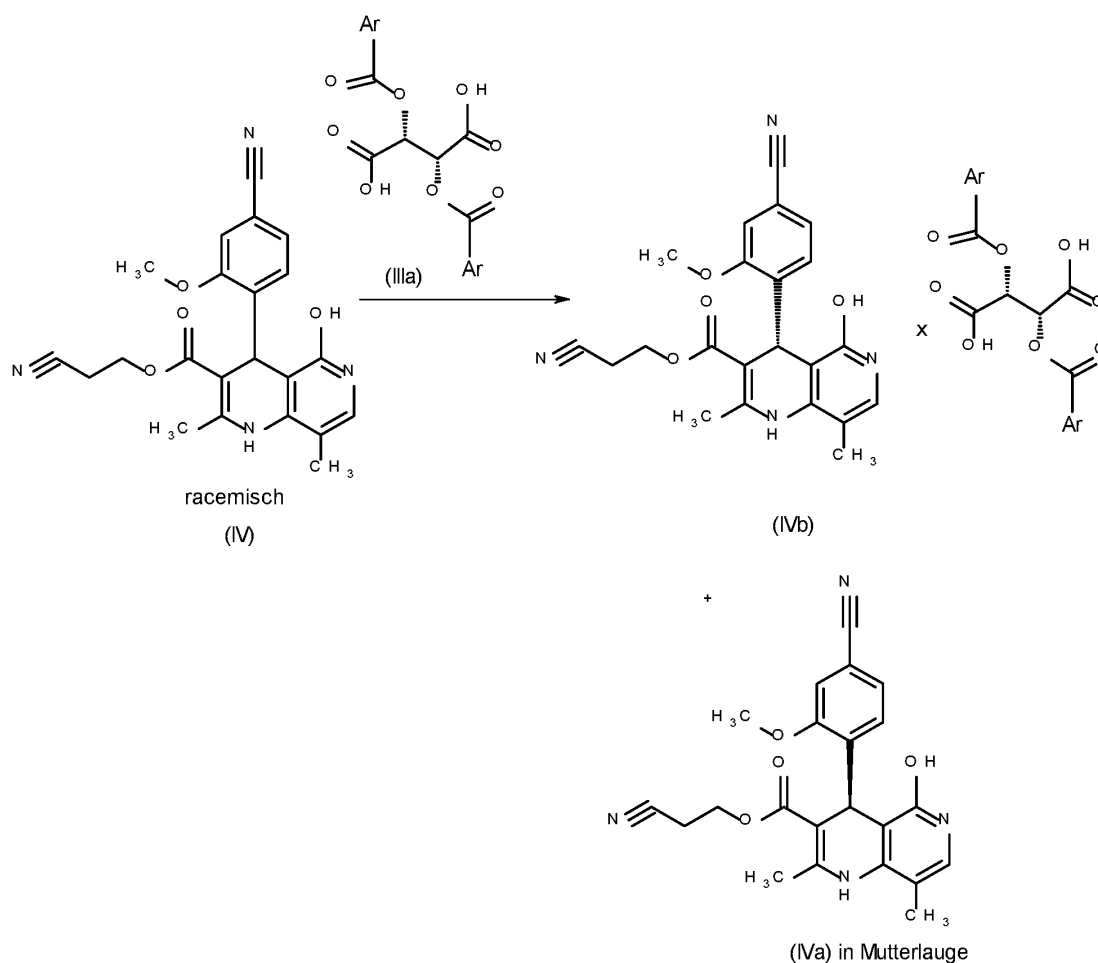


Die Racematspaltung wird bevorzugt in einem Brantwein-Wasser-Gemisch durchgeführt. Die anschließende Freisetzung von (IVa)



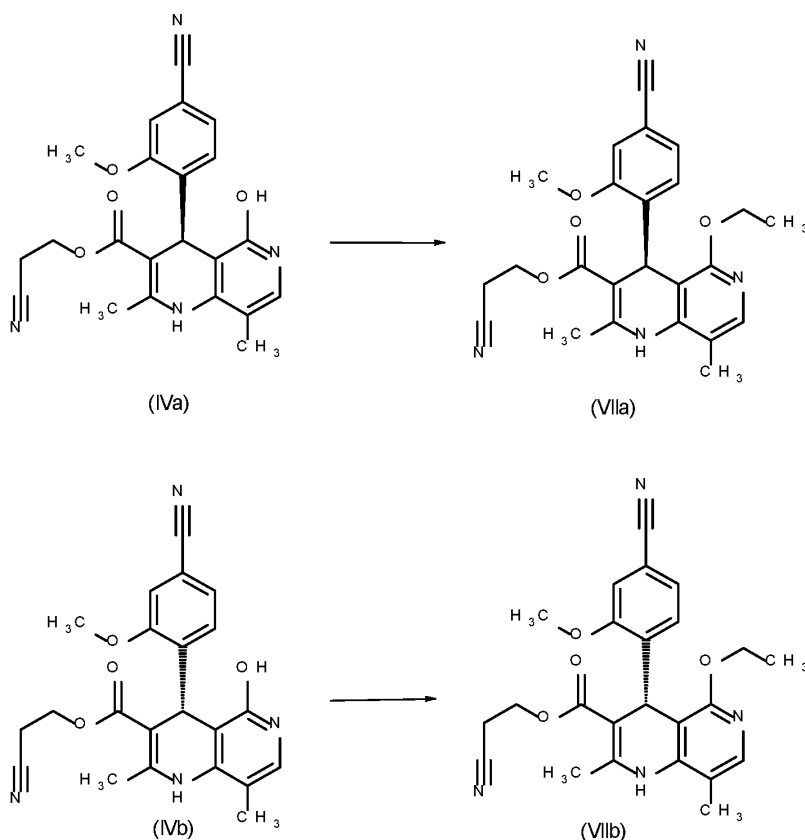
- 5 erfolgt bevorzugt in einem Brantwein-Wasser-Gemisch unter Verwendung von Natriumphosphat als Base.

- Es ist auch möglich das Ziel-Enantiomer aus der Mutterlauge zu isolieren. Hier wird zuerst das entsprechende Diastereomeren-Salz (Va), (Vb), (Vc) oder (Vd) entweder von (IVa) oder (IVb) hergestellt, dann durch Abfiltrieren isoliert und anschließend der pH-Wert der Mutterlauge, die dann den jeweiligen Antipoden enthält, durch Zugabe einer Base wie z.B. Ammoniak, Natronlauge, Lithiumhydroxid, Kaliumhydroxid, Ammoniumcarbonat, Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Lithiumcarbonat, Ammoniumhydrogencarbonat, Natriumhydrogencarbonat, Kaliumhydrogencarbonat, Natriumphosphat, Kaliumphosphat, Ammoniumphosphat, bevorzugt Natriumhydroxid, Natriumphosphat und Kaliumphosphat, besonders bevorzugt Natriumphosphat und Kaliumphosphat auf pH > 7 eingestellt, bevorzugt ist pH 7.1-8, ganz besonders bevorzugt ist pH 7.1. Anschließend wird das organische Solvens
- 5 - bevorzugt Ethanol - abdestilliert, entweder bei Normaldruck oder schonender unter reduziertem Druck. Dabei fällt der entsprechende Antipode aus. Das Produkt wird abfiltriert, mit Wasser oder Wasser/Lösungsmittel-Gemischen gewaschen und getrocknet. Eine entsprechende finale Kristallisation aus Branntwein, wie z.B. in Beispiel 1c beschrieben liefert die Verbindungen (IVa) und (IVb) in
- 10 entsprechend reiner Form.



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

Ausgehend vom Dihydropyridin (IVa oder IVb) wird der Ethylether (VIIa oder VIIb)) durch Umsetzung unter saurerer Katalyse mit einem Orthoester erhalten.

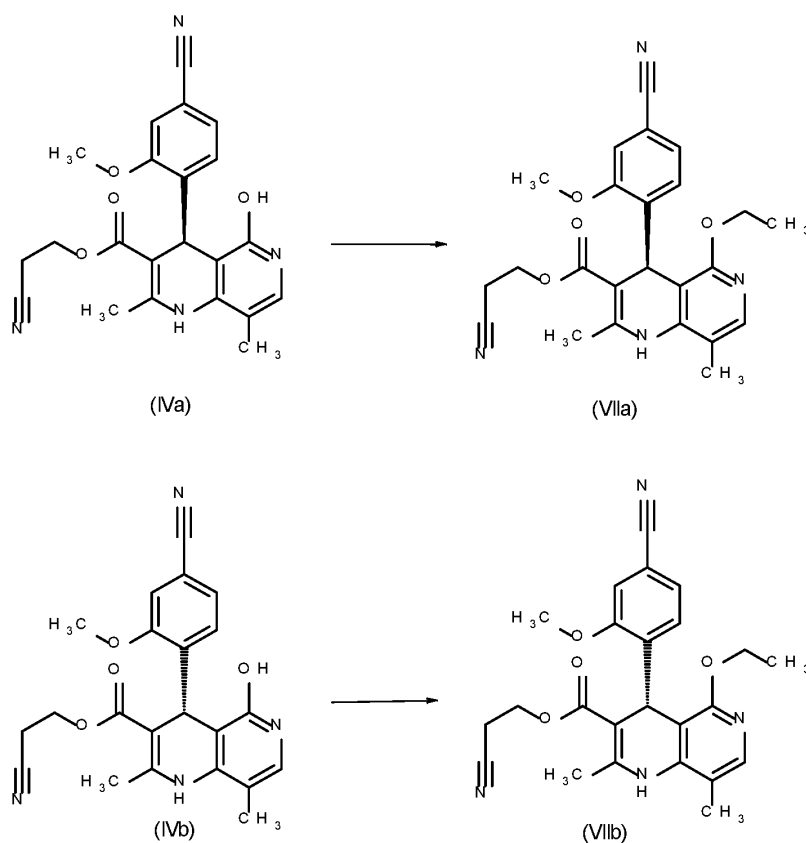


5

Es wurde gefunden, dass die Reaktion relativ konzentriert, (bis zu 1.5 g Lösungsmittel auf 1 g Edukt) in Lösungsmitteln wie Dimethylacetamid, NMP (1-Methyl-2-pyrrolidon), DMF (Dimethylformamid) unter Zusatz von 4-10 Gewichtsprozent konz. Schwefelsäure, bevorzugt 6-8 Gewichtsprozent durchgeführt werden kann. Die Reaktion läuft dann mit 2.5 Äquivalenten - 5 Äquivalenten Orthoester
 10 (Triethylorthoessigester oder Triethylorthoameisensäureester. Es wurde gefunden, dass es viel günstiger ist, den entsprechenden Triethylorthoessigester in die Reaktion einzusetzen, da er zum einen viel sauberer reagiert und viel schwerer entflammbar ist, was ihn für die technische Durchführung besonders prädestiniert. Die Umsetzung erfolgt bevorzugt in DMA (Dimethylacetamid) und NMP (1-Methyl-2-pyrrolidon), bei Temperaturen von 100°C-120°C, bevorzugt 115 °C. Besonders bevorzugt in NMP .Es hat
 15 sich als vorteilhaft erwiesen, vor Start der eigentlichen Reaktion ein Teil des Lösungsmittels (DMA oder NMP) bei erhöhter Temperatur (100°C -120°C unter Vakuum) abzudestillieren, um gegebenenfalls

vorhandene Reste an Isopropanol aus der Vorstufe zu entfernen, da ansonsten unerwünschte Nebenprodukte auftreten. Umsetzung: Man rührt 1.5 – 3 Stunden, bevorzugt 2 Stunden. Zur Aufarbeitung wird Wasser direkt in den Ansatz gegeben, wobei das Produkt auskristallisiert. Um ein besonders stabiles und reproduzierbares Verfahren in der Hand zu haben, wird erst eine Teilmenge Wasser (z.B. 1/3) zu dosiert, dann angeimpft und die Restmenge Wasser zugegeben. Dieses Vorgehen garantiert, dass man immer die gleiche Kristallmodifikation erhält, die das beste Isolierverhalten zeigt. Das Produkt wird mit Wasser nachgewaschen und getrocknet. Die Ausbeuten liegen > 92 % d. Theorie.

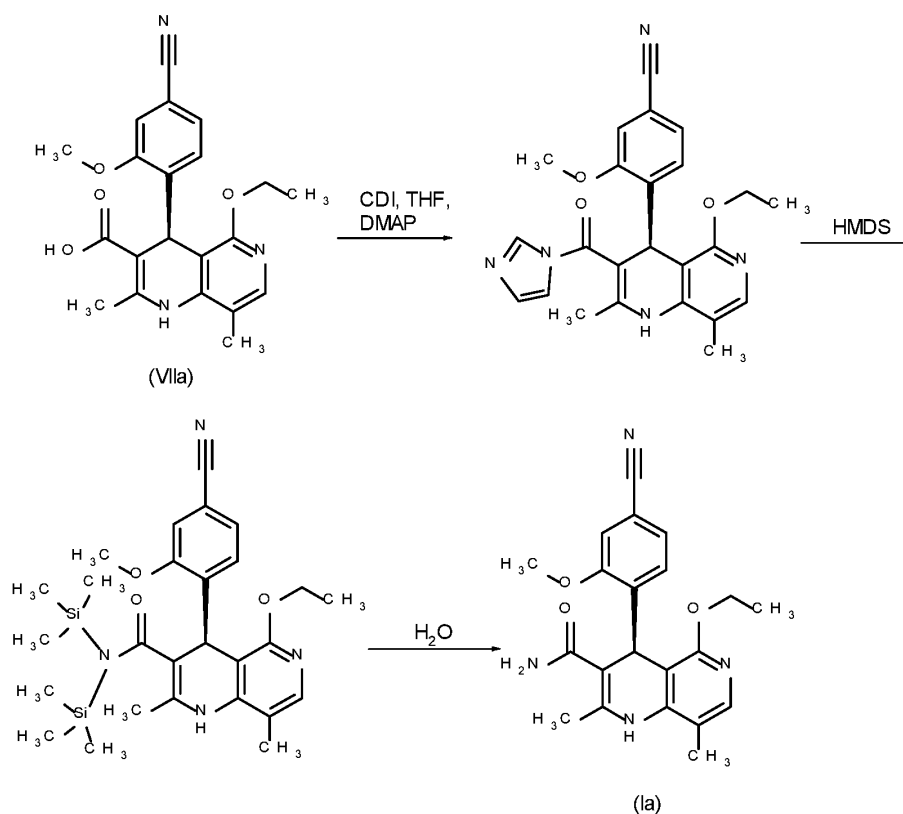
Ausgehend vom Cyanethylether (IVa oder IVb) wird die Säure (VIIa oder VIIb) durch alkalische Verseifung und anschließender saurer Aufarbeitung erhalten:



Es wurde gefunden, dass man die Reaktion sehr leicht in Gemischen aus THF/Wasser relativ konzentriert fahren kann. Hierzu wird bevorzugt in einem Gemisch aus THF/Wasser 2:1 (9-fach) gearbeitet, die Natronlauge wird bei 0°C -5 °C zu dosiert, anschließend 1-2 Stunden bei 0°C -5 °C gerührt. Es kann auch Kalilauge verwendet werden, bevorzugt ist aber Natronlauge. Zur Aufarbeitung wird mit MTBE (Methyl-tert-butylether) und Essigester extrahiert oder auch nur Toluol und zur Isolierung mit einer Mineralsäure, wie Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure, bevorzugt aber Salzsäure, auf pH 7 gestellt.

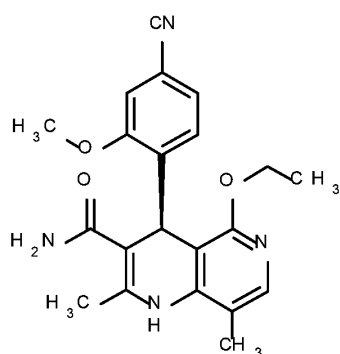
Anschließend wird mit gesättigter Ammoniumsalz-Lösung der entsprechenden Säure, bevorzugt aber mit Ammoniumchlorid-Lösung, versetzt, wobei das Produkt quantitativ auskristallisiert. Nach Isolierung wird mit Wasser und mit Essigester oder mit Acetonitril oder mit Aceton, bevorzugt aber mit Acetonitril nachgewaschen und im Vakuum bei 40°C -50 °C getrocknet. Die Ausbeute ist nahezu quantitativ (99%).

- 5 Die Folge-Umsetzung von der Säure zum Amid (Ia oder Ib) ist wie folgt beschrieben: Es wurde gefunden, dass bei einer Umsetzung der Säure (VIIa oder VIIb) in Tetrahydrofuran (THF) das Amid (I oder Ia) direkt aus der Lösung auskristallisiert und in hoher Ausbeute und Reinheit erhalten werden kann. Hierzu wird die Carbonsäure (VIIa oder VIIb) mit 1.1 bis 1.6 Äquivalenten, bevorzugt 1.3 – 1.4 Äquivalenten, 1,1'-Carbodiimidazol (CDI) unter 4-(Dimethylamino)-pyridin (DMAP)-Katalyse (5 – 15 mol %, bevorzugt 10
- 10 mol % / in einigen Fällen hat es sich gezeigt, dass man auch die Reaktion ohne DMAP-Zugabe durchführen kann) in THF bei Temperaturen zwischen 20°C – 50 °C, als bevorzugtes Vorgehen hat sich erwiesen, zuerst bei 20 °C zu starten, anschließend 1 bis 2 Stunden bei dieser Temperatur zu rühren und dann 2 bis 3 Stunden bei 50 °C nachzurühren, zum Imidazolid umgesetzt. Nach beendeter Aktivierung setzt man 3 - 8 Äquivalente, bevorzugt 4.5 Äquivalente, Hexamethyldisilazan zu und erhitzt 16-24
- 15 Stunden, bevorzugt jedoch 16 Stunden zum Rückfluss. Die hierbei entstehende Disilylamid-Verbindung kann gegebenenfalls isoliert werden. Es hat sich aber als vorteilhafter erwiesen in einer Eintopf-Reaktion weiter fortzufahren. Nach beendeter Reaktion wird daher auf 0°C – 3 °C abgekühlt und Wasser oder eine Mischung aus Wasser/THF zudosiert. Als vorteilhaft hat sich erwiesen eine Wassermenge von 0.5- bis 0.7-fach (bzg. auf Edukt). zu benutzen, besonders vorteilhaft ist eine Menge von 0.52-fach Wasser. Das
- 20 Wasser kann direkt, oder im Gemisch mit ca. der einfach bis doppelten Volumenmenge THF zudosiert werden. Nach beendeter Quentschung wird insgesamt 1-3 Stunden, bevorzugt 1 Stunde zum Rückfluss erhitzt. Man kühlt auf 0°C ab und rührt 1-5 Stunden, bevorzugt 3 Stunden bei dieser Temperatur nach. Anschließend wird das Produkt durch Filtration oder Zentrifugieren isoliert. Man wäscht mit THF und Wasser nach und trocknet im Vakuum bei erhöhter Temperatur (30°C bis 100°C, bevorzugt bei 40°C bis
- 25 70°C). Die Ausbeuten sind sehr hoch und betragen > 93% d. Theorie. Die Reinheit ist > 99% (HPLC, 100%-Methode). Die Verbindung (VIIa oder VIIb) kann auch direkt durch Umsetzung mit Ammoniakgas im Autoklaven (ca. 25 bis 30 bar) erhalten werden. Dazu führt man die oben beschriebene Voraktivierung durch und erhitzt anschließend unter Ammoniak-Gas unter Druck. Nach beendeter Reaktion wird abgekühlt und das Produkt abfiltriert. Die so erzielten Ausbeuten und Reinheiten sind vergleichbar.



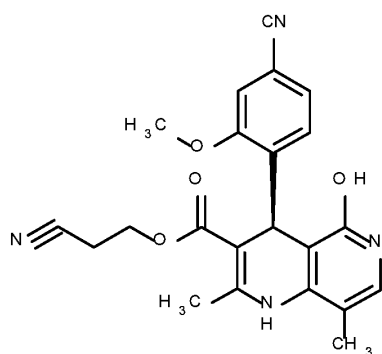
- 5 Finales Kristallisations-Verfahren (Einstellung der finalen Modifikation Mod A): Hierzu wird (Ia) (oder Ib) aus GMP-technischen Gründen zuerst in Ethanol gelöst, einer Partikelfiltration unterzogen und anschließend das Lösungsmittel, entweder unter reduziertem Druck oder bei Normal-Temperatur abdestilliert, bevorzugt wird mit Toluol vergälltes Ethanol eingesetzt. Es wird auf ca. 3- bis 5-fach Volumen bezogen auf (Ia) eingeeengt, dabei kristallisiert das Produkt aus. Es wird auf 0°C abgekühlt und anschließend die Kristalle isoliert und im Vakuum bei 40°C – 50°C getrocknet. Die Ausbeuten sind in der Regel > 90% d. Theorie. Die erzielte chemische, Reinheit ist > 99.8 % und der Gehalt ~ 100 % entsprechen den Kriterien für Handelsprodukte nach ICH-Guideline. Restlösungsmittel, in dem Fall Ethanol, ist < 0.02
- 10 % . Die optische Reinheit beträgt >> 99 % e.e.

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



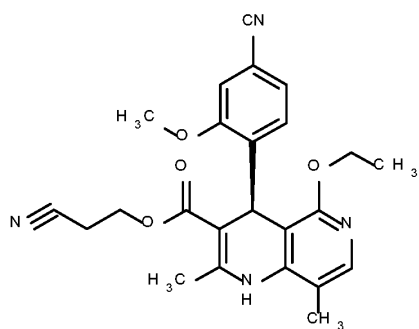
(Ia),

dadurch gekennzeichnet, dass man enantiomeren Cyanethanolester 2-cyanoethyl (4S)-4-(4-cyano-2-methoxy-phenyl)-5-hydroxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carboxylat der Formel (IVa)



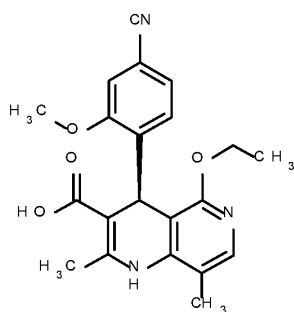
(IVa),

- 5 durch Umsetzung mit Orthoester unter saurer Katalyse in die Verbindung der Formel (VIIa)



(VIIa),

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

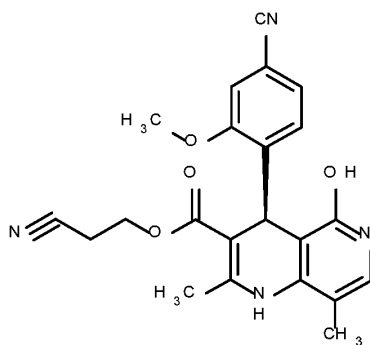


(VIIIa),

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

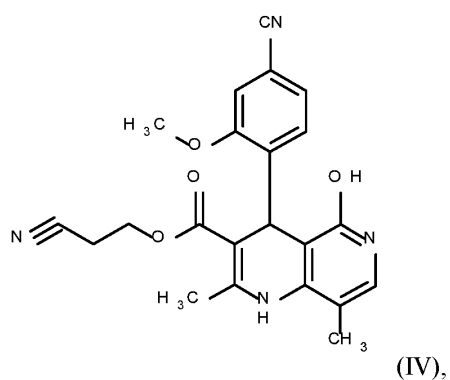
Weitere Ausführungsformen der Erfindung sind wie folgt beschrieben:

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 2-cyanoethyl (4S)-4-(4-cyano-2-methoxyphenyl)-5-hydroxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carboxylat der Formel (IVa)

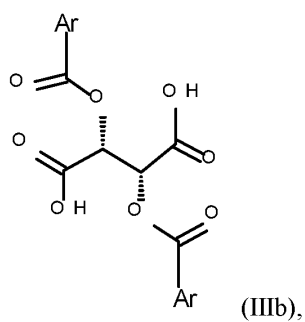


(IVa),

10 durch Racematspaltung von (IV)

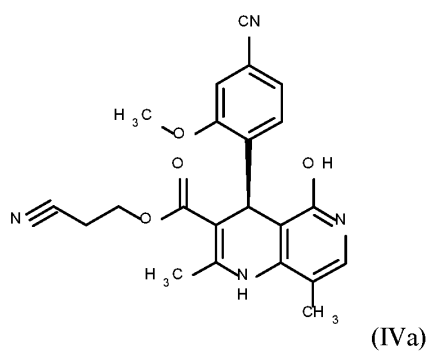


mit einem chiralen substituierten Weinsäureester der Formel (IIIb)

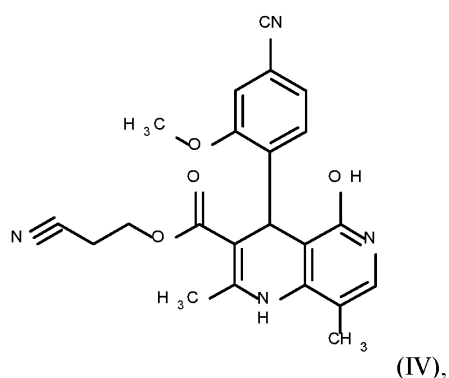


wobei Ar für unsubstituiertes oder substituiertes Aryl oder Heteroraryl steht.

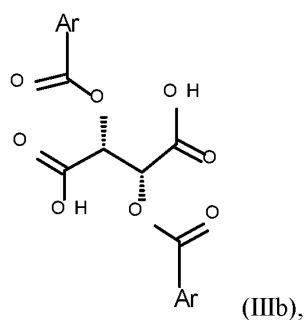
- 5 Bevorzugt ist ein Verfahren zur Herstellung von 2-cyanoethyl (4S)-4-(4-cyano-2-methoxy-phenyl)-5-hydroxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carboxylat der Formel (IVa)



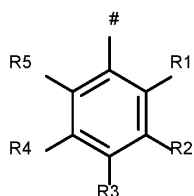
- 10 durch Racematspaltung von (IV)



mit einem chiralen substituierten Weinsäureester der Formel (IIIb)



wobei Ar für



5

steht,

wobei # für die Verknüpfungsstelle steht,

Wobei R1, R2, R3, R4, R5 jeweils für ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest, wie zum Beispiel Methyl, Ethyl, Propyl oder ein Halogenatom, wie zum Beispiel Fluor, Chlor, Brom oder Jod oder eine Ethergruppe, wie zum Beispiel O-Methyl, O-Ethyl, O-Phenyl, oder eine Nitrogruppe, oder eine Cyanogruppe, oder eine CF₃-Gruppe, oder eine Amidgruppe, wie zum Beispiel -NHCOR, in der R für Methyl, Ethyl oder Phenyl stehen kann, oder -NRCOR in der R die oben genannte Bedeutung hat oder CONHR-in der R die oben genannte Bedeutung hat oder CONRR⁺, in der R' gleichbedeutend mit R ist wie oben definiert oder für cyclische Amide wie 3-Oxomorpholin-4-yl, 2-Oxopiperidin-1-yl, die ihrerseits substituiert sein können, steht. Die Substitutionsmuster können sehr unterschiedlich sein, so können theoretisch bis zu 5

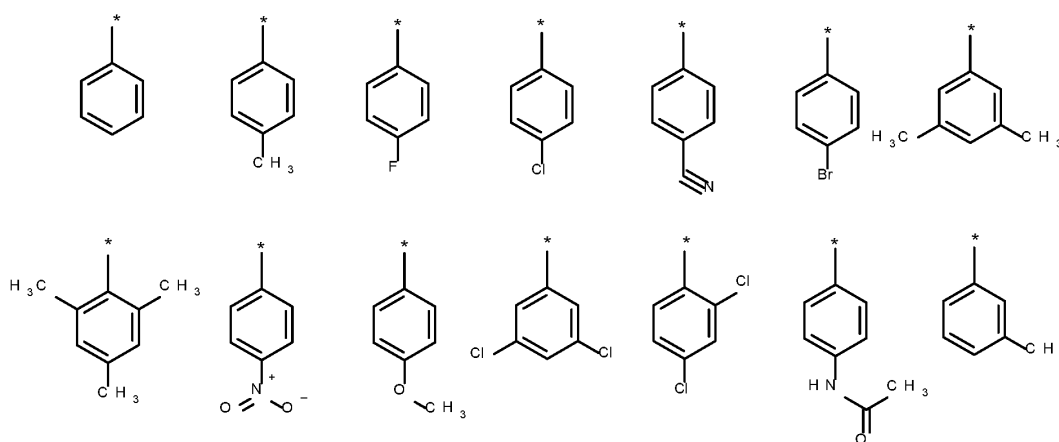
10

verschiedene Substituenten möglich sein, in der Regel sind aber die monosubstituierten Ar-Reste bevorzugt. Ar kann aber auch ein substituierter Heteroaromat, wie vorzugsweise Pyridin oder Pyrazin sein. Ar kann aber auch für einen polycyclischen aromatischen Kohlenwasserstoff, wie. z.B. ein substituiertes Naphthalin, Anthrazen, oder Chinolin stehen.

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

wobei

Ar für eine der Formeln



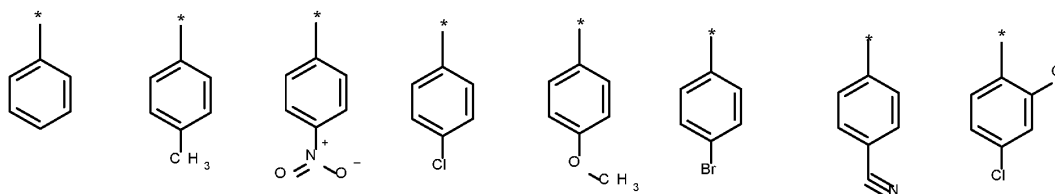
- 10 steht,

worin * für die Verknüpfungsstelle steht.

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

wobei

- 15 Ar für eine der Formeln



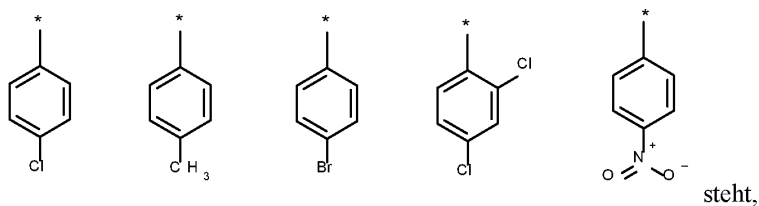
steht,

worin * für die Verknüpfungsstelle steht.

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

wobei

Ar für eine der Formeln



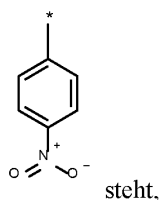
steht,

worin * für die Verknüpfungsstelle steht.

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

wobei

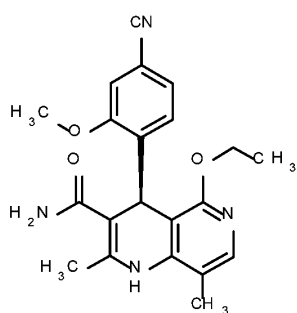
Ar für



steht,

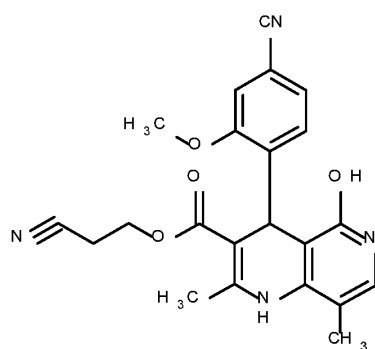
- 15 worin * für die Verknüpfungsstelle steht.

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



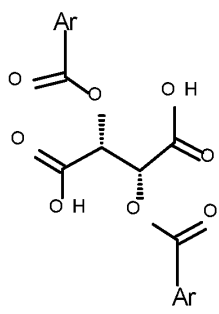
(Ia),

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



(IV),

mit einem chiralen substituierten Weinsäureester der Formel (IIIb)

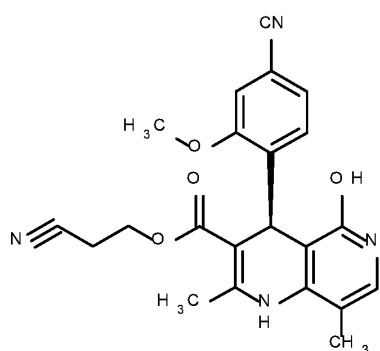


(IIIb),

5

wobei Ar für unsubstituiertes oder substituiertes Aryl oder Heteroraryl steht,

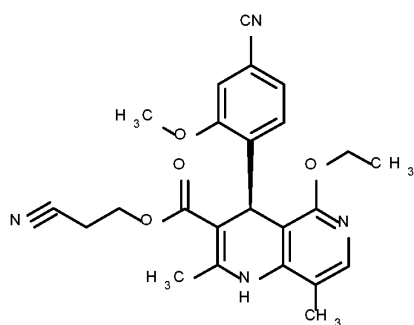
in enantiomeren Cyanethanolester 2-cyanoethyl (4S)-4-(4-cyano-2-methoxy-phenyl)-5-hydroxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carboxylat der Formel (IVa)



(IVa),

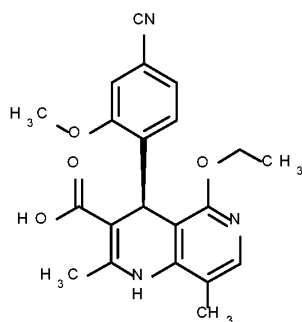
überführt,

und diesen durch Umsetzung mit Orthoester unter saurer Katalyse in die Verbindung der Formel (VIIa)



(VIIa),

- 5 überführt, und diese in einem THF/Wasser Gemisch (2:1) mit Natronlauge zu der Verbindung der Formel (VIIIa)

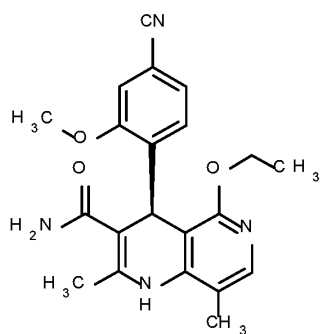


(VIIIa),

verseift und die Verbindung der Formel (VIIIa) anschließend in THF als Lösungsmittel zuerst mit 1,1-Carbodiimidazol und katalytischen Mengen 4-(Dimethylamino)pyridin umsetzt, nach Zugabe von

Hexamethyldisilazan für 16-24 Stunden unter Rückfluss erhitzt und dann mit einem THF/Wasser Gemisch versetzt.

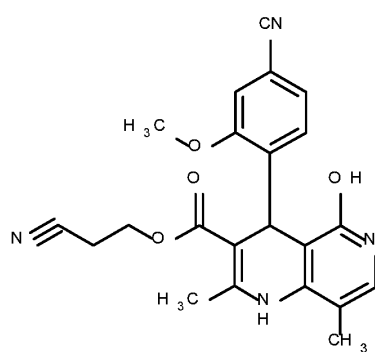
Bevorzugt ist ein Verfahren zur Herstellung von (4S)-4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carbox-amid der Formel (Ia)



5

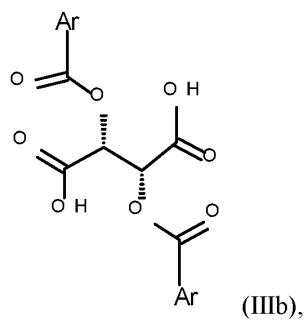
(Ia),

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

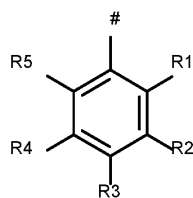


(IV),

mit einem chiralen substituierten Weinsäureester der Formel (IIIb)



wobei Ar für

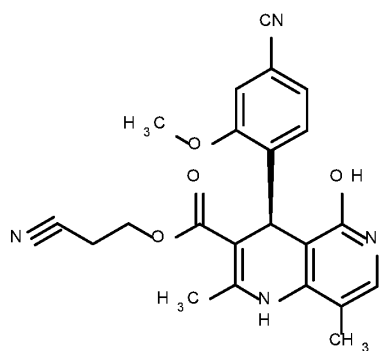


steht,

wobei # für die Verknüpfungsstelle steht,

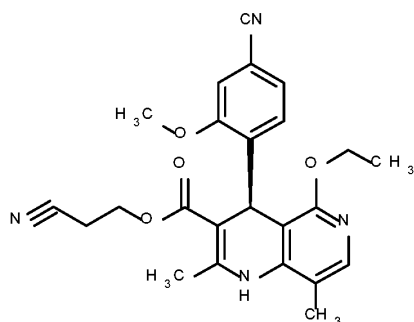
- wobei R1, R2, R3, R4, R5 jeweils für ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest, wie zum Beispiel Methyl, Ethyl, Propyl oder ein Halogenatom, wie zum Beispiel Fluor, Chlor, Brom oder Jod oder eine Ethergruppe, wie zum Beispiel O-Methyl, O-Ethyl, O-Phenyl, oder eine Nitrogruppe, oder eine Cyanogruppe,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

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



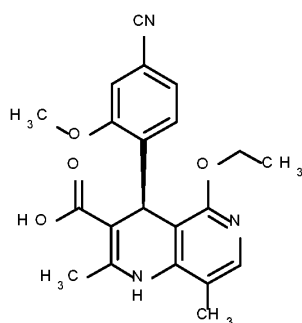
(IVa),

überführt, und diesen durch Umsetzung mit Orthoester unter saurer Katalyse bei Verwendung von Orthoameisensäuretriethylester oder Orthoessigsäuretriethylester sowie konzentrierter Schwefelsäure als saurer Katalysator in die Verbindung der Formel (VIIa)



(VIIa),

- 5 überführt, und diese in einem THF/Wasser Gemisch (2:1) mit Natronlauge zu der Verbindung der Formel (VIIIa)



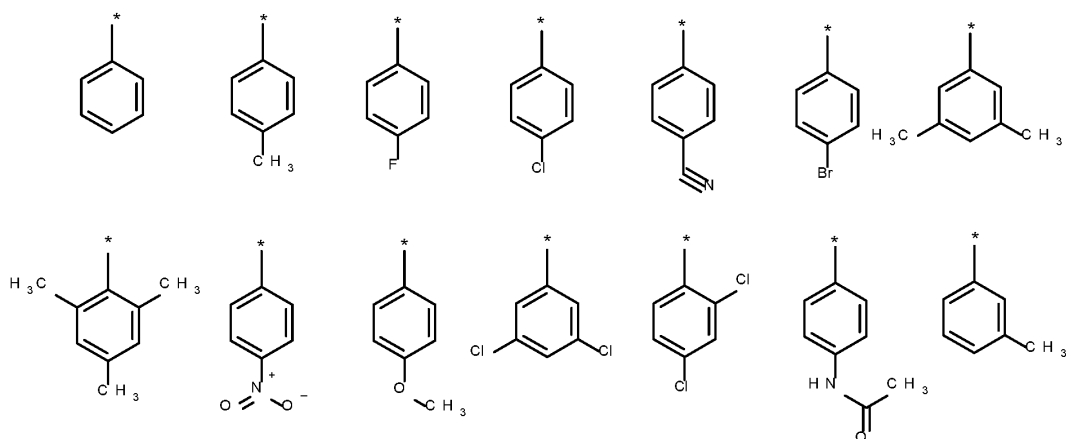
(VIIIa),

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

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

wobei in Formel (III)

- 15 Ar für eine der Formeln



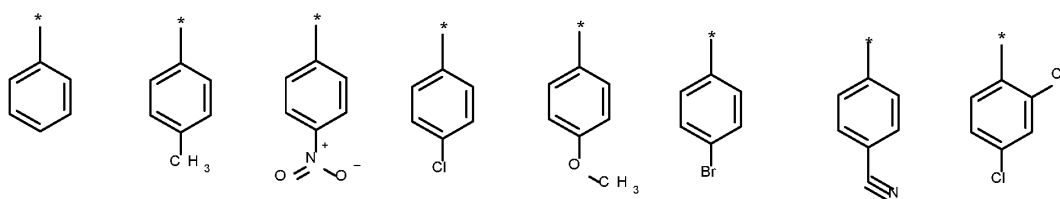
steht,

worin * für die Verknüpfungsstelle steht.

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

wobei in Formel (III)

Ar für eine der Formeln



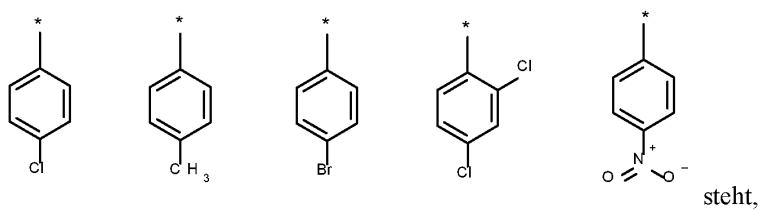
steht,

10 worin * für die Verknüpfungsstelle steht.

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

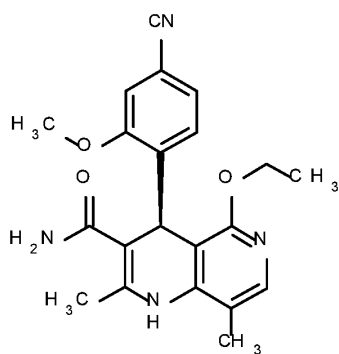
wobei in Formel (III)

Ar für eine der Formeln



worin * für die Verknüpfungsstelle steht.

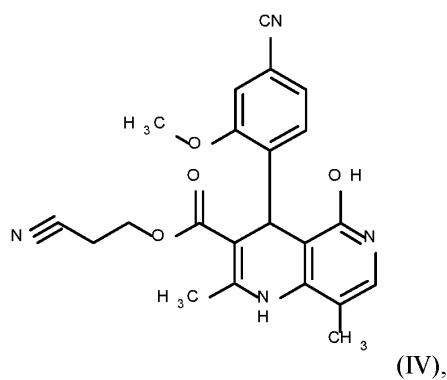
Ganz besonders bevorzugt ist ein Verfahren zur Herstellung von (4S)-4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carbox-amid der Formel (Ia),



5

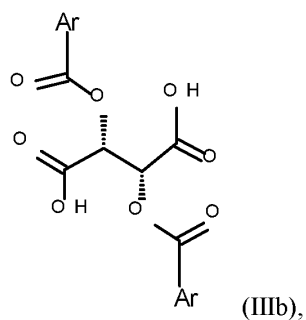
(Ia),

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



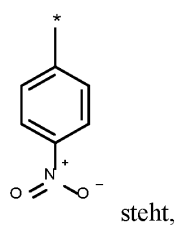
(IV),

mit einem chiralen substituierten Weinsäureester der Formel (IIIb)



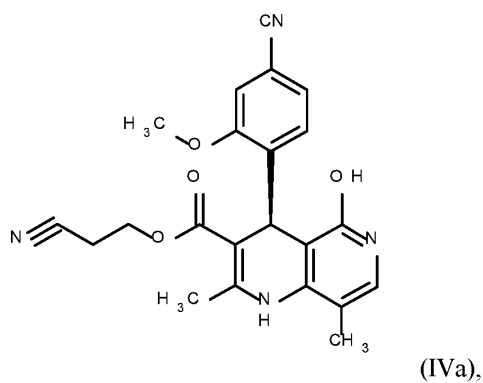
wobei

Ar für



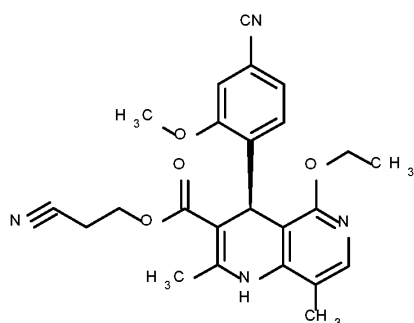
- 5 worin * für die Verknüpfungsstelle steht

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



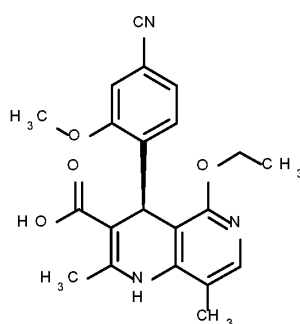
überführt,

- 10 und diesen durch Umsetzung mit Orthoester unter saurer Katalyse bei Verwendung von Orthoameisensäuretriethylester oder Orthoessigsäuretriethylester sowie konzentrierter Schwefelsäure als saurer Katalysator in die Verbindung der Formel (VIIa)



(VIIa),

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



(VIIIa),

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

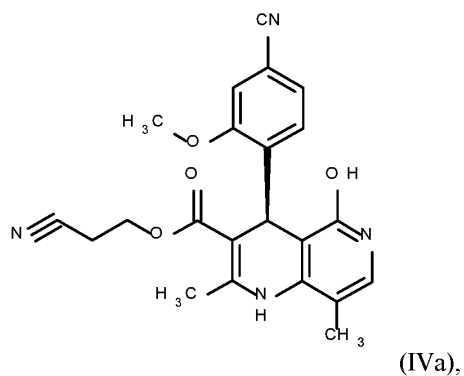
Die Synthese des racemischen Cyanethanolesters (IV) ist in WO 2016/016287 (Beispiel 4) beschrieben.

- 10 Die Cyanethanolesterstufen (IVa + IVb) werden in bekannter Weise, wie in WO 2016/016287 A1 bei der racemischen Verbindung beschrieben ist, zum Endprodukt Finerenone (Ia), bzw. dem enantiomeren (Ib) umgesetzt. Die vorliegende Erfindung betrifft im Wesentlichen ein neues Verfahren zur Herstellung von den Cyanethanolestern in chiraler Form durch Racematspaltung mittels chiralen substituierten Weinsäureestern der allgemeinen Formeln (IIIa) und (IIIb),

Absätze 1. bis 14.

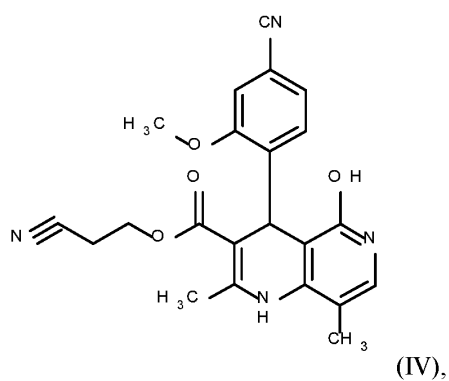
Im Folgenden sind weitere Ausführungsformen in den Absätzen 1. bis 14. beschrieben:

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

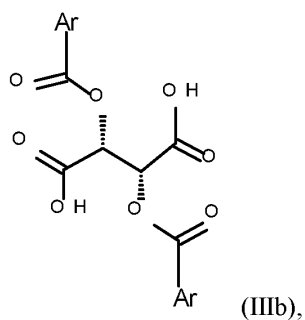


5

durch Racematspaltung von (IV)

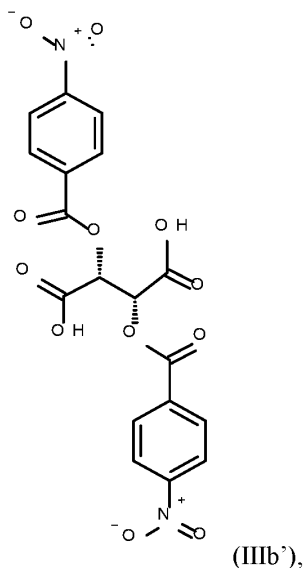


mit einem chiralen substituierten Weinsäureester der Formel (IIIb)



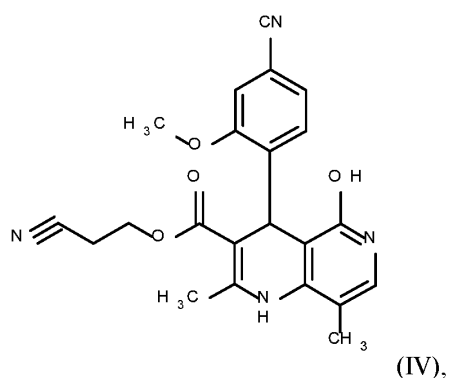
wobei Ar für unsubstituiertes oder substituiertes Aryl oder Heteroraryl steht.

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

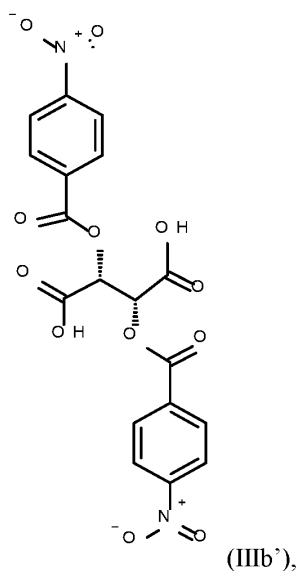


zur Racemattrennung eingesetzt wird.

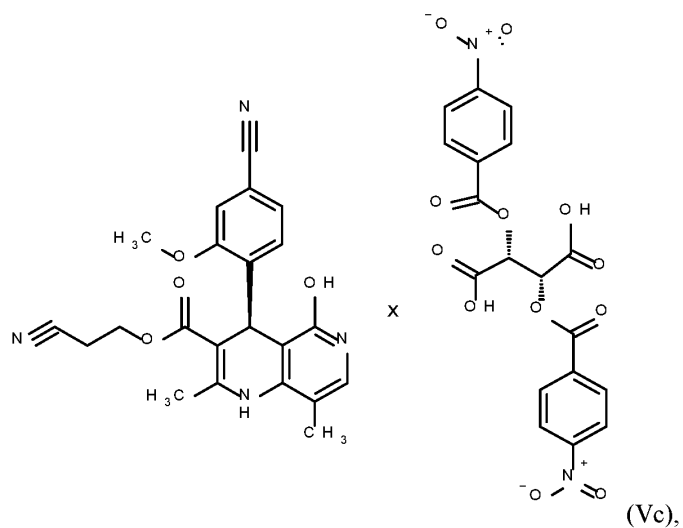
6. Verfahren nach einem der Absätze 1 bis 5 dadurch gekennzeichnet, dass man das ausgefallene Diastereomerensalz (Va), (Vb), (Vc) und oder (Vd) isoliert.
7. Verfahren nach einem der Absätze 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass man das Diastereomerensalz mit einer Base behandelt und das Lösungsmittel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



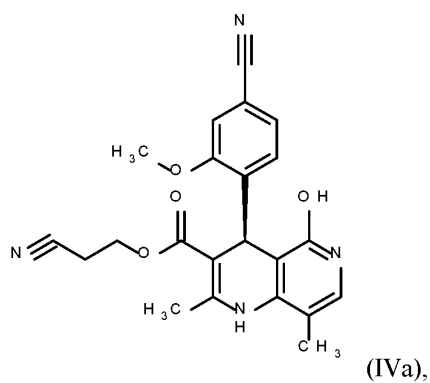
mit (2R, 3R)-2,3-Bis-(4-nitrobenzoyl)-Weinsäure der Formel (IIIb^c)



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

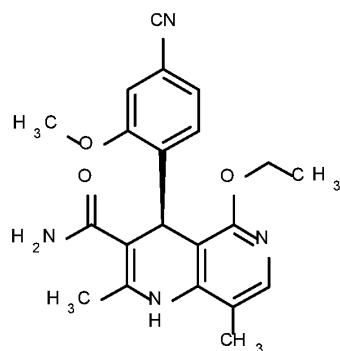


umgesetzt wird, und anschliessend Cyanoethanolester (IVa)



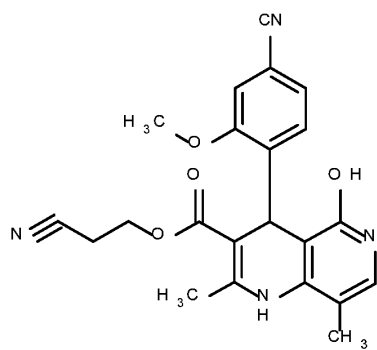
5 unter Einsatz von Natriumphosphat ebenfalls in einem Branntwein/ Wasser Gemisch freigesetzt wird.

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



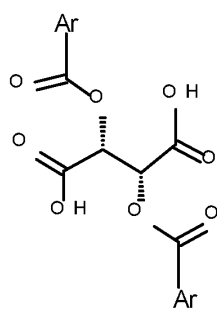
(Ia),

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



(IV),

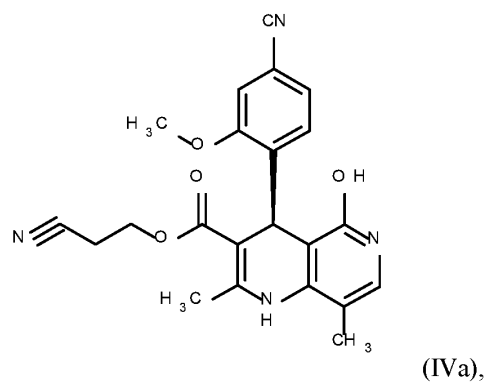
mit einem chiralen substituierten Weinsäureester der Formel (IIIb)



(IIIb),

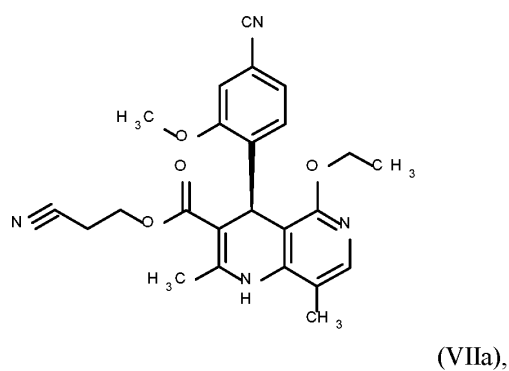
wobei Ar für unsubstituiertes oder substituiertes Aryl oder Heteroraryl steht,

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



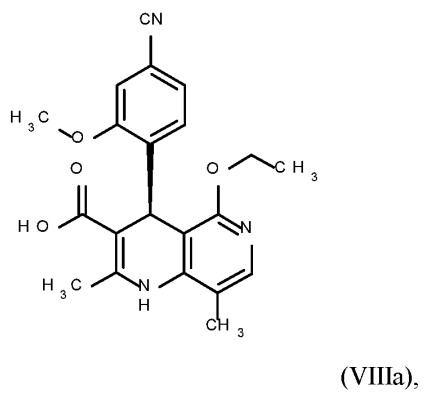
überführt,

und diesen durch Umsetzung mit Orthoester unter saurer Katalyse in die Verbindung der Formel (VIIa)



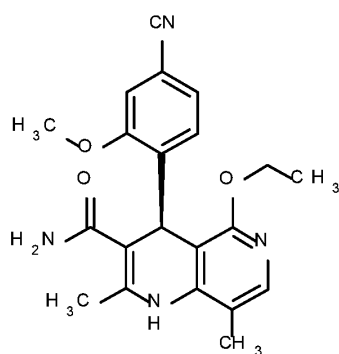
5

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



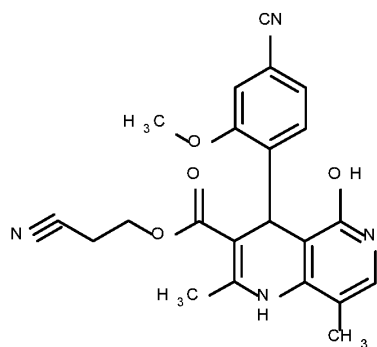
verseift und die Verbindung der Formel (VIIIa) anschließend in THF als Lösungsmittel zuerst mit 1,1-Carbodiimidazol und katalytischen Mengen 4-(Dimethylamino)pyridin umgesetzt, nach Zugabe von Hexamethyldisilazan für 16-24 Stunden unter Rückfluss erhitzt und dann mit einem THF/Wasser Gemisch versetzt.

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



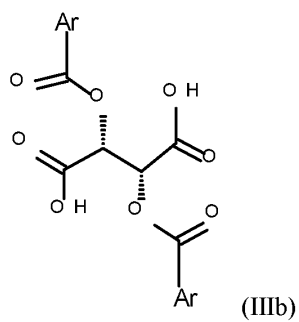
(Ia),

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



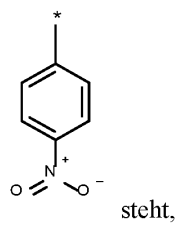
(IV),

- 10 mit einem chiralen substituierten Weinsäureester der Formel (IIIb)



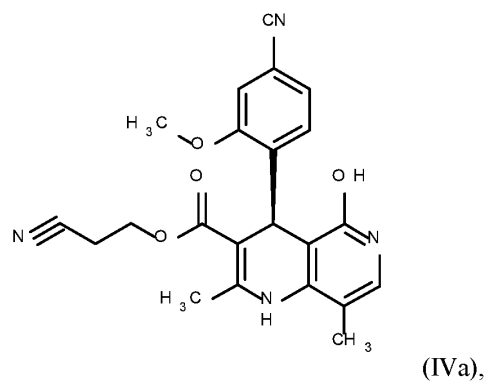
wobei

Ar für



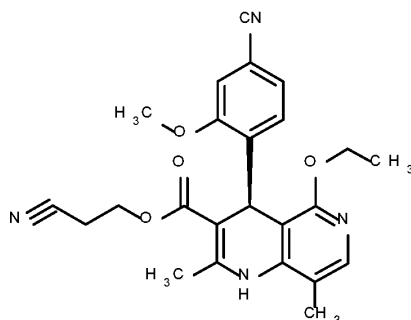
5 worin * für die Verknüpfungsstelle steht,

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



überführt,

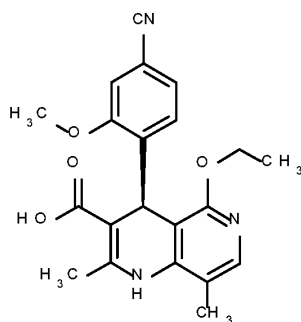
und diesen durch Umsetzung mit Orthoester unter saurer Katalyse bei Verwendung von Orthoameisensäuretriethylester oder Orthoessigsäuretriethylester sowie konzentrierter Schwefelsäure als saurer Katalysator in die Verbindung der Formel (VIIa)



5

(VIIa),

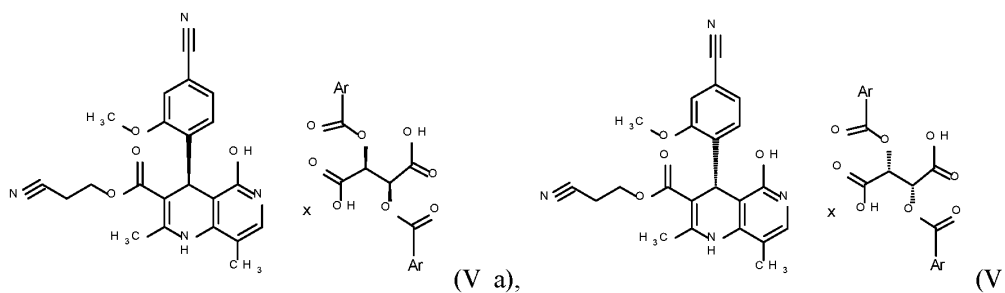
überführt, und diese in einem THF/Wasser Gemisch (2:1) mit Natronlauge zu der Verbindung der Formel (VIIIa)



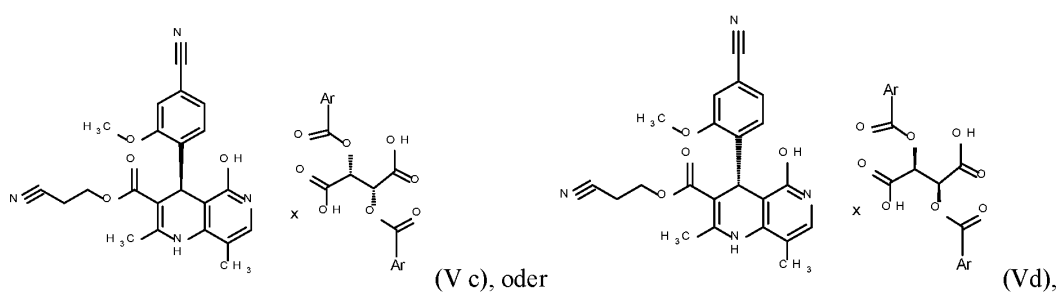
(VIIIa),

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

12. Diastereomerensalze gemäß der Formel

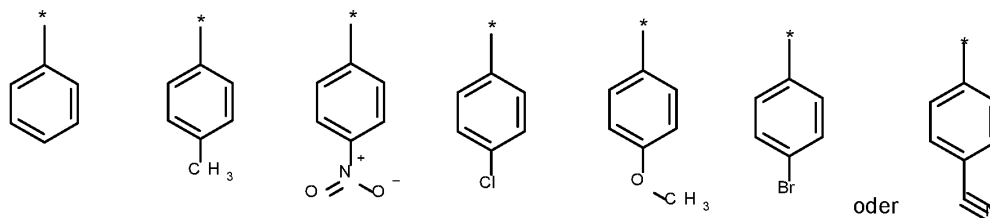


b),



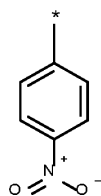
worin Ar für einen unsubstituierten oder substituierten Aromaten oder Heteroaromaten steht.

- 5 13. Diastereomerensalz gemäß Absatz 12, dadurch gekennzeichnet, dass Ar für eine der Formeln



steht, worin * für die Verknüpfungsstelle steht.

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



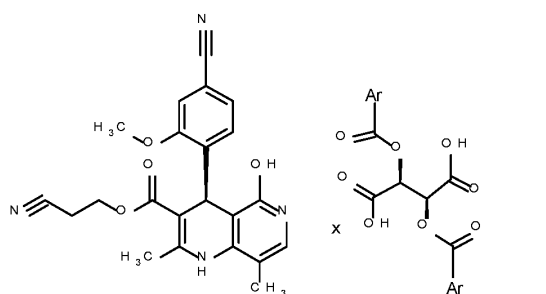
steht, worin * für die Verknüpfungsstelle steht.

Absätze (1) bis (72)

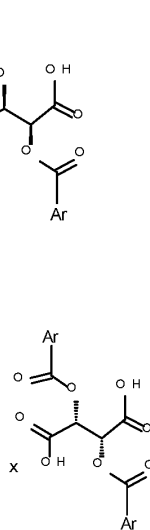
Im Folgenden sind weitere Ausführungsformen in den Absätzen (1) bis (72) beschrieben:

1. Diastereomerensalz der Formel (Va), (Vb), (Vc) und/oder (Vd)

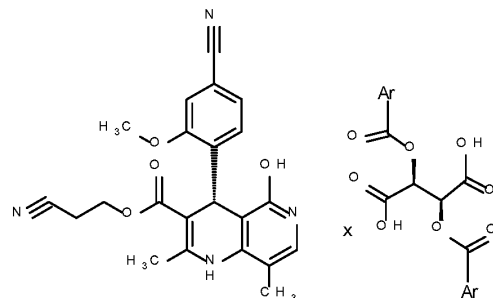
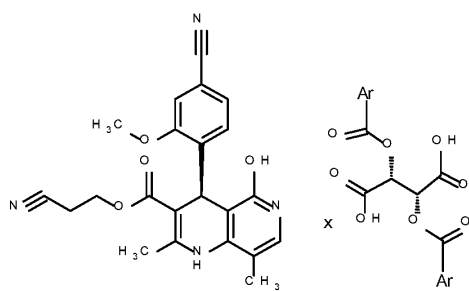
5



(V a)



(V b),

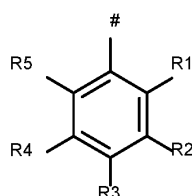


(V c)

(Vd),

worin Ar für einen unsubstituierten oder substituierten Aromaten oder Heteroaromaten steht.

2. Diastereomerensalz nach Absatz (1), wobei Ar für



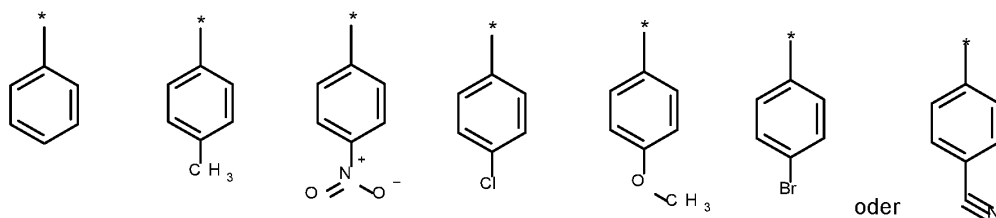
5

steht,

wobei # für die Verknüpfungsstelle steht,

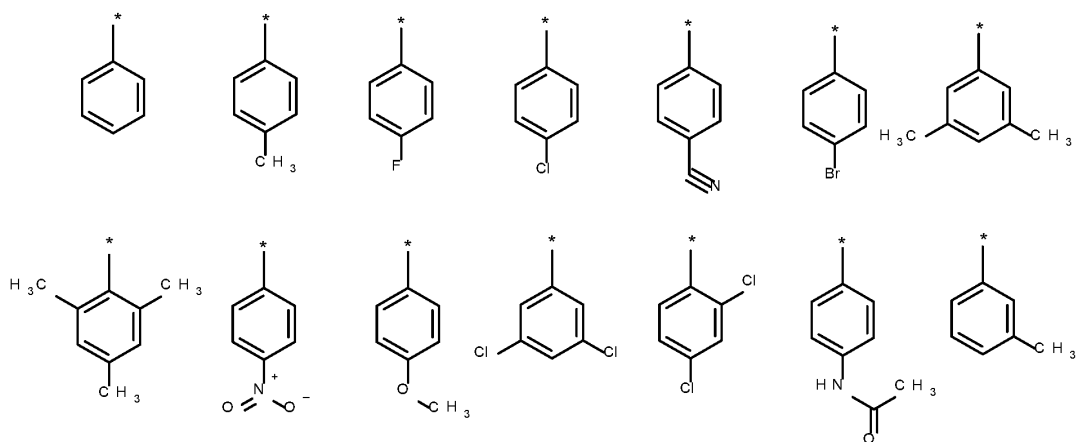
- Wobei R1, R2, R3, R4, R5 jeweils für ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest, wie zum Beispiel Methyl, Ethyl, Propyl oder ein Halogenatom, wie zum Beispiel Fluor, Chlor, Brom oder Jod oder eine Ethergruppe, wie zum Beispiel O-Methyl, O-Ethyl, O-Phenyl, oder eine Nitrogruppe, oder eine Cyanogruppe,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

- 20 (3) Diastereomerensalz nach Absatz (1) oder (2), für eine der Formeln



steht, worin * für die Verknüpfungsstelle steht.

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

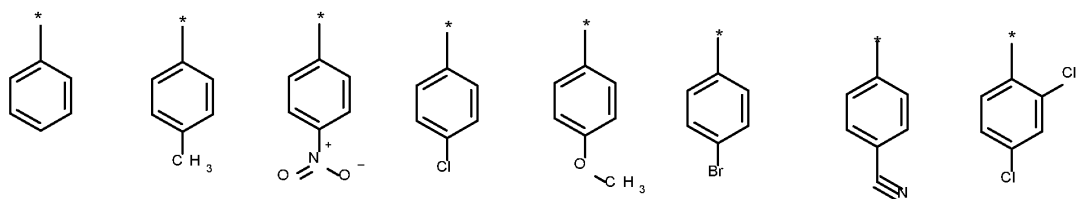


steht,

worin * für die Verknüpfungsstelle steht.

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

5

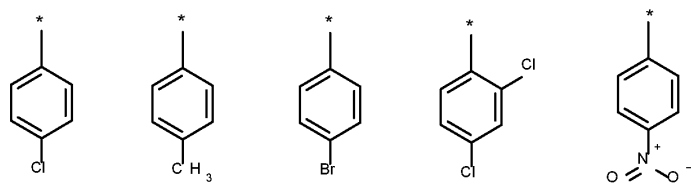


steht,

worin * für die Verknüpfungsstelle steht.

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

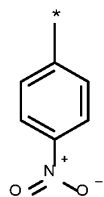
Ar für eine der Formeln



steht,

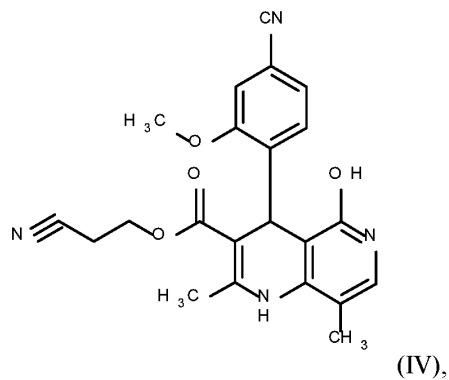
worin * für die Verknüpfungsstelle steht.

15 (7) Diastereomerensalz nach einem der Absätze (1) bis (6), wobei Ar für

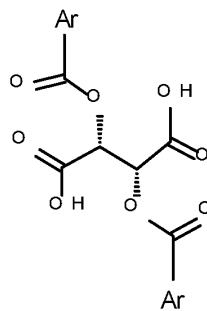
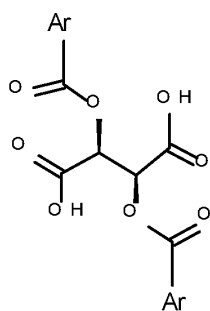


steht, worin * für die Verknüpfungsstelle steht.

- (8) Verfahren zur Herstellung eines oder mehrerer der Diastereomerensalze der Formel (Va), (Vb),
 5 (Vc) und/oder (Vd) nach einem der Absätze (1) bis (7), umfassend den Schritt (i)
 (i) Racematspaltung der Verbindung nach Formel (IV)



mittels eines Weinsäureesters nach Formel (IIIa) oder (IIIb)



10

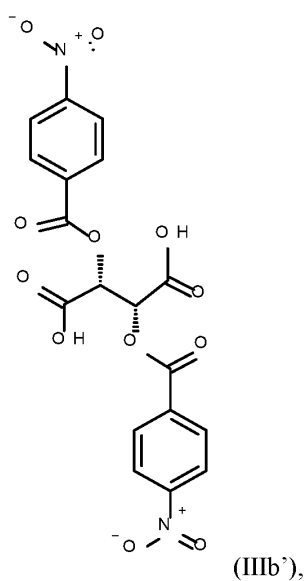
- (9) Verfahren nach Absatz (8), wobei in Schritt (i) 0.5 bis 2.0 Äquivalente des Weinsäureester (IIIa)
 oder (IIIb) für die Racemat-Spaltung eingesetzt werden.
- (10) Verfahren nach Absatz (8) oder (9), wobei in Schritt (i) 0.7 bis 1.5 Äquivalente des Weinsäureester
 15 (IIIa) oder (IIIb) für die Racemat-Spaltung eingesetzt werden.

- (11) Verfahren nach einem der Absätze (8) bis (10), wobei in Schritt (i) 0.7 bis 1.4 Äquivalente des Weinsäureester (IIIa) oder (IIIb) für die Racemat-Spaltung eingesetzt werden.
- 5 (12) Verfahren nach einem der Absätze (8) bis (11), wobei in Schritt (i) 0.7 bis 1.2 Äquivalente des Weinsäureester (IIIa) oder (IIIb) für die Racemat-Spaltung eingesetzt werden.
- (13) Verfahren nach einem der Absätze (8) bis (12), wobei in Schritt (i) in organischen Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemischen, oder aus Lösungsmittelgemischen, die aus Wasser und mit Wasser
10 mischbaren organischen Lösungsmitteln bestehen, erfolgt.
- (14) Verfahren nach einem der Absätze (8) bis (12), wobei in Schritt (i) das organische Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Ethanol, Methanol, Isopropanol, 1-Propanol, Ethylacetat, Isobutanol, Dichlormethan, 1-Pentanol, Aceton und deren
15 Mischungen.
- (15) Verfahren nach einem der Absätze (8) bis (14), wobei in Schritt (i) das organische Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Ethylacetat / Methanol 90:10; Methanol / Wasser 80:20; Ethanol / Wasser 90:10; Ethanol / Wasser 85:15; Ethanol / Wasser
20 80:20; Ethanol / Wasser 75:25; Ethanol / Wasser 70:30; Dichlormethan; 1-Propanol / Wasser 80:20; 1-Pentanol; 1-Pentanol / Wasser 90:10; Isopropanol; Isopropanol / Wasser 80:20; Isobutanol / Wasser 90:10; Isobutanol / Wasser 80:20; Cyclohexanol / Wasser 90:10; Benzylalkohol / Wasser 90:10; Ethylenglycol; Ethylenglycol / Wasser 80:20 und deren Mischung, wobei das Mischungsverhältnis Volumen / Volumen (Vol/Vol) ist.
- 25 (16) Verfahren nach einem der Absätze (8) bis (15), wobei in Schritt (i) das organische Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Ethanol/Wasser, wobei das Mischungsverhältnis (Vol/Vol) im Bereich von Ethanol: Wasser bei 1: 1 bis 6:1 liegt.
- 30 (17) Verfahren nach einem der Absätze (8) bis (16), wobei in Schritt (i) das organische Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Ethanol: Wasser, wobei das Mischungsverhältnis (Vol/Vol) im Bereich von Ethanol:Wasser bei 6 : 1 bis 3 : 1 liegt.
- (18) Verfahren nach einem der Absätze (8) bis (17), wobei in Schritt (i) das organische Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Ethanol: Wasser, wobei
35 das Mischungsverhältnis (Vol/Vol) im Bereich von Ethanol:Wasser bei = 3: 1 liegt.

- (19) Verfahren nach einem der Absätze (8) bis (18), wobei die Racematspaltung in Schritt (i) bei einer Temperatur von 10 bis 60 °C erfolgt.
- 5 (20) Verfahren nach einem der Absätze (8) bis (19), wobei die Racematspaltung in Schritt (i) bei einer Temperatur von 20 bis 50 °C erfolgt.
- (21) Verfahren nach einem der Absätze (8) bis (20), wobei die Racematspaltung in Schritt (i) bei einer Temperatur von 30 bis 40 °C erfolgt.
- 10 (22) Verfahren nach einem der Absätze (8) bis (21), wobei die Racematspaltung in Schritt (i) umfasst:
- Vorlegen der Komponenten in dem Lösungsmittelgemisch nach einem der vorherigen Absätze bei Raumtemperatur,
 - Erwärmen auf 10 bis 60 °C oder 20 bis 50 °C,

15 - Nachrühren für 1 bis 10 Stunden oder 1 bis 4 Stunden bei 20 - 50 °C, und

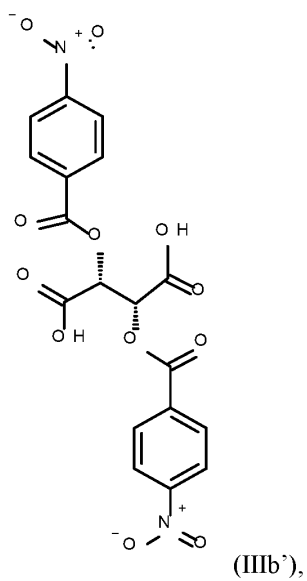
 - Abkühlen innerhalb von 3 bis 24 Stunden oder 5 bis 16 Stunden auf Raumtemperatur.
- (23) Verfahren nach einem der Absätze (8) bis (22), wobei der in Schritt (i) der Weinsäureester nach Formel (IIIa) eingesetzt wird.
- 20 (24) Verfahren nach einem der Absätze (8) bis (22), wobei der in Schritt (i) der Weinsäureester nach Formel (IIIb) oder (IIIb') (2R, 3R)-2,3-Bis-(4-nitrobenzoyl)-Weinsäure (IIIb')



zur Racemattrennung eingesetzt wird.

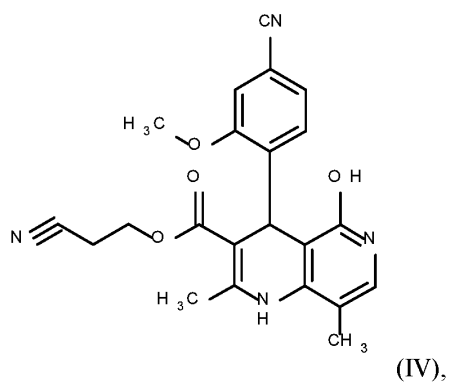
- (25) Verfahren nach einem der Absätze (8) bis (24), wobei das Verfahren nach Schritt (i) ferner das Isolieren des Diastereomerensalzes umfasst.
- 5
- (26) Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (IVa), umfassend die Schritte (i) und (ii):
- (i) Racematspaltung der Verbindung nach Formel (IV) mittels eines Weinsäureesters nach Formel (IIIa) oder (IIIb), wobei das Diastereomerensalz nach Formel (Va) und/oder (Vc) gebildet wird;
- 10 (ii) Umsetzen des in Schritt (i) erhaltenen Diastereomerensalzes nach Formel (Va) und/oder (Vc) zu der Verbindung nach Formel (IVa) .
- (27) Verfahren nach Absatz (26), wobei Schritt (i) nach einem der vorherigen Absätze (8) bis (25) definiert ist.
- 15
- (28) Verfahren nach Absatz (26) oder (27), wobei Schritt (ii) wie folgt definiert ist:
- (ii) Behandeln des in Schritt (i) erhaltenen Diastereomeren-Salzes (Va) und/oder (Vc) mit einer Base, wobei die Verbindung der Formel (IVa) erhalten wird.
- 20 (29) Verfahren nach einem der Absätze (26) bis (28), wobei die Base ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus anorganischen Basen, organische Basen und deren Mischungen.
- (30) Verfahren nach einem der Absätze (26) bis (29), wobei die Base ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Ammoniak, Natronlauge, Lithiumhydroxid, Kaliumhydroxid, Ammoniumcarbonat,
- 25 Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Lithiumcarbonat, Ammoniumhydrogencarbonat, Natriumhydrogencarbonat, Kaliumhydrogencarbonat, Natriumphosphat, Kaliumphosphat, Ammoniumphosphat und deren Mischungen.
- (31) Verfahren nach einem der Absätze (26) bis (30), wobei die Base ausgewählt ist aus der Gruppe,
- 30 bestehend aus Natriumhydroxid, Natriumphosphat, Kaliumphosphat und deren Mischungen.
- (32) Verfahren nach einem der Absätze (26) bis (31), wobei die Base ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus aliphatischen organischen Basen, aromatischen organischen Basen und deren Mischungen.

- (33) Verfahren nach Absatz (32), wobei die Base ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Triethylamin, Imidazol, N-Methylimidazol, Hünigbase, Pyridin, DBU und deren Mischungen.
- 5 (34) Verfahren nach einem der Absätze (26) bis (33), wobei in Schritt (ii) ein Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch eingesetzt wird, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Wasser, mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmitteln oder deren Mischungen.
- 10 (35) Verfahren nach einem der Absätze (26) bis (34), wobei in Schritt (ii) das Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Ethanol, Isopropanol, 1,2-Ethandiol, Methoxyethanol, Methanol, Aceton und deren Mischungen.
- 15 (36) Verfahren nach einem der Absätze (26) bis (35), wobei in Schritt (ii) das Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Wasser/ Ethanol, wobei das Mischungsverhältnis (Vol/Vol) im Bereich von Ethanol: Wasser bei 1: 6 bis 1: 3 liegt.
- (37) Verfahren nach einem der Absätze (26) bis (36), wobei in Schritt (ii) das Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Wasser/ Ethanol, wobei das Mischungsverhältnis (Vol/Vol) im Bereich von Ethanol: Wasser bei 1: 3 liegt.
- 20 (38) Verfahren nach einem der Absätze (26) bis (37), wobei Schritt (ii) bei einer Temperatur von 0°C bis 60°C erfolgt.
- (39) Verfahren nach einem der Absätze (26) bis (38), wobei Schritt (ii) bei einer Temperatur von 0°C bis 50°C erfolgt.
- 25 (40) Verfahren nach einem der Absätze (26) bis (39), wobei Schritt (ii) bei einem pH von 6.9 bis 8.0 erfolgt.
- (41) Verfahren nach einem der Absätze (26) bis (40), wobei Schritt (ii) bei einem pH von 7.0 bis 7.5 erfolgt.
- 30 (42) Verfahren nach einem der Absätze (26) bis (41), wobei Schritt (ii) bei einem pH von pH 7.1 erfolgt.
- (43) Verfahren nach einem der Absätze (26) bis (41), wobei in Schritt (i) (2R, 3R)-2,3-Bis-(4-nitrobenzoyl)-Weinsäure (IIIb^c)
- 35

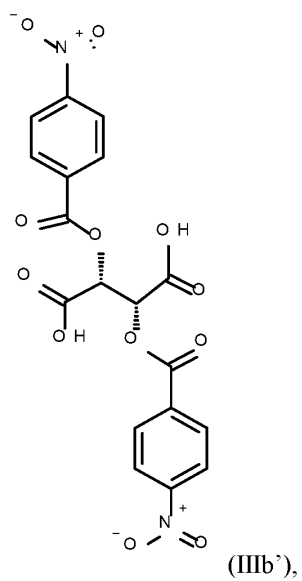


zur Racemattrennung eingesetzt wird.

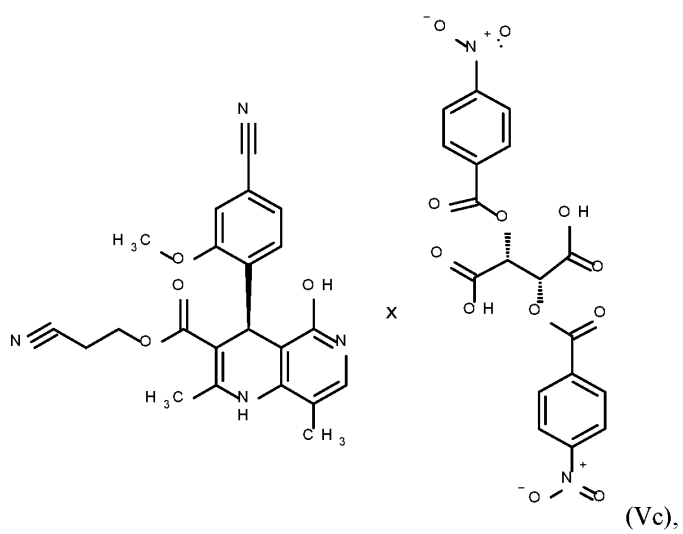
(44) Verfahren nach einem der Absätze (26) bis (43), wobei das Racemat (IV)



mit (2R, 3R)-2,3-Bis-(4-nitrobenzoyl)-Weinsäure der Formel (IIIb')

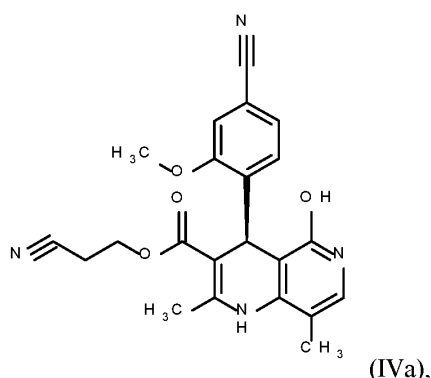


in einem Branntwein/ Wasser Gemisch zu dem Diastereomerensalz (Vc)



5

umgesetzt wird, und anschließend Cyanoethanolester (IVa)

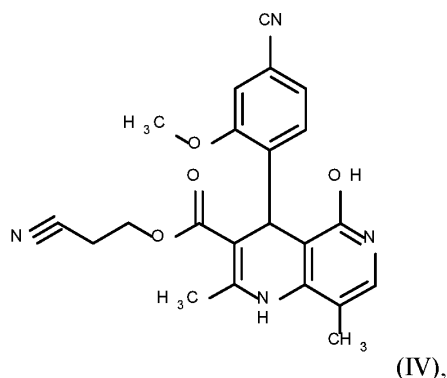


unter Einsatz von Natriumphosphat ebenfalls in einem Branntwein/ Wasser Gemisch freigesetzt wird.

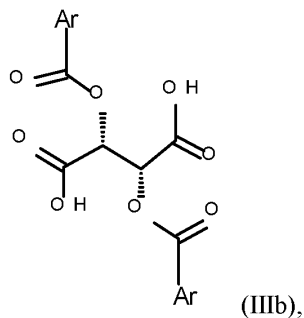
- 5 (45) Verfahren zur Herstellung der Verbindung nach Formel (Ia), umfassend die Schritte (i), (ii), (iii), (iv) und (v):
 - (i) Racematspaltung der Verbindung nach Formel (IV) mittels eines Weinsäureesters nach Formel (IIIa) oder (IIIb), wobei das Diastereomerensalz nach Formel (Va) und/oder (Vc) gebildet wird;
 - 10 (ii) Umsetzen des in Schritt (i) erhaltenen Diastereomerensales nach Formel (Va) und/oder (Vc) zu der Verbindung nach Formel (IVa) (bevorzugt: Behandeln des in Schritt (i) erhaltenen Diastereomeren-Salzes (Va) und/oder (Vc) mit einer Base, wobei die Verbindung der Formel (IVa) erhalten wird;
 - (iii) Umsetzen der in Schritt (ii) erhaltenen Verbindung nach Formel (IVa) mit einem
 - 15 Orthoester unter saurer Katalyse, wobei die Verbindung nach Formel (VIIa) erhalten wird;
 - (iv) Verseifen der in Schritt (iii) erhaltenen Verbindung nach Formel (VIIa), wobei die Verbindung nach Formel (VIIIa) erhalten wird,
 - (v) Umsetzen der in Schritt (iv) erhaltenen Verbindung nach Formel (VIIIa) zu einer
 - 20 Verbindung nach Formel (Ia) in THF als Lösungsmittel mit 1,1-Carbodiimidazol und katalytischen Mengen 4-(Dimethylamino)pyridin, dann nach Zugabe von Hexamethyldisilazan für 16-24 Stunden unter Rückfluss erhitzen und dann Versetzen mit einem THF/Wasser Gemisch.
- 25 (46) Verfahren nach Absatz (45), wobei Schritt (i) nach einem der Absätze (8) bis (44) definiert ist.
- (47) Verfahren nach Absatz (45) oder (46), umfassend einen oder mehrere Schritte wie in einem der Absätze (8) bis (44) definiert.

- (48) Verfahren nach einem der Absätze (45) bis (47), wobei der Orthoester in Schritt (iii) ein Orthoethylester von Alkyl-, Aryl, oder Arylalkylcarbonsäuren ist.
- 5 (49) Verfahren nach einem der Absätze (45) bis (48), wobei in Schritt (iii) der Orthoester ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Triethylorthoessigester, Triethylorthoameisensäureester, Orthoameisensäuretriethylester, Orthoessigsäuretriethylester, Orthopropionsäuretriethylester, Orthobenzoessäuretriethylester, Orthobuttersäuretriethylester und deren Mischungen.
- 10 (50) Verfahren nach einem der Absätze (45) bis (49), wobei in Schritt (iii) 2,5 bis 5 Äquivalente des Orthoesters eingesetzt werden.
- (51) Verfahren nach einem der Absätze (45) bis (50), wobei in Schritt (iii) Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Trifluormethansulfonsäure, Phosphorsäure oder deren Mischungen als saurer
15 Katalysator eingesetzt wird.
- (52) Verfahren nach einem der Absätze (45) bis (51), wobei in Schritt (iii) 4 bis 10 oder 6 bis 8 Gewichtsprozent (Gew.-%) des sauren Katalysators eingesetzt werden, wobei die Gew.-% bezogen sind auf das g pro eingesetzte Verbindung (IVa).
20
- (53) Verfahren nach einem der Absätze (45) bis (52), wobei in Schritt (iii) ein Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Dimethylacetamid, NMP (1-Methyl-2-pyrrolidon), DMF (Dimethylformamid) und deren Mischungen eingesetzt wird.
- 25 (54) Verfahren nach einem der Absätze (45) bis (53), wobei Schritt (iii) bei einer Temperatur von 100°C bis 120°C durchgeführt wird.
- (55) Verfahren nach einem der Absätze (45) bis (54), wobei Schritt (iii) bei einer Temperatur von 115 °C durchgeführt wird.
30
- (56) Verfahren nach einem der Absätze (45) bis (55), wobei in Schritt (iv) eine alkalische Verseifung durchgeführt wird.
- (57) Verfahren nach einem der Absätze (45) bis (56), wobei Schritt (iv) in einem THF/Wasser – Gemisch
35 durchgeführt wird.

- (58) Verfahren nach einem der Absätze (45) bis (57), wobei Schritt (iv) in einem Gemisch aus THF/Wasser in einem Verhältnis von 2:1 (Vol/Vol) durchgeführt wird.
- (59) Verfahren nach einem der Absätze (45) bis (58), wobei in Schritt (iv) mit Natronlauge oder Kalilauge alkalisiert wird.
- (60) Verfahren nach einem der Absätze (45) bis (59), wobei in Schritt (iv) die Alkalisierung bei 0°C bis 5 °C erfolgt.
- (61) Verfahren nach einem der Absätze (45) bis (60), wobei das Umsetzen der in Schritt (iv) erhaltenen Verbindung nach Formel (VIIIa) zu einer Verbindung nach Formel (Ia) wie folgt durchgeführt wird: Umsetzen des Produkts aus Schritt (iv) in THF als Lösungsmittel zuerst mit 1,1-Carbodiimidazol und katalytischen Mengen 4-(Dimethylamino)pyridin, dann nach Zugabe von Hexamethyldisilazan Erhitzen für 16-24 Stunden unter Rückfluss.
- (62) Verfahren nach einem der Absätze (45) bis (61), dadurch gekennzeichnet, dass man racemischen Cyanethanolester der Formel (IV)



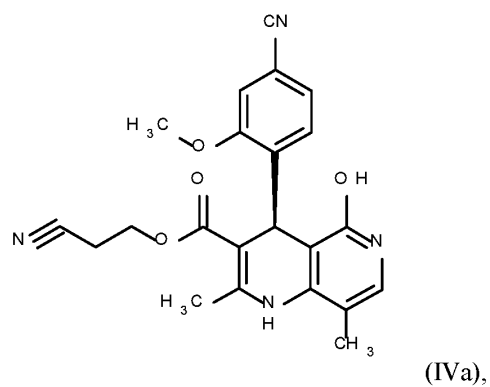
mit einem chiralen substituierten Weinsäureester der Formel (IIIb)



wobei Ar für unsubstituiertes oder substituiertes Aryl oder Heteroraryl steht,

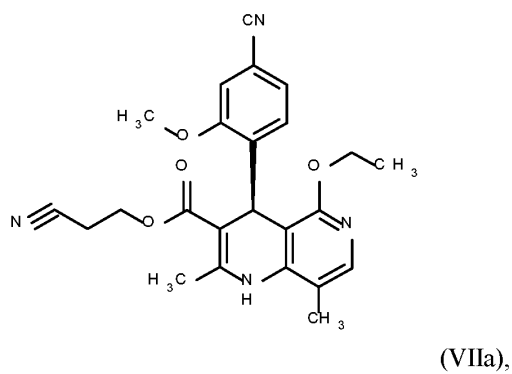
in enantiomeren Cyanethanolester 2-cyanoethyl (4S)-4-(4-cyano-2-methoxy-phenyl)-5-hydroxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carboxylat der Formel (IVa)

5



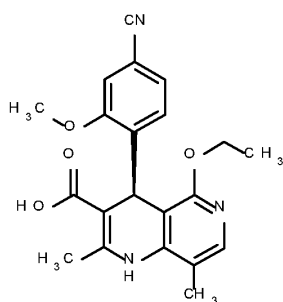
überführt,

und diesen durch Umsetzung mit Orthoester unter saurer Katalyse in die Verbindung der Formel (VIIa)



10

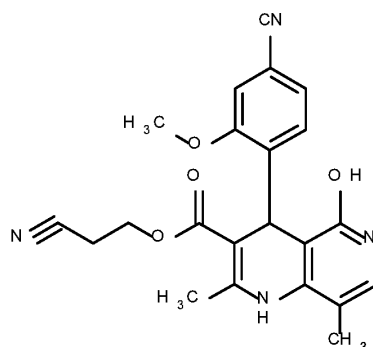
überführt, und diese in einem THF/Wasser Gemisch (2:1) mit Natronlauge zu der Verbindung der Formel (VIIIa)



(VIIIa),

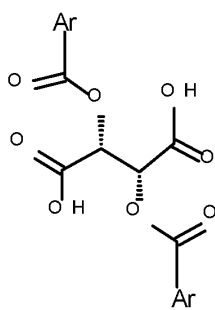
verseift und die Verbindung der Formel (VIIIa) anschließend in THF als Lösungsmittel zuerst mit 1,1-Carbodiimidazol und katalytischen Mengen 4-(Dimethylamino)pyridin umgesetzt, nach Zugabe von Hexamethyldisilazan für 16-24 Stunden unter Rückfluss erhitzt und dann mit einem THF/Wasser Gemisch versetzt.

- (63) Verfahren nach einem der Absätze (45) bis (62), dadurch gekennzeichnet, dass man racemischen Cyanethanolester der Formel (IV)



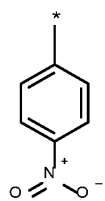
(IV),

mit einem chiralen substituierten Weinsäureester der Formel (IIIb)



(IIIb)

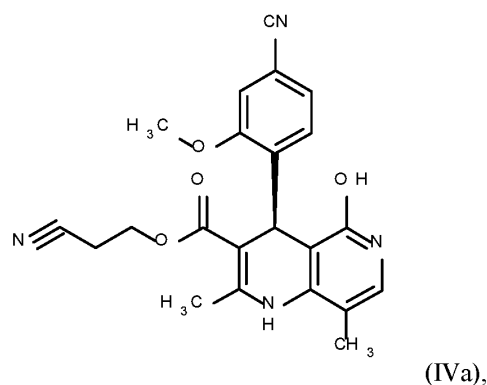
wobei A_r für



steht,

worin * für die Verknüpfungsstelle steht,

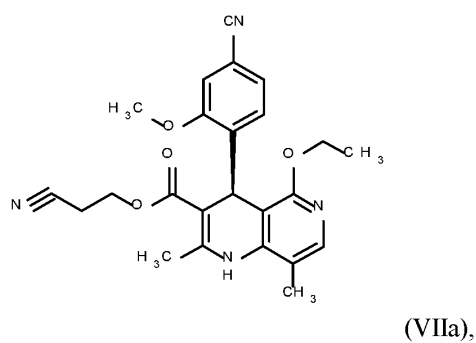
in enantiomeren Cyanethanolester 2-cyanoethyl (4S)-4-(4-cyano-2-methoxy-phenyl)-5-hydroxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carboxylat der Formel (IVa)



5

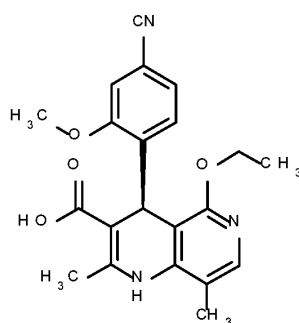
überführt,

und diesen durch Umsetzung mit Orthoester unter saurer Katalyse bei Verwendung von Orthoameisensäuretriethylester oder Orthoessigsäuretriethylester sowie konzentrierter Schwefelsäure als sauren Katalysator in die Verbindung der Formel (VIIa)



10

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



(VIIIa),

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

- (64) Verwendung eines Weinsäureessigesters der Formel (IIIa) in einem Verfahren zur Herstellung der Verbindung nach Formel (Va), (Vb), (Vc) und/oder (Vd).
- (65) Verwendung eines Weinsäureessigesters der Formel (IIIb) in einem Verfahren zur Herstellung der Verbindung nach Formel (Va), (Vb), (Vc) und/oder (Vd).
- (66) Verwendung eines Weinsäureessigesters der Formel (IIIb') in einem Verfahren zur Herstellung der Verbindung nach Formel (Va), (Vb), (Vc) und/oder (Vd).
- (67) Verwendung eines Weinsäureessigesters der Formel (IIIa) in einem Verfahren zur Herstellung der Verbindung nach Formel (IVa).
- (68) Verwendung eines Weinsäureessigesters der Formel (IIIb) in einem Verfahren zur Herstellung der Verbindung nach Formel (IVa).
- (69) Verwendung eines Weinsäureessigesters der Formel (IIIb') in einem Verfahren zur Herstellung der Verbindung nach Formel (IVa).
- (70) Verwendung eines Weinsäureessigesters der Formel (IIIa) in einem Verfahren zur Herstellung der Verbindung nach Formel (Ia).

- (71) Verwendung eines Weinsäureessigesters der Formel (IIIb) in einem Verfahren zur Herstellung der Verbindung nach Formel (Ia).
- (72) Verwendung eines Weinsäureessigesters der Formel (IIIb') in einem Verfahren zur Herstellung der Verbindung nach Formel (Ia).

5

Experimenteller Teil

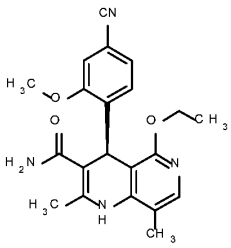
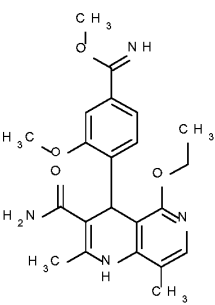
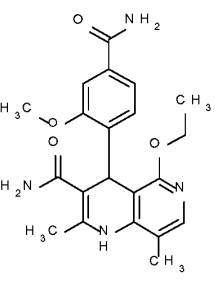
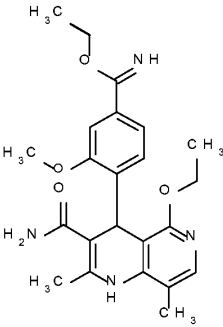
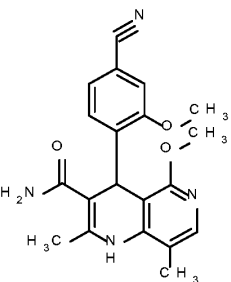
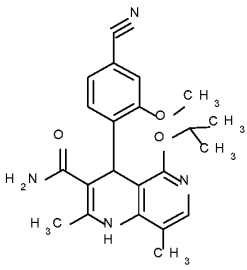
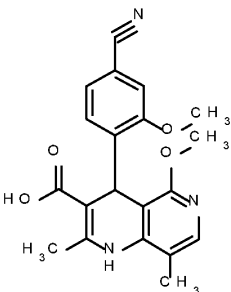
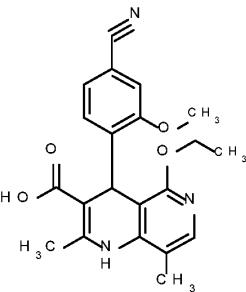
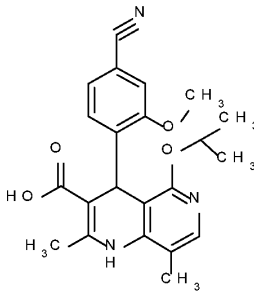
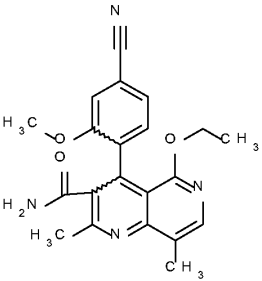
Abkürzungen und Akronyme:

<u>EtOH</u>	<u>Ethanol</u>
<u>DB</u> <u>Weinsäure</u>	<u>Dibenzoylweinsäure</u>
<u>DMSO</u>	<u>Dimethylsulfoxid</u>
<u>d.Th</u>	<u>Der Theorie (bei Ausbeute)</u>
<u>HPLC</u>	<u>Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie</u>
<u>¹H-NMR</u>	<u>¹H Kernresonanzspektrometrie</u>
<u>IT</u>	<u>Inntemperatur</u>
<u>MS</u>	<u>Massenspektrometrie</u>
<u>RT</u>	<u>Raumtemperatur</u>
<u>RRT</u>	<u>Relative Retentionszeit</u>
<u>TFA</u>	<u>Trifluoressigsäure</u>
<u>TI</u>	<u>Innentemperatur</u>
<u>TM</u>	<u>Manteltemperatur</u>
<u>XRPD</u>	<u>X-ray Powderdiffraction (Pulverdiffraktometer)</u>
<u>Branntwein</u>	<u>Ethanol mit 2% Toluol vergällt</u>

Beispiele

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

Tabelle 3

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

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

Gehalt und organische		RT(min)	RRT
Verunreinigungen	Finerenone (I)	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
Gerät:	Ultra-Hochleistungsflüssigkeitschromatograph (mit einem Druckbereich bis 1200 bar mit thermostatisiertem Säulenofen, und UV-Detektor		
Säule :	YMC	Triart	C8
	Länge: 100 mm, Innendurchmesser:3,0 mm, Korngrösse: 1,9 µm		
	Maxdruck: 1000 bar		
Bedingungen:	20°C; 0,50 mL/min; 1,7µL(10°C); 252 nm/6nm und 230nm/6nm für die Auswertung von DB-Weinsäure		
Elutionsmittel:	A: 0,1% TFA in Wasser; B: Acetonitril		
Gradient:	Zeitpunkt (min)	A (%)	B (%)

0,0	90,0	10,0
15,0	35,0	65,0
16,0	20,0	80,0
20,0	20,0	80,0

Enantiomerenreinheit

RRT

:

RT(mi
n)**Methode A**

Finerenone (I)	Ca. 11	1,00
(Ia)	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**

RT(min) RRT

5	Finerenone (I)	5.7	1.00
	Enantiomer (Ia)	6.8	1.19

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

und Datenauswertesystem

Messwellenlänge: 252 nm

5 **Ofentemperatur:** 40°C

Säule: Chiralpak IC

Länge: 150 mm, **Innendurchmesser:** 4.6 mm, **Korngrösse:** 3 µm

Mobile Phase:

A: 50% Puffer 20mM NH₄OAc pH 9

10 B: 50% Acetonitril

Fluss: 1 mL/min.

Laufzeit: 8 min.

Equilibrierung: nicht nötig, isokratisch

Probenlösungsmittel: Fließmittel

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

Vergleichslösung: Es wird eine Vergleichslösung analog zur Prüflösung hergestellt

Injektionsvolumen: 10 µL

20 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.

25 Die in den nachfolgenden Beispielen angegebenen HPLC-Analysendaten bzgl. Reinheit und Gehalt für das Endprodukt Finerenone, rein (I) beziehen sich nur auf Verunreinigungen, die mit > 0.05 % im Produkt vorhanden sind. Das ist im Wesentlichen die Verunreinigung E. Alle anderen Verunreinigungen, die in der oben aufgeführten Tabelle gezeigt sind, sind in der Regel < 0.05 %. Die Struktur derartiger Verunreinigungen wurde durch Isolierung aus angereicherten Mutterlaugen bestimmt.

HPLC-Bedingungen/Methoden**Methode (C)**

YMC Hydrosphere C18

5 150*4,6 mm, 3,0 µm

25°C, 1 ml/min , 270 nm, 4 nm

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

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

18': 70% TFA 0,1 %; 30% Acetonitril

10 *: TFA in Wasser

Methode (D)

YMC Hydrosphere C18

150*4,6 mm, 3,0 µm

15 25°C, 1 ml/min , 255 nm, 6 nm

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

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

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

20 **Methode (E)**

Nucleodur Gravity C18

150*2 mm, 3,0 µm

35°C, 0,22 ml/min. , 255 nm, 6 nm

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

Lösung B: Acetonitril

5 0' : 30% B ; 70% A

15' : 80% B ; 20% A

25' : 80% B ; 20% A

Methode (F)

10 Handhabungshinweise

Enantiomerenreinheit	RT(min)	RRT
----------------------	---------	-----

Enantiomer IVa	3,8	1.00
----------------	-----	------

Enantiomer IVb	4,8	1,26
----------------	-----	------

Gerät/Detektor: Hochleistungsflüssigkeitschromatograph mit thermostatisiertem Säulenofen,
15 UVDetektor

und Datenauswertesystem

Messwellenlänge: 253 nm, Bandbreite: 6 nm

Ofentemperatur: 40 °C

Säule: Chiralpak AD-H

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

Mobile Phase: A: Heptan

B: Isopropanol +0.1% DEA (Diethylamin)

Gradientenprogramm: Zeit [min]

Fluss:

	Eluent A [%]	Eluent B [%]
Start 2 [mL/min]	80	20

Laufzeit: 8 min.

5 Beispiel 1a

Herstellung des Diastereomerensalzes von 2-Cyanethyl-4-(4-cyan-2-methoxyphenyl)-5-hydroxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carboxylat mit (2S, 3S)-2,3-Bis-(4-nitrobenzoyl)-Weinsäure

- 2.00 g racemisches 2-Cyanethyl-4-(4-cyan-2-methoxyphenyl)-5-hydroxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carboxylat (IV) wurden mit 2.375 g (1.05 eq.) (2S, 3S)—2,3-Bis-(4-nitrobenzoyl)-Weinsäure in 54 ml Dichlormethan suspendiert und 45 Minuten auf 39°C erhitzt und 4 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Innerhalb von 2 Stunden wurde auf 20°C gekühlt und 18 Stunden bei dieser Temperatur nachgerührt. Nach einiger Zeit fiel das Diastereomeren-Salz aus. Dieses wurde abfiltriert, getrocknet (2.1 g = 49.8 % Th.) und der Enantiomeren-Überschuss gemessen. Die Messung ergab einen Enantiomeren-Überschuss von 84 % e.e. (Methode F) zugunsten von 2-Cyanoethyl (4R)-(4-cyano-2-methoxyphenyl)-2,8-dimethyl-5-oxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,6-naphthyridin-3-carboxylat.

MS (EIpos): m/z = 405 [M+H]⁺

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.90 - 2.18 (m, 2 H) 2.35 (s, 2 H) 2.67 - 2.97 (m, 1 H) 3.75 (s, 2 H) 3.93 - 4.06 (m, 1 H) 4.08 - 4.34 (m, 1 H) 5.08 - 5.36 (m, 1 H) 5.98 (s, 1 H) 6.89 - 7.01 (m, 1 H) 7.07 - 7.42 (m, 2 H) 7.97 - 8.31 (m, 3 H) 8.44 (d, *J*=8.80 Hz, 2 H) 10.19 - 11.33 (m, 1 H) 12.58 - 15.01 (m, 1 H)

20 Beispiel 1b

Herstellung des Diastereomerensalzes von 2-Cyanethyl-4-(4-cyan-2-methoxyphenyl)-5-hydroxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carboxylat mit (2R, 3R)- 2,3-Bis-(4-nitrobenzoyl)-Weinsäure

- 2.00 g Racemat (IV) wurden mit 2.375 g (1.05 eq.) (2R, 3R)-2,3-Bis-(4-nitrobenzoyl)-Weinsäure in 54 ml Dichlormethan suspendiert und 45 Minuten auf 39°C erhitzt und 4 Stunden bei dieser Temperatur nachgerührt gerührt. Innerhalb von 2 Stunden wurde auf 20°C gekühlt und 18 Stunden bei dieser Temperatur nachgerührt. Nach einiger Zeit fiel das Diastereomeren-Salz aus. Dieses wurde abfiltriert, getrocknet (2.0 g = 47.4 % Th.) und der Enantiomeren-Überschuss gemessen. Die Messung ergab einen Enantiomeren-Überschuss von 85 % e.e. (Methode F) zugunsten von 2-Cyanoethyl (4S)-(4-cyano-2-methoxyphenyl)-2,8-dimethyl-5-oxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,6-naphthyridin-3-carboxylat.

MS (EIpos): $m/z = 405 [M+H]^+$

^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1.90 - 2.18 (m, 2 H) 2.35 (s, 2 H) 2.67 - 2.97 (m, 1 H) 3.75 (s, 2 H) 3.93 - 4.06 (m, 1 H) 4.08 - 4.34 (m, 1 H) 5.08 - 5.36 (m, 1 H) 5.98 (s, 1 H) 6.89 - 7.01 (m, 1 H) 7.07 - 7.42 (m, 2 H) 7.97 - 8.31 (m, 3 H) 8.44 (d, $J=8.80$ Hz, 2 H) 10.19 - 11.33 (m, 1 H) 12.58 - 15.01 (m, 1 H)

5

Beispiel 2a

Herstellung des Diastereomerensalzes von 2-Cyanoethyl 4 (S)-(4-cyano-2-methoxyphenyl)-2,8-dimethyl-5-oxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,6-naphthyridin-3-carboxylat mit (2R, 3R)—2,3-Bis-(4-nitrobenzoyl)-Weinsäure

- 10 200 g (494.5 mmol) Racemat (IV) wurden mit 237.5 g (1.05 eq.) (2R, 3R)-2,3-Bis-(4-nitrobenzoyl)-Weinsäure in 5400 ml Dichlormethan suspendiert und 45 Minuten auf 39°C erhitzt und 4 Stunden bei dieser Temperatur nachgerührt gerührt. Innerhalb von 2 Stunden wurde auf 20°C gekühlt und 18 Stunden bei dieser Temperatur nachgerührt. Nach einiger Zeit fiel das Diastereomeren-Salz aus. Dieses wurde abfiltriert, getrocknet (209 g) und der Enantiomeren-Überschuss gemessen. Die Messung ergab einen
- 15 Enantiomeren-Überschuss von 83 % e.e. zugunsten von 2-Cyanoethyl (4S)-(4-cyano-2-methoxyphenyl)-2,8-dimethyl-5-oxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,6-naphthyridin-3-carboxylat.

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

- 209 g des hergestellten Diastereomerensalzes wurden in 2000 ml Dichlormethan suspendiert und 2 h bei 50°C gerührt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die ausgefallenen Kristalle wurden abfiltriert
- 20 und zweimal mit 300 ml Dichlormethan nachgewaschen. Das Produkt wurde unter Vakuum bei 40°C getrocknet.

Ausbeute: 163,6 g (38.8 % d.Th.) eines farblosen kristallinen Pulvers

Analytische Ergebnisse:

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

25

MS (EIpos): $m/z = 405 [M+H]^+$

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.90 - 2.18 (m, 2 H) 2.35 (s, 2 H) 2.67 - 2.97 (m, 1 H) 3.75 (s, 2 H) 3.93 - 4.06 (m, 1 H) 4.08 - 4.34 (m, 1 H) 5.08 - 5.36 (m, 1 H) 5.98 (s, 1 H) 6.89 - 7.01 (m, 1 H) 7.07 - 7.42 (m, 2 H) 7.97 - 8.31 (m, 3 H) 8.44 (d, *J*=8.80 Hz, 2 H) 10.19 - 11.33 (m, 1 H) 12.58 - 15.01 (m, 1 H)

5 Beispiel 2b

Herstellung von 2-Cyanoethyl (4S)-(4-cyano-2-methoxyphenyl)-2,8-dimethyl-5-oxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,6-naphthyridin-3-carboxylat (IVa)

600 g (732.7 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 2a wurden in 6 L einer Mischung aus
10 Wasser/Ethanol 3:1 suspendiert und die Mischung auf 0°C gekühlt. Dann wurde eine 30 % wässrige Natriumphosphat-Lösung langsam zu dosiert (über 1 Stunde) und der pH-Wert auf pH 7.1 eingestellt. Man ließ 4 Stunden bei dieser Temperatur nachrühren. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und zweimal mit 1000 ml einer Mischung (0°C) aus Wasser/Ethanol 3:1 nachgewaschen. Das Produkt wurde unter Vakuum bei 40°C getrocknet.

15 Ausbeute: 269.5 g (94.7 % d.Th.) eines farblosen kristallinen Pulvers

Analytische Ergebnisse:

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

MS (EIpos): *m/z* = 405 [M+H]⁺

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

Beispiel 2c

2-Cyanoethyl-(4S)-(4-cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carboxylat (VIIa)

25

257.04 g (0.636 mol) (2-Cyanoethyl (4S)-(4-cyano-2-methoxyphenyl)-2,8-dimethyl-5-oxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,6-naphthyridin-3-carboxylat (IVa) und 282 g (1.74 mol) Orthoessigsäuretriethylester wurden

in 420 g NMP (1-Methyl-2-pyrrolidon) gelöst und 18.9 g konzentrierter Schwefelsäure zugegeben. Man erwärmte 1.5 Stunden bei 115°C und kühlte anschließend auf 50°C ab. Bei 50°C wurden über 30 Minuten 264 ml Wasser zu getropft. Nach beendeter Zugabe wurde mit 11 g der Titelverbindung angeimpft und es wurden weitere 528 ml Wasser über 30 Minuten bei 50°C zu getropft. Man kühlte auf 0°C (Rampe, 2
5 Stunden) ab und rührte 2 Stunden bei 0°C nach. Das Produkt wurde abfiltriert, 2 mal mit je 480 ml Wasser gewaschen und im Vakuum bei 50°C getrocknet.

Ausbeute: 254.3 g (92,5 % der Theorie) eines leicht gelbfarbigen Feststoffes.

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

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.11$ (t, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.78 (m, 2H), 3.77 (s, 3H),
10 4.01-4.13 (m, 4H), 5.37 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.28-7.33 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 8.35 (s, 1H).

Beispiel 2d

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

15 250 g (0.578 mol) (4S)-2-Cyanoethyl 4-(4-cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carboxylat (VII) wurden in einer Mischung aus 1.5 l THF und 750 ml Wasser gelöst und auf 0°C abgekühlt. Zu dieser Lösung tropfte man innerhalb 15 Minuten bei 0°C eine Natronlauge-Lösung (hergestellt aus 164 g 45%iger wässriger Natronlauge (924,8 mmol) und 846 ml Wasser und rührte 1.5 Stunden bei 0°C nach. Man extrahierte zweimal mit je 576 ml Methyl-tert.butylether und einmal mit
20 600 ml Essigester. Die wässrige Lösung wurde bei 0°C mit verdünnter Salzsäure (hergestellt aus 74,2 g 37%ig HCl und 302 ml Wasser) auf pH 7 eingestellt. Man ließ auf 20°C erwärmen und gab eine wässrige Lösung aus 246 g Ammoniumchlorid in 665 ml Wasser zu. Es wurde 1 Stunde bei 20°C nachgerührt, das Produkt abfiltriert und je 2 mal mit je 190 ml Wasser und einmal mit 500 ml Acetonitril gewaschen. Man trocknete bei 40°C im Vakuum unter Schleppegas.

25 Ausbeute: 207.7 g (94.7 % d. Th.) eines fast farblosen Pulvers (ganz leichter Gelbstich).

HPLC-Methode E: RT: ca. 6,8 min.

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

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.14 (t, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.04 (m, 2H), 5.33 (s, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 11.43 (br. s, 1H).

Beispiel 2e

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

200 g (527.1 mmol) 4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carbox-säure (VIIIa) und 119,8 g (738,8 mmol) 1,1-Carbodiimidazol wurden in 1000 ml THF vorgelegt und bei 20°C 5.1 g (0,0417 mol) DMAP zugegeben. Man rührte eine Stunde bei 20°C
10 (Gasentwicklung !) und erwärmte anschließend 2.5 Stunden auf 50°C. Zu dieser Lösung gab man 371.6 g (2.30 mol) Hexamethyldisilazan und kochte 22 Stunden unter Rückfluss. Man gab weitere 225 ml THF zu und kühlte auf 5°C ab. Es wurde eine Mischung aus 146 ml THF und 104 g Wasser über 3 Stunden zu dosiert, so dass die Temperatur zwischen 5°C und 20°C blieb. Anschließend kochte man eine Stunde unter Rückfluss, kühlte dann über eine Rampe (3 Stunden) auf 0°C ab und rührte eine Stunde bei dieser
15 Temperatur nach. Das Produkt wurde abfiltriert und 2-mal mit je 250 ml THF und zweimal mit je 400 ml Wasser nachgewaschen. Man trocknete im Vakuum bei 70°C unter Schleppegas.

Ausbeute: 186.3 g (93.4 % d. Theorie) eines fast farblosen Pulvers (ganz leichter Gelbstich).

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

20 MS (EIpos): m/z = 379 [M+H]⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.05 (t, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.99-4.07 (m, 2H), 5.37 (s, 1H), 6.60-6.84 (m, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.69 (s, 1H).

Beispiel 2f

25 Herstellung Reinprodukt (Ia = Finerenone)

140.0 g des in Beispiel 2e hergestellten Rohproduktes (I) wurden in 2796 ml Ethanol, mit 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°C) abfiltriert, der Druckfilter anschließend mit 36 ml Ethanol, mit Toluol vergällt, nachgespült. Es wurde anschließend das Lösungsmittel soweit abdestilliert (ca. 2304 ml wurden abdestilliert) bis ein Endvolumen von ca. 4-fach (bzw. auf eingesetzte Substanz: 139.2 g x 4 ~ 561 ml) erreicht wurde. Anschließend wurde auf 23°C Innentemperatur abgekühlt (Dauer ca. 1.5 bis 2 Stunden). Dann wurde 2
- 5 Stunden bei 3°C Innentemperatur gerührt. Das Produkt wurde abfiltriert und einmal mit 100 ml Ethanol, mit Toluol vergällt, nachgewaschen. Feuchtausbeute: 143.70 g. Das Feuchtprodukt wurde bei 50°C übers Wochenende (> 48 h) unter Vakuum (< 100 mbar) getrocknet. Ausbeute: 131.3 g (93.8 % d.Th.) eines farblosen kristallinen Pulvers, feine Nadelkristalle.

Analytische Ergebnisse:

Finerenone (I)	Reinheit: 99.91 Fläche (HPLC); Gehalt: 99.5 Gew. %
Enantiomerenüberschuss	100 % e.e.
Größte Nebenkomponeute Verunreinigung E	0.05 %
Restlösungsmittel:	
EtOH	0.05 %
Toluol	0.00 %
Wasser (Karl-Fischer)	0.00 %

10

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), 5.37 (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 δ = 2,5-2,6 sowie ein
- 15 sehr kleiner Peak bei δ = 3,37 (nicht zuordbar)

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

Beispiel 3

Herstellung des Diastereomerensalzes von 2-Cyanoethyl 4 (S)-(4-cyano-2-methoxyphenyl)-2,8-dimethyl-5-oxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,6-naphthyridin-3-carboxylat mit (2S, 3S)—2,3-Bis-(4-nitrobenzoyl)-Weinsäure

- 5 2.00 g Racemat (IV) wurden mit 2.375 g (1.05 eq.) (2S, 3S)-2,3-Bis-(4-nitrobenzoyl)-Weinsäure in 54 ml Propylencarbonat suspendiert und 45 Minuten auf 39°C erhitzt und 4 Stunden bei dieser Temperatur nachgerührt gerührt. Innerhalb von 2 Stunden wurde auf 20°C gekühlt und 18 Stunden bei dieser Temperatur nachgerührt. Nach einiger Zeit fiel das Diastereomeren-Salz aus. Dieses wurde abfiltriert, getrocknet (2.05 g = 48.6 % Th.) und der Enantiomeren-Überschuss gemessen. Die Messung ergab einen
- 10 Enantiomeren-Überschuss von 76.2 % e.e. zugunsten von 2-Cyanoethyl (4R)-(4-cyano-2-methoxyphenyl)-2,8-dimethyl-5-oxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,6-naphthyridin-3-carboxylat.

MS (EIpos): $m/z = 405 [M+H]^+$

- ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.90 - 2.18 (m, 2 H) 2.35 (s, 2 H) 2.67 - 2.97 (m, 1 H) 3.75 (s, 2 H) 3.93 - 4.06 (m, 1 H) 4.08 - 4.34 (m, 1 H) 5.08 - 5.36 (m, 1 H) 5.98 (s, 1 H) 6.89 - 7.01 (m, 1 H) 7.07 - 7.42 (m, 2 H) 7.97 - 8.31 (m, 3 H) 8.44 (d, *J*=8.80 Hz, 2 H) 10.19 - 11.33 (m, 1 H) 12.58 - 15.01 (m, 1 H).
- 15