

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
22. April 2021 (22.04.2021)



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2021/074077 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07D 471/04 (2006.01) C07B 57/00 (2006.01)

TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2020/078611

(22) Internationales Anmeldedatum:

12. Oktober 2020 (12.10.2020)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

19203821.4 17. Oktober 2019 (17.10.2019) EP

(71) Anmelder: **BAYER AKTIENGESELLSCHAFT** [DE/DE]; Kaiser-Wilhelm-Allee 1, 51373 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder: **PLATZEK, Johannes**; Grottkauer Str. 55, 12621 Berlin (DE). **LOVIS, Kai**; Jahnstr. 109A, 40215 Düsseldorf (DE). **HERNANDEZ MARTIN, Alba**; Calvinstr. 2, 40597 Düsseldorf (DE). **BRADY, Silja**; Heinrich-Strerath-Str. 27, 51375 Leverkusen (DE).

(74) Anwalt: **BIP PATENTS**; Alfred-Nobel-Str. 10, 40789 Monheim am Rhein NRW (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM,

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärungen gemäß Regel 4.17:

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii)

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)

(54) Title: PROCESS FOR PRODUCING ACYLOXYMETHYL ESTERS OF (4S)-(4-CYANO-2-METHOXYPHENYL)-5-ETHOXY-2,8-DIMETHYL-1,4-DIHYDRO-1,6-NAPHTHYRIDIN-3-CARBOXYLIC ACID

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON ACYLOXYMETHYLESTERN DER (4S) -(4-CYANO-2-METHOXYPHENYL)-5-ETHOXY-2,8-DIMETHYL-1,4-DIHYDRO-1,6-NAPHTHYRIDIN-3-CARBONSÄURE

(57) Abstract: The present invention relates to a process for producing acyloxymethyl esters of (4S)-(4-cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carboxylic acid of formula (IIa) by chiral resolution of the compound of formula (II) using a hydrolase. The invention also relates to a process for producing (4S)-4-(4-cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carboxamide of formula (Ia), said process comprising the chiral resolution of the compound of formula (II) using a hydrolase. In addition, the invention also relates to the use of a hydrolase in a process for producing a compound according to formula (IIa). The invention further relates to the use of a hydrolase in a process for producing a compound according to formula (Ia).

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Acyloxymethylestern der (4S) -(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carbonsäure der Formel (IIa) durch Racematspaltung von der Verbindung der Formel (II) unter Verwendung einer Hydrolase. Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung von (4S)-4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carboxamid der Formel (Ia), wobei das Verfahren die Racematspaltung von der Verbindung der Formel (II) unter Verwendung einer Hydrolase umfasst. Zudem betrifft die Erfindung auch die Verwendung einer Hydrolase in einem Verfahren zur Herstellung einer Verbindung nach Formel (IIa). Die Erfindung betrifft ferner die Verwendung einer Hydrolase in einem Verfahren zur Herstellung einer Verbindung nach Formel (Ia).

WO 2021/074077 A1