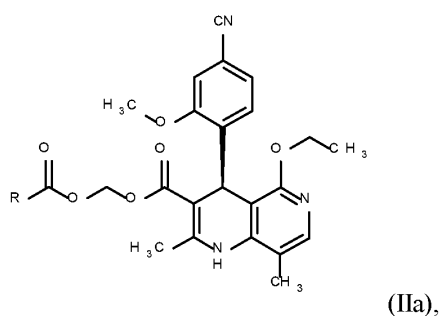


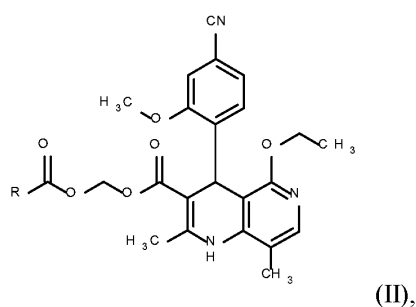
Patentansprüche

1. 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)



- 5 wobei R für eine lineare oder verzweigte C1-C25 Kette steht, die gegebenenfalls mit einem aromatischen Rest substituiert ist,

durch Racematspaltung von (II)



- 10 wobei R für eine lineare oder verzweigte C1-C25 Kette steht, die gegebenenfalls mit einem aromatischen Rest substituiert ist,

unter Verwendung einer Hydrolase.

2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei in der Verbindung nach Formel (IIa)

R für Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, tert. Butyl, Benzyl, n-Butyl, n-Pentyl oder n-Hexyl, steht,
und

- 15 wobei in der Verbindung nach Formel (II)

-101-

R für Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, tert. Butyl, Benzyl, n-Butyl, n-Pentyl oder n-Hexyl, steht.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei in der Verbindung nach Formel (IIa)

R für Methyl steht, und

wobei in der Verbindung nach Formel (II)

5 R für Methyl steht.

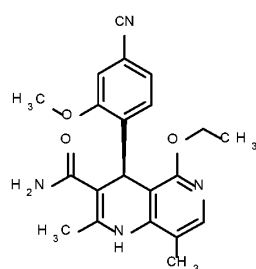
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei die verwendete Hydrolase eine Lipase, Esterase, Amidasen oder Proteasen ist.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei die Hydrolase eine Lipase ist.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei die Lipase ausgewählt ist aus Lipase type VII aus *Candida rugosa*, Lipase aus *Candida rugosa*, Amano lipase M, aus *Mucor javanicus*, Amano lipase PS aus *Burkholderia cepacia*, Amano lipase PS-IM, Lipase aus *Aspergillus niger* Lipase aus *Thermomyces lanuginosus*, Lipase aus *Rhizomucor miehei*, Lipase aus *Candida antarctica* B, Lipase aus *Candida antarctica* A, Lipase aus *Aspergillus oryzae*, Lipase aus *Humicola insolens*, Lipase aus *Candida antarctica* B, Lipase aus *Thermomyces lanuginosus*, Lipase aus *Rhizomucor miehei*, Lipase aus *Candida antarctica* und Lipase aus Schweine-Leber.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei die Lipase Lipase AK aus *Pseudomonas fluorescens* ist.

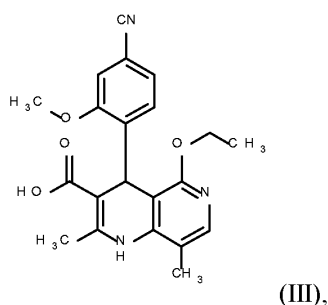
8. Verfahren zur Herstellung von (4S)-4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carboxamid der Formel (Ia)



(Ia),

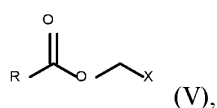
dadurch gekennzeichnet, dass man die racemische Säure der Formel (III)

-102-



(III),

mit Halogenestern der allgemeinen Formel (V)



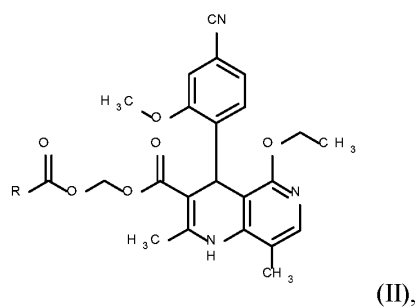
(V),

wobei

5 R für eine lineare oder verzweigte C1-C25 Kette steht, die gegebenenfalls mit einem aromatischen Rest substituiert ist,

X für Chlor oder Brom steht,

zu racemischen Acyloxymethylester (4S)-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carbonsäure der Formel (II)



(II),

10

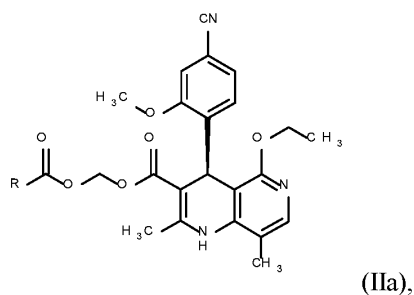
wobei R für eine lineare oder verzweigte C1-C25 Kette steht, die gegebenenfalls mit einem aromatischen Rest substituiert ist,

umsetzt, und diesen durch Racematspaltung unter Verwendung

einer Hydrolase

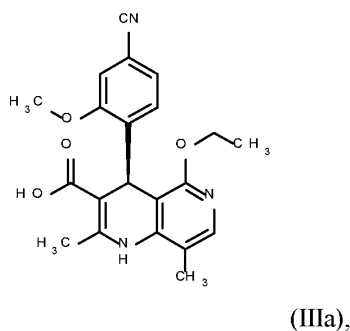
-103-

in den enantiomeren Acyloxymethylester (4S)-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carbonsäure der Formel (IIa)



wobei R für eine lineare oder verzweigte C1-C25 Kette steht, die gegebenenfalls mit einem aromatischen Rest substituiert ist,

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



verseift und diese Verbindung der Formel (IIIa) 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.

9. Verfahren nach Anspruch 8, wobei in der Verbindung nach Formel (V)

R für Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, tert. Butyl, Benzyl, n-Butyl, n-Pentyl oder n-Hexyl, steht,

und

X für Brom steht,

und wobei in der Verbindung nach Formel (II)

R für Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, tert. Butyl, Benzyl, n-Butyl oder, n-Pentyl n-Hexyl steht,

und wobei in der Verbindung nach Formel (IIa)

R für Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, tert. Butyl, Benzyl, n-Butyl oder n-Pentyl steht.

5

10. Verfahren nach Anspruch 8 oder 9, wobei in der Verbindung nach Formel (V)

R für Methyl, Ethyl und Isopropyl, n-Butyl oder n-Pentyl steht,

und

X für Brom steht,

10

und wobei in der Verbindung nach Formel (II)

R für Methyl, Ethyl und Isopropyl, n-Butyl oder n-Pentyl steht,

und wobei in der Verbindung nach Formel (IIa)

R für Methyl, Ethyl und Isopropyl, n-Butyl oder n-Pentyl steht.

15 11.

Verfahren nach einem der Ansprüche 8 bis 10, wobei in der Verbindung nach Formel (V)

R für Methyl steht,

und

X für Brom steht,

und wobei in der Verbindung nach Formel (II)

20

R für Methyl steht,

und wobei in der Verbindung nach Formel (IIa)

R für Methyl steht.

12. Verfahren nach einem der Ansprüche 8 bis 11, wobei in der Formel (V) X für Chlor steht und R wie in einem der Ansprüche 8 bis 11 definiert ist, und wobei in der Verbindung nach Formel (II) R wie einem der Ansprüche 8 bis 11 definiert ist, und wobei in der Verbindung nach Formel (IIa) R wie einem der Ansprüche 8 bis 11 definiert ist.

13. Verfahren nach einem der Ansprüche 8 bis 12, wobei für die Racematspaltung

- Lipase verwendet wird, oder

- die Lipase ausgewählt ist aus Lipase type VII aus *Candida rugosa*, Lipase aus *Candida rugosa*, Amano lipase M, aus *Mucor javanicus*, Amano Lipase PS aus *Burkholderia cepacia*, Amano Lipase PS-IM, Lipase aus *Aspergillus niger* Lipase aus *Thermomyces lanuginosus*, Lipase aus *Rhizomucor miehei*, Lipase aus *Candida antarctica* B, Lipase aus *Candida antarctica* A, Lipase aus *Aspergillus oryzae*, Lipase aus *Humicola insolens*, Lipase aus *Candida Antarctica* B, Lipase aus *Thermomyces lanuginosus*, Lipase aus *Rhizomucor miehei*, Lipase aus *Candida Antarctica* und Lipase aus Schweine-Leber, oder

- die Lipase Lipase AK aus *Pseudomonas fluorescens* ist.

14. Verwendung einer Hydrolase in einem Verfahren zur Herstellung einer Verbindung nach Formel (IIa) durch Racematspaltung der Verbindung (II).

15. Verwendung einer Hydrolase in einem Verfahren zur Herstellung einer Verbindung nach Formel (Ia).