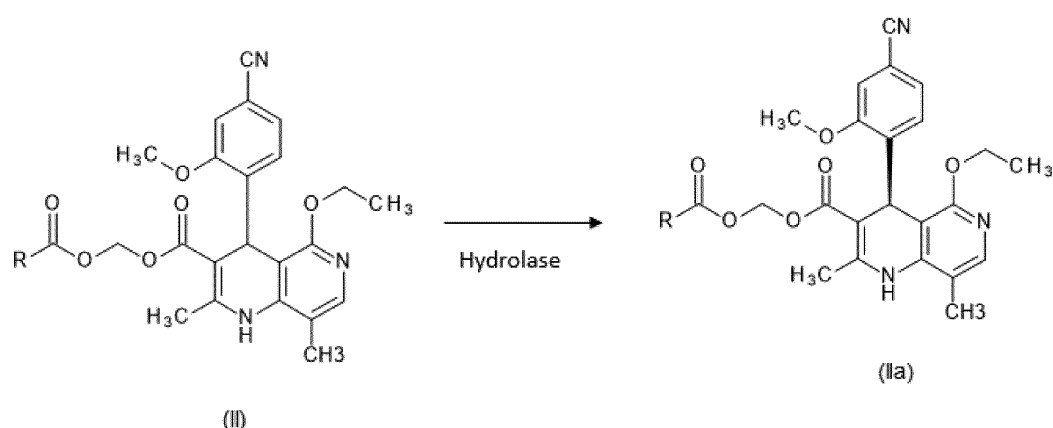


Verfahren zur Herstellung von Acyloxymethylestern der (4S) -(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carbonsäure

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

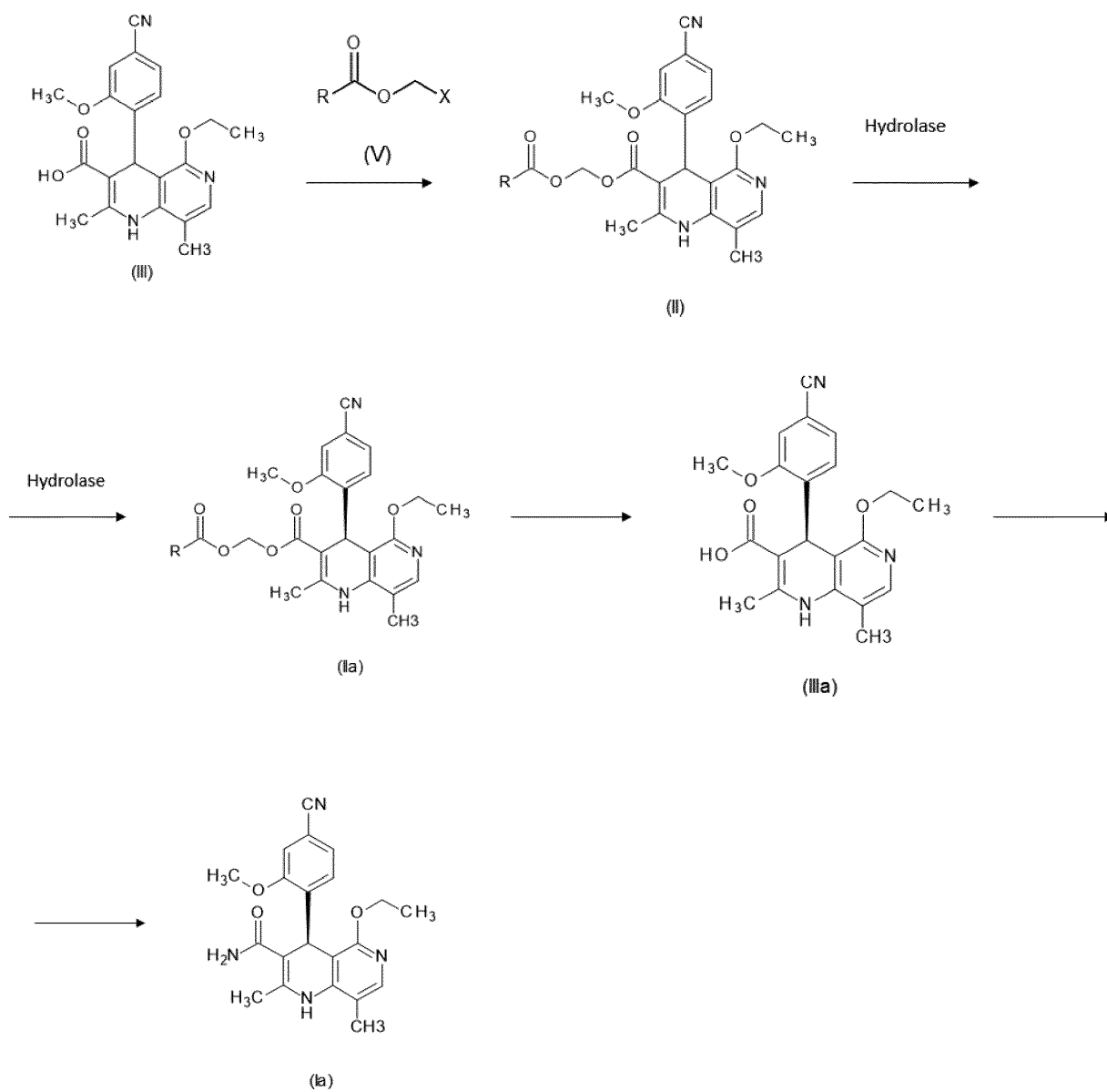
- 5 Racematspaltung von der Verbindung nach Formel (II) unter Verwendung einer Hydrolase:



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.

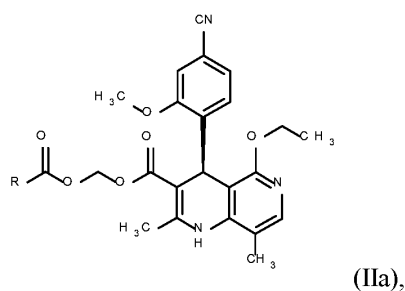
- 10 Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Herstellung von (4S)-4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carboxamid der Formel (Ia), wobei man die racemische Säure der Formel (III) mit Halogenestern der allgemeinen Formel (V) zu racemischen Acyloxymethylester (4S)-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carbonsäure der Formel (II) umsetzt, und diesen durch Racematspaltung unter Verwendung einer Hydrolase in den enantiomeren Acyloxymethylester
- 15 (4S)-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carbonsäure der Formel (IIa) überführt, und diesen zu der Verbindung der Formel (IIIa) verseift und diese Verbindung der Formel (IIIa) anschließend derart umsetzt, so dass die Verbindung nach Formel (Ia) erhalten wird:

-2-

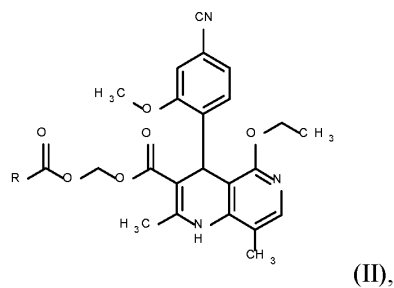


Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von Acyloxymethylestern der (4S)
 5 -(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carbonsäure der Formel
 (IIa)

-3-

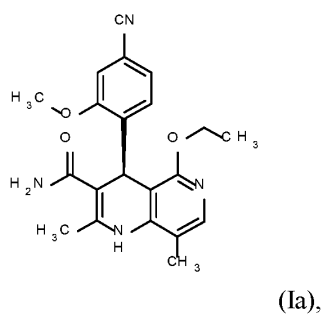


wobei R für eine lineare oder verzweigte C1-C25 Kette steht, die gegebenenfalls mit einem aromatischen Rest substituiert ist, durch Racematspaltung von der Verbindung nach Formel (II)



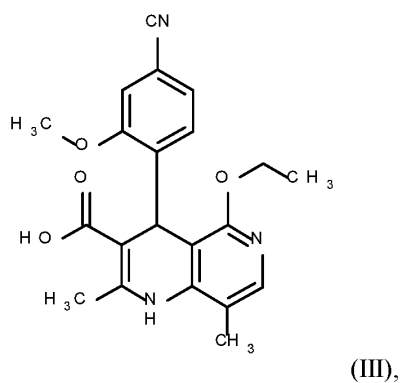
5 wobei R für eine lineare oder verzweigte C1-C25 Kette steht, unter Verwendung einer Hydrolase.

Die Erfindung betrifft insbesondere 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)

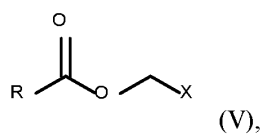


wobei man die racemische Säure der Formel (III)

-4-



mit Halogenestern der allgemeinen Formel (V)

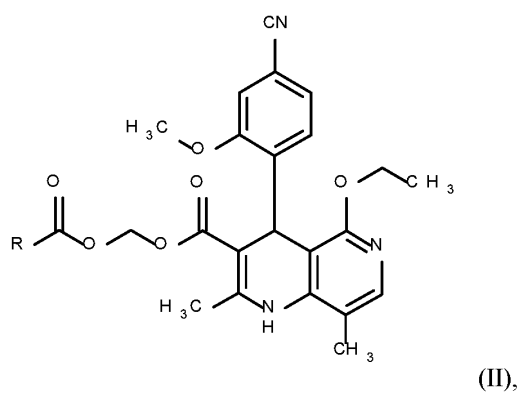


wobei

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)

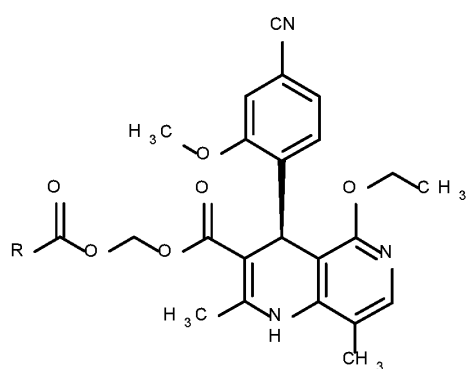


wobei R für eine lineare oder verzweigte C1-C25 Kette steht, die gegebenenfalls mit einem aromatischen Rest substituiert ist,

umsetzt, und diesen durch Racematspaltung unter Verwendung

einer Hydrolase

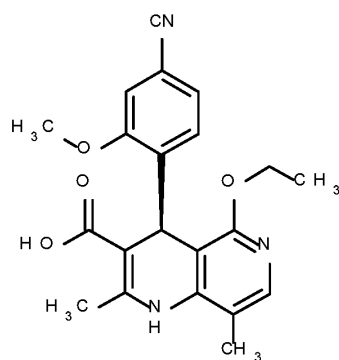
- 5 in den enantiomeren Acyloxymethylester (4S)-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carbonsäure der Formel (IIa)



(IIa),

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

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



(IIIa),

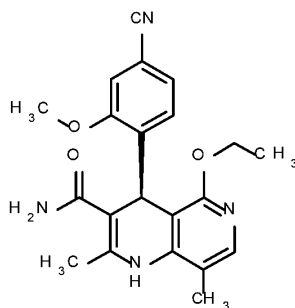
-6-

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.

- 5 Zudem betrifft die Erfindung auch die Verwendung einer Hydrolase in einem Verfahren zur Herstellung einer Verbindung nach Formel (IIa).

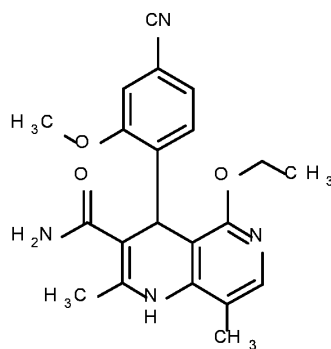
Die Erfindung betrifft auch die Verwendung einer Hydrolase in einem Verfahren zur Herstellung einer Verbindung nach Formel (Ia). Der Begriff „Finerenone“ bezieht sich auf die Verbindung (4S)-4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carbox-amid oder auf die

- 10 Verbindung nach Formel (Ia)



(Ia).

Bei der Verbindung der Formel (I)



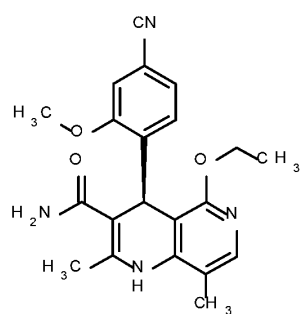
(I)

handelt es sich um das Racemat von Finerenone.

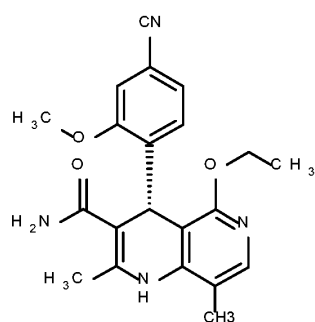
15

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

-7-



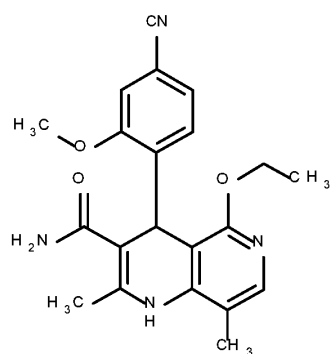
(Ia)



(Ib)

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

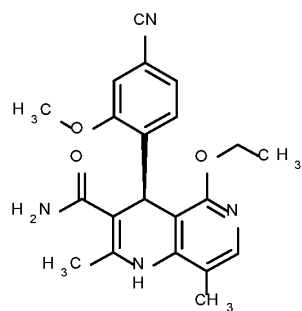
Die Verbindung der Formel (Ia) und deren Herstellungsprozess sind in der WO 2008/104306 A1 und ChemMedChem **2012**, 7, 1385 sowie in WO 2016/016287 A1 beschrieben. Um an die Verbindung der Formel (Ia) zu gelangen, muss das racemische Gemisch der Amide (I)



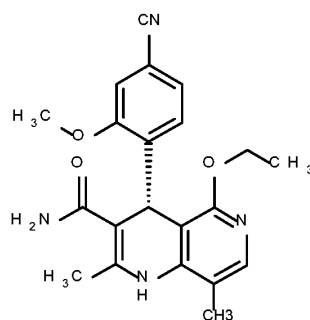
(I)

10

in die Antipoden (Ia) und (Ib)

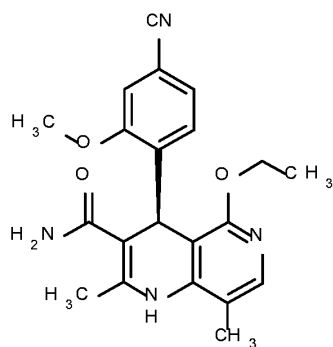


(Ia)



(Ib)

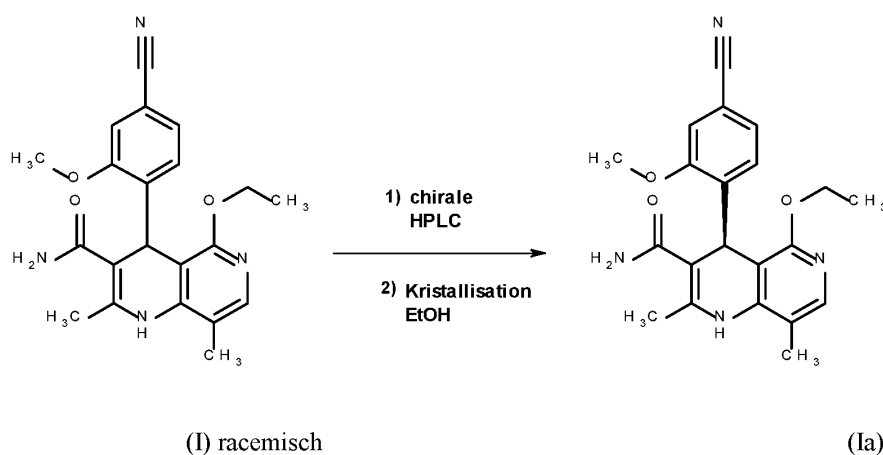
getrennt werden, da nur der Antipode der Formel (Ia)



(Ia),

5 aktiv ist.

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

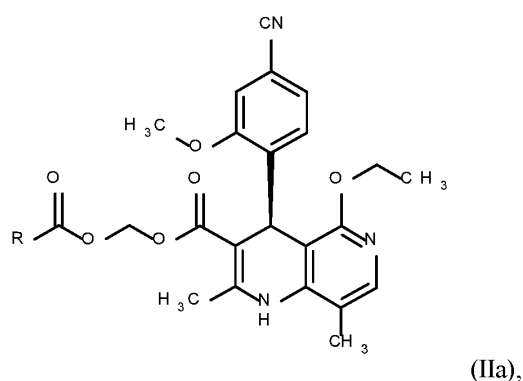


Obwohl die SMB-Trennung eine recht gute Ausbeute und optische Reinheit liefert, sind die Anschaffungskosten und Betreuung einer solchen Anlage unter GMP-Bedingungen eine hohe Herausforderung und mit hohen Kosten verbunden. Auch die jeweils verwendete chirale Phase ist sehr teuer und hat nur eine begrenzte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

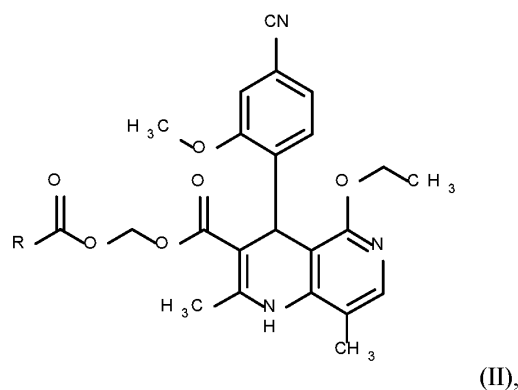
Es bestand daher die Aufgabe in der Bereitstellung eines alternativen synthetischen Zugang zu enantiomerenreinem Finereone (Ia), der signifikant kostengünstiger ist und mit herkömmlichem Pilot-Plant-Equipment (Rührkessel/Isolierapparate) durchzuführen ist. Derartige Anlagen gehören traditionell zu der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

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)

-10-



wobei R für eine lineare oder verzweigte C1-C25 Kette steht, durch Racematspaltung von (II)



wobei R für eine lineare oder verzweigte C1-C25 Kette steht, unter Verwendung einer Hydrolase.

5

Mit dem Begriff „C1-C25 Kette“ ist eine „C₁-C₂₅-Alkylkette“ gemeint. Der Begriff „C₁-C₂₅-Alkyl“ bedeutet eine lineare oder verzweigte gesättigte monovalente Kohlenwasserstoffgruppe mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 oder 25 Kohlenstoffatomen. Beispiele von erfindungsgemäß einsetzbaren Alkylgruppen sind Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, *sec*-Butyl-, Isobutyl-, *tert*-Butyl-,
 10 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 C1-C25 Kette kann linear oder verzweigt sein.

15

Die C1-C25 Kette kann mit einem aromatischen Rest substituiert sein.

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

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

Der Begriff „aromatischer Rest“ umfasst „Aryl“ und „Heteroaryl“.

- Unter dem Begriff "Aryl" ist vorzugsweise ein monovalenter, aromatischer oder teilweise aromatischer, mono- oder bi- oder tricyclischer Kohlenwasserstoffring mit 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 oder 14 Kohlenstoff Atomeen (eine "C6-C14-Aryl" -Gruppe), insbesondere ein Ring mit 6 Kohlenstoffatomen (eine "C6-Aryl" -Gruppe),
10 beispielsweise eine Phenylgruppe; oder einen Ring mit 9 Kohlenstoffatomen (eine "C9-Aryl" -Gruppe), z. eine Indanyl- oder Indenylgruppe oder einen Ring mit 10 Kohlenstoffatomen (eine "C10-Aryl" -Gruppe), z. ein Tetralinyl, Dihydronaphthyl oder Naphthyl Gruppe oder eine Biphenylgruppe (eine "C12-Aryl" -Gruppe) oder einen Ring mit 13 Kohlenstoffatomen (eine "C13-Aryl" -Gruppe), z. eine Fluorenylgruppe oder einen Ring mit 14 Kohlenstoffatomen (eine "C14-Aryl" -Gruppe), beispielsweise eine Anthracenylgruppe zu verstehen.
15 Vorzugsweise ist die Arylgruppe eine Phenylgruppe.

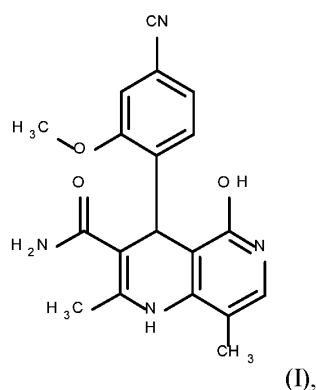
- Unter dem Begriff "Heteroaryl" versteht man vorzugsweise ein monovalentes, monocyclisches, bicyclisches oder tricyclisches aromatisches Ringsystem mit 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 oder 14 Ringatomen (5- bis 14-gliedrige Heteroarylgruppe), insbesondere mit 5 oder 6 oder 9 oder 10 Atomen, und die mindestens ein Heteroatom, das identisch oder verschieden sein kann, wobei das Heteroatom wie Sauerstoff, Stickstoff ist oder Schwefel und kann
20 zusätzlich jeweils benzokondensiert werden. Insbesondere wird Heteroaryl ausgewählt aus Thienyl, Furanyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, Oxadiazolyl, Triazolyl, Thiadiazolyl, Thia-4H-pyrazolyl usw. und Benzoderivate davon, wie beispielsweise Benzofuranyl, Benzothienyl, Benzoxazolyl, Benzisoxazolyl, Benzimidazolyl, Benzotriazolyl, Indazolyl, Indolyl, Isoindolyl usw.; oder Pyridinyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Triazinyl usw. und Benzoderivate davon, wie beispielsweise
25 Chinolinyl, Chinazolinyl, Isochinolinyl usw.; oder Azocinyl, Indolizinyl, Purinyl usw. und Benzoderivate davon; oder Cinnolinyl, Phthalazinyl, Chinazolinyl, Chinoxalinalinyl, Naphthpyridinyl, Pteridinyl, Carbazolyl, Acridinyl, Phenazinyl, Phenothiazinyl, Phenoxazinyl, Xanthenyl oder Oxepinyl usw.

- „Hydrolasen“ sind Enzyme, die Ester, Ether, Peptide, Glycoside, Säureanhydride oder C-C-Bindungen in reversibler Reaktion hydrolytisch spalten. Der Begriff wird in der für den Fachmann üblichen Bedeutung
30 verwendet. Beispiele für Hydrolasen sind weiter unten aufgeführt. Der Begriff „Hydrolase“ umfasst „Lipasen“, „Esterasen“, „Amidasen“ und „Proteasen“.

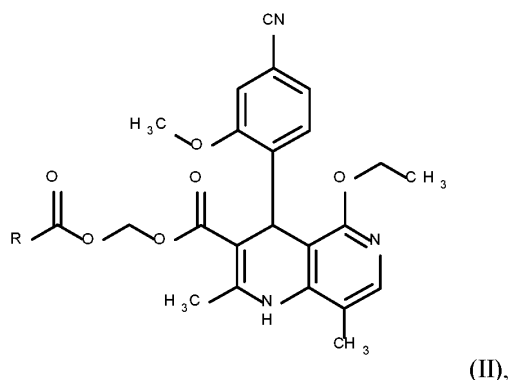
„Lipasen“, „Esterasen“, „Amidasen“ und „Proteasen“ sind eine zu den Hydrolasen gehörende Untergruppe. Der Begriff wird in der für den Fachmann üblichen Bedeutung verwendet. Beispiele für Lipasen sind weiter unten aufgeführt.

Im neuen erfindungsgemäßen Verfahren wird statt der diskutierten aufwändigen SMB-Trennung des racemischen

5 Gemisches der Amide (I)



in die Antipoden der Formel (Ia) und (Ib), eine vorteilhafte enzymatische Racematspaltung auf einer Synthesevorstufe, dem racemischen Baustein (II),



10 vorgenommen.

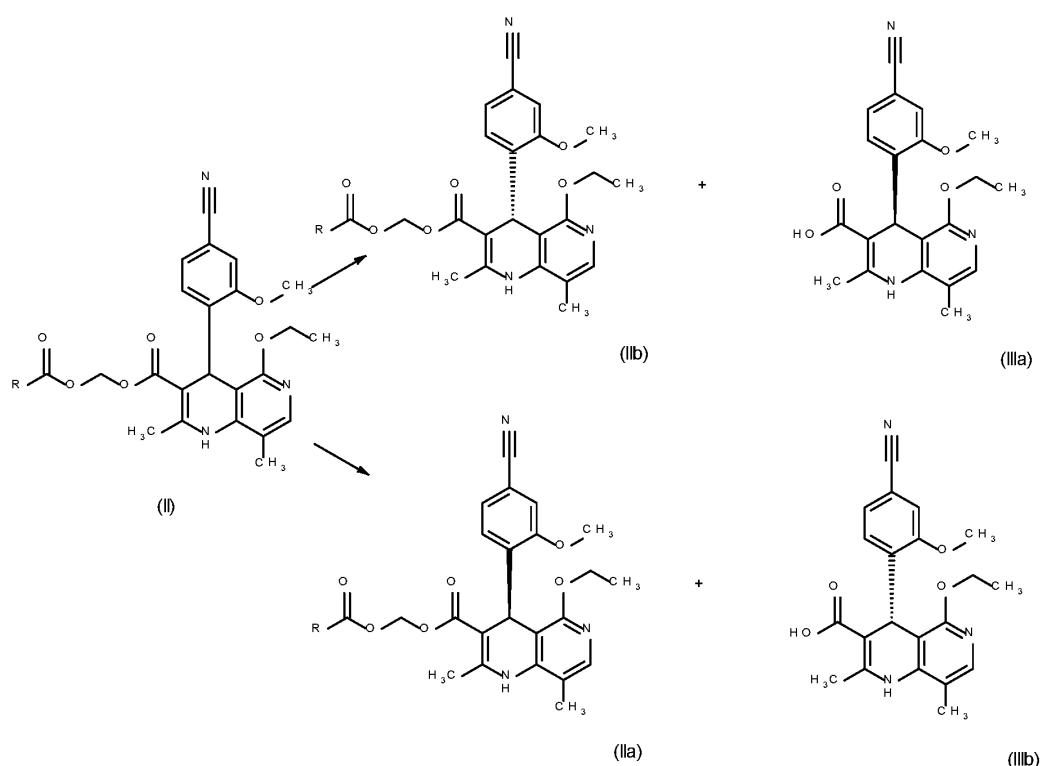
Die Umsetzung von racemischen Dihydropyridin-Estern mit Hydrolasen, bevorzugt Lipasen zur Racematspaltung ist in der Literatur beschrieben. Beispielhaft genannt seien: Torres et al., Org. Biomol. Chem., 2017, 15, 5171-5181; Xin et al., CN 2016-106279000; Verdecia et al., US 2014/0275042; Torres et al., Tetrahedron 71 (2015) 3976-3984; Sobolev et al., Biocatalysis and Biotransformations, 2004, 231-252 (Review); Schnell et al. J.

15 Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2000, 4382-4389;

Des Weiteren wurde die Spaltung anderer Substrate beschrieben: Tetrahedron Letters, Volume 29, Issue 36, 1988, Pages 4623-4624; Biotechnology Letters, September 1994, Volume 16, Issue 9, pp 919-922.

Es wurden zahlreiche Versuche unternommen mit Hilfe von enzymatischen Methoden geeignete chirale Derivate zu synthetisieren, die man zur Synthese von Finerenone (Ia) verwenden kann. Die hier beschriebenen Derivate zeichnen sich durch eine enorm schlechte Löslichkeit in Wasser ($<< 100 \text{ mg/L}$) bzw. in mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmitteln aus, sodass es für den Fachmann sehr überraschend war, dass Bedingungen gefunden werden konnten, die es erlauben chirale Acyloxymethylester der (4S) -(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carbonsäure (IIa) in guter Ausbeute und hoher Enantiomeren-Reinheit herzustellen.

- 10 Bei der enzymatischen Verseifung müssen zwei Fälle unterschieden werden. Zum Einen, dass das Ziel-Enantiomer mit der 4S-Konfiguration (IIa) verseift wird und in die Säure (IIIa) überführt wird, die dann abgetrennt wird oder zum Anderem indem das Enantiomer mit der 4R-Konfiguration (IIb) verseift wird und der 4S-konfigurierte Ester (IIa) in der Lösung verbleibt und dann nach Abtrennung später zur Säure (IIIa) umgesetzt wird.



- 15 Beide Produkte, Ester und Säure lassen sich sehr leicht via Extraktion voneinander trennen.

Die Umsetzung kann unter Verwendung folgender, handelsüblicher Enzyme durchgeführt werden:

- Lipase AK aus *Pseudomonas fluorescens* [CAS-Nummer 9001-62-1; bevorzugt UniProtKB Eintrag - Q7WZT7 (Sigma-Aldrich, Amano Enzyme)]
- Lipase type VII aus *Candida rugosa* (Sigma-Aldrich, L1754)
- 5 • Lipase aus *Candida rugosa* (Sigma-Aldrich 62316)
- Amano lipase M, aus *Mucor javanicus* (Sigma-Aldrich 534803)
- Amano lipase PS, aus *Burkholderia cepacia* (Sigma-Aldrich 534641)
- Amano lipase PS-IM (Sigma-Aldrich 709603)
- Lipase aus *Aspergillus niger* (Sigma-Aldrich 62301)
- 10 • Lipase aus *Thermomyces lanuginosus* (Sigma-Aldrich L0777)
- Lipase aus *Rhizomucor miehei* (Sigma-Aldrich L4277)
- Lipase aus *Candida antarctica* B (Lipozyme, Novozymes)
- Lipase aus *Candida antarctica* A (Novocor AD L, Novozymes)
- Lipase aus *Aspergillus oryzae* (Resinase HT, Novozymes)
- 15 • Lipase aus *Humicola insolens* (Novozym 51032, Novozymes)
- Lipase aus *Candida antarctica* B, immobilized (Novozym 435, Novozymes)
- Lipase aus *Thermomyces lanuginosus*, immobilized (Lipozyme TL IM, Novozymes)
- Lipase aus *Rhizomucor miehei*, immobilized (Novozym 40086, Novozymes)
- Lipase aus *Candida antarctica* in acrylic resin (Sigma-Aldrich L4777)
- 20 • Lipase aus Schweine-Leber (Sigma-Aldrich E3019)

Die Umsetzung erfolgt in einem Ein- oder Zweiphasen-System mit einem wässrigen Puffer, wie z.B. Natriumphosphat, Kaliumphosphat, bevorzugt Kaliumphosphat und einem mit Wasser mischbaren oder nicht

5 mischbaren organischen Lösungsmittel, wie z. B. Ethanol, Methanol, n-Butanol, Iso-Propanol, Aceton, THF, DMF, DMSO, tert.-Butylmethylether, Cyclopentylmethylether, 1,4-Dioxane, 2-Methyl-THF, Toluol oder deren Mischungen. Die Umsetzung erfolgt bei einem pH-Wert von pH 7,0 bis pH 10, bevorzugt zwischen pH 7-8, besonders bevorzugt pH 7. Der pH-Wert kann durch ausreichende Puffer-Kapazität konstant gehalten werden oder aber durch langsames Zutropfen einer anorganischen Base wie z.B. KOH oder NaOH, beides als wässrige Lösung. In manchen Fällen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, Zusatzstoffe wie z.B. Zucker, Glycerin, Mg-Salze, Ca-Salze zuzusetzen.

Die Umsetzung erfolgt bei Temperaturen von 22 - 45 °C, bevorzugt 25 - 38 °C, man rührt 10 Stunden bis 10 Tage (abhängig vom eingesetzten Enzym).

10 Nachfolgend aufgeführte Lösungsmittel-Kombinationen haben sich besonders bewährt:

- 2-Methyl-THF / Kalium-Phosphat-Puffer pH 7
- 10% DMSO/90% 50 mM Kalium-Phosphat Puffer pH 7
- 20% tert-Butylmethylether/80% 50 mM Kalium-Phosphat Puffer pH 7
- Wasser gesättigter tert-Butylmethylether / diverse Puffer pH 7 – pH 7,5

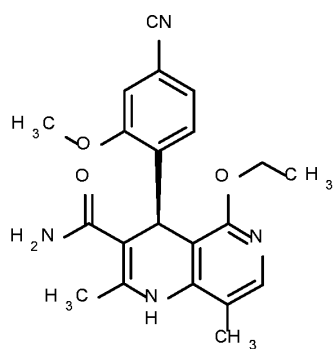
- 15
- 50% Cyclopentylmethylether/50% 50 mM K-Phosphat Puffer pH 7
 - 1:1 w/w Triton X-100, 1.5% DMF/98.5% 50 mM Kalium-Phosphat Puffer pH 7 – pH 8
 - Wasser gesättigter 1,4-Dioxan / diverse Puffer pH 7 – pH 7,5

Zur Aufarbeitung der Reaktionslösung kann durch Zugabe von gesättigter Kochsalz-Lösung (oder einer anderen Salzlösung, wie. z.B. CaCl₂) die Reaktion gestoppt werden und anschließend das Produkt durch Extraktion mit einem geeigneten Lösungsmittel extrahiert werden. Das Produkt kann durch eine Chromatographie weiter aufgereinigt werden. In vielen Fällen kann das Rohprodukt auch direkt umkristallisiert werden. Es hat sich generell als Vorteil erwiesen, die Produkte (die in der Regel ee%-Werte von > 70 % zeigen) nochmals umzukristallisieren um so ee%-Werte von > 99% zu erhalten. Als Lösungsmittel zur finalen Umkristallisation haben sich Mischungen aus tert.-Butylmethylether mit Alkoholen, wie z.B. Ethanol, Methanol, Isopropanol oder Essigsäureethylester oder Isopropylacetat bewährt.

20

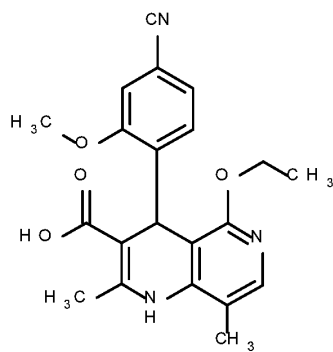
25

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



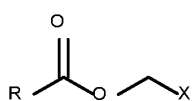
(Ia),

wobei man die racemische Säure der Formel (III)



(III),

mit Halogenestern der allgemeinen Formel (V)



(V),

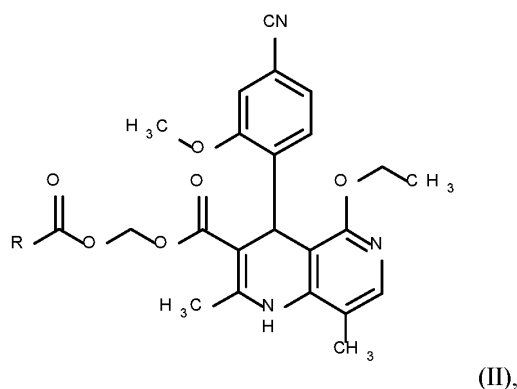
wobei

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

X für Chlor oder Brom steht,

-17-

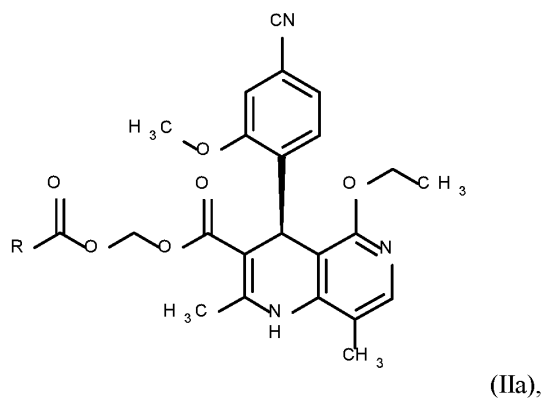
zu racemischen Acyloxymethylester (4S)-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carbonsäure der Formel (II)



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

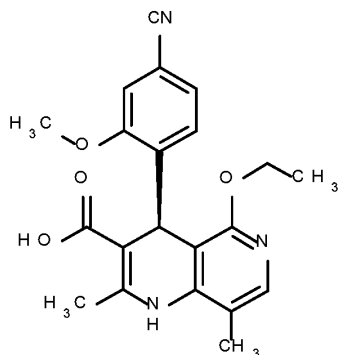
umsetzt, und diesen durch Racematspaltung unter Verwendung einer Hydrolase

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)



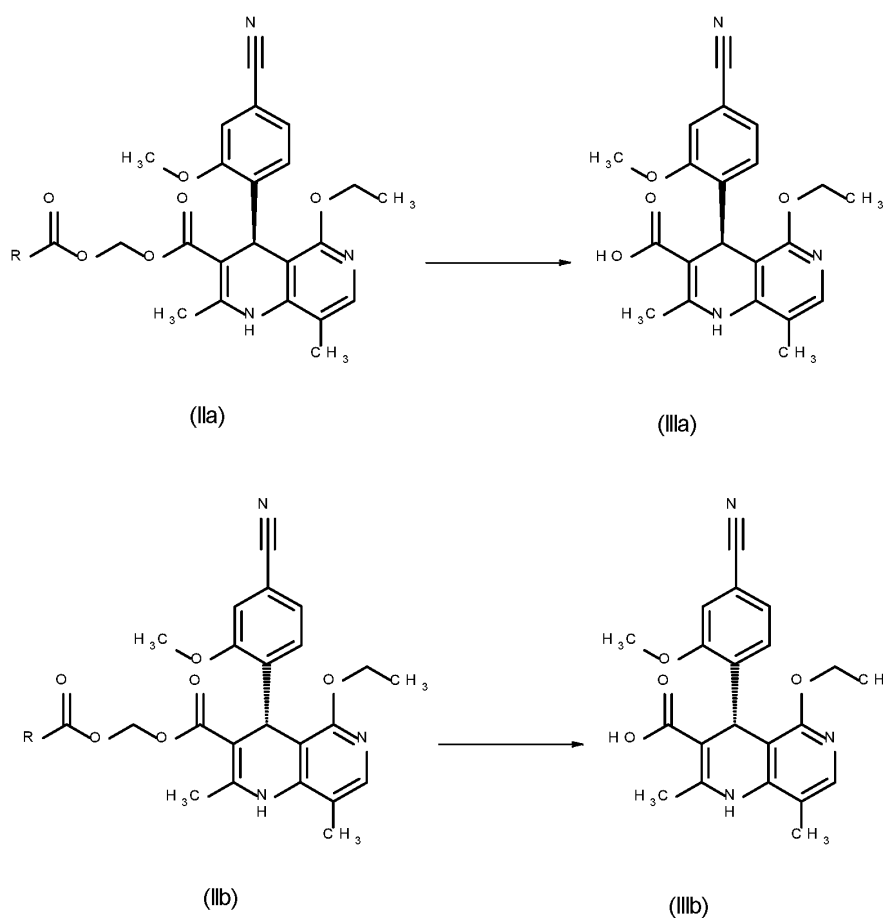
(IIIa),

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.

5

Die weitere Umsetzung des chiralen Acyloxymethylesters (IIa) zu Finerenone (Ia) ist im nachfolgenden beschrieben.

Ausgehend von den chiralen Acyloxymethylestern (IIa oder IIb) wird die Säure (IIIa oder IIIb) durch alkalische Verseifung und anschließender saurer Aufarbeitung erhalten:



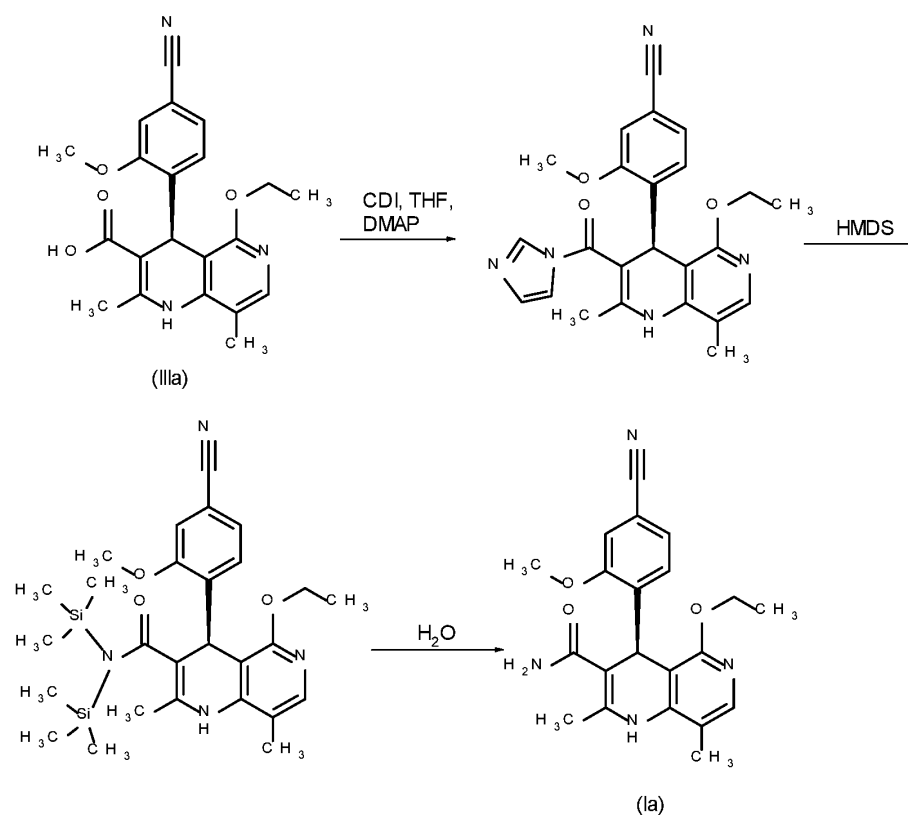
Die Verseifung kann in an sich bekannter Weise nach den dem Fachmann bekannten Methoden in organischen Lösungsmitteln oder mit Wasser mischbaren Lösungsmitteln mit Hilfe einer anorganischen Base durchgeführt werden durchgeführt werden. Es wurde gefunden, dass man die Reaktion sehr leicht in Gemischen aus

5 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°-5 °C zu dosiert, anschließend 1-2 Stunden bei 0° -5 °C gerührt. Es kann auch Kalilauge verwendet werden, bevorzugt wird aber Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid verwendet. 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,

10 auf pH 7 gestellt. Anschließend kann mit gesättigter Ammoniumsalz-Lösung der entsprechenden Säure, bevorzugt aber Ammoniumchlorid-Lösung, versetzt, wobei das Produkt quantitativ auskristallisiert. Nach Isolierung wird mit Wasser und mit Essigester oder Acetonitril oder Aceton, bevorzugt aber Acetonitril nachgewaschen und im Vakuum bei 40°-50 °C getrocknet. Die Ausbeute ist nahezu quantitativ (99%).

Die Folge-Umsetzung von der Säure (IIIa oder IIIb) zum Amid (Ia oder Ib) ist wie folgt beschrieben: Es wurde gefunden, dass bei einer Umsetzung der Säure (IIIa oder IIIb) in THF das Amid (Ia oder Ib) direkt aus der Lösung auskristallisiert und in hoher Ausbeute und Reinheit erhalten werden kann. Hierzu wird die Carbonsäure (IIIa oder IIIb) mit 1.1 bis 1.6 Äquivalenten, bevorzugt 1.3 – 1.4 Äquivalenten 1,1'-Carbodiimidazol unter DMAP-Katalyse (5 – 15 mol %, bevorzugt 10 mol % / in einigen Fällen hat es sich gezeigt, dass man auch die Reaktion ohne DMAP-Zugabe durchführen kann) in THF zum Imidazolid umgesetzt, dieses erfolgt bei Temperaturen zwischen 20° – 50 °C, als bevorzugtes Vorgehen hat sich erwiesen, zuerst bei 20 °C zu starten, anschließend 1 bis 2 Stunden bei dieser Temperatur zu rühren und dann 2 bis 3 Stunden bei 50 °C nachzurühren. Nach beendeter Aktivierung setzt man 3 - 8 Äquivalente, bevorzugt 4.5 Äquivalente Hexamethyldisilazan zu und kocht 16-24 Stunden, bevorzugt jedoch 16 Stunden unter 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° – 3 °C abgekühlt und eine Mischung aus Wasser/oder im Gemisch mit THF zudosiert; als vorteilhaft hat sich erwiesen eine Wassermenge von 0.5- bis 0.7-fach (bzgl. auf Edukt) zu benutzen, besonders vorteilhaft ist eine Menge von 0.52-fach Wasser. Das Wasser kann direkt, oder im Gemisch mit ca. der einfach bis doppelten Volumenmenge THF zudosiert werden. Nach beendeter Quentschung wird, insgesamt 1-3 Stunden, bevorzugt 1 Stunde, zum Rückfluss erhitzt. Man kühlt auf 0°C ab und rührt 1-5 Stunden, bevorzugt 3 Stunden, bei dieser Temperatur nach, anschließend wird das Produkt durch Filtration oder Zentrifugieren isoliert. Man wäscht mit THF und Wasser nach und trocknet im Vakuum bei erhöhter Temperatur (30° bis 100°C, bevorzugt bei 40°C bis 70°C). Die Ausbeuten sind sehr hoch und betragen in der Regel > 93% d. Theorie. Die Reinheit ist in der Regel > 99% (HPLC, 100%-Methode). Die Verbindung (Ia) 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.

-21-



Finales Kristallisations-Verfahren (Einstellung der finalen Modifikation Mod A): Hierzu wird (Ia) aus GMP-technischen Gründen zuerst in Ethanol gelöst, einer Partikelfiltration unterzogen und anschließend das Lösungsmittel, entweder unter reduziertem Druck oder bei Normal-Temperatur abdestilliert, bevorzugt wird mit Toluol vergälltes Ethanol eingesetzt. Es wird auf ca. 3- bis 5-fach Volumen eingeeengt, dabei kristallisiert das Produkt aus. Es wird auf 0°C abgekühlt und anschließend die Kristalle isoliert und im Vakuum bei 40 – 50 °C getrocknet. Die Ausbeuten sind in der Regel > 90% d. Theorie. Die erzielte chemische, Reinheit ist > 99,8 % und der Gehalt ~ 100 % entsprechen den Kriterien für Handelsprodukte nach ICH-Guideline. Restlösungsmittel, in dem Fall Ethanol, ist < 0,02 %. Die optische Reinheit beträgt >> 99 % e.e.

- Das hier beschriebene neue erfinderische Verfahren zeichnet sich durch mehrere Vorteile gegenüber dem Stand der Technik aus. Es ist kein spezielles Equipment (wie z.B. SMB, chirale chromatographische Methoden) zur Auftrennung der Enantiomeren auf den Vorstufen der Finerenone-Synthese (Ia) erforderlich. Die enzymatische Spaltung kann in ganz normalen Rührwerksreaktoren durchgeführt werden. Durch die Verwendung von Wasser als Reaktionsmedium werden Kosten hinsichtlich teurer Lösungsmittel eingespart. Auch die Entsorgung von Abfällen gestaltet sich hierdurch umweltfreundlicher als frühere Verfahren. Bei der enzymatischen

-22-

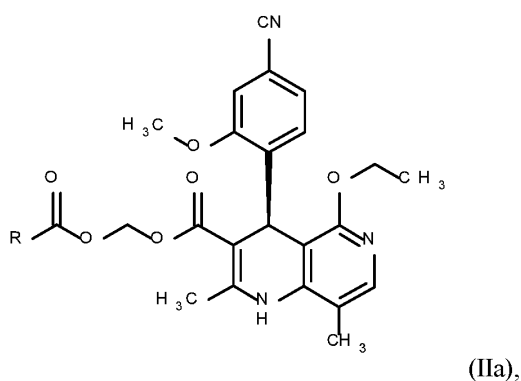
Racematspaltung erhält man Zwischenprodukt (IIa) in der Regel mit 70-91% Enantiomeren-Überschuss (e.e. %). Durch eine relativ einfache Kristallisation lassen sich die Enantiomeren-Überschüsse auf > 99% e.e. erhöhen, wobei bekannt ist, dass man bereits mit 93%igen e.e. Material hochreines Finerenone (Ia) erhalten kann, da man in der nachgeschalteten Synthese-Sequenz durch Kristallisation das Fehl-Enantiomer verliert. Daher kann man

5 Ester (IIa) in relativ konzentrierterer Fahrweise umkristallisieren, um die Verluste so gering wie möglich zu halten.

Weitere Ausführungsformen der Erfindung sind wie folgt beschrieben:

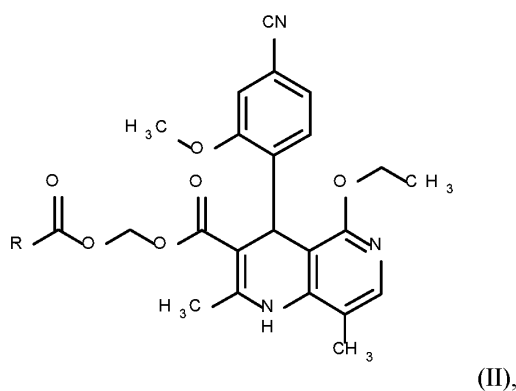
Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Acyloxymethylestern der (4S) -(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carbonsäure der Formel (IIa)

10



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

durch Racematspaltung von (II)

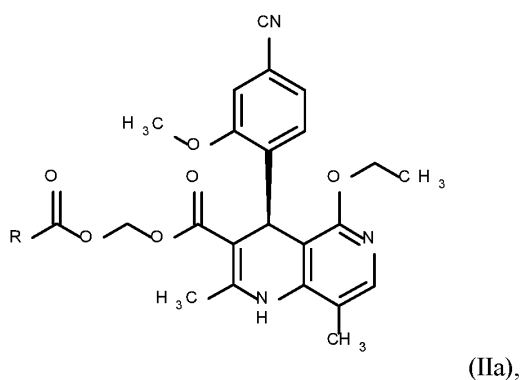


15

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

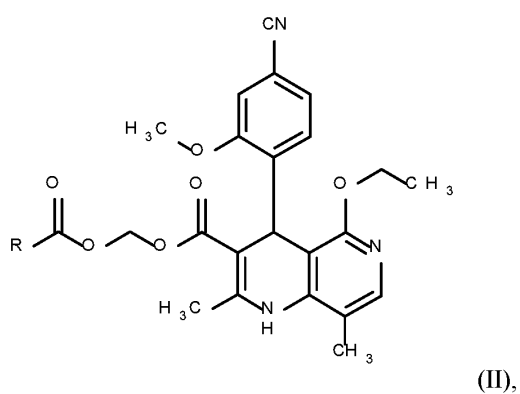
unter Verwendung einer Hydrolase.

5 Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist 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)



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

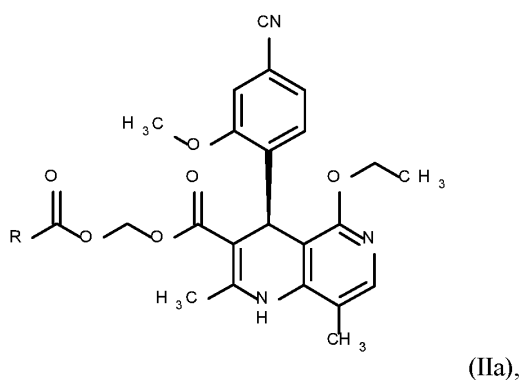
durch Racematspaltung von (II)



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

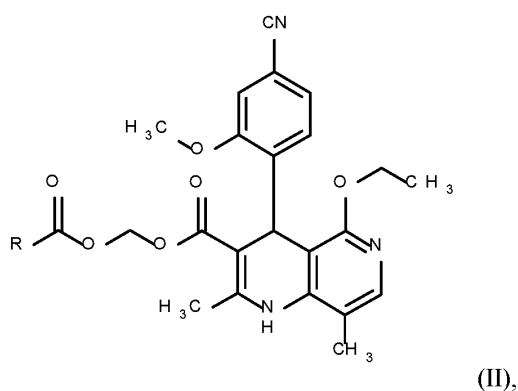
unter Verwendung einer Lipase.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist 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)



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

durch Racematspaltung von (II)



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

unter Verwendung von Lipase AK aus *Pseudomonas fluorescens*.

5 Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist 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)

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

durch Racematspaltung von (II),

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

10 unter Verwendung einer Hydrolase.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist 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)

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

15 durch Racematspaltung von (II),

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

unter Verwendung einer Lipase.

20 Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist 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)

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

durch Racematspaltung von (II),

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

unter Verwendung von Lipase AK aus *Pseudomonas fluorescens*.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist 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),

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

5 durch Racematspaltung von (II),

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

unter Verwendung einer Hydrolase.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist 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),

10

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

durch Racematspaltung von (II),

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

unter Verwendung einer Lipase.

15

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist 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),

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

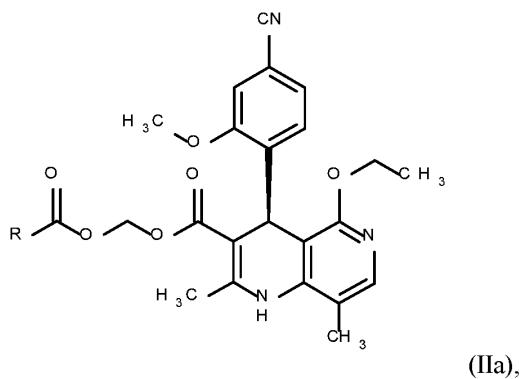
durch Racematspaltung von (II),

20

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

unter Verwendung von Lipase AK aus *Pseudomonas fluorescens*.

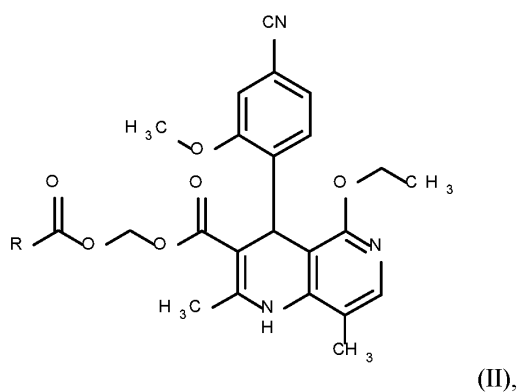
Besonders bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Acyloxymethylestern der (4S) -(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carbonsäure der Formel (IIa)



wobei R für Methyl steht,

durch Racematspaltung von (II)

5

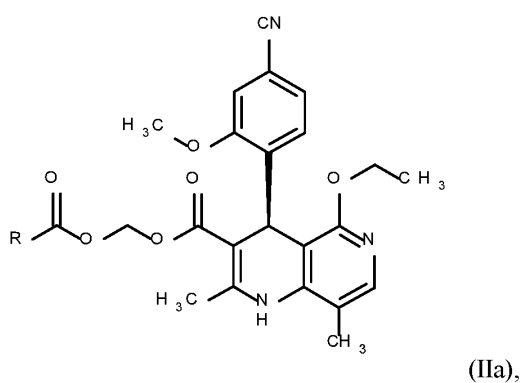


wobei R für Methyl steht,

unter Verwendung einer Hydrolase.

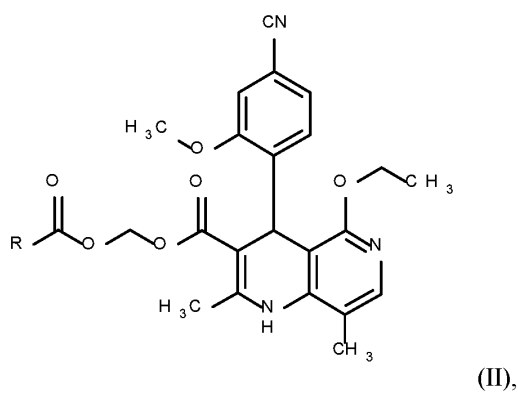
Besonders bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von
10 Acyloxymethylestern der (4S) -(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-
naphthyridin-3-carbonsäure der Formel (IIa)

-28-



wobei R für Methyl steht,

durch Racematspaltung von (II)

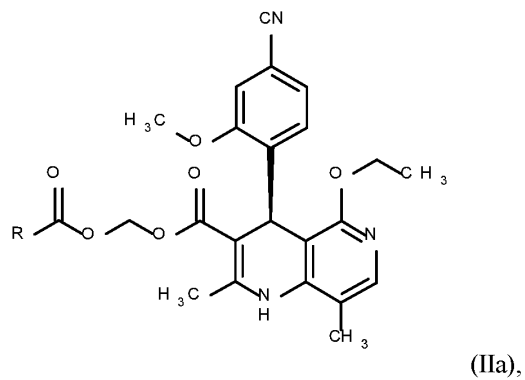


5 wobei R für Methyl steht,

unter Verwendung einer Lipase.

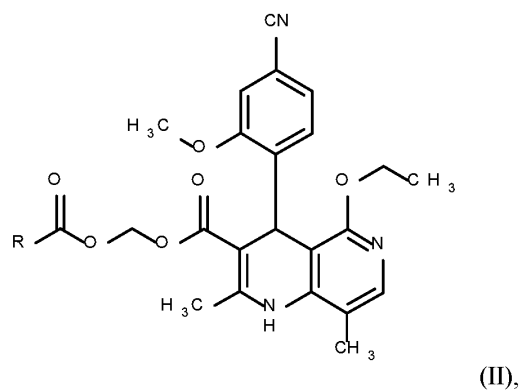
Besonders bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Acyloxymethylestern der (4S) -(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carbonsäure der Formel (IIa)

-29-



wobei R für Methyl steht,

durch Racematspaltung von (II)



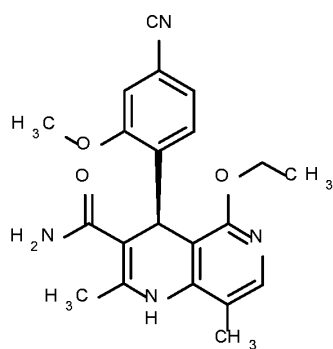
5

wobei R für Methyl steht,

unter Verwendung von Lipase AK aus *Pseudomonas fluorescens*.

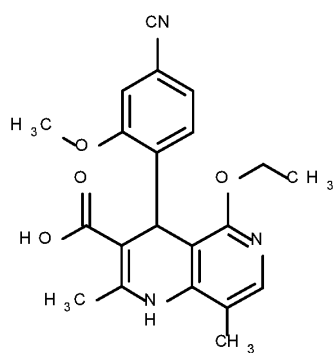
Die vorliegende Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung von (4S)-4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-

10 5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carboxamid der Formel (Ia)



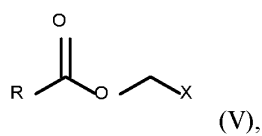
(Ia),

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



(III),

5 mit Halogenestern der allgemeinen Formel (V)

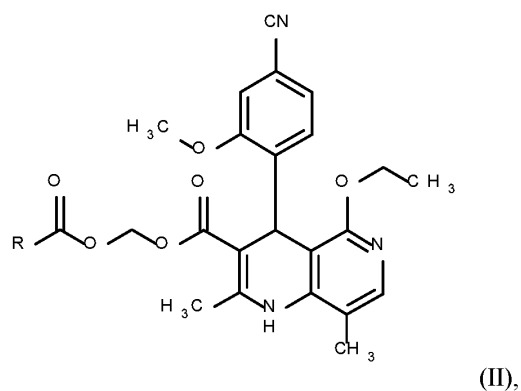


wobei

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)



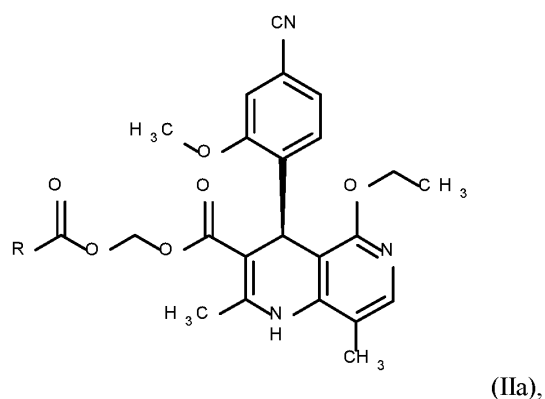
- 5 wobei R für eine lineare oder verzweigte C1-C25 Kette steht, die gegebenenfalls mit einem aromatischen Rest substituiert ist,

umsetzt, und diesen durch Racematspaltung unter Verwendung

einer Hydrolase

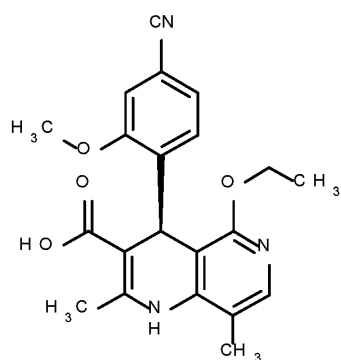
in den enantiomeren Acyloxymethylester (4S)-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carbonsäure der Formel (IIa)

10



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

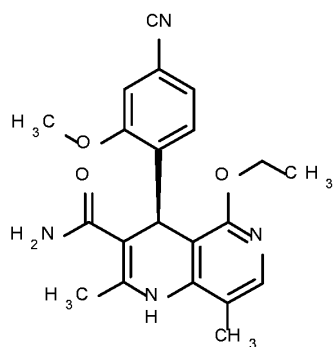
überführt, und diesen in einem THF/Wasser Gemisch (2:1) mit Natronlauge zu der Verbindung der Formel (IIIa)



(IIIa),

verseift und diese Verbindung der Formel (IIIa) anschließend in THF als Lösungsmittel zuerst mit 1,1-
 5 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.

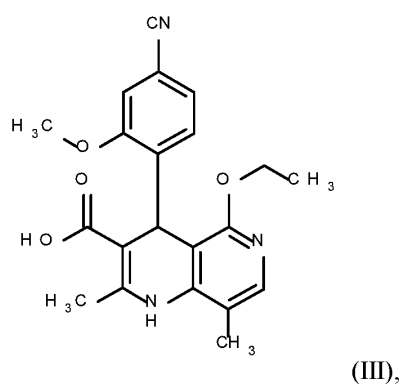
Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von (4S)-4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carboxamid der Formel (Ia)



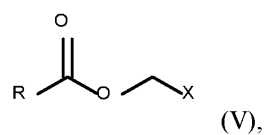
(Ia),

10

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



mit Halogenestern der allgemeinen Formel (V)

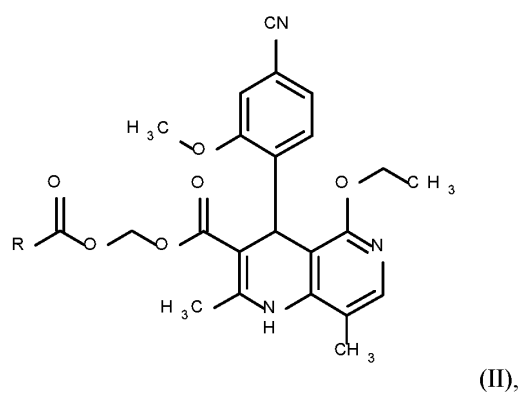


5 wobei

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

X für Chlor oder Brom steht,

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

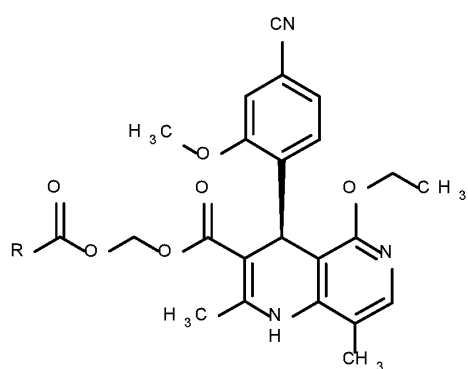


wobei R für eine lineare oder verzweigte C1-C25 Kette steht, die gegebenenfalls mit einem aromatischen Rest substituiert ist,

umsetzt, und diesen durch Racematspaltung unter Verwendung

einer Lipase,

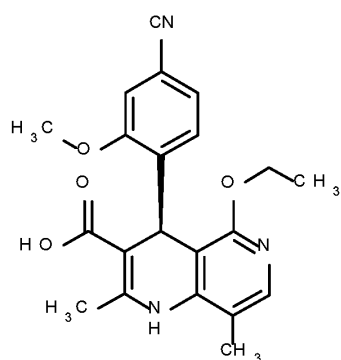
- 5 in den enantiomeren Acyloxymethylester (4S)-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carbonsäure der Formel (IIa)



(IIa),

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

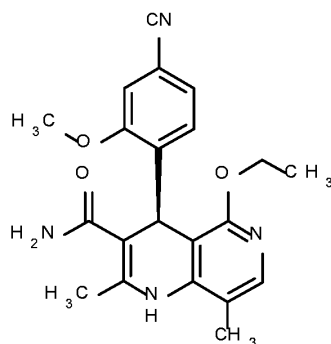
- 10 überführt, und diesen in einem THF/Wasser Gemisch (2:1) mit Natronlauge zu der Verbindung der Formel (IIIa)



(IIIa),

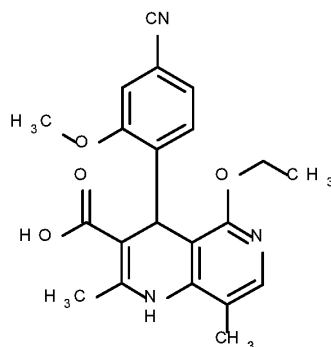
verseift und diese Verbindung der Formel (IIIa) anschließend in THF als Lösungsmittel zuerst mit 1,1-Carbodiimidazol und katalytischen Mengen 4-(Dimethylamino)pyridin umsetzt, nach Zugabe von Hexamethyldisilazan für 16-24 Stunden unter Rückfluss erhitzt und dann mit einem THF/Wasser Gemisch versetzt.

- 5 Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist 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)



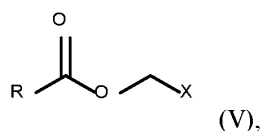
(Ia),

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



(III),

- 10 mit Halogenestern der allgemeinen Formel (V)



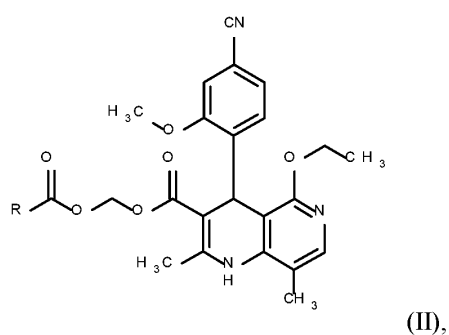
(V),

wobei

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

X für Chlor oder Brom steht,

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

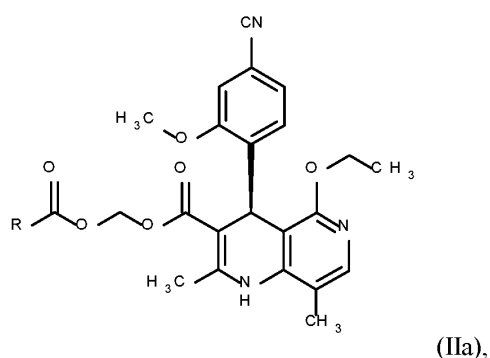


wobei R für eine lineare oder verzweigte C1-C25 Kette steht, die gegebenenfalls mit einem aromatischen Rest substituiert ist,

- 10 umsetzt, und diesen durch Racematspaltung unter Verwendung

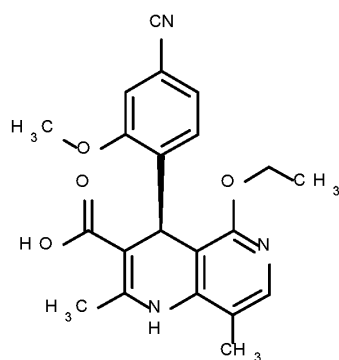
von Lipase AK aus *Pseudomonas fluorescens*,

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)



(IIIa),

- 5 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.

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

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

mit Halogenestern der allgemeinen Formel (V),

wobei

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

15 X für Chlor oder Brom steht,

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

wobei

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

umsetzt, und diesen durch Racematspaltung unter Verwendung

einer Hydrolase,

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

wobei

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

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-
10 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 im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist 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),

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

mit Halogenestern der allgemeinen Formel (V),

wobei

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

X für Chlor oder Brom steht,

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

wobei

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

umsetzt, und diesen durch Racematspaltung unter Verwendung

einer Lipase,

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),

5 wobei

R für Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, tert. Butyl, Benzyl, n-Butyl, n-Pentyl oder n-Hexyl, steht, 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 umsetzt, nach Zugabe von
10 Hexamethyldisilazan für 16-24 Stunden unter Rückfluss erhitzt und dann mit einem THF/Wasser Gemisch versetzt.

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

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

15 mit Halogenestern der allgemeinen Formel (V),

wobei

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

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),
20

wobei

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

umsetzt, und diesen durch Racematspaltung unter Verwendung

von Lipase AK aus *Pseudomonas fluorescens*,

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

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

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

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

mit Halogenestern der allgemeinen Formel (V),

wobei

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

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),

wobei

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

umsetzt, und diesen durch Racematspaltung unter Verwendung

einer Hydrolase,

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

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

5 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.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist 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),

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

mit Halogenestern der allgemeinen Formel (V),

wobei

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

X für Brom steht,

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

wobei

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

umsetzt, und diesen durch Racematspaltung unter Verwendung

20 einer Hydrolase,

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

wobei

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

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 umsetzt, nach Zugabe von
5 Hexamethyldisilazan für 16-24 Stunden unter Rückfluss erhitzt und dann mit einem THF/Wasser Gemisch versetzt.

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

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

10 mit Halogenestern der allgemeinen Formel (V),

wobei

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

X für Chlor oder Brom steht,

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

wobei

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

umsetzt, und diesen durch Racematspaltung unter Verwendung

einer Lipase,

20 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 Methyl, Ethyl und Isopropyl, n-Butyl oder n-Pentyl steht,

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 umsetzt, nach Zugabe von
Hexamethyldisilazan für 16-24 Stunden unter Rückfluss erhitzt und dann mit einem THF/Wasser Gemisch
5 versetzt.

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

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

mit Halogenestern der allgemeinen Formel (V),

10 wobei

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

X für 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),

15 wobei

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

umsetzt, und diesen durch Racematspaltung unter Verwendung

einer Lipase,

in den enantiomeren Acyloxymethylester (4S)-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-
20 1,6-naphthyridin-3-carbonsäure der Formel (IIa),

wobei

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

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.

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

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

mit Halogenestern der allgemeinen Formel (V),

wobei

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

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),

wobei

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

umsetzt, und diesen durch Racematspaltung unter Verwendung

von Lipase AK aus *Pseudomonas fluorescens*,

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),

- 20 wobei

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

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist 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),

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

mit Halogenestern der allgemeinen Formel (V),

wobei

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

X für Brom steht,

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

wobei

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

umsetzt, und diesen durch Racematspaltung unter Verwendung

15 von Lipase AK aus *Pseudomonas fluorescens*,

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),

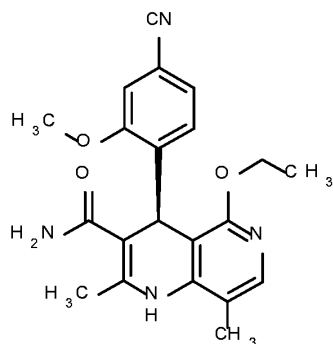
wobei

20 R für Methyl, Ethyl und Isopropyl, n-Butyl oder n-Pentyl steht, 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 umsetzt, nach Zugabe von Hexamethyldisilazan für 16-24 Stunden unter Rückfluss erhitzt und dann mit einem THF/Wasser Gemisch versetzt.

-46-

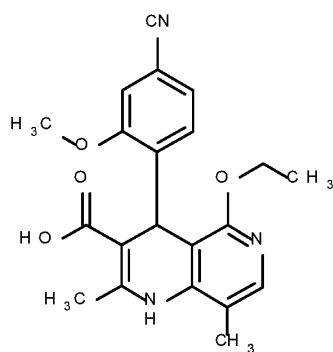
Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von (4S)-4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carboxamid der Formel (Ia)



(Ia),

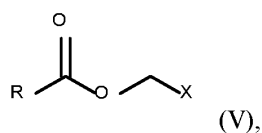
dadurch gekennzeichnet, dass man die racemische Säure der Formel (III)

5



(III),

mit Halogenestern der allgemeinen Formel (V)



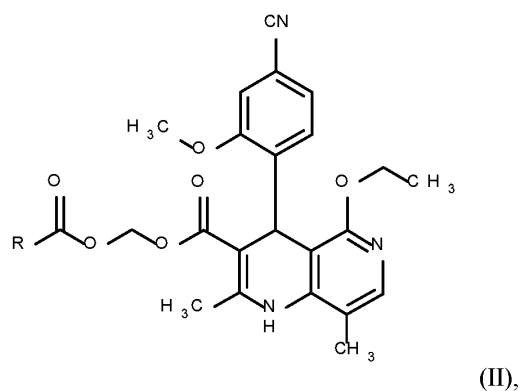
(V),

wobei

10 R für Methyl steht,

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)



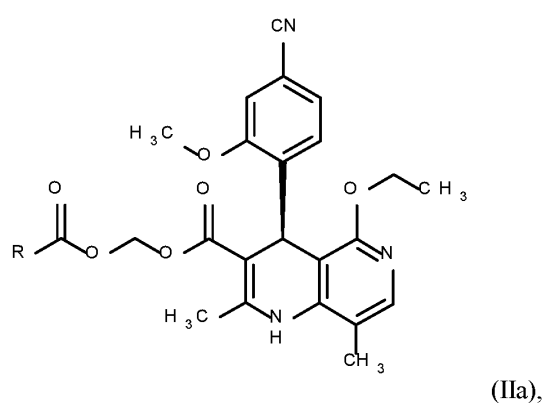
5 R für Methyl steht,

umsetzt, und diesen durch Racematspaltung unter Verwendung

einer Hydrolase,

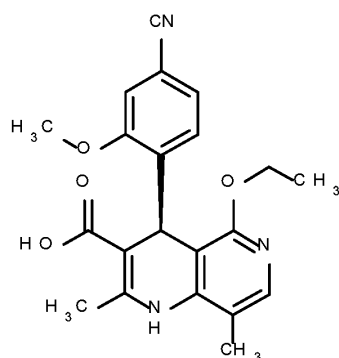
in den enantiomeren Acyloxymethylester (4S)-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carbonsäure der Formel (IIa)

10



R für Methyl steht,

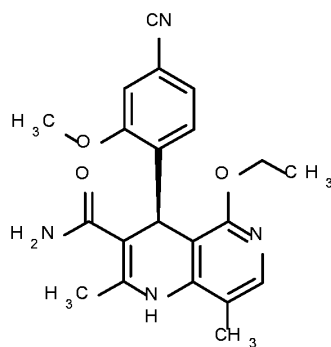
überführt, und diesen in einem THF/Wasser Gemisch (2:1) mit Natronlauge zu der Verbindung der Formel (IIIa)



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

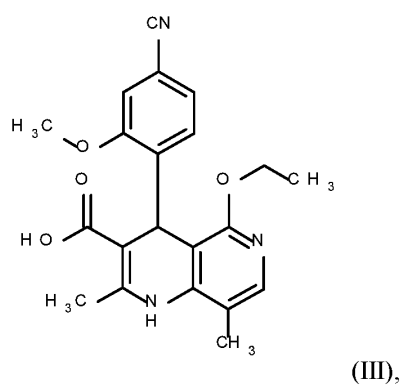
Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von (4S)-4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carboxamid der Formel (Ia)



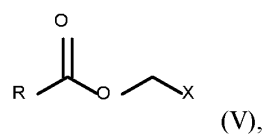
(Ia),

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

-49-



mit Halogenestern der allgemeinen Formel (V)

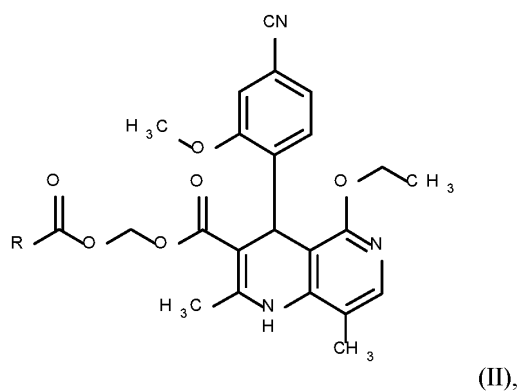


5 wobei

R für Methyl steht,

X für 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)



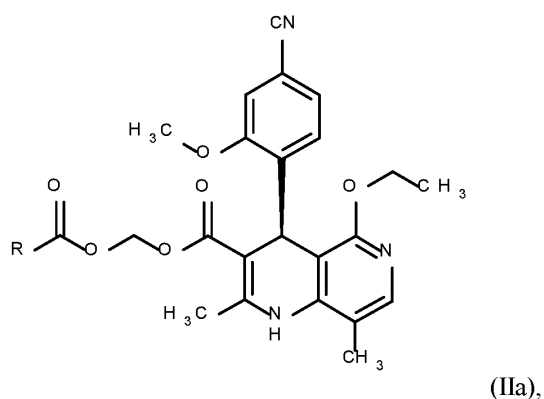
R für Methyl steht,

umsetzt, und diesen durch Racematspaltung unter Verwendung

einer Hydrolase,

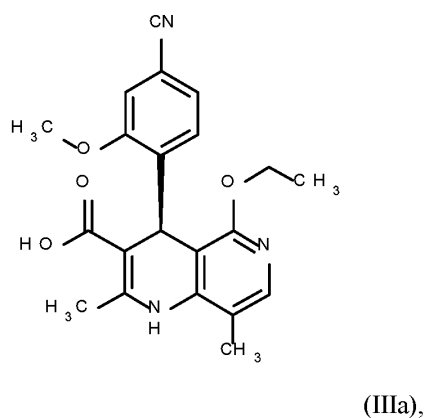
in den enantiomeren Acyloxymethylester (4S)-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-

5 1,6-naphthyridin-3-carbonsäure der Formel (IIa)



R für Methyl steht,

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

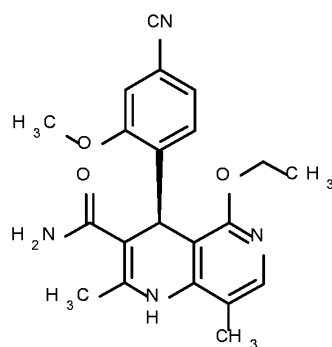


10 verseift und diese Verbindung der Formel (IIIa) anschließend in THF als Lösungsmittel zuerst mit 1,1-Carbodiimidazol und katalytischen Mengen 4-(Dimethylamino)pyridin umsetzt, nach Zugabe von

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

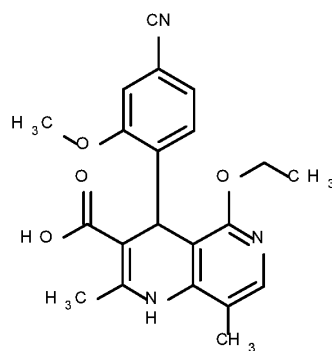
Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von (4S)-4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carboxamid der Formel (Ia)

5



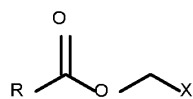
(Ia),

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



(III),

mit Halogenestern der allgemeinen Formel (V)



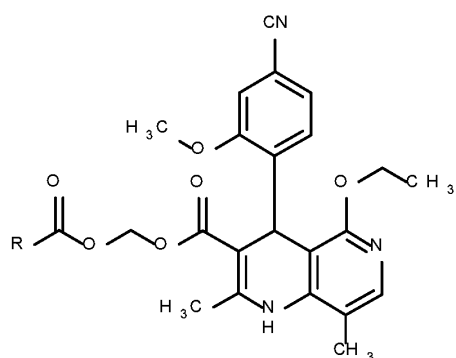
(V),

wobei

R für Methyl steht,

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)



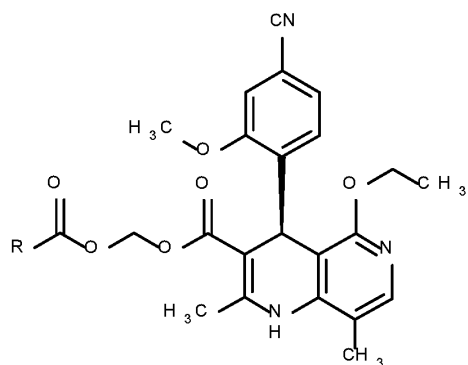
(II),

R für Methyl steht,

umsetzt, und diesen durch Racematspaltung unter Verwendung

einer Lipase,

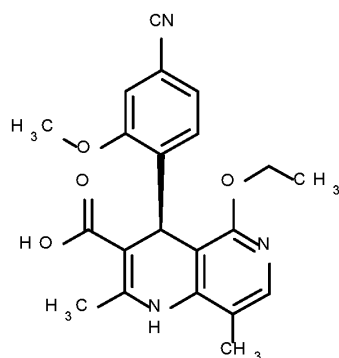
in den enantiomeren Acyloxymethylester (4S)-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carbonsäure der Formel (IIa)



(IIa),

R für Methyl steht,

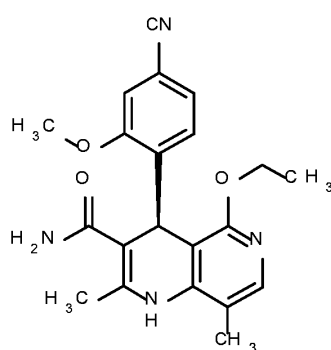
überführt, und diesen in einem THF/Wasser Gemisch (2:1) mit Natronlauge zu der Verbindung der Formel (IIIa)



(IIIa),

- 5 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.

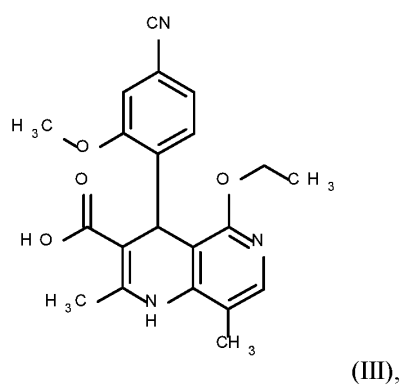
Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von (4S)-4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carboxamid der Formel (Ia)



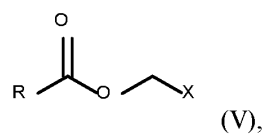
(Ia),

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

-54-



mit Halogenestern der allgemeinen Formel (V)

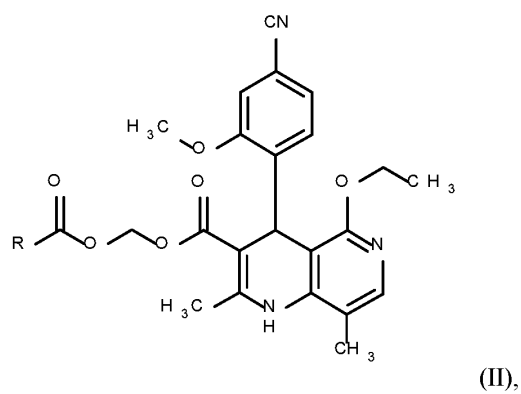


wobei

5 R für Methyl steht,

X für 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)

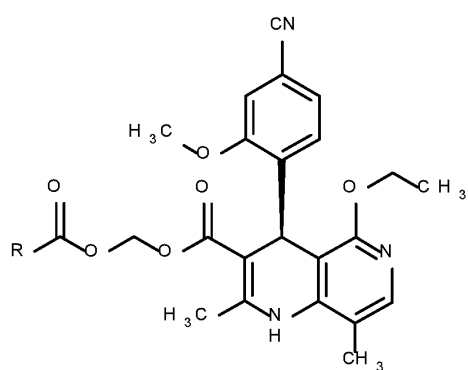


10 R für Methyl steht,

umsetzt, und diesen durch Racematspaltung unter Verwendung

einer Lipase,

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)

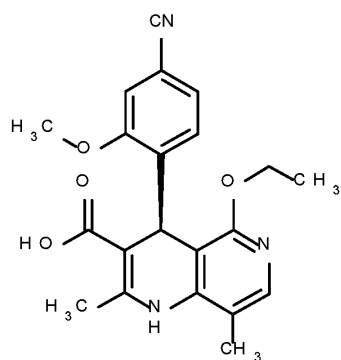


5

(IIa),

R für Methyl steht,

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

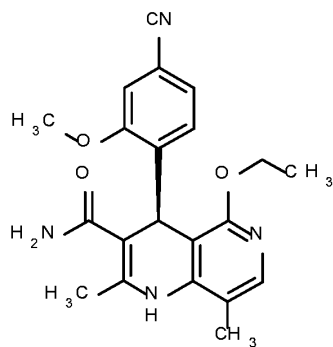


(IIIa),

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.

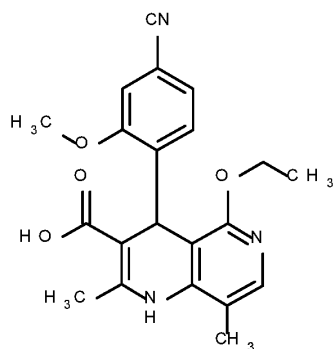
10

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist 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)



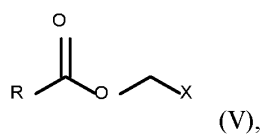
(Ia),

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



(III),

mit Halogenestern der allgemeinen Formel (V)



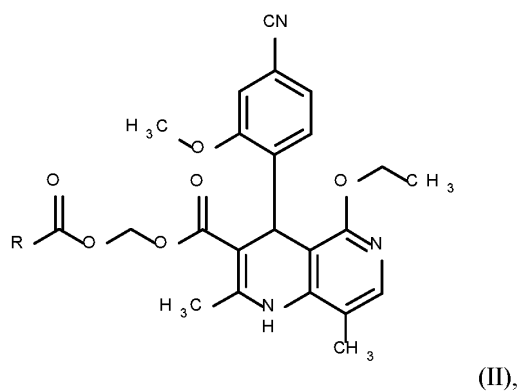
wobei

R für Methyl steht,

X für Chlor oder Brom steht,

-57-

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



wobei

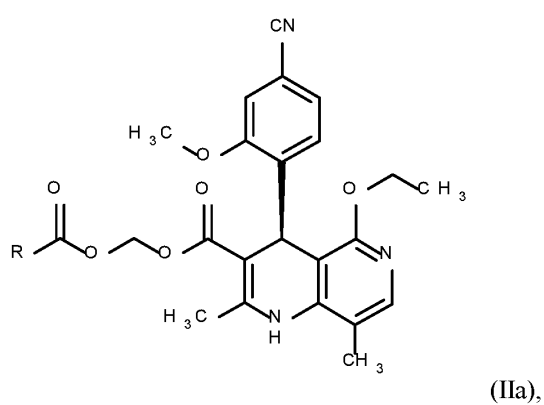
5 R für Methyl steht,

umsetzt, und diesen durch Racematspaltung unter Verwendung

von Lipase AK aus *Pseudomonas fluorescens*,

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)

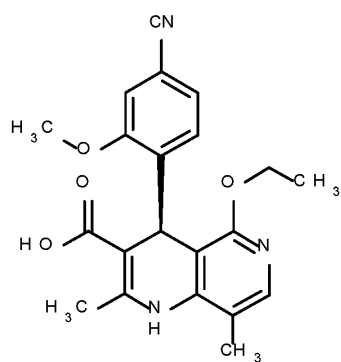
10



wobei

R für Methyl steht,

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

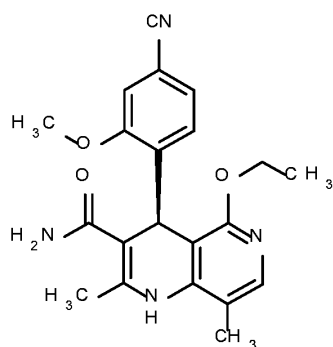


(IIIa),

verseift und diese Verbindung der Formel (IIIa) anschließend in THF als Lösungsmittel zuerst mit 1,1-
 5 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.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist 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)

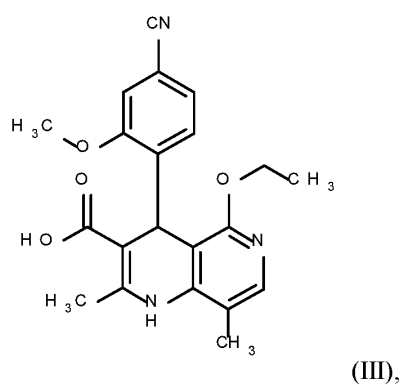
10



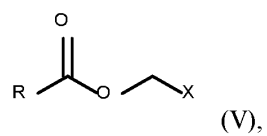
(Ia),

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

-59-



mit Halogenestern der allgemeinen Formel (V)

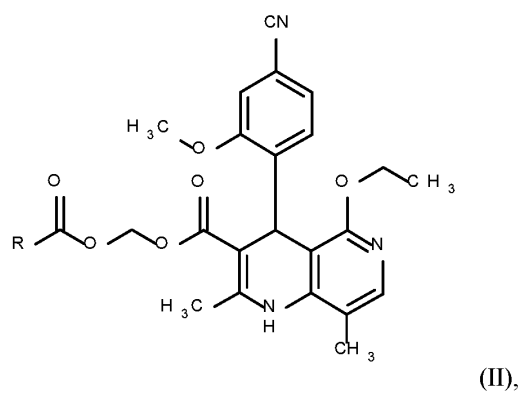


wobei

5 R für Methyl steht,

X für 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)



10 wobei

-60-

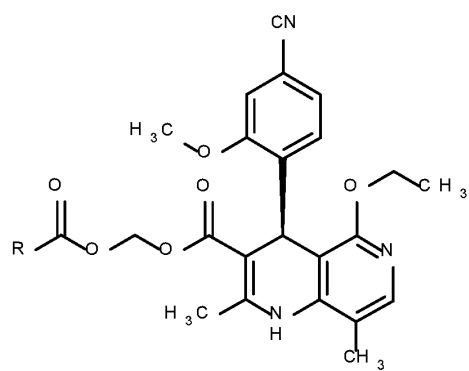
R für Methyl steht,

umsetzt, und diesen durch Racematspaltung unter Verwendung

von Lipase AK aus *Pseudomonas fluorescens*,

in den enantiomeren Acyloxymethylester (4S)-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-

5 1,6-naphthyridin-3-carbonsäure der Formel (IIa)

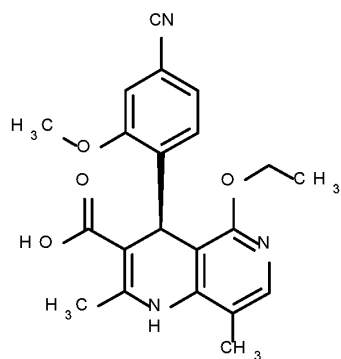


(IIa),

wobei

R für Methyl steht,

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



(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.

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

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

mit Halogenestern der allgemeinen Formel (V),

wobei

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

X für Chlor 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),

wobei

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

umsetzt, und diesen durch Racematspaltung unter Verwendung

einer Hydrolase,

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),

- 20 wobei

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

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.

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

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

mit Halogenestern der allgemeinen Formel (V),

wobei

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

10 X für Chlor steht,

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

wobei

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

15 umsetzt, und diesen durch Racematspaltung unter Verwendung

einer Lipase,

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

wobei

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

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 umsetzt, nach Zugabe von

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

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist 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),

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

mit Halogenestern der allgemeinen Formel (V),

wobei

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

X für Chlor steht,

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

wobei

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

umsetzt, und diesen durch Racematspaltung unter Verwendung

15 von Lipase AK aus *Pseudomonas fluorescens*,

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

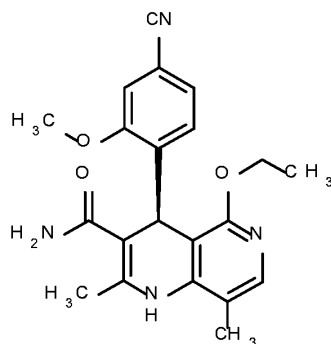
20 R für Methyl, Ethyl und Isopropyl, n-Butyl oder n-Pentyl steht, überführt, und diesen in einem THF/Wasser Gemisch (2:1) mit Natronlauge zu der Verbindung der Formel (IIIa),

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

25

-64-

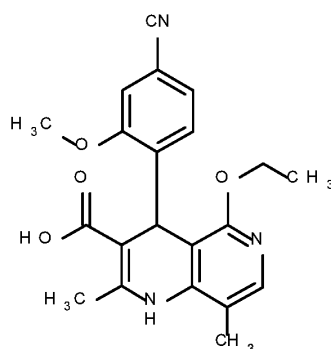
Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von (4S)-4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carboxamid der Formel (Ia)



(Ia),

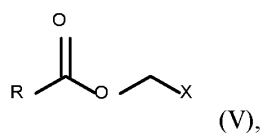
dadurch gekennzeichnet, dass man die racemische Säure der Formel (III)

5



(III),

mit Halogenestern der allgemeinen Formel (V)

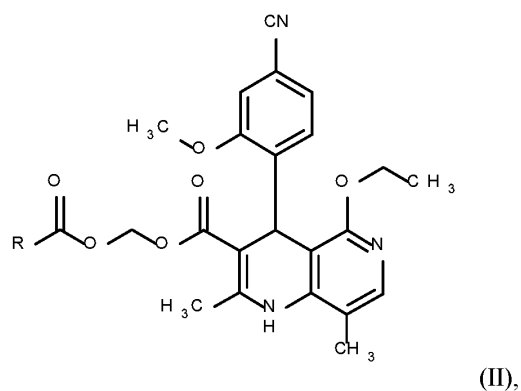


wobei

10 R für Methyl steht,

X für Chlor 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)

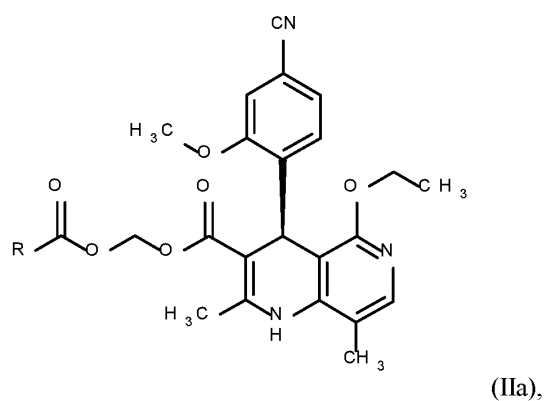


5 R für Methyl steht,

umsetzt, und diesen durch Racematspaltung unter Verwendung

einer Lipase,

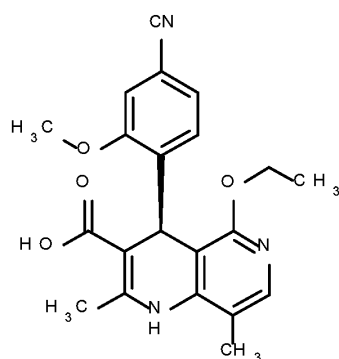
in den enantiomeren Acyloxymethylester (4S)-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carbonsäure der Formel (IIa)



10

R für Methyl steht,

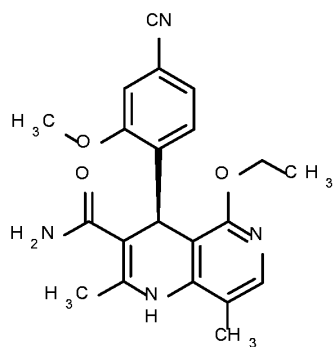
überführt, und diesen in einem THF/Wasser Gemisch (2:1) mit Natronlauge zu der Verbindung der Formel (IIIa)



(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.

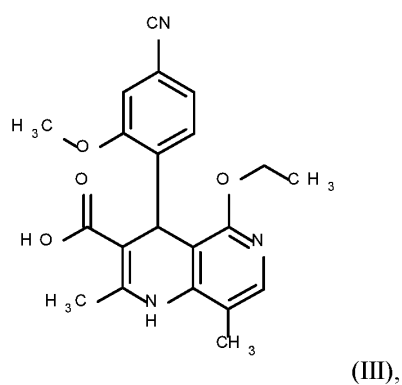
Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von (4S)-4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carboxamid der Formel (Ia)



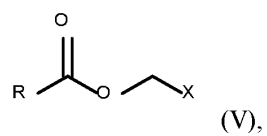
(Ia),

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

-67-



mit Halogenestern der allgemeinen Formel (V)

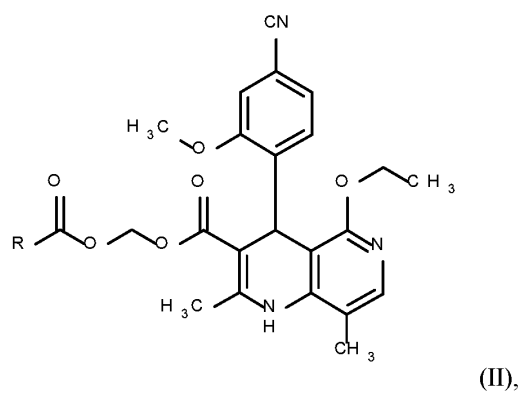


wobei

5 R für Methyl steht,

X für Chlor 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)



10 wobei

-68-

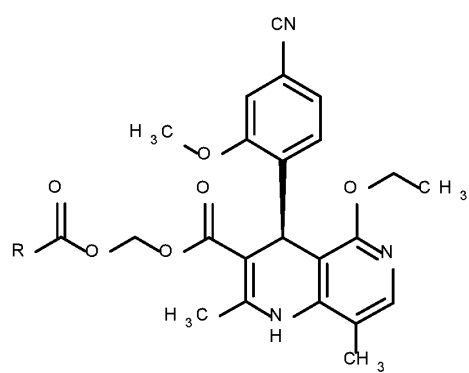
R für Methyl steht,

umsetzt, und diesen durch Racematspaltung unter Verwendung

von Lipase AK aus *Pseudomonas fluorescens*,

in den enantiomeren Acyloxymethylester (4S)-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-

5 1,6-naphthyridin-3-carbonsäure der Formel (IIa)

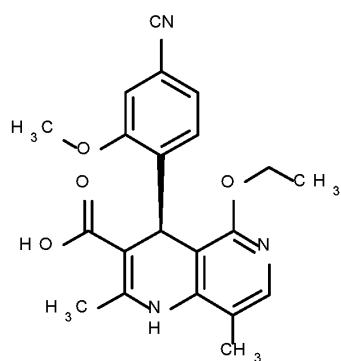


(IIa),

wobei

R für Methyl steht,

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



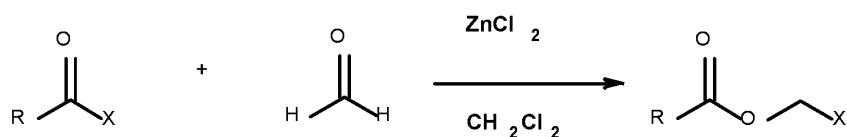
(IIIa),

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.

- 5 Die Umsetzung erfolgt in organischen Lösungsmitteln wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, NMP, Acetonitril, THF, DMSO, Sulfolan, Aceton, 2-Butanon unter Anwesenheit einer organischen oder anorganische Base, wie z.B. Triethylamin, Tributylamin, Pyridin, Kaliumcarbonat, Cäsiumcarbonat, Natriumcarbonat, Kaliumhydrogencarbonat, Natriumhydrogencarbonat, Lithiumhydroxid. Die Umsetzung erfolgt bei 0°C bis 80°C, bevorzugt bei 20° – 60°C, besonders bevorzugt bei 20° - 40°C. Die nach Aufarbeitung erhaltenen Rohprodukte
10 werden durch Kristallisation aufgereinigt

Die Herstellung der Säure (III) ist in WO 2016/016287 A1 (Beispiel 6) beschrieben.

- Die Herstellung der Halogenester (V) wird analog zu der in G Sosnovsky, N. U. M. Rao, S. W. Li, H. M. Swartz, J. Org. Chem. 1988, 54, 3667 und N. P. Mustafaev, M. A. Kulieva, K. N. Mustafaev, T. N. Kulibekova, G. A. Kakhramanova, M. R. Safarova, N. N. Novotorzhina, Russ. J. Org. Chem. 2012, 49, 198 beschriebenen Synthese
15 durchgeführt.



- Zudem betrifft die Erfindung auch die Verwendung einer Hydrolase in einem Verfahren zur Herstellung einer
20 Verbindung nach Formel (IIa).

In einer Ausführungsform betrifft die Erfindung die Verwendung einer Hydrolase in einem Verfahren zur Herstellung einer Verbindung nach Formel (IIa) durch Racematspaltung der Verbindung (II).

In einer weiteren Ausführungsform betrifft die Erfindung die Verwendung einer Hydrolase in einem Verfahren zur Herstellung einer Verbindung nach Formel (IIa) durch Racematspaltung der Verbindung (II), wobei das

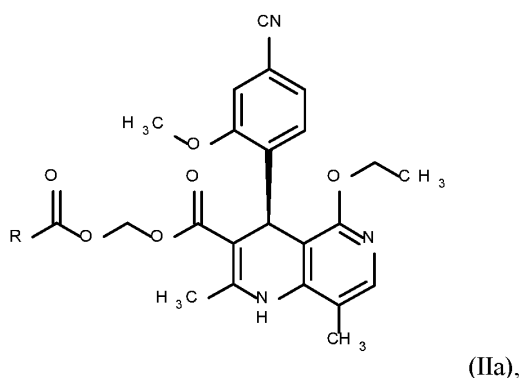
Verfahren einer der weiter oben erläuterten Ausführungsformen des Verfahrens zur Herstellung einer Verbindung nach Formel (IIa) entspricht.

Die Erfindung betrifft auch die Verwendung einer Hydrolase in einem Verfahren zur Herstellung einer Verbindung nach Formel (Ia).

- 5 In einer Ausführungsform betrifft die Erfindung die Verwendung einer Hydrolase zur Herstellung einer Verbindung nach Formel (Ia), wobei das Verfahren einer der weiter oben erläuterten Ausführungsformen des Verfahrens zur Herstellung einer Verbindung nach Formel (Ia) entspricht.

Die folgenden Absätze 1. bis 10. stellen weitere Ausführungsformen der Erfindung dar:

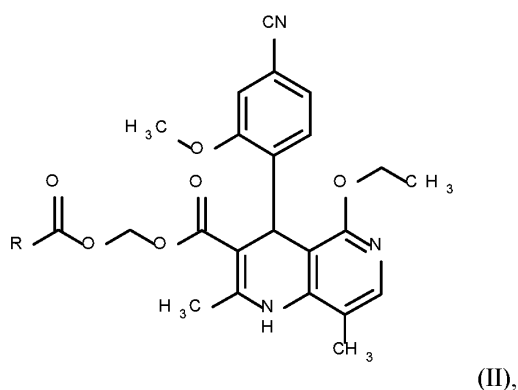
- 10 1. Verfahren zur Herstellung von Acyloxymethylestern der (4S) -(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carbonsäure der Formel (IIa)



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

durch Racematspaltung von (II)

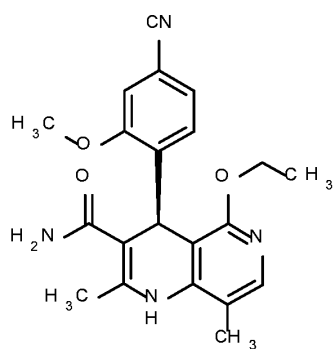
-71-



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

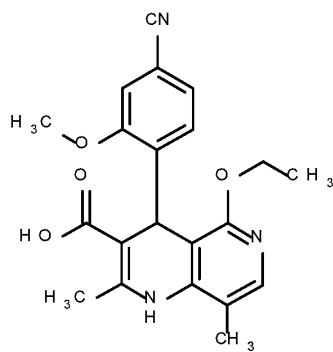
unter Verwendung einer Hydrolase.

- 5 2. Verfahren nach Absatz 1 dadurch gekennzeichnet, dass
 R für Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, tert. Butyl, Benzyl, n-Butyl, n-Pentyl oder n-Hexyl, steht,
3. Verfahren nach Absatz 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass
 R für Methyl steht,
4. Verfahren nach Absatz 1, 2 oder 3 dadurch gekennzeichnet, dass die verwendete Hydrolase eine Lipase
 10 ist.
5. Verfahren nach Absatz 4 dadurch gekennzeichnet, dass Lipase AK aus *Pseudomonas fluorescens* verwendet wird.
6. 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)



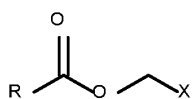
(Ia),

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



(III),

mit Halogenestern der allgemeinen Formel (V)



(V),

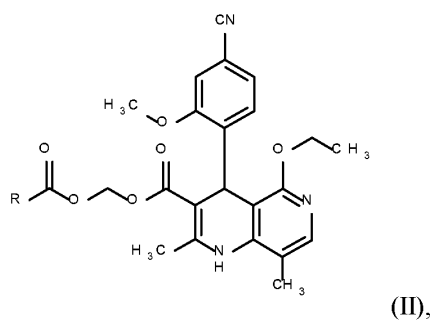
wobei

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

X für Chlor oder Brom steht,

-73-

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

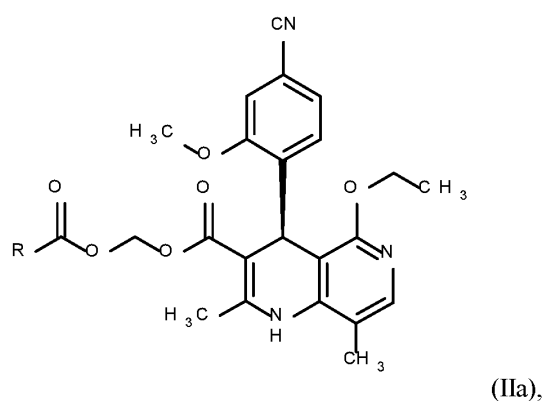


wobei R für eine lineare oder verzweigte C1-C25 Kette steht, die gegebenenfalls mit einem aromatischen Rest substituiert ist,

umsetzt, und diesen durch Racematspaltung unter Verwendung

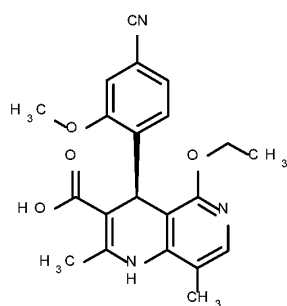
einer Hydrolase

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)



(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.

7. Verfahren nach Absatz 6 dadurch gekennzeichnet, dass

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

X für Brom steht.

10 8. Verfahren nach Absatz 6 oder 7 dadurch gekennzeichnet, dass

R für Methyl steht,

und

X für Brom steht.

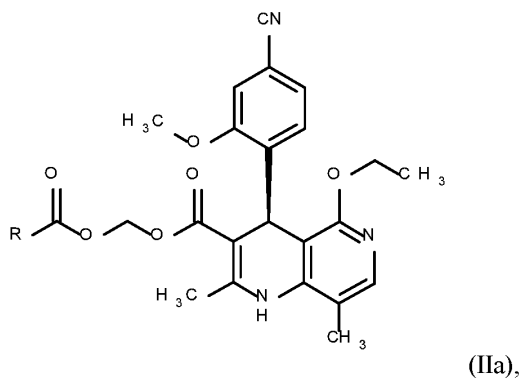
15 9. Verfahren nach Absatz 6, 7 oder 8 dadurch gekennzeichnet, dass für die Racematspaltung Lipase verwendet wird.

10. Verfahren nach Absatz 9 dadurch gekennzeichnet, dass für die Racematspaltung Lipase AK aus *Pseudomonas fluorescens* verwendet wird.

Absätze 1. bis 10.

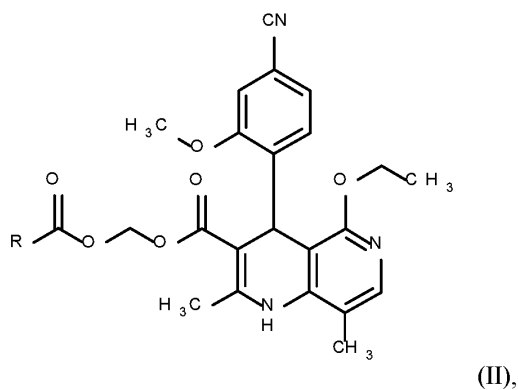
Die folgenden Absätze 1. Bis 10. Stellen weitere Ausführungsformen der Erfindung dar.

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)



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

durch Racematspaltung von (II)



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 Absatz 1 dadurch gekennzeichnet, dass

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

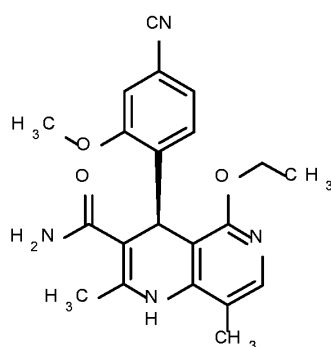
3. Verfahren nach Absatz 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass

R für Methyl steht,

4. Verfahren nach Absatz 1, 2 oder 3 dadurch gekennzeichnet, dass die verwendete Hydrolase eine Lipase ist.

5. Verfahren nach Absatz 4 dadurch gekennzeichnet, dass Lipase AK aus *Pseudomonas fluorescens* verwendet wird.

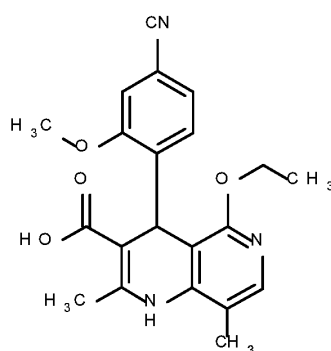
6. Verfahren zur Herstellung von (4S)-4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carboxamid der Formel (Ia)



10

(Ia),

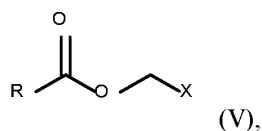
dadurch gekennzeichnet, dass man die racemische Säure der Formel (III)



(III),

-77-

mit Halogenestern der allgemeinen Formel (V)

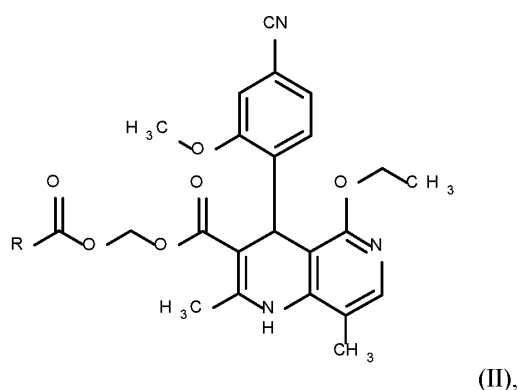


wobei

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)



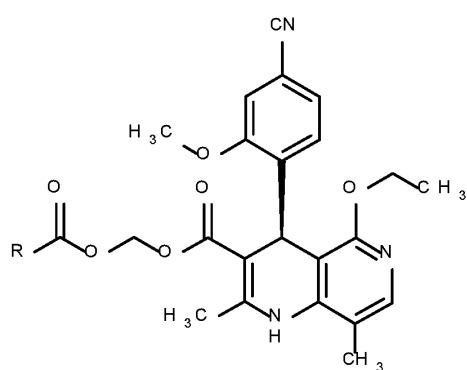
wobei R für eine lineare oder verzweigte C1-C25 Kette steht, die gegebenenfalls mit einem aromatischen Rest substituiert ist,

umsetzt, und diesen durch Racematspaltung unter Verwendung

einer Hydrolase

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)

-78-

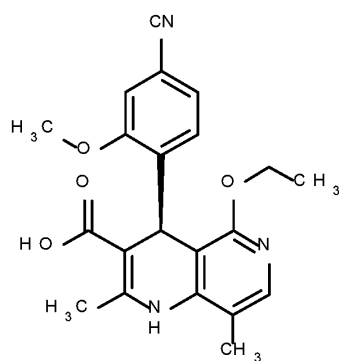


(IIa),

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)

5



(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.

10

7. Verfahren nach Absatz 6 dadurch gekennzeichnet, dass

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

und

X für Brom steht.

8. Verfahren nach Absatz 6 oder 7 dadurch gekennzeichnet, dass

R für Methyl steht,

5 und

X für Brom steht.

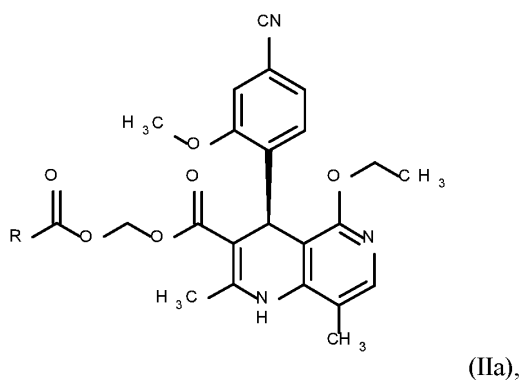
9. Verfahren nach Absatz 6, 7 oder 8 dadurch gekennzeichnet, dass für die Racematspaltung Lipase verwendet wird.

10. Verfahren nach Absatz 9 dadurch gekennzeichnet, dass für die Racematspaltung Lipase AK aus *Pseudomonas fluorescens* verwendet wird.

Absätze (1) bis (27)

Die folgenden Absätze (1) bis (27) stellen weitere Ausführungsformen der Erfindung dar:

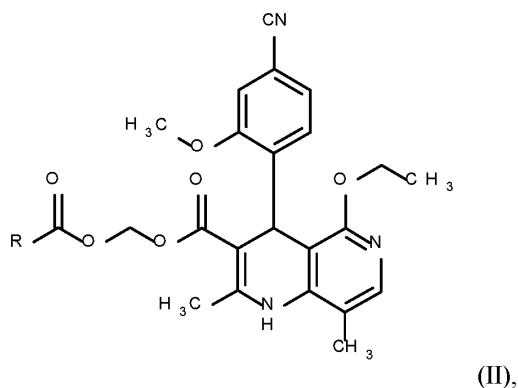
15 (1) Verfahren zur Herstellung von Acyloxymethylestern der (4S) -(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carbonsäure der Formel (IIa)



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

-80-

durch Racematspaltung von (II)



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

5 unter Verwendung einer Hydrolase.

(2) Verfahren nach Absatz 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

wobei in der Verbindung nach Formel (II)

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

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

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

wobei in der Verbindung nach Formel (II)

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

15 (4) Verfahren nach Absatz 1, 2 oder 3, wobei in der Verbindung nach Formel (IIa)

R für Methyl steht, und

wobei in der Verbindung nach Formel (II)

R für Methyl steht.

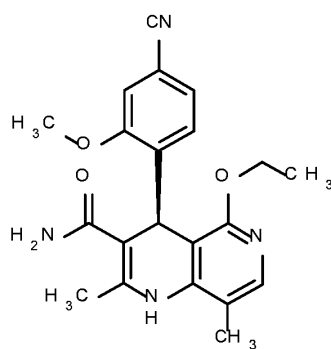
- (5) Verfahren nach einem der Absätze 1 bis 4, wobei die verwendete Hydrolase eine Lipase ist.
- (6) Verfahren nach einem der Absätze 1 bis 5, wobei die Lipase ausgewählt ist aus Lipase type VII aus *Candida rugosa*, Lipase aus *Candida rugosa*, Amano lipase M, aus *Mucor javanicus*, Amano lipase PS 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.
- 5
- (7) Verfahren nach einem der Absätze 1 bis 6, wobei die Lipase Lipase AK aus *Pseudomonas fluorescens* ist.
- 10
- (8) Verfahren nach einem der Absätze 1 bis 7, wobei die Racematspaltung in einem Einphasensystem durchgeführt wird.
- (9) Verfahren nach einem der Absätze 1 bis 7, wobei die Racematspaltung in einem Zweiphasensystem durchgeführt wird.
- 15
- (10) Verfahren nach einem der Absätze 1 bis 9, wobei die Racematspaltung in einem wässrigen Puffer durchgeführt wird.
- (11) Verfahren nach einem der Absätze 1 bis 10, wobei die Racematspaltung in einem wässrigen Puffer ausgewählt aus Natriumphosphat, Kaliumphosphat und deren Mischungen, durchgeführt wird.
- (12) Verfahren nach einem der Absätze 1 bis 11, wobei die Racematspaltung bei einem pH- Wert zwischen pH 7,0 bis pH 10, zwischen pH 7 bis 8, oder bei pH 7, durchgeführt wird.
- 20
- (13) Verfahren nach einem der Absätze 1 bis 12, wobei die Racematspaltung in einem mit Wasser mischbaren oder nicht mischbaren organischen Lösungsmittel durchgeführt wird.
- (14) Verfahren nach einem der Absätze 1 bis 13, wobei die Racematspaltung in mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Ethanol, Methanol, n-Butanol, Iso-Propanol, Aceton, THF, DMF, DMSO, tert.-Butylmethylether, Cyclopentylmethylether, 1,4-Dioxane, 2-Methyl-THF, Toluol und deren Mischungen, durchgeführt wird.
- 25

(15) Verfahren nach einem der Absätze 1 bis 14, wobei die Racematspaltung in einer Lösungsmittelkombination, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus

- 2-Methl-THF / Kalium-Phosphat-Puffer pH 7;
- 10% DMSO/90% 50 mM Kalium-Phosphat Puffer pH 7;
- 5 • 20% tert-Butylmethylether/80% 50 mM Kalium-Phosphat Puffer pH 7;
- Wasser gesättigter tert-Butylmethylether / diverse Puffer pH 7 – pH 7,5;
- 50% Cyclopentylmethylether/50% 50 mM K-Phosphat Puffer pH 7;
- 1:1 w/w Triton X-100, 1.5% DMF/98.5% 50 mM Kalium-Phosphat Puffer pH 7 – pH 8; und
- Wasser gesättigter 1,4-Dioxan / diverse Puffer pH 7 – pH 7,5

10 durchgeführt wird.

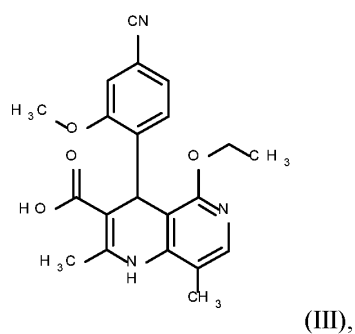
(16) Verfahren zur Herstellung von (4S)-4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carboxamid der Formel (Ia)



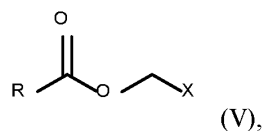
(Ia),

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

-83-



mit Halogenestern der allgemeinen Formel (V)

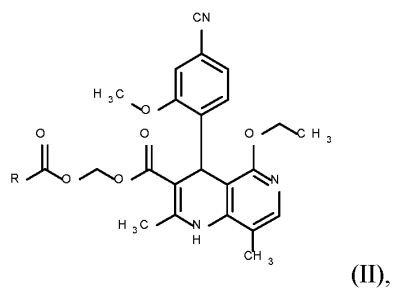


wobei

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)



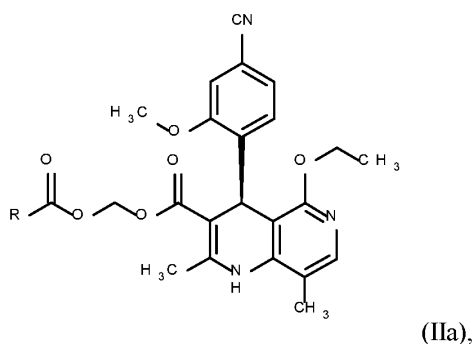
10

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

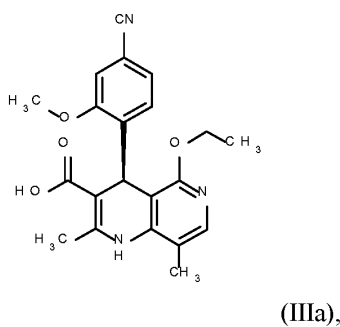
einer Hydrolase

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)



- 5 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)



- 10 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.

- (17) Verfahren nach Absatz 16, wobei in der Verbindung nach Formel (V)

- 15 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,

5 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.

(18) Verfahren nach Absatz 16 oder 17, wobei in der Verbindung nach Formel (V)

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

10 und

X für Brom steht,

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)

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

(19) Verfahren nach einem der Absätze 16 bis 18, wobei in der Verbindung nach Formel (V)

R für Methyl steht,

und

20 X für Brom steht,

und wobei in der Verbindung nach Formel (II)

R für Methyl steht,

und wobei in der Verbindung nach Formel (IIa)

R für Methyl steht.

- 5 (20) Verfahren nach einem der Absätze 8 bis 11, wobei in der Formel (V) X für Chlor steht und R wie in einem der Absätze 16 bis 19 definiert ist, und wobei in der Verbindung nach Formel (II) R wie einem der Absätze 16 bis 19 definiert ist, und wobei in der Verbindung nach Formel (IIa) R wie einem der Absätze 16 bis 19 definiert ist.
- (21) Verfahren nach einem der Absätze 16 bis 20, wobei für die Racematspaltung Lipase verwendet wird.
- 10 (22) Verfahren nach einem der Absätze 16 bis 21, 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.
- 15 (23) Verfahren nach einem der Absätze 16 bis 22, wobei die Lipase Lipase AK aus *Pseudomonas fluorescens* ist.
- (24) Verwendung einer Hydrolase in einem Verfahren zur Herstellung einer Verbindung nach Formel (IIa) durch Racematspaltung der Verbindung (II).
- 20 (25) Verwendung nach Absatz 24, wobei das Verfahren zur Herstellung der Verbindung nach Formel (IIa) nach einem der Absätze 1 bis 15 definiert ist.
- (25) Verwendung einer Hydrolase in einem Verfahren zur Herstellung einer Verbindung nach Formel (Ia).
- (26) Verwendung nach Absatz 25, wobei das Verfahren zur Herstellung der Verbindung nach Formel (Ia) nach einem der Absätze 16 bis 22 definiert ist.
- 25 (27) Verwendung nach Absatz 25 oder 26, wobei das Verfahren zur Herstellung der Verbindung nach Formel (Ia) nach einem der Absätze 16 bis 22 definiert ist und ferner das Verfahren zur Herstellung der Verbindung nach Formel (IIa) nach einem der Absätze 1 bis 15 umfasst.

Experimenteller Teil

Abkürzungen und Akronyme:

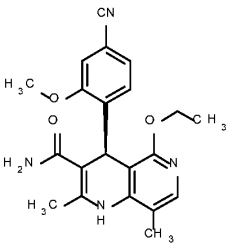
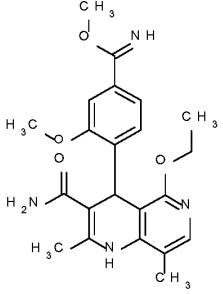
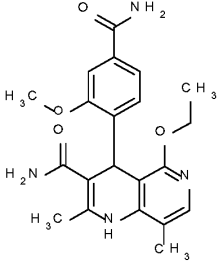
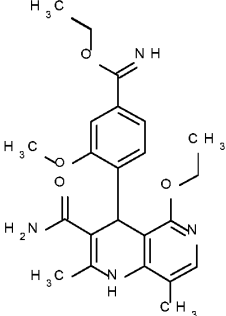
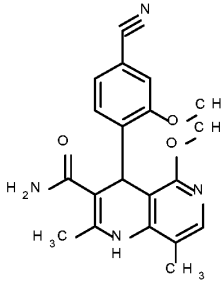
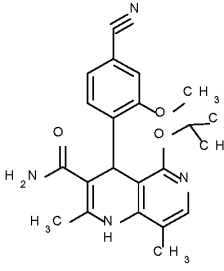
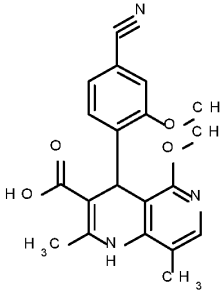
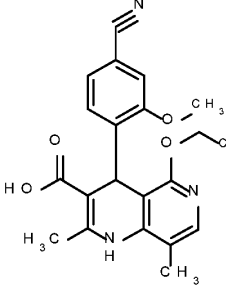
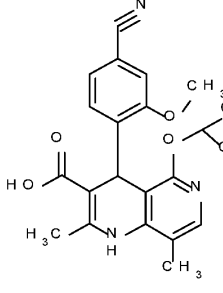
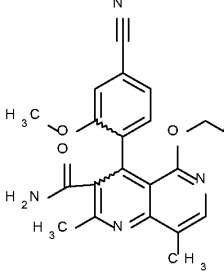
<u>EtOH</u>	<u>Ethanol</u>
<u>DB</u> <u>Weinsäure</u>	<u>Dibenzoylweinsäure</u>
<u>DMSO</u>	<u>Dimethylsulfoxid</u>
<u>d.Th</u>	<u>Der Theorie (bei Ausbeute)</u>
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
¹ H-NMR	¹ H Kernresonanzspektrometrie
IT	Inntemperatur
MS	Massenspektrometrie
RT	Raumtemperatur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

Beispiele

Die nachfolgende Tabelle 3 gibt die Strukturen der in der HPLC wiedergefundenen Verbindungen wieder. Die

5 Zuordnung der Retentionszeiten im HPLC ist unten angegeben.

Tabelle 3

Finerenone (Ia) 	Verunreinigung A 	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 (Ia).

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

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

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

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

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

Gradient:	Zeitpunkt (min)	A (%)	B (%)
-----------	-----------------	-------	-------

<u>Enantiomerenreinheit</u>	RRT
:	RT(min)

Methode A

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 (Ia)	5.7	1.00
	Enantiomer (Ib)	6.8	1.19

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

Messwellenlänge: 252 nm

Ofentemperatur: 40°C

Säule: Chiralpak IC

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

Mobile Phase:

5 A: 50% Puffer 20mM NH₄OAc pH 9

B: 50% Acetonitril

Fluss: 1 mL/min.

Laufzeit: 8 min.

Equilibrierung: nicht nötig, isokratisch

10 **Probenlösungsmittel:** Fließmittel

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

Vergleichslösung: Es wird eine Vergleichslösung analog zur Prüflösung hergestellt

Injektionsvolumen: 10 µL

15 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.

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

HPLC-Bedingungen/Methoden

Methode (C)

YMC Hydrosphere C18

150*4,6 mm, 3,0 µm

25°C, 1 ml/min, 270 nm, 4 nm

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

5 17': 20% TFA 0,1%; 80% Acetonitril

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

*: TFA in Wasser

Methode (D)

YMC Hydrosphere C18

10 150*4,6 mm, 3,0 µm

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

15 **Methode (E)**

Nucleodur Gravity C18

150*2 mm, 3,0 µm

35°C, 0,22 ml/min, 255 nm, 6 nm

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

Lösung B: Acetonitril

0' : 30% B ; 70% A

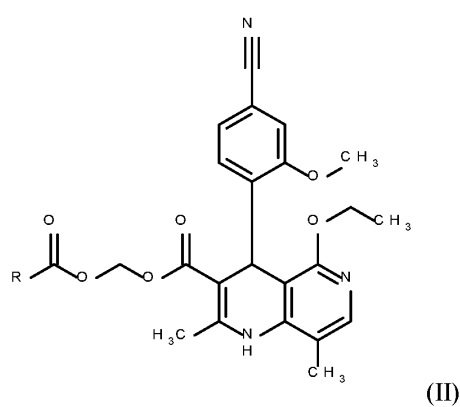
16.1': 10% A; 90% B

20': 10% A; 90% B

Equilibrierung: 10 min

Beispiel 1

- 5 Auf einem Parallel-Synthese-Equipment wurden folgende racemische Acyloxyester der allgemeinen Formel (II) in 10 – 15 mg synthetisiert* und via Massenspektroskopie charakterisiert:



II (A-F)	RCOOCH ₂ Br (V A-F)	R	[M+H] ⁺	Menge (mg)
A	Methyl	Methyl	452	13
B	Ethyl	Ethyl	466	12
C	n-Propyl	n-Propyl	480	15
D	i-Propyl	i-Propyl	480	10
E	n-Butyl	n-Butyl	494	11
F	n-Pentyl	n-Pentyl	508	13

* Säure (III) wurde zusammen mit einem Bromester (V A-F)) in DMF und Kaliumcarbonat bei 40°C gerührt. Der Feststoff wurde abfiltriert und das Filtrat direkt zur Aufreinigung chromatographiert und anschließend durch Gefriertrocknung isoliert.

Beispiel 2

Screening-Ergebnisse

Für die kinetische Auftrennung der racemischen Acyloxyester (II A-F) wurde das Potenzial mehrerer Hydrolasen getestet. Das racemische Ausgangsmaterial wurde in einem organischen Lösungsmittel wie DMSO, tert-Butylmethylether, Cyclopentylmethylether, 1,4-Dioxan, DMF oder 2-Methyl-THF gelöst und über eine gepufferte wässrige Lösung (pH 7) eines Enzyms gegeben. Es wurden folgende Lipasen verwendet: Lipase AK aus *Pseudomonas fluorescens*, Lipase Typ 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, immobilisiert, Lipase aus *Thermomyces lanuginosus* (immobilisiert), Lipase aus *Rhizomucor miehei* (immobilisiert), Lipase aus *Candida antarctica* in acrylic resin oder Lipase aus Schweineleber. Das resultierende Zweiphasensystem wurde bei 22° bis 36 ° C gerührt, bis ein Umwandlungsgrad von nahezu 50% erreicht war. Die Trennung des Produkts und des enantiomerenangereicherten Substrats wurde mittels Basensäureextraktion durchgeführt. Die Behandlung der organischen Schicht mit 5%-iger wässriger Kaliumphosphat-Lösung trennt den gewünschten enantiomerenangereicherten restlichen Ester von der Säure ab und führt eine chromatographische Enantiomerenüberschuss-Bestimmung durch (Methode G).

Die erzielten Enantiomerenüberschüsse (ee) liegen in der Regel zwischen 70% e.e. bis 91 % e.e.; es wird das 4R Enantiomer bevorzugt verseift.

Für ein weiteres Upscaling der Reaktion wurde (±)-Acetoxymethyl-4-(4-cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carboxylat (IIA) ausgesucht, da es im Screening die besten Ergebnisse zeigte. Prinzipiell wären auch die anderen Ester (II B-F) für ein geeignetes Up-scaling geeignet.

Beispiel 3a

Acetoxymethyl-(4S,4R)-4-(4-cyano-2-methoxy-phenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridine-3-carboxylate (IIA)

57.68 g (152.024 mmol) racemisches (4S, 4R)-4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carbonsäure (III) 46.51 g (304.049 mmol) Brommethylacetat (VA) und 42.02 g (304.05 mmol) Kaliumcarbonat wurden in 288 ml Dimethylacetamid vorgelegt und 20 h bei 20°C gerührt (laut DC vollständiger Umsatz, Essigsäureethylester/Heptan 1:1, R_f (Ester = 0.18)). Das Reaktionsgemisch wird filtriert (Abtrennung der Salze) und der Filtrückstand mit 400 ml Essigsäureethylester gewaschen. Das Filtrat wird zweimal mit 400

ml Wasser und anschließend mit 200 ml gesättigter wässriger Kochsalz-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde im Vakuum zur Trockene eingedampft und der Rückstand aus 200 ml tert. Butylmethylether/50 ml Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 27,04 g (39% d.Th.); aus der Mutterlauge konnten weitere 20 g Material isoliert werden.

5 MS (ES⁺): 452 [M+H]⁺,

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1.10 (t, *J*=7.09 Hz, 3 H), 1.96 (s, 3 H), 2.16 (s, 3 H), 2.42 (s, 3 H), 3.75 (s, 3 H), 3.99 - 4.11 (m, 2 H), 5.32 (s, 1 H), 5.56 - 5.64 (m, 2 H), 7.21 - 7.27 (m, 2 H), 7.31 (s, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 8.50 (s, 1 H) ppm.

Beispiel 3b

10 Acetoxymethyl-(4S)-4-(4-cyano-2-methoxy-phenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridine-3-carboxylat (IIa: R=Me))

In einen 6 l-Doppelglasreaktor wurden Lipase AK aus *Pseudomonas fluorescens* (22.5 g, 21.000 U / g), Kaliumphosphatpuffer (2.1 l, 50 mM, pH 7.0) und eine Lösung von racemischem (±)-Acetoxymethyl-(4S,4R)-4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carboxylat (IIA) (15 g, 33.224 mmol) in 2-Methyltetrahydrofuran (2-Me-THF, 0.9 l) vorgelegt. Die resultierende Zweiphasenmischung wurde 7 Tage bei 28.5 ° C und 110 Upm (Emulsion) gerührt. Zusätzliche Enzymmengen wurden nach 2, 3 und 4 Tagen zu insgesamt 45 g (1 : 3 Gew./Gew. Substrat / Enzym) gegeben. Nach einem Umsatz von 55% (Enantiomeren angereicherter Ester (IIa: R=Me; 92% ee) wurde die Reaktion durch Zugabe von Natriumchlorid (150 g) gestoppt und mit 2-MeTHF extrahiert (2 × 1 l). Die organischen Phasen wurden mit 2 l einer 5%-igen wässrigen Kaliumphosphat-Lösung bei 0° C vereinigt und 40 min gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter Vakuum zur Trockne eingeengt.

Man erhielt ein oranges Öl (8.34 g). Das Reaktionsrohprodukt wurde durch Flashchromatographie an Kieselgel unter Verwendung eines Lösungsmittelgradienten gereinigt (15% EtOAc/Heptan – 100% EtOAc). Man erhält 4.78 g (32% d.Th.) eines weißen Feststoffes.

25 Enantiomerenüberschuss: 91% e.e. (Methode G)

t_R (HPLC Methode F): 1.1 min;

MS (ES⁺): 452 [M+H]⁺,

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1.10 (t, *J*=7.09 Hz, 3 H), 1.96 (s, 3 H), 2.16 (s, 3 H), 2.42 (s, 3 H), 3.75 (s, 3 H), 3.99 - 4.10 (m, 2 H), 5.31 (s, 1 H), 5.56 - 5.64 (m, 2 H), 7.21 - 7.28 (m, 2 H), 7.31 (s, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 8.49 (s, 1 H) ppm.

Es wurden 10 Ansätze, ausgehend von 15g racemischem (±) -Acetoxymethyl-(4S,4R)-4- (4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carboxylat(IIA) enzymatisch verseift und die Rohprodukte vereinigt. Es wurden 46 g Material mit 91% e.e. erhalten. Dieses Rohprodukt wurde aus 120 ml tert. Butylmethylether/ 30 ml Ethanol umkristallisiert und es wurden 41 g des optisch reinen Esters (IIa: R=Me; e.e.% > 99%) erhalten.

Dieses Material wurde in Analogie zu den in WO 2016/016287 A1 beschriebenen Verfahren in Finerenone (Ia) überführt. Dieses ist in den nachfolgenden Beispielen beschrieben.

Beispiel 3c

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

40.0 g (88.69 mmol) Acetoxymethyl-(4S)-4-(4-cyano-2-methoxy-phenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridine-3-carboxylat (IIa: R=Me)) wurden in einer Mischung aus 240 ml l THF und 120 ml Wasser gelöst und auf 0°C abgekühlt. Zu dieser Lösung tropfte man innerhalb 15 Minuten bei 0°C eine Natronlauge-Lösung (hergestellt aus 16.4 g (184.96 mmol) 45%-iger wässriger Natronlauge und 85 ml Wasser) und rührt 1.5 Stunden bei 0°C nach. Man extrahierte 2 mal mit je 100 ml Methyl-tert.butylether und einmal mit 100 ml Essigester. Die wässrige Lösung wurde bei 0°C mit verdünnter Salzsäure (hergestellt aus 37.1 g 37%-iger Salzsäure und 151 ml Wasser) auf pH 7 eingestellt. Man ließ auf 20°C erwärmen und gab eine wässrige Lösung aus 41 g Ammoniumchlorid in 110 ml Wasser zu. Es wurde 1 Stunde bei 20°C nachgerührt, das Produkt abfiltriert und je 2 mal mit je 30 ml Wasser und einmal mit 80 ml Acetonitril gewaschen. Man trocknete bei 40°C im Vakuum unter Schleppegas.

Ausbeute: 30.6 g (91.0 % 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-*d*₆): 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 3d

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

30 g (79.13 mmol) (4S)-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carbonsäure (IIIa) und 17.96 g (110.8 mmol) 1,1-Carbodiimidazol wurden in 150 ml THF vorgelegt und bei 20°C wurden 956 mg (7.82 mmol) DMAP zugegeben. Man rührte eine Stunde bei 20°C (Gasentwicklung!) und erwärmte anschließend 2.5 Stunden auf 50°C. Zu dieser Lösung gab man 55.7 g (0.345 mol) Hexamethyldisilazan und kochte 22 Stunden unter Rückfluss. Man gab weitere 34 ml THF zu und kühlte auf 5°C ab. Es wurde eine Mischung aus 22 ml THF und 15.7 g Wasser über 3 Stunden zu dosiert, so dass die Temperatur zwischen 5° und 20°C blieb. Anschließend kochte man eine Stunde unter Rückfluss, kühlte dann über eine Rampe (3 Stunden) auf 0°C ab und rührte eine Stunde bei dieser Temperatur nach. Das Produkt wurde abfiltriert und 2-mal mit je 38 ml THF und zweimal mit je 60 ml Wasser nachgewaschen. Man trocknete im Vakuum bei 70°C unter Schleppegas.

Ausbeute: 27.67 g (92.5 % d. Theorie) eines fast farblosen Pulvers (ganz leichter Gelbstich).

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

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 3eHerstellung Reinprodukt (Ia = Finerenone)

27.0 g des in Beispiel 3d hergestellten Rohproduktes (Ia) wurden in 540 ml Ethanol, Toluol vergällt suspendiert und anschließend wurde zum Rückfluss erhitzt. Das Produkt ging dabei in Lösung. Es wurde eine Stunde bei dieser Temperatur nachgerührt. Die Lösung wurde über einen beheizten Druckfilter (T=75°C) abfiltriert, der Druckfilter anschließend mit 7 ml Ethanol, Toluol vergällt nachgespült. Es wurde anschließend das Lösungsmittel soweit abdestilliert (ca. 444 ml wurden abdestilliert) bis ein Endvolumen von ca. 4-fach (bzgl. auf eingesetzte Substanz: 27.0 g x 4 ~ 110 ml) erreicht wurde. Anschließend wurde auf 23°C Innentemperatur abgekühlt (Dauer ca. 1.5 bis 2 Stunden). Dann wurde 2 Stunden bei 3°C Innentemperatur gerührt. Das Produkt wurde abfiltriert und einmal mit 100 ml Ethanol, Toluol vergällt nachgewaschen. Feuchtausbeute: 28 g. Das Feuchtprodukt wurde bei 50°C übers Wochenende (> 48 h) unter Vakuum (< 100 mbar) getrocknet. Ausbeute: 25.67 g (95.1 % d.Th.) eines farblosen kristallinen Pulvers, feine Nadelkristalle.

Analytische Ergebnisse:

Finerenone (Ia)	Reinheit: 99,85 Fläche (HPLC); Gehalt: 99,7 Gew. %
Enantiomerenüberschuss	100 % e.e.
Größte Nebenkompente Verunreinigung E	0,05 %
Restlösungsmittel:	
EtOH	0,05 %
Toluol	0,00 %
Wasser (Karl-Fischer)	0,00 %

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

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

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