

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
31. Oktober 2019 (31.10.2019)



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2019/206909 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:
C07D 471/04 (2006.01)

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

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2019/060368

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

(22) Internationales Anmeldedatum:
23. April 2019 (23.04.2019)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
18169052.0 24. April 2018 (24.04.2018) EP

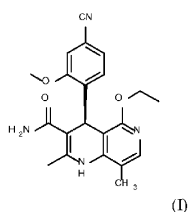
(71) Anmelder: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT
[DE/DE]; Kaiser-Wilhelm-Allee 1, 51373 Leverkusen
(DE). BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT
[DE/DE]; Müllerstr. 178, 13353 Berlin (DE).

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST,
SZ, TZ, UG, ZM, ZW), curasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ,
RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ,
DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT,
LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI,

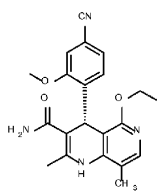
(72) Erfinder: PLATZEK, Johannes; Grottkauer Str. 55,
12621 Berlin (DE). LOVIS, Kai; Jahnstr. 109A, 40215
Düsseldorf (DE). JOENTGEN, Winfried; Sprengelstraße
1, 50735 Köln (DE).

(54) Title: METHOD FOR THE PREPARATION OF (4S)-4-(4-CYANO-2-METHOXYPHENYL)-5-ETHOXY-2,8-DIMETHYL-1,4-DIHYDRO-1,6-NAPHTHYRIDINE-3-CARBOX-AMIDE BY RACEMATE SEPARATION BY MEANS OF DIASTEREOMERIC TARTARIC ACID ESTERS

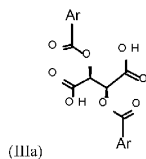
(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG (4S)-4-(4-CYANO-2-METHOXYPHENYL)-5-ETHOXY-2,8-DIMETHYL-1,4-DIHYDRO-1,6-NAPHTHYRIDIN-3-CARBOX-AMID DURCH RACEMAT-SPALTUNG MITTELS DIASTEREOMERER WEINSÄUREESTER



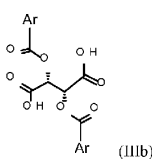
(I)



(Ia)



(IIIa)



(IIIb)

(57) Abstract: The present invention relates to a novel and improved method for the preparation of (4S)-4-(4-cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridine-3-carbox-amide of formula (I), and to the preparation of the enantiomer (Ia) by racemate separation with chirally substituted tartaric acid esters of general formulae (IIIa) and (IIIb), in which Ar stands from a substituted or unsubstituted aromatic or heteroaromatic.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues und verbessertes Verfahren zur Herstellung von (4S)-4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carbox-amid der Formel (I), sowie die Herstellung des Enantiomeren (Ia) durch eine Racemat-Spaltung mit chiralen substituierten Weinsäureestern der allgemeinen Formeln (IIIa) und (IIIb) wobei Ar für einen substituierten oder unsubstituierten Aromaten oder Heteroaromaten steht.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 2019/206909 A1

SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärungen gemäß Regel 4.17:

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

Veröffentlicht:

- *mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)*