

# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **05.01.2010**  
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **10.08.2011**  
(Věstník č. 32/2011)

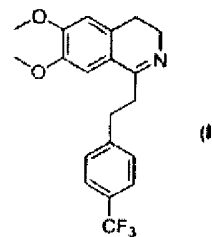
(21) Číslo dokumentu:

**2010-6**

(13) Druh dokumentu: **A3**

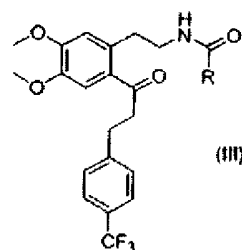
(51) Int. Cl.:  
**C07D 217/18** (2006.01)  
**C07B 37/10** (2006.01)  
**C07C 233/11** (2006.01)

- (71) Přihlašovatel:  
Zentiva, k. s, Praha 10-Dolní Měcholupy, CZ
- (72) Původce:  
Černý Josef Ing., Slaný, CZ  
Rádl Stanislav Ing. CSc., Květnice, Praha-východ, CZ
- (74) Zástupce:  
Rott, Růžička & Guttman Patentové, známkové a  
advokátní kanceláře, Ing. Jana Fuchsová, Vinohradská  
37, Praha 2, 12000



- (54) Název přihlášky vynálezu:  
**Způsob přípravy 6,7-dimethoxy-1-[2-(4-trifluormethylfenyl)ethyl]-3,4-dihydroisochinolinu**

- (57) Anotace:  
Řešení se týká způsobu přípravy 6,7-dimethoxy-1-[2-(4-trifluormethylfenyl)ethyl]-3,4-dihydroisochinolinu I cyklické látky III, za podmínek kyselých katalýzy, přičemž kyselým katalyzátorem je silná anorganická kyselina, kyselina polyfosforečná nebo oxidochlorid fosforečný. Sloučenina vzorec I představuje klíčový intermediát syntézy almorexantu, léčiva pro léčbu primární insomnie.



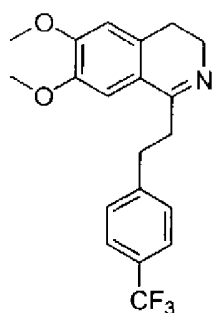
CZ 2010 - 6 A3

2010-6

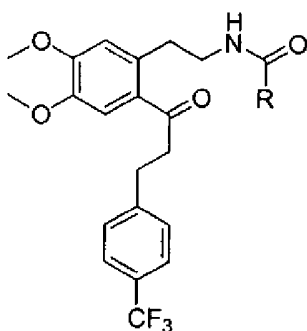
## Způsob přípravy 6,7-dimethoxy-1-[2-(4-trifluormethylfenyl)ethyl]-3,4-dihydroisochinolinu

### Oblast techniky

Vynález se týká způsobu přípravy 6,7-dimethoxy-1-[2-(4-trifluormethylfenyl)ethyl]-3,4-dihydroisochinolinu **I** cyklizací látky **III** za podmínek kyselé katalýzy.



(I)

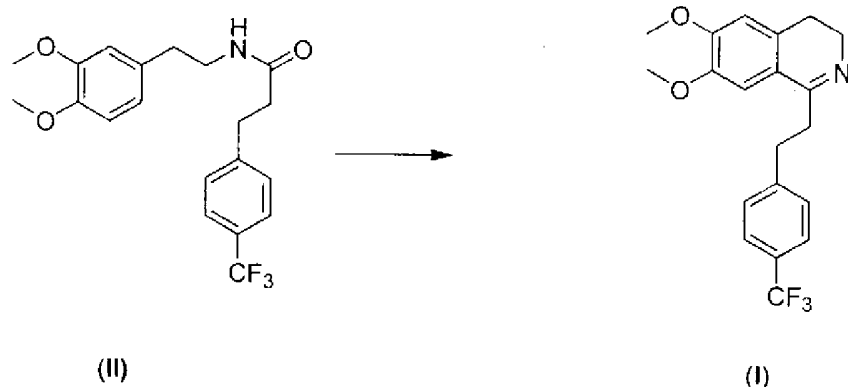


(III)

Sloučenina vzorce **I** představuje klíčový intermediát syntézy almorexantu, který je vyvíjen firmou Actelion Pharmaceuticals jako lék na léčbu primární insomnie.

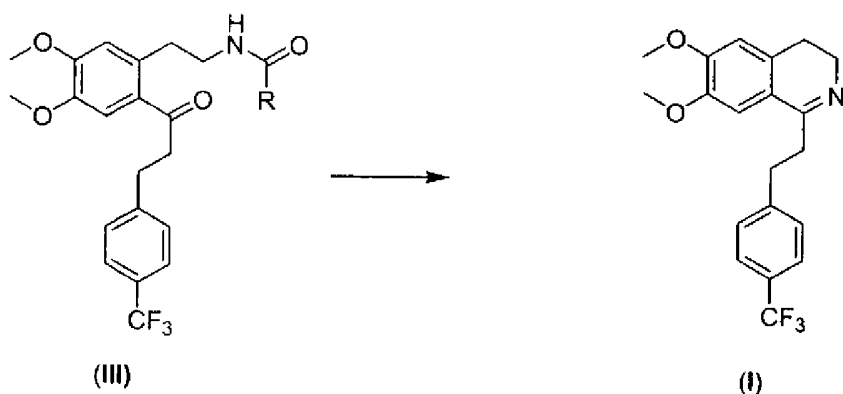
### Dosavadní stav techniky

V základním patentové přihlášce WO2004/085403 byla popsána příprava 6,7-dimethoxy-1-[2-(4-trifluormethylfenyl)ethyl]-3,4-dihydroisochinolinu **I**. Příprava spočívá uzavření dihydroisochinolinového kruhu pomocí oxidochloridu fosforečného za varu. Výchozí látkou je *N*-[2-(3,4-dimethoxyfenyl)-ethyl]-3-(4-trifluormethylfenyl)-propionamid (**II**) a reakce byla prováděna v acetonitrilu jako rozpouštědle. Stejný postup byl popsán i v patentové přihlášce WO2005/118548A1. V patentové přihlášce WO2009/083899 A2 byl použit stejný postup, ale jako rozpouštědlo byl použit toluen.



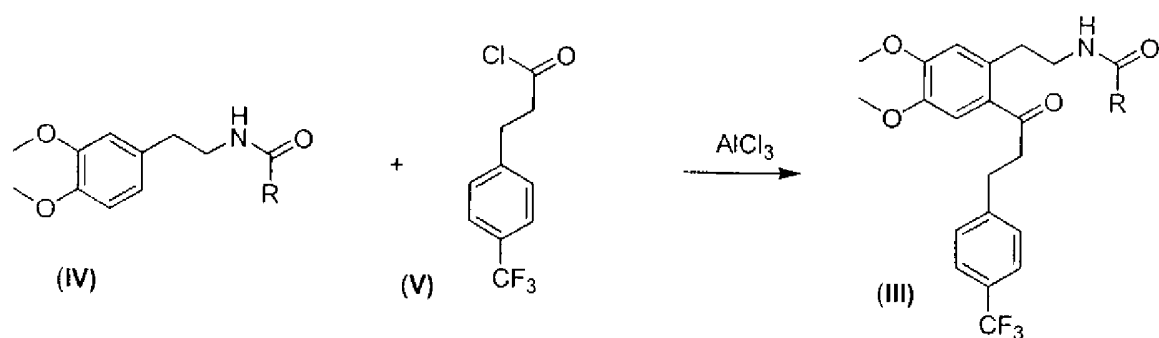
### Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu je nový způsob přípravy 6,7-dimethoxy-1-[2-(4-trifluormethylfenyl)ethyl]-3,4-dihydroisochinolinu I. Ten byl připravován cyklizací příslušného amidu III za kyselé katalýzy ve vhodném rozpouštědle. Velkou výhodou tohoto způsobu přípravy substance I je téměř kvantitativní přeměna amidu III při cyklizaci a získání velmi čisté substance I ve velmi dobrém výtěžku.



### Podrobný popis vynálezu

Při vývoji substance almorexantu ( $\alpha R, 1S$ )- $\alpha$ -fenyl-3,4-dihydro-6,7-dimethoxy-*N*-methyl-1-[2-[4-(trifluoromethyl)fenyl]ethyl]-2-(1*H*)-isochinolinacetamidu bylo nutné vyvinout vhodnou metodu přípravy intermediátu 6,7-dimethoxy-1-[2-(4-trifluormethylfenyl)ethyl]-3,4-dihydroisochinolinu I. Tuto substanci bylo nutné získat v co nejvyšší čistotě, protože na čistotě jsou závislé následující kroky vedoucí k získání almorexantu a také ve vysokém výtěžku, aby byl proces ekonomicky výhodný. Syntéza vychází z amidu vhodné kyseliny VI, který reaguje s 3-(4-trifluormethylfenyl)propionyl chloridem V za podmínek Friedel-Craftsovy acylace s chloridem hlinitým za vzniku intermediátu III. Reakci je možné provádět v rozpouštědlech vhodných pro tento typ reakce, jakými jsou chlorovaná rozpouštědla, například dichlormethan, chloroform, nebo tetrachloromethan, 1,2-dichlorethan, dále v nitrovaných rozpouštědlech, jako jsou například nitromethan nebo nitrobenzen.



Pro reakci jsou vhodné takové intermediáty **IV**, kdy substituent **R** je vodík, nerozvětvený alkyl, například methyl, ethyl, propyl, butyl, pentyl, dále rozvětvený alkyl např. isopropyl, isobutyl, *tert.* butyl, neopentyl, dále aryl, benzyl, 2-methylbenzyl, 3-methylbenzyl, 4-methylbenzyl.

Cyklizace amidu **III** byla prováděna ve vhodném rozpouštědle za kyselé katalýzy. Vhodná rozpouštěla pro tuto reakci jsou ethery, například diethylether, methyl-*t*-butylether, tetrahydrofuran, 2-methyltetrahydrofuran, nebo dioxan, chlorovaná rozpouštědla, například dichlormethan, dichlorethan, chloroform, nebo tetrachloromethan, uhlovodíky například heptan, cyklohexan, methylcyklohexan, aromatické uhlovodíky, například benzen, toluen, nebo xylen, alifatické ketony, například aceton, 2-butanon, methylisobutylketon. Pro tuto reakci je výhodné použít rozvětvené nebo nerozvětvené C1-C6 alkoholy, například methanol, ethanol, 2-propanol, 1 propanol, 1-butanol, 2-butanol, rozvětvené nebo nerozvětvené C1-C6 alifatické kyseliny, například kyselinu octovou nebo propionovou, popřípadě estery rozvětvených nebo nerozvětvených C1-C6 alkoholů s rozvětvenými nebo nerozvětvenými C1-C6 kyselinami, jako jsou například ethylacetát, isopropylacetát, isobutylacetát, butylacetát. Pro reakci jsou také vhodná aprotická polární rozpouštědla, například acetonitril, dimethylformamid, dimethylacetamid, *N*-methylpyrrolidon nebo dimethylsulfoxid. Reakci je možné provádět jak v bezvodých rozpouštědlech či jejich směsích, tak v rozpouštědlech či jejich směsích s přidavkem vody. Vhodným kyselým činidlem pro cyklizaci jsou silné anorganické kyseliny, jako jsou například kyselina chlorovodíková, bromovodíková, sírová, fosforečná, a to jak koncentrované, tak zředěné. Osvědčilo se také použití kyseliny polyfosforečné nebo ethyl polyfosfátu. Další vhodná kyselá činidla jsou organické kyseliny, například kyselina mravenčí, octová, propionová nebo pivalová a dále sulfonové kyseliny, například kyselina methansulfonová, benzensulfonová, nebo toluensulfonová. Možné je také použití řady derivátů anorganických činidel jako jsou například oxidochlorid fosforečný, thionylchlorid, sulfuryl chlorid či oxalylchlorid.

Provedení reakce spočívá v rozpuštění reaktantu **III** v příslušném rozpouštědle při teplotě od laboratorní teploty do teploty varu rozpouštědla. Následuje přidání kyselého činidla v množství od katalytického množství po 10 ekvivalentů, s výhodou od 1 do 3 ekvivalentů. Vlastní reakce byla prováděna při teplotách od 20 °C do bodů varu rozpouštědla a reakční doby se pohybovaly v závislosti na podmínkách od 2 do 24 hodin. Po této době bylo analýzou reakční směsi potvrzeno, že reaktant **III** se téměř kvantitativně zacyklil na produkt **I**. Ten byl následně izolován pomocí extrakce z reakční směsi a krystalizace z vhodného rozpouštědla, nebo odpařením reakční směsi a následně krystalizací. Takto je možné získat 6,7-dimethoxy-1-[2-(4-trifluormethylfenyl)ethyl]-3,4-dihydroisochinolin **I** o čistotě vyšší než 98 %, obvykle o čistotě vyšší než 99 % při dobrých výtěžcích.

Vynález je bližšie objasnen v nasledujúcich príkladoch provedení. Tyto príklady majú výhradne ilustratívni charakter a rozsah vynálezu v žiadnom ohľadu neomezujú.

### Príklady provedení vynálezu

#### **Príklad 1**

1-[2-(2-Acetamidoethyl)-4,5-dimethoxyfenyl]-3-(4-trimethylfenyl)-1-propanon (**IIIa**)

Roztok 1-(3,4-dimethoxyfenyl)-ethylacetamidu (1 g) a 4-(trifluoromethylfenyl)-propionyl chloridu (3,2 g) v nitrobenzene byl ochlazen na 0 °C. K roztoku byl přidán AlCl<sub>3</sub> (1,2 g) a reakční směs byla ohřata na 35 °C. Po 3 hodinách míchání za 35 °C byla reakční směs vлита do směsi vody a ledu (100 g). Nitrobenzen byl odstraněn destilací s vodní parou, zbytek byl ochlazen a extrahován dichlormethanem (2x 20 ml). Spojené extrakty byly promyty zředěným roztokem NaOH, vodou a vysušeny MgSO<sub>4</sub>. Po odpaření rozpouštědla byl produkt krystalován z methanolu. Bylo získáno 1,05 g (55 %) bílé pevné látky.

#### **Príklad 2**

1-[2-(2-Propionamidoethyl)-4,5-dimethoxyfenyl]-3-(4-trimethylfenyl)-1-propanon (**IIIb**)

Roztok 1-(3,4-dimethoxyfenyl)-ethylpropionamidu (1 g) a 4-(trifluoromethylfenyl)-propionyl chloridu (3,2 g) v nitrobenzene byl ochlazen na 0 °C. K roztoku byl přidán AlCl<sub>3</sub> (1,2 g) a reakční směs byla ohřata na 35 °C. Po 4 hodinách míchání za 35 °C byla reakční směs vлита do směsi vody a ledu (100 g). Nitrobenzen byl odstraněn destilací s vodní parou, zbytek byl ochlazen a extrahován dichlormethanem (2x 20 ml). Spojené extrakty byly promyty zředěným roztokem NaOH, vodou a vysušeny MgSO<sub>4</sub>. Po odpaření rozpouštědla byl produkt krystalován z methanolu. Bylo získáno 1,0 g (50 %) bílé pevné látky.

#### **Príklad 3**

6,7-Dimethoxy-1-[2-(4-trifluormethylfenyl)ethyl]-3,4-dihydroisochinolin (**I**)

V ethanolu (40 ml) byl rozpuštěn 1-[2-(2-acetamidoethyl)-4,5-dimethoxyfenyl]-3-(4-trimethylfenyl)-1-propanon (1 g) za teploty 60 °C. Po přidání kyseliny chlorovodíkové (4 ml, 15 % roztok) byla reakční směs zahřata k refluxu. Po 16 hodinách refluxu bylo rozpouštědlo odpařeno, pevný zbytek byl krystalován z minimálního množství dioxanu. Po odsátí a vysušení bylo získáno 0,86 g (92 %) lehce nažloutlé pevné látky produktu ve formě hydrochloridu.

#### **Príklad 4**

6,7-Dimethoxy-1-[2-(4-trifluormethylfenyl)ethyl]-3,4-dihydroisochinolin (**I**)

V ethanolu (40 ml) byl rozpuštěn 1-[2-(2-propionamidoethyl)-4,5-dimethoxyfenyl]-3-(4-trimethylfenyl)-1-propanon (1 g) za teploty 60 °C. Po přidání kyseliny chlorovodíkové (4 ml, 15 % roztok) byla reakční směs zahřáta k refluxu. Po 24 hodinách refluxu bylo rozpouštědlo odpařeno, pevný zbytek byl krystalován z minimálního množství dioxanu. Po odsátí a vysušení bylo získáno 0,83 g (86 %) lehce nažloutlé pevné látky produktu ve formě hydrochloridu.

#### **Příklad 5**

##### 6,7-Dimethoxy-1-[2-(4-trifluormethylfenyl)ethyl]-3,4-dihydroisochinolin (I)

V ethanolu (40 ml) byl rozpuštěn 1-[2-(2-acetamidoethyl)-4,5-dimethoxyfenyl]-3-(4-trimethylfenyl)-1-propanon (1 g) za teploty 60 °C. Po přidání kyseliny sírové (4 ml, 50 % roztok) byla reakční směs zahřáta k refluxu. Po 12 hodinách refluxu bylo rozpouštědlo odpařeno, pevný zbytek byl krystalován z minimálního množství dioxanu. Po odsátí a vysušení bylo získáno 0,97 g (89 %) lehce nažloutlé pevné látky produktu ve formě hydrogensulfátu.

#### **Příklad 6**

##### 6,7-Dimethoxy-1-[2-(4-trifluormethylfenyl)ethyl]-3,4-dihydroisochinolin (I)

V 2-propanolu (50 ml) byl rozpuštěn 1-[2-(2-acetamidoethyl)-4,5-dimethoxyfenyl]-3-(4-trimethylfenyl)-1-propanon (1 g) za teploty 60 °C. Po přidání POCl<sub>3</sub> (5 ml) byla reakční směs zahřáta k refluxu. Po 14 hodinách refluxu bylo rozpouštědlo odpařeno, pevný zbytek byl převeden na hydrochlorid. Ten byl krystalován z minimálního množství dioxanu. Po odsátí a vysušení bylo získáno 0,84 g (90 %) lehce nažloutlé pevné látky produktu ve formě hydrochloridu.

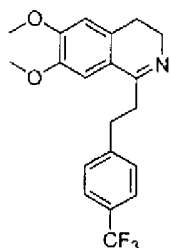
#### **Příklad 7**

##### 6,7-Dimethoxy-1-[2-(4-trifluormethylfenyl)ethyl]-3,4-dihydroisochinolin (I)

Ke směsi 1-[2-(2-acetamidoethyl)-4,5-dimethoxyfenyl]-3-(4-trimethylfenyl)-1-propanonu (1 g) s kyselinou octovou (10 ml) byla přidána 85 % polyfosforečné kyselina (2,5 g) a směs byla refluxována 12 h. Po přidání vody (25 ml) byla směs míchána za laboratorní teploty přes noc, nerozpustný podíl byl odsát a gumovitý produkt byl poté běžným postupem převeden na krystalický hydrochlorid, který byl krystalován z minimálního množství dioxanu. Po odsátí a vysušení bylo získáno 0,83 g (86 %) lehce nažloutlé pevné látky produktu ve formě hydrochloridu.

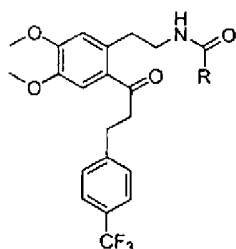
## PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob výroby 6,7-dimethoxy-1-[2-(4-trifluormethylfenyl)ethyl]-3,4-dihydroisochinolinu I



(I)

vyznačující se tím, že je látka I syntetizována cyklizací látky III



(III)

kde substituent R je vodík, nerozvětvený C1-C5 alkyl, isopropyl, isobutyl, terc, butyl, neoentyl, benzyl, 2-methylbenzyl, 3-methylbenzyl nebo 4-methylbenzyl, za podmínek kyselé katalýzy.

- Způsob výroby podle nároku 1 vyznačující se tím, že R je methyl.
- Způsob výroby podle nároku 1 vyznačující se tím, že R je ethyl.
- Způsob výroby podle některého z nároků 1 až 3 vyznačující se tím, že kyselým katalyzátorem je silná anorganická kyselina.
- Způsob výroby podle některého z nároků 1 až 4 vyznačující se tím, že kyselým katalyzátorem je kyselina chlorovodíková.
- Způsob výroby podle některého z nároků 1 až 3 vyznačující se tím, že kyselým katalyzátorem je oxidochlorid fosforečný.
- Způsob výroby podle některého z nároků 1 až 3 vyznačující se tím, že kyselým katalyzátorem je kyselina polyfosforečná.