



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3394057 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 471/04 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2022.06.13
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.03.30
(86)	European Application Nr.	16823529.9
(86)	European Filing Date	2016.12.22
(87)	The European Application's Publication Date	2018.10.31
(30)	Priority	2015.12.23, US, 201562387442 P
(84)	Designated Contracting States:	AL ; AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GB ; GR ; HR ; HU ; IE ; IS ; IT ; LI ; LT ; LU ; LV ; MC ; MK ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; RS ; SE ; SI ; SK ; SM ; TR
	Designated Extension States:	BA ; ME
	Designated Validation States:	MA MD
(73)	Proprietor	NEUROCRINE BIOSCIENCES, INC., 12780 El Camino Real, San Diego, CA 92130, USA
(72)	Inventor	MCGEE, Kevin, 82663 Marlow Road, Eugene, OR 97405, USA LI, Bin-Feng, A5-4F BioBay 218 Xinghu Street, Suzhou Industrial Park 215123, Kina
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54)	Title	SYNTHETIC METHOD FOR PREPARATION OF (S)-(2R,3R,11BR)-3-ISOBUTYL-9,10-DIMETHOXY-2,3,4,6,7,11B-HEXAHYDRO-1H-PYRIDO[2,1,-A]LSOQUINOLIN-2-YL 2-AMINO-3-METHYLBUTANOATE DI(4-METHYLBENZENESULFONATE)
(56)	References Cited:	WO-A1-2008/058261 WO-A1-2009/056885 WO-A1-2010/026435 Karl G. Boldt ET AL: "Synthesis of (+)- and (-)-Tetrabenazine from the Resolution of [alpha]-Dihydrotetrabenazine", Synthetic Communications, vol. 39, no. 20, 18 September 2009 (2009-09-18), pages 3574-3585, XP055423935, PHILADELPHIA, PA; US ISSN: 0039-7911, DOI: 10.1080/00397910902788125

Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters concerning the validity of the patent, language of the application/patent granted at the EPO will be used as the basis for the decision. The patent documents published by the EPO are available through Espacenet (<http://worldwide.espacenet.com>) or via the search engine on our website here: <https://search.patentstyret.no/>

EP3394057

1

Patentkrav**1.** Fremgangsmåte for å fremstille

(S)-(2R,3R,11bR)-3-isobutyl-9,10-dimetoksy-2,3,4,6,7,11b-heksahydro-1H-pyrido[2,1-a]isokinolin-2-yl-2-amino-3-metylbutanoat-di(4-metylbenzensulfonat)

eller et farmasøytisk akseptabelt solvat, hydrat eller polymorf derav, med minst ca. 95 % renhet;

omfattende å konvertere

(S)-(2R,3R,11bR)-3-isobutyl-9,10-dimetoksy-2,3,4,6,7,11b-heksahydro-1H-pyrido[2,1-a]isokinolin-2-yl-2-amino-3-metylbutanoat-dihydroklorid til

(S)-(2R,3R,11bR)-3-isobutyl-9,10-dimetoksy-2,3,4,6,7,11b-heksahydro-1H-pyrido[2,1-a]isokinolin-2-yl-2-amino-3-metylbutanoat-di(4-metylbenzensulfonat)

eller et farmasøytisk akseptabelt solvat, hydrat eller polymorf derav.

2. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori trinnet med å konvertere

(S)-(2R,3R,11bR)-3-isobutyl-9,10-dimetoksy-2,3,4,6,7,11b-heksahydro-1H-pyrido[2,1-a]isokinolin-2-yl-2-amino-3-metylbutanoat-dihydroklorid til

(S)-(2R,3R,11bR)-3-isobutyl-9,10-dimetoksy-2,3,4,6,7,11b-heksahydro-1H-pyrido[2,1-a]isokinolin-2-yl-2-amino-3-metylbutanoat-di(4-metylbenzensulfonat)

omfatter:

(a) å reagere

(S)-(2R,3R,11bR)-3-isobutyl-9,10-dimetoksy-2,3,4,6,7,11b-heksahydro-1H-pyrido[2,1-a]isokinolin-2-yl-2-amino-3-metylbutanoat-dihydroklorid med en base, og

(b) å reagere produktet av (a) med p-toluensulfonsyre.

3. Fremgangsmåten ifølge krav 2, hvori basen omfatter en uorganisk base, foretrukket hvori basen omfatter en karbonatbase, mer foretrukket hvori basen er natriumhydrogenkarbonat.

EP3394057

2

4. Fremgangsmåten ifølge krav 2 eller 3, hvori trinnet med å bringe
(S)-(2R,3R,11bR)-3-isobutyl-9,10-dimetoksy-2,3,4,6,7,11b-heksahydro-1H-
pyrido[2,1-a]isokinolin-2-yl-2-amino-3-metylbutanoat-dihydroklorid
5 i kontakt med en base, utføres i et første løsemiddel,
hvori det første løsemiddelet omfatter et klorinert hydrokarbon,
foretrukket hvori det første løsemiddelet er diklormetan.
5. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 2 til 4, hvori
10 reaksjonen av produktet av (a) med p-toluensulfonsyre utføres i et andre
løsemiddel,
hvori det andre løsemiddelet omfatter en nitril,
foretrukket hvori det andre løsemiddelet omfatter acetonitril.
6. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 2 til 5, hvori
15 reaksjonen av produktet av (a) med p-toluensulfonsyre ledes ved en temperatur
i området fra ca. 40 til ca. 60 °C,
foretrukket i området fra ca. 45 til ca. 55 °C.
7. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, ytterligere
20 omfattende et isolasjonstrinn.
8. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvori trinnet
med å konvertere
25 (S)-(2R,3R,11bR)-3-isobutyl-9,10-dimetoksy-2,3,4,6,7,11b-heksahydro-1H-
pyrido[2,1-a]isokinolin-2-yl-2-amino-3-metylbutanoat-dihydroklorid
til
(S)-(2R,3R,11bR)-3-isobutyl-9,10-dimetoksy-2,3,4,6,7,11b-heksahydro-1H-
pyrido[2,1-a]isokinolin-2-yl-2-amino-3-metylbutanoat-di(4-
30 metylbensulfonat)
utføres uten isolering av (S)-(2R,3R,11bR)-3-isobutyl-9,10-dimetoksy-
2,3,4,6,7,11b-heksahydro-1H-pyrido[2,1-a]isokinolin-2-yl-2-amino-3-
metylbutanoat-dihydroklorid.

9. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, ytterligere omfattende trinnet med å reagere

(S)-(2R,3R,11bR)-3-isobutyl-9,10-dimetoksy-2,3,4,6,7,11b-heksahydro-1H-pyrido[2,1-a]isokinolin-2-yl-2-((tert-butoksykarbonyl)amino-3-metylbutanoat under betingelser egnet for å danne

(S)-(2R,3R,11bR)-3-isobutyl-9,10-dimetoksy-2,3,4,6,7,11b-heksahydro-1H-pyrido[2,1-a]isokinolin-2-yl-2-amino-3-metylbutanoat-dihydroklorid via et avbeskyttelsestrinn utført i nærvær av en syre, hvori syren omfatter en løsning av hydrogenklorid, før trinnet med å reagere

(S)-(2R,3R,11bR)-3-isobutyl-9,10-dimetoksy-2,3,4,6,7,11b-heksahydro-1H-pyrido[2,1-a]isokinolin-2-yl-2-amino-3-metylbutanoat-dihydroklorid med en base.

10. Fremgangsmåten ifølge krav 9, hvori syren omfatter en løsning av hydrogenklorid i dioksan eller 2-metyltetrahydrofuran.

11. Fremgangsmåten ifølge krav 9 eller 10, hvori reaksjonen utføres i nærvær av et løsemiddel, hvori løsemiddelet omfatter et klorinert hydrokarbon, foretrukket diklormetan.

12. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 9 til 11, hvori avbeskyttelsestrinnet utføres ved en temperatur i området fra ca. 0 til ca. 25 °C.

13. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 9 til 12, ytterligere omfattende trinnet med å tilsette en base, hvori basen omfatter et karbonat, foretrukket hvori basen er natriumhydrogenkarbonat.

14. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 9 til 13, ytterligere omfattende å tilsette en syre, foretrukket hvori syren omfatter en løsning av hydrogenklorid, mer foretrukket hvori syren omfatter en løsning av hydrogenklorid i en C₁₋₆-alkohol,

EP3394057

4

enda mer foretrukket hvori syren er en løsning av hydrogenklorid i propan-2-ol.

15. Fremgangsmåten ifølge krav 14, ytterligere omfattende å tilsette et annet løsemiddel,

5 foretrukket hvori løsemiddelet omfatter acetonitril eller etylacetat.

16. Fremgangsmåten ifølge krav 14 eller 15, hvori reaksjonen utføres ved en temperatur i området fra ca. 5 til ca. 80 °C.

10 **17.** Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 9 til 16, ytterligere omfattende trinnet med å krystallisere
(S)-(2R,3R,11bR)-3-isobutyl-9,10-dimetoksy-2,3,4,6,7,11b-heksahydro-1H-pyrido[2,1-a]isokinolin-2-yl-2-amino-3-metylbutanoat-dihydroklorid.

15 **18.** Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 17, ytterligere omfattende trinnet med å reagere
(2R,3R,11bR)-3-isobutyl-9,10-dimetoksy-2,3,4,6,7,11b-heksahydro-1H-pyrido[2,1-a]isokinolin-2-ol
eller et salt derav med en *tert*-butoksykarbonylbeskyttet aminosyre, der den
20 *tert*-butoksykarbonylbeskyttede aminosyren er L-valin, under betingelser egnet til å danne
(S)-(2R,3R,11bR)-3-isobutyl-9,10-dimetoksy-2,3,4,6,7,11b-heksahydro-1H-pyrido[2,1-a]isokinolin-2-yl-2-((*tert*-butoksykarbonyl)amino-3-metylbutanoat.

25 **19.** Fremgangsmåten ifølge krav 18, hvori reaksjonen av
(2R,3R,11bR)-3-isobutyl-9,10-dimetoksy-2,3,4,6,7,11b-heksahydro-1H-pyrido[2,1-a]isokinolin-2-ol
for å danne
(S)-(2R,3R,11bR)-3-isobutyl-9,10-dimetoksy-2,3,4,6,7,11b-heksahydro-1H-pyrido[2,1-a]isokinolin-2-yl-2-((*tert*-butoksykarbonyl)amino-3-metylbutanoat
30 utføres ved å anvende et salt av
(2R,3R,11bR)-3-isobutyl-9,10-dimetoksy-2,3,4,6,7,11b-heksahydro-1H-pyrido[2,1-a]isokinolin-2-ol,
foretrukket hvori saltet av

EP3394057

5

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimetoksy-2,3,4,6,7,11*b*-heksahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isokinolin-2-ol

omfatter et sulfonat,

mer foretrukket hvori saltet av

5 (2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimetoksy-2,3,4,6,7,11*b*-heksahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isokinolin-2-ol

er

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimetoksy-2,3,4,6,7,11*b*-heksahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isokinolin-2-oler)-(+) -kamfersulfonat.

10

20. Fremgangsmåten ifølge krav 18 eller 19, hvori reaksjonen av

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimetoksy-2,3,4,6,7,11*b*-heksahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isokinolin-2-ol

eller et salt derav med en *tert*-butoksykarbonylbeskyttet aminosyre, der den

15 *tert*-butoksykarbonylbeskyttede aminosyren er L-valin, for å danne

(*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimetoksy-2,3,4,6,7,11*b*-heksahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isokinolin-2-yl-2-((*tert*-butoksykarbonyl)amino-3-metylbutanoat omfatter valin.

20 **21.** Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 18 til 20, hvori reaksjonen av

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimetoksy-2,3,4,6,7,11*b*-heksahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isokinolin-2-ol

eller et salt derav for å danne

25 (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimetoksy-2,3,4,6,7,11*b*-heksahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isokinolin-2-yl-2-((*tert*-butoksykarbonyl)amino-3-metylbutanoat utføres i nærvær av en base, foretrukket hvori basen er 4-dimetylaminopyridin.

30 **22.** Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 18 til 21, hvori reaksjonen av

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimetoksy-2,3,4,6,7,11*b*-heksahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isokinolin-2-ol

eller et salt derav med en *tert*-butoksykarbonylbeskyttet aminosyre, for å danne

EP3394057

6

(S)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimetoksy-2,3,4,6,7,11*b*-heksahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isokinolin-2-yl-2-((tert-butoksykarbonyl)amino-3-metylbutanoat utføres i nærvær av en koblingsreagens, foretrukket hvori koblingsreagensen er 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)karbodiimid.

23. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 18 til 22, hvori reaksjonen av

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimetoksy-2,3,4,6,7,11*b*-heksahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isokinolin-2-ol

eller et salt derav for å danne

(S)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimetoksy-2,3,4,6,7,11*b*-heksahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isokinolin-2-yl-2-((tert-butoksykarbonyl)amino-3-metylbutanoat, utføres i et løsemiddel,

foretrukket hvori løsemiddelet omfatter diklormetan.

24. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 18 til 23, hvori reaksjonen av

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimetoksy-2,3,4,6,7,11*b*-heksahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isokinolin-2-ol

eller et salt derav for å danne

(S)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimetoksy-2,3,4,6,7,11*b*-heksahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isokinolin-2-yl-2-((tert-butoksykarbonyl)amino-3-metylbutanoat utføres ved en temperatur i området fra ca. 0 til ca. 25 °C.

25. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 18 til 24, hvori

(S)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimetoksy-2,3,4,6,7,11*b*-heksahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isokinolin-2-yl-2-((tert-butoksykarbonyl)amino-3-metylbutanoat oppnås som en løsning i diklormetan.

26. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 17, ytterligere omfattende trinnet med å reagere

3-isobutyl-9,10-dimetoksy-2,3,4,6,7,11*b*-heksahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isokinolin-2-ol

EP3394057

7

med et kiralt oppløsningsmiddel, for å danne
(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimetoksy-2,3,4,6,7,11*b*-heksahydro-1*H*-
pyrido[2,1-*a*]isokinolin-2-ol
eller et salt derav, før reaksjonen med en *tert*-butoksykarbonylbeskyttet
5 aminosyre.

27. Fremgangsmåten ifølge krav 26, hvori det kirale middelet omfatter en syre,
foretrukket hvori syren omfatter kamfersulfonsyre,
mer foretrukket hvori syren er (1*S*)-(+)-kamfersulfonsyre.

28. Fremgangsmåten ifølge krav 26 eller 27, hvori reaksjonen av
3-isobutyl-9,10-dimetoksy-2,3,4,6,7,11*b*-heksahydro-1*H*-pyrido[2,1-
a]isokinolin-2-ol
med et kiralt oppløsningsmiddel, for å danne
15 (2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimetoksy-2,3,4,6,7,11*b*-heksahydro-1*H*-
pyrido[2,1-*a*]isokinolin-2-ol
eller et salt derav, utføres i nærvær av et løsemiddel,
foretrukket hvori løsemiddelet omfatter vann og en alkohol,
mer foretrukket hvori løsemiddelet omfatter vann og etanol,
20 enda mer foretrukket hvori forholdet mellom vann og etanolløsemiddel er
ca. 1:17 eller ca. 1:19.

29. Fremgangsmåten ifølge krav 28, hvori reaksjonen utføres ved en temperatur
i området fra ca. 20 til ca. 75 °C,
25 foretrukket hvori reaksjonen utføres ved en temperatur i området fra ca. 20 til
ca. 65 °C,
mer foretrukket hvori reaksjonen utføres ved en temperatur i området fra ca. 20
til ca. 50 °C.

30. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 26 til 29, ytterligere
omfattende trinnet med å krystallisere
30 (2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimetoksy-2,3,4,6,7,11*b*-heksahydro-1*H*-
pyrido[2,1-*a*]isokinolin-2-ol-(1*S*)-(+)-kamfersulfonsyre.

31. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 30, ytterligere omfattende trinnet med å redusere

3-isobutyl-9,10-dimetoksy-3,4,6,7-tetrahydro-1H-pyrido[2,1-a]isokinolin-2(11bH)-on

5 , for å danne

3-isobutyl-9,10-dimetoksy-2,3,4,6,7,11b-heksahydro-1H-pyrido[2,1-a]isokinolin-2-ol

før reaksjonen med et kiralt middel,

hvor i reduksjonen utføres i nærvær av et reduksjonsmiddel.

10

32. Fremgangsmåten ifølge krav 31, hvor i reduksjonen utføres i nærvær av en syre.

33. Fremgangsmåten ifølge krav 32, hvor i syren omfatter en Lewis-syre, foretrukket hvor i Lewis-syren er litiumklorid.

15

34. Fremgangsmåten ifølge krav 32, hvor i syren er en organisk syre valgt fra eddiksyre, maursyre, oksalsyre, maleinsyre, melkesyre, askorbinsyre, mandelsyre eller en blanding derav, foretrukket hvor i syren er eddiksyre.

20

35. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 31 til 34, hvor i reduksjonsmiddelet omfatter en borhydrid, foretrukket hvor i reduksjonsmidlet er valgt fra natriumborhydrid, litiumborhydrid, kalsiumborhydrid, magnesiumborhydrid, kaliumborhydrid, 9-BBN, cyanoborhydrid, bis-trifenylfosfinborhydrid, natriumtrietylborhydrid, tetrabutylammoniumborhydrid, tetrametylammoniumborhydrid, tetraetylammoniumborhydrid og litiumtrietylborhydrid, mer foretrukket hvor i reduksjonsmiddelet er natriumborhydrid.

25
30

36. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 31 til 35, hvor i reduksjonen utføres i nærvær av et løsemiddel, foretrukket hvor i løsemiddelet omfatter diklormetan og en alkohol, mer foretrukket hvor i løsemiddelet omfatter diklormetan og etanol.

EP3394057

9

37. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 31 til 36, hvori reaksjonen utføres ved en temperatur i området fra ca. minus 5 til ca. minus 15 °C.

5

38. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 31 til 37, ytterligere omfattende trinnet med å krystallisere
3-isobutyl-9,10-dimetoksy-2,3,4,6,7,11b-heksahydro-1H-pyrido[2,1-a]isokinolin-2-ol.

10

39. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 38, ytterligere omfattende trinnet med å reagere
6,7-dimetoksy-3,4-dihydroisokinolin
eller et salt derav, med
3-((dimetylamino)metyl)-5-metylheksan-2-on
eller et salt derav for å danne
3-isobutyl-9,10-dimetoksy-3,4,6,7-tetrahydro-1H-pyrido[2,1-a]isokinolin-2(11bH)-on
før reduksjonstrinnet.

15

20

40. Fremgangsmåten ifølge krav 39, hvori reaksjonen av
6,7-dimetoksy-3,4-dihydroisokinolin
eller et salt derav, med
3-((dimetylamino)metyl)-5-metylheksan-2-on
eller et salt derav for å danne
3-isobutyl-9,10-dimetoksy-3,4,6,7-tetrahydro-1H-pyrido[2,1-a]isokinolin-2(11bH)-on
utføres i nærvær av et løsemiddel,
foretrukket hvori løsemiddelet omfatter heptan.

25

30

41. Fremgangsmåten ifølge krav 39 eller 40, hvori reaksjonen av
6,7-dimetoksy-3,4-dihydroisokinolin
eller et salt derav, med
3-((dimetylamino)metyl)-5-metylheksan-2-on

EP3394057

10

eller et salt derav for å danne

3-isobutyl-9,10-dimetoksy-3,4,6,7-tetrahydro-1H-pyrido[2,1-a]isokinolin-2(11bH)-on

utføres ved en temperatur i området fra ca. 30 til ca. 40 °C.

5

42. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 39 til 41, ytterligere omfattende trinnet med å reagere

3-((dimetylamino)metyl)-5-metylheksan-2-on-salt

med en base før reaksjonen med

10

6,7-dimetoksy-3,4-dihydroisokinolin-hydroklorid.

43. Fremgangsmåten ifølge krav 41, hvori

3-((dimetylamino)metyl)-5-metylheksan-2-on-saltet

omfatter et karboksylsyresalt,

15

foretrukket hvori karboksylsyresaltet omfatter fumarat, oksalat, sitrat eller maleinsalt,

mer foretrukket hvori saltet er oksalat eller sitrat.

44. Fremgangsmåten ifølge krav 42 eller 43, hvori basen er natriumkarbonat.

20

45. Fremgangsmåten ifølge krav 1, for å fremstille

(S)-(2R,3R,11bR)-3-isobutyl-9,10-dimetoksy-2,3,4,6,7,11b-heksahydro-1H-pyrido[2,1-a]isokinolin-2-yl-2-amino-3-metylbutanoat-di(4-metylbenzensulfonat)

25

eller et farmasøytisk akseptabelt solvat, hydrat eller polymorf derav, med minst ca. 95 % renhet;

omfattende trinnene med

(a) å konvertere

(2R,3R,11bR)-3-isobutyl-9,10-dimetoksy-2,3,4,6,7,11b-heksahydro-1H-pyrido[2,1-a]isokinolin-2-ol

30

eller et salt derav til

(S)-(2R,3R,11bR)-3-isobutyl-9,10-dimetoksy-2,3,4,6,7,11b-heksahydro-1H-pyrido[2,1-a]isokinolin-2-yl-2-amino-3-metylbutanoat-dihydroklorid;

og

EP3394057

11

(b) å konvertere

(S)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimetoksy-2,3,4,6,7,11*b*-heksahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isokinolin-2-yl-2-amino-3-metylbutanoat-dihydroklorid
til

5 (S)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimetoksy-2,3,4,6,7,11*b*-heksahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isokinolin-2-yl-2-amino-3-metylbutanoat-di(4-metylbenzensulfonat)

eller et farmasøytisk akseptabelt solvat, hydrat eller polymorf derav.

10 **46.** Fremgangsmåten ifølge krav 1 for å fremstille

(S)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimetoksy-2,3,4,6,7,11*b*-heksahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isokinolin-2-yl-2-amino-3-metylbutanoat-di(4-metylbenzensulfonat)

eller et farmasøytisk akseptabelt solvat, hydrat eller polymorf derav, med minst
15 ca. 95 % renhet;

omfattende trinnene med

(a) å reagere

(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimetoksy-2,3,4,6,7,11*b*-heksahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isokinolin-2-ol

20 eller et salt derav, med et egnet beskyttet L-valin, for å danne

(S)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimetoksy-2,3,4,6,7,11*b*-heksahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isokinolin-2-yl-2-((tert-butoksykarbonyl)amino)-3-metylbutanoat;

(b) å avbeskytte (S)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimetoksy-2,3,4,6,7,11*b*-heksahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isokinolin-2-yl-2-((tert-butoksykarbonyl)amino)-3-metylbutanoat
25

for å danne

(S)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimetoksy-2,3,4,6,7,11*b*-heksahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isokinolin-2-yl-2-amino-3-metylbutanoat-dihydroklorid

eller et farmasøytisk akseptabelt solvat, hydrat eller polymorf derav; og

30 (c) å konvertere

(S)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimetoksy-2,3,4,6,7,11*b*-heksahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isokinolin-2-yl-2-amino-3-metylbutanoat-dihydroklorid
til

EP3394057

12

(*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimetoksy-2,3,4,6,7,11*b*-heksahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isokinolin-2-yl-2-amino-3-metylbutanoat-di(4-metylbenzensulfonat)
 eller et farmasøytisk akseptabelt solvat, hydrat eller polymorf deriv.

5

47. Fremgangsmåten ifølge krav 1 for å fremstille

(*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimetoksy-2,3,4,6,7,11*b*-heksahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isokinolin-2-yl-2-amino-3-metylbutanoat-di(4-metylbenzensulfonat)

10 eller et farmasøytisk akseptabelt solvat, hydrat eller polymorf deriv, med minst ca. 95 % renhet;

omfattende trinnene med

(a) å krystallisere

(*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimetoksy-2,3,4,6,7,11*b*-heksahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isokinolin-2-yl-2-amino-3-metylbutanoat-dihydroklorid;

15

(b) å reagere

(*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimetoksy-2,3,4,6,7,11*b*-heksahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isokinolin-2-yl-2-amino-3-metylbutanoat-dihydroklorid

eller et farmasøytisk akseptabelt solvat, hydrat eller polymorf deriv, med en base; og

20

(c) å reagere produktet av trinn (b) med toluensulfonsyre for å danne

(*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimetoksy-2,3,4,6,7,11*b*-heksahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isokinolin-2-yl-2-amino-3-metylbutanoat-di(4-metylbenzensulfonat)

25

eller et farmasøytisk akseptabelt solvat, hydrat eller polymorf deriv.