



(19) REPUBLIKA HRVATSKA  
DRŽAVNI ZAVOD ZA  
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(10) Identifikator  
dokumenta:

HR P20221247 T1

HR P20221247 T1

(12) **PRIJEVOD PATENTNIH ZAHTJEVA  
EUROPSKOG PATENTA**

(51) MKP:

**C07D 405/04** (2006.01)  
**C07D 311/76** (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 09.12.2022.

(21) Broj predmeta: P20221247T

(22) Datum podnošenja : 30.11.2018.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/FI2018050864  
Datum podnošenja međunarodne prijave: 30.11.2018.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 18822414.1  
Datum podnošenja europske prijave patenta: 30.11.2018.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2019106238  
Datum međunarodne objave: 06.06.2019.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 3717476 A1  
Datum objave europske prijave patenta: 07.10.2020.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 3717476 B1  
Datum objave europskog patenta: 03.08.2022.

(31) Broj prve prijave: 20176085

(32) Datum podnošenja prve prijave: 01.12.2017.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: FI

(73) Nositelj patenta:

**Orion Corporation, Orionintie 1, 02200 Espoo, FI**

(72) Izumitelji:

**Ilpo Laitinen, Matinpuronkuja 2 D 21, FI-02230 Espoo, FI**

**Mikko Leskinen, Lahnaruhontie 5 A 9, FI-00200 Helsinki, FI**

**Mikko Mäkelä, Hirsikalliontie 7 A 1, FI-02710 Espoo, FI**

(74) Zastupnik:

Odvjetnik Tomislav Hadžija, u suradnji sa DENNEMEYER & ASSOCIATES,  
BCI- Business Center International - 1. kat, 10000 Zagreb, HR

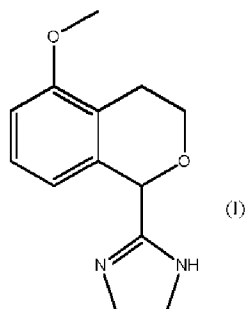
(54) Naziv izuma:

**POSTUPAK ZA DOBIVANJE 2-(5-METOKSIIZOKROMAN-1-IL)-4,5-DIHIDRO-1H-IMIDAZOLA I  
NJEGOVE HIDROGENSULFATNE SOLI**

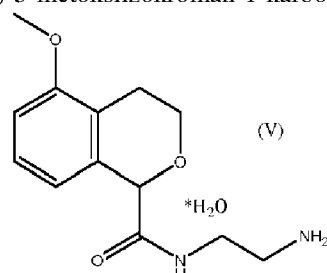
HR P20221247 T1

## PATENTNI ZAHTJEVI

1. Postupak za dobivanje 2-(5-metoksiizokroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazola formule (I) ili njegove farmaceutski prihvatljive soli

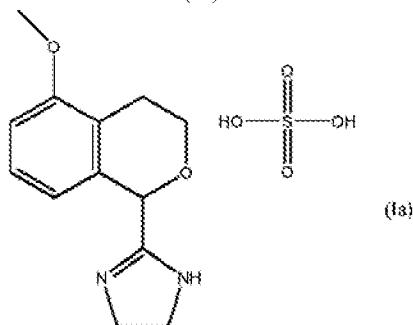


reakcijom monohidrata *N*-(2-aminoetil)-5-metoksiizokroman-1-karboksamida formule (V)



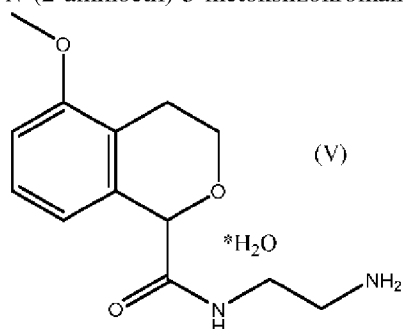
s heksametildisilazanom pod kiselim uvjetima i u prisustvu ne-reaktivnog otapala, kako bi se dobio 2-(5-metoksiizokroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol formule (I), koji je po potrebi konvertiran u njegovu farmaceutski prihvatljivu sol.

2. Postupak prema zahtjevu 1, koji dalje obuhvaća korak konvertiranja spoja formule (I) u 2-(5-metoksiizokroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol hidrogensulfat formule (Ia)



3. Postupak za dobivanje prema bilo kojem od zahtjeva 1 ili 2, koji obuhvaća korake
- reakcija monohidrata *N*-(2-aminoetil)-5-metoksiizokroman-1-karboksamida formule (V) u nereaktivnom otapalu s heksametildisilazanom u prisustvu katalitičke količine kiseline; i
  - bez izolacije nastalog 2-(5-metoksiizokroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazola formule (I) iz reakcijske smjese, konvertiranjem spomenutog 2-(5-metoksiizokroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazola u 2-(5-metoksiizokroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol hidrogensulfat formule (Ia).
4. Postupak prema zahtjevu 3 u kojem, korak pod b) je izveden tretiranjem reakcijske smjese s otopinom etanola u vodi i dodavanjem sumporne kiseline.
5. Postupak prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 4, koji obuhvaća korake
- reakcije monohidrata *N*-(2-aminoetil)-5-metoksiizokroman-1-karboksamida formule (V) u ksilenu s heksametildisilazanom na povišenoj temperaturi u prisustvu katalitičke količine sumporne kiseline kako bi se dobio 2-(5-metoksiizokroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol formule (I);
  - bez izolacije nastalog 2-(5-metoksiizokroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazola formule (I) dodavanjem vode i HCl u reakcijsku smjesu da se konvertira spoj (I) u njegovu hidrokloridnu sol;
  - izoliranja vodene faze;
  - dodavanja odgovarajućeg otapala za ekstrakciju i anorganske baze;
  - izoliranja organske faze;
  - dodavanja otopine etanola u vodi i sumporne kiseline da bi se dobio 2-(5-metoksiizokroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol hidrogensulfat formule (Ia);
  - uklanjanja otapala destilacijom;
  - dodavanja etanola u otopinu etanola u vodi;

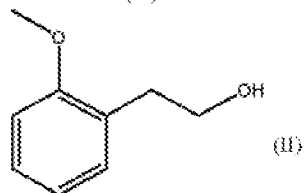
- i) kristalizacije 2-(5-metoksiizokroman-1-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol hidrogensulfata formule (Ia) hlađenjem i opcionalno zasijavanjem; i  
j) izoliranje kristalnog spoja formule (Ia).
6. Postupak za dobivanje monohidrata *N*-(2-aminoetil)-5-metoksiizokroman-1-karboksamida formule (V)



5

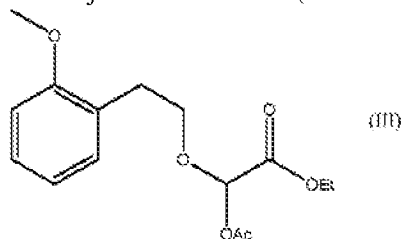
koji obuhvaća korake

- a) reakcije 2-(2-metoksifenil)etanola formule (II)

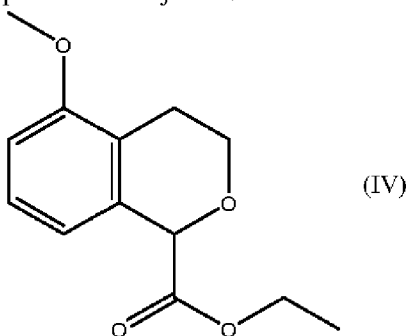


10

s etil 2-oksoacetatom u pogodnom otapalu i u prisustvu tercijarnog alifatskog amina i zatim dodavanja octenog anhidrida u reakcijsku smjesu da se dobije etil 2-acetoksi-2-(2-metoksifenetoksi)acetat formule (III);



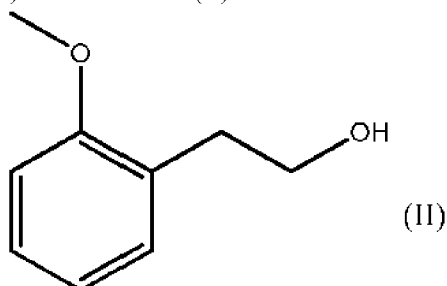
- b) dodavanja etil 2-acetoksi-2-(2-metoksifenetoksi)acetata formule (III) u smjesu kalaj tetraklorida i kloriranog ugljikovodikovog otapala da se dobije etil 5-metoksiizokroman-1-karboksilat formule (IV); i



15

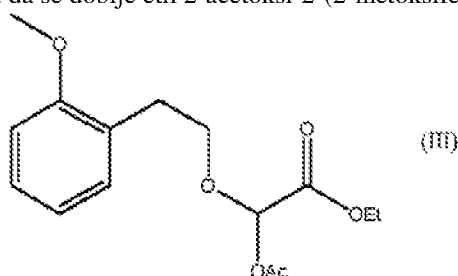
- c) reakcije etil 5-metoksiizokroman-1-karboksilata formule (IV) s etilen diaminom u alifatskom ili aromatskom ugljikovodikovom otapalu i u prisustvu katalitičke količine kiseline da se dobije monohidrat *N*-(2-aminoetil)-5-metoksiizokroman-1-karboksamida formule (V).

7. Postupak prema zahtjevu 6, koji obuhvaća korake  
a) reakcije 2-(2-metoksifenil)etanola formule (II)



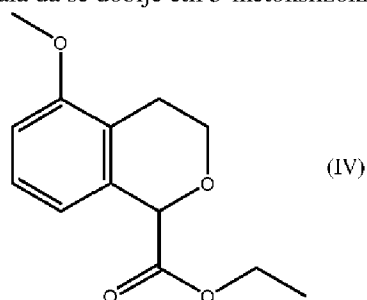
20

s etil 2-oksoacetatom u pogodnom otapalu i u prisustvu tercijarnog alifatskog amina zatim dodavanja octenog anhidrida u reakcijsku smjesu da se dobije etil 2-acetoksi-2-(2-metoksifenetoksi)acetat formule (III);

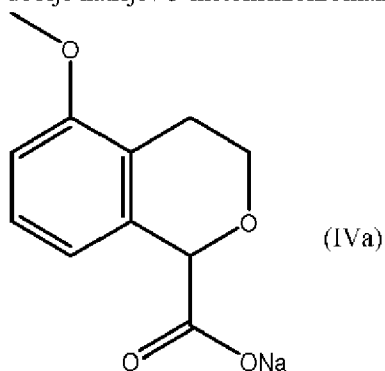


5

b) dodavanja etil 2-acetoksi-2-(2-metoksifenetoksi)acetata formule (III) u smjesu kalaj tetraklorida i kloriranog ugljikovodikovog otapala da se dobije etil 5-metoksiizokroman-1-karboksilat formule (IV);

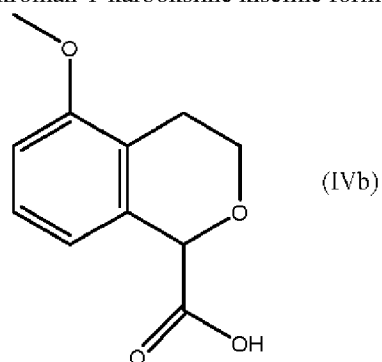


c) bez dobivanja izoliranog etil 5-metoksiizokroman-1-karboksilata formule (IV) dodavanjem vode, NaOH i etanola u reakcijsku smjesu da se dobije natrijev 5-metoksiizokroman-1-karboksilat formule (IVa);

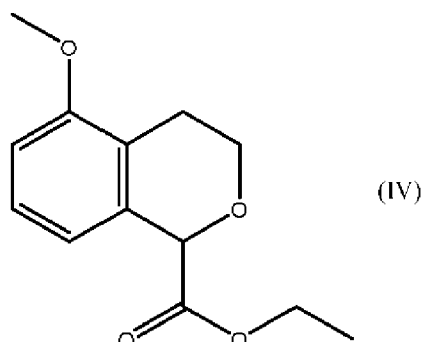


10

d) tretiranja natrijevog 5-metoksiizokroman-1-karboksilata formule (IVa) s pogodnom kiselinom u vodi i izoliranje dobivene 5-metoksiizokroman-1-karboksilne kiseline formule (IVb);



e) reagiranja 5-metoksiizokroman-1-karboksilne kiseline formule (IVb) u pogodnom organskom otapalu s etanolom u prisustvu pogodne kiseline da se dobije etil 5-metoksiizokroman-1-karboksilat formule (IV); i



- f) reagiranja etil 5-metoksiizokroman-1-karboksilata formule (IV) s etilen diaminom u alifatskom ili aromatskom ugljikovodikovom otapalu i u prisustvu katalitičke količine kiseline da se dobije monohidrat *N*-(2-aminoetil)-5-metoksiizokroman-1-karboksamida formule (V).
- 5 8. Postupak prema zahtjevu 7, koji obuhvaća korake:
- a) reagiranja 2-(2-metoksifenil)etanola formule (II) s etil 2-oksoacetatom u toluenu i u prisustvu trimetilamina i zatim dodavanja octenog anhidrida u reakcijsku smjesu da se dobije etil 2-acetoksi-2-(2-metoksifenetoksi)acetat formule (III);
- 10 b) dodavanja etil 2-acetoksi-2-(2-metoksifenetoksi)acetata formule (III) u diklorometanu u smjesu kalaj tetraklorida i diklorometana da se dobije etil 5-metoksiizokroman-1-karboksilat formule (IV);
- c) bez izolacije dobivenog etil 5-metoksiizokroman-1-karboksilata formule (IV) iz reakcijske smjese dodavanjem vode, NaOH i etanola u reakcijsku smjesu da se dobije natrijev 5-metoksiizokroman-1-karboksilat formule (IVa);
- 15 d) tretiranja natrijevog 5-metoksiizokroman-1-karboksilata formule (IVa) s HCl u vodi i izolaciju dobivene 5-metoksiizokroman-1-karboksilne kiseline formule (IVb);
- e) reagiranja 5-metoksiizokroman-1-karboksilne kiseline formule (IVb) u toluenu s etanolom u prisustvu HCl da se dobije etil 5-metoksiizokroman-1-karboksilat formule (IV) u otopini toluena; i
- 20 f) reagiranja etil 5-metoksiizokroman-1-karboksilatnog otopine toluena dobivenog iz koraka e) s etilen diaminom u prisustvu katalitičke količine octene kiseline da se dobije monohidrat *N*-(2-aminoetil)-5-metoksiizokroman-1-karboksamida formule (V).
9. Postupak prema bilo kojem od zahtjeva 6 do 8 koji dalje obuhvaća korake
- g) ekstrahiranja reakcijske smjese dodavanjem organskog otapala koje se ne miješa s vodom i vode i nakon toga postepenog dodavanja odgovarajuće kiseline; i
- 25 h) kristalizacije monohidrata *N*-(2-aminoetil)-5-metoksiizokroman-1-karboksamida formule (V) iz vodene faze dodavanjem pogodne jake baze.
10. Postupak prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 5, gdje je spoj formule (V) dobiven u skladu s bilo kojim od zahtjeva 6 do 9.
11. Spoj formule (V)

