



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2020121597, 30.11.2018

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
01.12.2017 FI 20176085

(43) Дата публикации заявки: 04.01.2022 Бюл. № 1

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 02.07.2020(86) Заявка РСТ:  
FI 2018/050864 (30.11.2018)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2019/106238 (06.06.2019)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр. 3, ООО  
"Юридическая фирма Городиский и  
Партнеры"

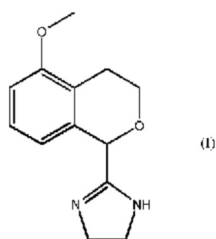
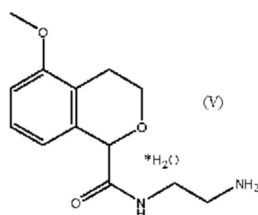
(71) Заявитель(и):

**ОРИОН КОРПОРЕЙШН (FI)**

(72) Автор(ы):

**ЛАЙТИНЕН, Ильпо (FI),  
ЛЕСКИНЕН, Микко (FI),  
МЯКЕЛЯ, Микко (FI)**(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 2-(5-МЕТОКСИИЗОХРОМАН-1-ИЛ)-4,5-ДИГИДРО-1Н-ИМИДАЗОЛА  
И ЕГО ГИДРОСУЛЬФАТА

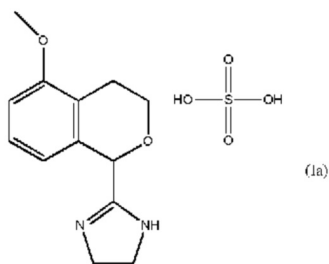
(57) Формула изобретения

1. Способ получения 2-(5-метоксиизохроман-1-ил)-4,5-дигидро-1Н-имидазола  
формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солипо реакции моногидрата N-(2-аминоэтил)-5-метоксиизохроман-1-карбоксамиды  
формулы (V)

с подходящим конденсирующим реагентом в кислой среде и в присутствии

неракционноспособного растворителя с получением 2-(5-метоксиизохroman-1-ил)-4,5-дигидро-1H-имидазола формулы (I), который необязательно превращают в его фармацевтически приемлемую соль.

2. Способ по п. 1, дополнительно включающий стадию превращения соединения формулы (I) в гидросульфат 2-(5-метоксиизохroman-1-ил)-4,5-дигидро-1H-имидазола формулы (Ia)



3. Способ по любому из пп. 1 или 2, включающий стадии

а) взаимодействие моногидрата N-(2-аминоэтил)-5-метоксиизохroman-1-карбоксамиды формулы (V) в подходящем растворителе с подходящим конденсирующим реагентом в присутствии каталитического количества кислоты; и

б) без выделения образовавшегося 2-(5-метоксиизохroman-1-ил)-4,5-дигидро-1H-имидазола формулы (I) из реакционной смеси, превращение указанного 2-(5-метоксиизохroman-1-ил)-4,5-дигидро-1H-имидазола в гидросульфат 2-(5-метоксиизохroman-1-ил)-4,5-дигидро-1H-имидазола формулы (Ia).

4. Способ по п. 3, в котором стадию б) проводят путем обработки реакционной смеси водным раствором этанола и добавления серной кислоты.

5. Способ по любому из пп. 1-4, в котором конденсирующим реагентом является гексаметилдисилазан.

6. Способ по любому из пп. 1-5, включающий стадии

а) взаимодействие моногидрата N-(2-аминоэтил)-5-метоксиизохroman-1-карбоксамиды формулы (V) в ксилоле с гексаметилдисилазаном при повышенной температуре в присутствии каталитического количества серной кислоты с получением 2-(5-метоксиизохroman-1-ил)-4,5-дигидро-1H-имидазола формулы (I);

б) без выделения образовавшегося 2-(5-метоксиизохroman-1-ил)-4,5-дигидро-1H-имидазола формулы (I) с добавлением воды и HCl к реакционной смеси для превращения соединения формулы (I) в его гидрохлорид;

с) отделение водной фазы;

д) добавление подходящего экстрагирующего растворителя и неорганического основания;

е) отделение органической фазы;

ф) добавление водного раствора этанола и серной кислоты с образованием гидросульфата 2-(5-метоксиизохroman-1-ил)-4,5-дигидро-1H-имидазола формулы (Ia);

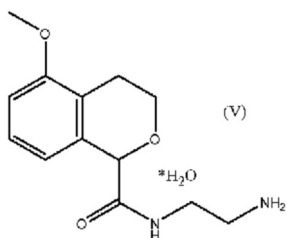
г) отгонка растворителя;

h) добавление этанола к водному раствору этанола;

і) кристаллизация гидросульфата 2-(5-метоксиизохroman-1-ил)-4,5-дигидро-1H-имидазола формулы (Ia) путем охлаждения и необязательно внесения затравки; и

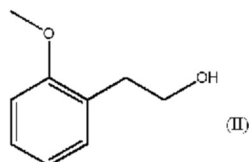
ј) отделение кристаллического соединения формулы (Ia).

7. Способ получения моногидрата N-(2-аминоэтил)-5-метоксиизохroman-1-карбоксамиды формулы (V)

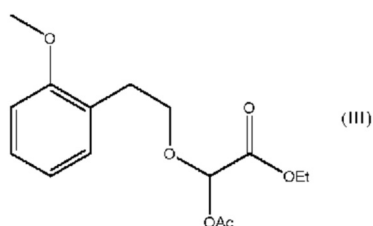


включающий стадии

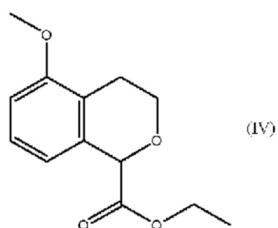
а) взаимодействие 2-(2-метоксифенил)этанола формулы (II)



с этил-2-оксоацетатом в подходящем растворителе и в присутствии третичного алифатического амина и затем добавление уксусного ангидрида к реакционной смеси с образованием этил-2-ацэтокси-2-(2-метоксифенэтокси)ацетата формулы (III);



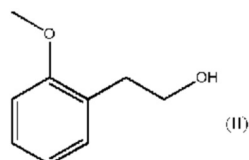
б) добавление этил-2-ацэтокси-2-(2-метоксифенэтокси)ацетата формулы (III) к смеси тетрахлорида олова и хлорированного углеводородного растворителя с образованием этил-5-метоксиизохроман-1-карбоксилата формулы (IV); и



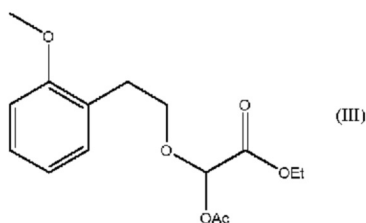
с) взаимодействие этил-5-метоксиизохроман-1-карбоксилата формулы (IV) с этилендиамином в алифатическом или ароматическом углеводородном растворителе и в присутствии каталитического количества кислоты с образованием моногидрата N-(2-аминоэтил)-5-метоксиизохроман-1-карбоксамиды формулы (V).

8. Способ по п. 7, включающий стадии

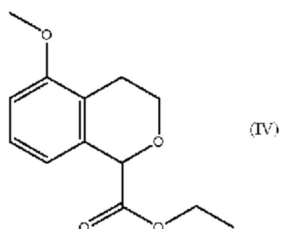
а) взаимодействие 2-(2-метоксифенил)этанола формулы (II)



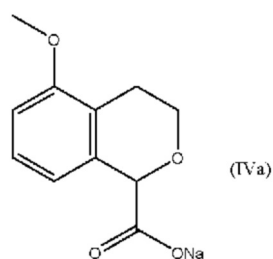
с этил-2-оксоацетатом в подходящем растворителе и в присутствии третичного алифатического амина и затем добавление уксусного ангидрида к реакционной смеси с образованием этил-2-ацэтокси-2-(2-метоксифенэтокси)ацетата формулы (III);



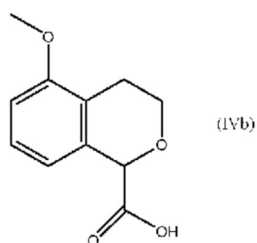
б) добавление этил-2-ацэтокси-2-(2-метоксифенэтокси)ацетата формулы (III) к смеси тетраглорида олова и хлорированного углеводородного растворителя с образованием этил-5-метоксиизохроман-1-карбоксилата формулы (IV);



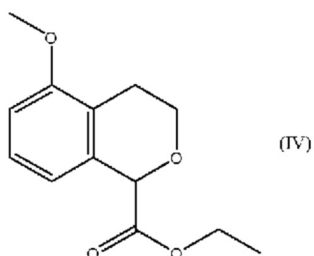
с) без выделения образовавшегося этил-5-метоксиизохроман-1-карбоксилата формулы (IV) с добавлением воды, NaOH и этанола к реакционной смеси с получением натриевой соли 5-метоксиизохроман-1-карбоксилата формулы (IVa);



д) обработка натриевой соли 5-метоксиизохроман-1-карбоксилата формулы (IVa) подходящей кислотой в воде и выделение образовавшейся 5-метоксиизохроман-1-карбоновой кислоты формулы (IVb);



е) взаимодействие 5-метоксиизохроман-1-карбоновой кислоты формулы (IVb) в подходящем органическом растворителе с этанолом в присутствии подходящей кислоты с образованием этил-5-метоксиизохроман-1-карбоксилата формулы (IV); и



ф) взаимодействие этил-5-метоксиизохроман-1-карбоксилата формулы (IV) с этилендиамином в алифатическом или ароматическом углеводородном растворителе и в присутствии каталитического количества кислоты с образованием моногидрата N-(2-аминоэтил)-5-метоксиизохроман-1-карбоксамиды формулы (V).

9. Способ по п. 8, включающий стадии

а) взаимодействие 2-(2-метоксифенил)этанола формулы (II) с этил-2-оксоацетатом в толуоле и в присутствии триметиламина и затем добавление уксусного ангидрида к реакционной смеси с образованием этил-2-ацэтокси-2-(2-метоксифенэтокси)ацетата формулы (III);

б) добавление этил-2-ацэтокси-2-(2-метоксифенэтокси)ацетата формулы (III) в дихлорметане к смеси тетраоксида олова и дихлорметана с образованием этил-5-метоксиизохроман-1-карбоксилата формулы (IV);

с) без выделения образовавшегося этил-5-метоксиизохроман-1-карбоксилата формулы (IV) из реакционной смеси с добавлением воды, NaOH и этанола к реакционной смеси с получением натриевой соли 5-метоксиизохроман-1-карбоксилата формулы (IVa);

д) обработка натриевой соли 5-метоксиизохроман-1-карбоксилата формулы (IVa) с помощью HCl в воде и выделение образовавшейся 5-метоксиизохроман-1-карбоновой кислоты формулы (IVb);

е) взаимодействие 5-метоксиизохроман-1-карбоновой кислоты формулы (IVb) в толуоле с этанолом в присутствии HCl с образованием раствора этил-5-метоксиизохроман-1-карбоксилата формулы (IV) в толуоле; и

ф) взаимодействие раствора этил-5-метоксиизохроман-1-карбоксилата в толуоле, полученного на стадии е), с этилендиамином в присутствии каталитического количества уксусной кислоты с образованием моногидрата N-(2-аминоэтил)-5-метоксиизохроман-1-карбоксамид формулы (V).

10. Способ по любому из пп. 7-9, дополнительно включающий стадии

г) экстракция реакционной смеси путем добавления несмешивающегося с водой органического растворителя и воды и затем постепенного добавления подходящей кислоты; и

h) кристаллизация моногидрата N-(2-аминоэтил)-5-метоксиизохроман-1-карбоксамид формулы (V) из водной фазы путем добавления подходящего сильного основания.

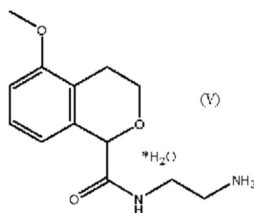
11. Способ по любому из пп. 1-6, в котором соединение формулы (V) получают по любому из пп. 7-10.

12. Применение соединения формулы (V) для получения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

13. Применение соединения формулы (V) для получения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, в котором соединение формулы (V) получают по любому из пп. 7-10.

14. Применение соединения формулы (V) для получения соединения формулы (Ia), в котором соединение формулы (V) получают по любому из пп. 7-10.

15. Соединение формулы (V)



16. Соединение по п. 15, которое используют в качестве промежуточного продукта для получения соединения формулы (I) или (Ia).