



УКРАЇНА

ДЕРЖАВНЕ  
ПАТЕНТНЕ  
ВІДОМСТВО

(19) UA (11) 26893 (13) C1

(51)6 C 07 D 209/88, C 07 D 233/56, C 07 D 403/06

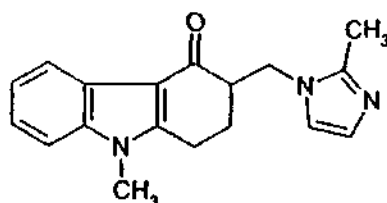
ОПИС ДО ПАТЕНТУ  
НА ВІНАХІД

(54) СПОСІБ ОТРИМАННЯ ОНДАСЕТРОНУ ТА ЙОГО ФАРМАЦЕВТИЧНО ПРИЙНЯТНИХ СОЛЕЙ

1

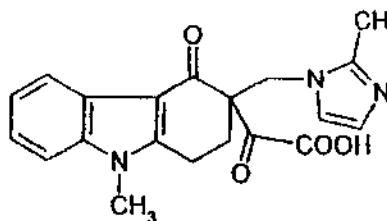
(21) 93002172  
(22) 11.10.93  
(24) 29.12.99  
(31) 3222/92, 3223/92  
(32) 14.10.92, 14.10.92  
(33) HU, HU  
(46) 29.12.99. Бюл. № 8  
(56) 1. EP 0219929, кл. C 07 D 403/06, 29.04.87.  
2. EP 0219193, кл. C 07 D 403/06, 22.04.87.  
3. GB 2153821, кл. C 07 D 403/06, 29.08.85.  
4. GB 2192885, кл. C 07 D 403/06, 27.01.88.  
(72) Бод Петер (HU), Харшаны Калман (HU), Трішхлер Ференц (HU), Фекеч Ева (HU), Чехі Аттіла (HU), Хегедюш Бела (HU), Мершіх Ева (HU), Сабо Дьорды (HU), Хорват Еріка (HU)  
(73) РІХТЕР ГЕДЕОН ВЕДЬЕСЕТИ ДЬЯР РТ (HU)  
(57) Способ получения ондасетрона формулы (I)

2



(I)

отличающийся тем, что производное карбазолонa формулы (II)



(II)

подвергают действию основания, предпочтительно карбоната или гидроксида щелочного металла, при нагревании с получением ондасетрона формулы (I) и, при необходимости, превращают его в фармацевтически приемлемую соль.

Изобретение относится к области медицины, в частности к лекарствам для терапевтических целей, и может быть использовано для получения противорвотного препарата.

Известен способ получения ондасетрона, состоящий в том, что боковую цепь имидазол-алкила вводят трехступенчатым процессом синтеза в метиленовую группу, соседствующую с оксо-группой эфира моноэнола 1,3-циклогександиона, исполь-

зуемого в качестве исходного вещества. Затем группа эфира замещается 2-метил-2-фенилгидразино-группой, и полученный фенилгидразон подвергают индоловому синтезу Фишера [заявка № 219929 на Европейский патент].

Недостатком этого способа, состоящего из пяти стадий, является использование опасных и дорогих реагентов (литий-бутил, иодистый диметил-метилен-аммоний, 1-метил-1-фенилгидразин) и слож-

(19) UA (11) 26893 (13) C1

ность технологического процесса, в результате которого получают небольшое количество конечного продукта. Общий выход ондасетрона составляет только 9,5%, исчислено для эфира моноэнола 1,3-циклогексаниона.

В соответствии с еще одним вариантом способа, описанным в той же заявке № 219829, после реакции эфира моноэнола имидазолилалкил-1,3-циклогексаниона с 2-иоданилином полученный энамин циклируется ацетатом палладия (II). Атом индола-N продукта, полученного таким образом, затем метилируется на последней стадии.

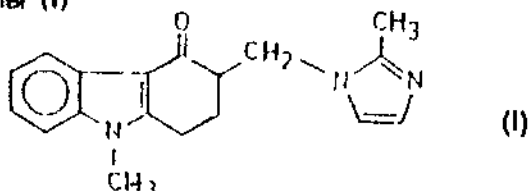
Недостатки этого способа те же, что и предыдущего. Общий выход ондасетрона не превышает 1,0%, исчислено для эфира моноэнола 1,3-циклогексаниона в качестве исходного вещества.

Наиболее близким к изобретению является способ, включающий использование 3-(диметиламинометил)-9-метил-1,2,3,9-тетрагидро-4Н-карбазол-4-он в качестве исходного вещества, которое нагревают с 2-метилимидазолом для получения ондасетрона - прекрасного противорвотного лекарства, понижающего двигательную функцию желудка, главным образом, во время химиотерапии рака [патент Великобритании № 2153821].

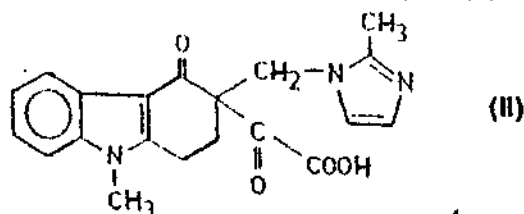
Однако исходный третичный амин имеет основной характер, подобно ондасетрону, что вызывает трудности при очищении конечного продукта.

В основу изобретения поставлена задача создания способа, дающего возможность получить чистый ондасетрон посредством реакций, которые легко осуществить и развить до промышленного уровня, исключая указанные недостатки.

Поставленная задача решается тем, что в способе получения ондасетрона формулы (I)



содержащем деалкоксилирование, согласно изобретению, он включает реакцию производной карбазолона формулы (II)



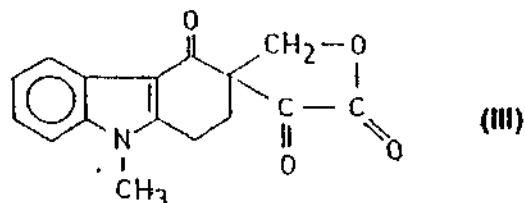
с основанием, предпочтительно карбонатом или гидроксидом щелочных металлов и, при необходимости, преобразование ондасетрона формулы (I) в соль его фармацевтически приемлемой кислоты.

Реакция производной карбазолона формулы (II) с основанием легко осуществима, что позволяет данный способ довести до промышленных масштабов. Поскольку промежуточные вещества не содержат никакой основной группы, конечный продукт легко очистить, благодаря чему способ достаточно прост.

Соединение формулы (I) получают из соединения формулы (II), используя водный раствор гидроокиси щелочного металла или карбоната щелочного металла при температуре от 20°C до 100°C, преимущественно раствор гидроокиси или карбоната калия при 20-70°C. Соединение формулы (I), полученное в виде свободного основания, можно превратить в его монохлоргидрат-дигидрат известным способом.

**Пример 1.** Получение основания ондасетрона (химически 9-метил-3-((2-метил-1Н-имидазол-1-ил)метил)-1,2,3,9-тетрагидро-4Н-карбазол-4-он).

Смесь, содержащую 2,83 г (0,01 моля) лактона 3-гидроксиметил-9-метил-1,2,3,9-тетрагидро-4Н-карбазол-4-он-3-глиоксиловой кислоты формулы (III)



15 мл диоксина, 1,32 триэтиламина, 1,0 г этанола и 1,64 г (0,02 моля) 2-метилимидазола кипятят, перемешивая, с обратным холодильником в течение 5 часов. Затем реактивную смесь разбавляют 45 мл воды и охлаждают. Осадок фильтруют, промывая водным диоксаном, и сушат, получая 2,56 г (87,3%) основания ондасетрона.

Точка плавления 222-223°C.

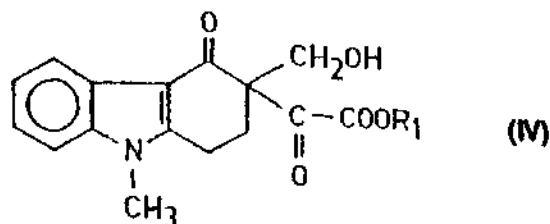
ИК-спектр (KBr),  $\nu_{\max}$ :

C=O	1623 $\text{cm}^{-1}$
Ar (скелетный)	1579 $\text{cm}^{-1}$
N-CH <sub>3</sub>	1483 $\text{cm}^{-1}$
Гет Ar-H (изгиб)	781 $\text{cm}^{-1}$
Ar-H (изгиб)	758 $\text{cm}^{-1}$
Н-Ярм (DMSO-d <sub>6</sub> ): $\delta$ частей на миллион:	

-CH <sub>2</sub> -	1,98 (1H, а, осевой)	
	2,17 (1H, е, экваториальный)	
-CH <sub>3</sub> -C	2,67 (3H, s)	5
-CH <sub>2</sub> -	2,94 (1H, а)	
	3,11 (1H, е)	
-CH-	3,10 (1H, m)	
-CH <sub>3</sub> -N-	3,68 (3H, s)	
-CH-CH <sub>2</sub> -N	4,3 (1H, dd)	10
	4,68 (1H, dd)	
Ar-H	7,25 (2H, m)	
	7,50 (1H, dd)	
	8,03 (1H, dd)	
Гет Ar-H	7,57 (1H, d)	15
	7,67 (1H, d)	

Пример 2. Получение основания ондасетрона.

Смесь, содержащую 3,29 г (0,01 моля) этил-3-гидроксиметил-9-метил-1,2,3,9-тетрагидро-4Н-карбазол-4-он-3-глиоксилата формулы (IV)



10 мл диметил-окси сернистого алкила, 1,32 г триэтиламина, перемешивают при температуре 110–120°C в течение 3 часов. Затем разбавляют реактивную смесь 40 мл водой, охлаждают и фильтруют, а осадок промывают водой и осушают, получая 2,20 г (75%) основания ондасетрона.

Точка плавления 219–223°C.

Спектроскопические данные продукта совпадают с продуктом примера 1.

Пример 3. Получение основания ондасетрона.

а) Получение 9-метил-3-((2-метил-1Н-имидазол-1-ил)метил)-1,2,3,9-тетрагидро-1Н-карбазол-4-он-3-глиоксиловой кислоты.

Смесь, содержащую 2,83 г (0,01 моля) лактона 3-гидроксиметил-9-метил-1,2,3,9-тетрагидро-4Н-карбазол-4-он-3-глиоксиловой кислоты формулы (III), 1,64 г (0,02 моля) 2-метилимидазола в 6,0 мл сульфата (тетраметилсульфон) нагревают, перемешивая, в масляной бане с температурой 150–160°C в течение 15 минут. Затем охлаждают, разбавляют 60 мл ацетона, осадок фильтруют, промывая ацетоном, и осушают, получая 0,95 г основания ондасетрона.

Точка плавления 190–200°C (с разложением).

Обнаружено, что содержание активного реагента этого продукта, измеренное титрованием хлорной кислотой в ледяной уксусной кислоте, составляет 96%. В комбинированном фильтрате реактивной смеси можно было обнаружить ондасетрон путем тонкослойной хроматографии. Наиболее важные характеристики полученного продукта следующие:

ИК-спектр (KBr),  $\nu_{\max}$ :

X-H	3440 см <sup>-1</sup>
	2650 см <sup>-1</sup>
	2550 см <sup>-1</sup>
	1973 см <sup>-1</sup>
C=O	1628 см (альфа-оксо+карбазол-4-он)
-COO	1595 см <sup>-1</sup>
Ar-H (изгиб)	763 см <sup>-1</sup>

б) Получение основания ондасетрона.

Суспензию, содержащую 0,73 г (0,002 моля) продукта формулы (II), полученного на предыдущей стадии а), и 0,40 г (0,0061 моля) 85%-ной гидроокиси калия в 20 мл воды перемешивают при 45–50°C в течение 1 часа. После охлаждения и фильтрования суспензии осадок тщательно промывают водой, осушают, получая 0,50 г (85,32%) основания ондасетрона.

Точка плавления 223–225°C.

Спектроскопические данные совпадают с продуктом примера 1.

Обнаружено, что содержание активного реагента этого продукта составляет 96% по данным потенциометрического титрования соляной кислотой.

Пример 4. Получение дигидрата-хлоргидрата 9-метил-3-((2-метил-1Н-имидазол-1-ил)метил)-1,2,3,9-тетрагидро-4Н-карбазол-4-он.

Следуют процессу, описанному в примере 1, за исключением того, что после кипячения реактивную смесь охлаждают до комнатной температуры, затем добавляют в нее 20 мл 37%-ного водного раствора соляной кислоты. После чего осадок фильтруют, промывают изопропаном и осушают, получая 2,40 г (65,6%) соли данного соединения.

Точка плавления 170–180°C.

Обнаружено, что содержание активного реагента этого продукта составляет 100,3% по данным потенциометрического титрования раствором гидроокиси натрия.

Теоретическое содержание воды составляет 9,85% (вычислено для C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O · HCl · 2H<sub>2</sub>O). Измеренное содержание воды 10,03%.

Упорядник	Техред М. Келемеш	Коректор М. Самборська
Замовлення 538	Тираж	Підписне
Державне патентне відомство України, 254655, ГСП, Київ-53, Львівська пл., 8		
Відкрите акціонерне товариство "Патент", м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101		