



NORGE

(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **300973**

(13) B1

(51) Int Cl⁶ C 07 D 403/04

Patentstyret

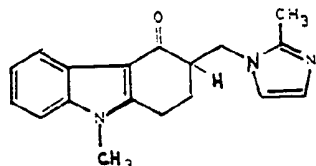
(21) Søknadsnr	930887	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	
(22) Inng. dag	11.03.93	(85) Videreføringsdag	
(24) Løpedag	11.03.93	(30) Prioritet	13.03.92, ES, 9200552
(41) Alm. tilgj.	14.09.93		
(45) Meddelt dato	25.08.97		
(73) Patenthaver	Vita-Invest SA, C. Fontsaeta, 12-14, 08970 Sant Joan Despi, Barcelona, ES Quimica Sintetica SA, C. Dulcinea, s/n, 28805 Alcala de Henares, Madrid, ES		
(72) Oppfinner	Juan Huguet Clotet, Sant Joan Despi, ES José Maria Calderoges, Barcelona, ES		
(74) Fullmektig	Onsagers Patentkontor AS, 0103 OSLO		

(54) **Benevnelse** Fremgangsmåte til fremstilling av 1,2,3,9-tetrahydro-9-metyl-3-[(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)metyl]-4H-karbazol-4-on

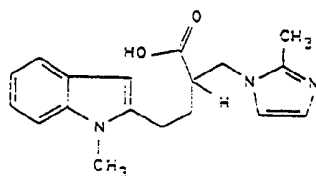
(56) **Anførte publikasjoner** Ingen

(57) **Sammendrag**

Fremgangsmåte for fremstilling av 1,2,3,9-tetrahydro-9-metyl-3-[(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)metyl]-4H-karbazol-4-on med formelen I

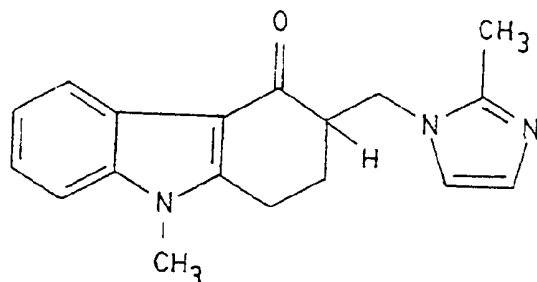


omfattende syklisering av forbindelsen med formel II



under Friedel Crafts acyleringsbetingelser gjennom aktivering av karboksylgruppen ved sur katalyse i et egnet løsningsmiddelmedium, og til slutt isolering av det ønskede produkt på konvensjonell måte.

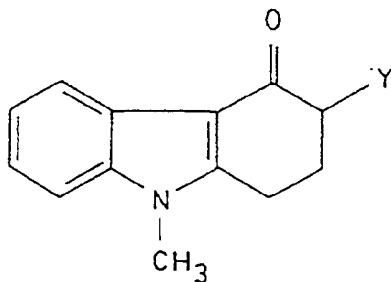
Foreliggende oppfinnelse vedrører en fremgangsmåte for fremstilling av 1,2,3,9-tetrahydro-9-metyl-3-[(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)metyl]-4H-karbazol-4-on med formelen I.



I

En syntetisk forbindelse som selektivt motvirker 5-HT₃ reseptorene og har interessante egenskaper som antiemetikum i kjemoterapien, samt ved behandling av hodepine, schizofreni, angst, fedme og manier.

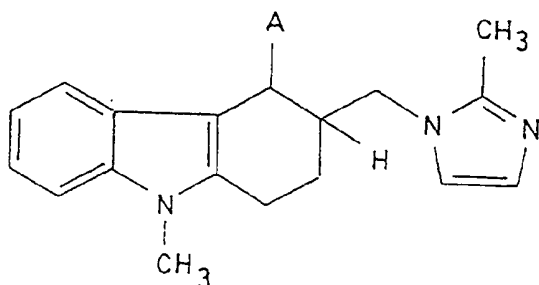
Patentet ES 548430 beskriver fremstillingen av 1,2,3,9-tetrahydro-9-metyl-3-[(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)metyl]-4H-karbazol-4-on ved omsetning av et karbazolon med formelen III med 2-metylimidazol.



III

hvor Y er et metylenradikal eller et halogenmetylradikal.

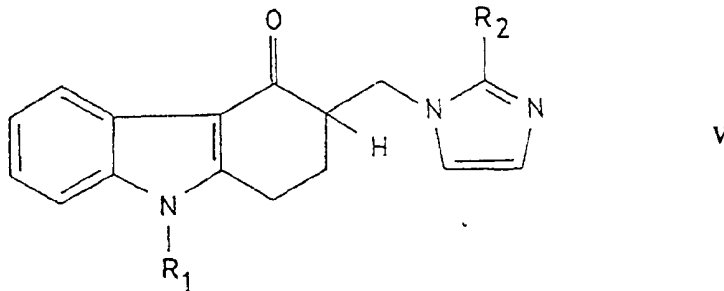
Patentet ES 556101 beskriver fremstillingen av 1,2,3,9-tetrahydro-9-metyl-3-[(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)metyl]-4H-karbazol-4-on ved oksidasjon av et karbazol med formelen IV.



IV

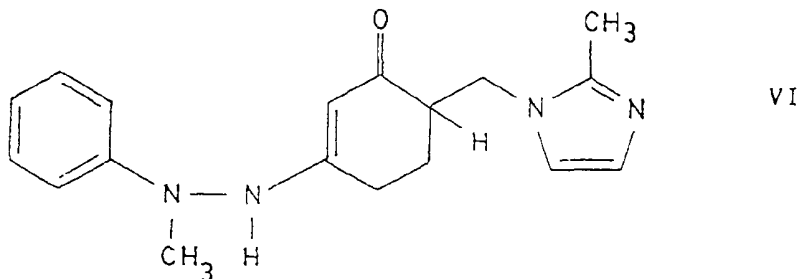
hvor A er et hydrogenatom eller et hydroksyradikal.

Patentet ES 539852 beskriver fremstillingen av 1,2,3,9-tetrahydro-9-metyl-3-[(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)metyl]-4H-karbazol-4-on ved alkylering av et karbazolon med formelen V.

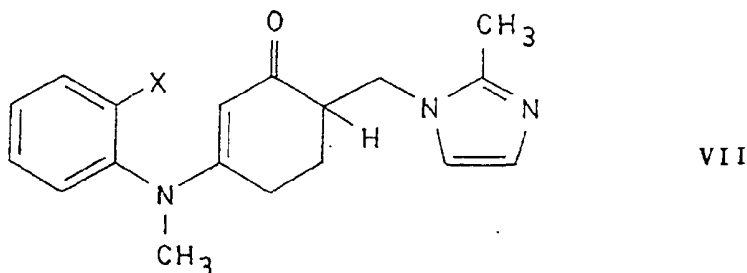


hvor R_1 og/eller R_2 er et hydrogenatom.

Patentet ES 2 000 935 beskriver fremstillingen av 1,2,3,9-tetrahydro-9-metyl-3-[(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)metyl]-4H-karbazol-4-on ved syklisering av et fenylylhydrazinderivat med formelen VI.



Patentet ES 2000936 beskriver fremstillingen av 1,2,3,9-tetrahydro-9-metyl-3-[(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)metyl]-4H-karbazol-4-on ved syklisering av et anilinderivat med formelen VII.

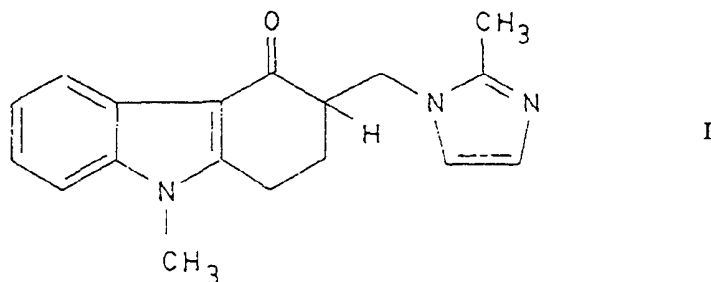


hvor X er et hydrogenatom eller et halogen.

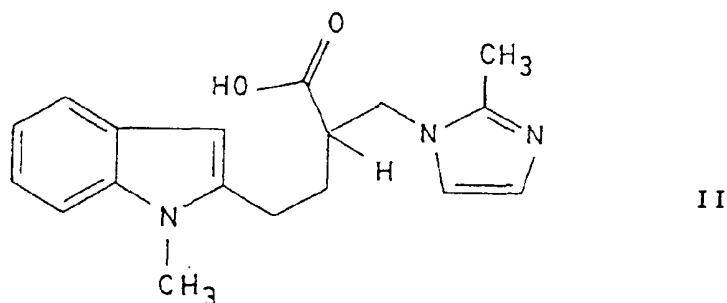
300973

3

Den foreliggende oppfinnelse beskriver og krever en ny fremgangsmåte for fremstilling av 1,2,3,9-tetrahydro-9-metyl-3-[(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)metyl]-4H-karbazol-4-on med formelen I.



som omfatter syklisering av 2-[(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)metyl]-4-(1-metylindol-2-yl)smørsyre med formelen II.



under Friedel Crafts' acyleringsreaksjonsbetingelser ved aktivering av karboksylgruppen ved hjelp av sur katalyse i et egnet løsningsmiddelmedium og videre isolering av det ønskede produkt på konvensjonell måte.

Aktiveringen av karboksylsyren utføres ved omdanning av den til et acylhalogenid eller til et blandet trifluoreddiksyre-, metansulfonsyre- eller "triflic"anhydrid, fortrinnsvis til et blandet trifluoreddiksyreanhydrid.

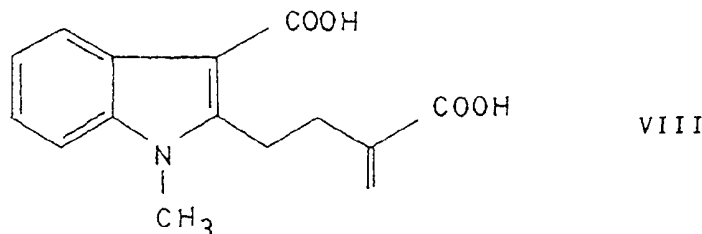
Den sure katalysator kan være en uorganisk syre såsom saltsyre, svovelsyre eller fosforsyre, eller en Lewissyre, såsom bor trifluorid, sinkklorid eller aluminiumtriklorid, fortrinnsvis fosforsyre.

Reaksjonen gjennomføres i et aprotisk organisk løsningsmiddel såsom kloroform, diklormetan, dikloretan, eter, tetrahydrofuran eller acetonitril, fortrinnsvis acetonitril.

Sykliseringsreaksjonen kan passende gjennomføres ved temperaturer i området fra -60°C til $+50^{\circ}\text{C}$, fortrinnsvis ved 0°C .

Etter fullstendig omsetning blir det ønskede produkt isolert på konvensjonell måte og omkrystallisert fra et organisk løsningsmiddel, fortrinnsvis metanol, og gir kjemisk rent 1,2,3,9-tetrahydro-9-metyl-3-[(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)metyl]-4H-karbazol-4-on.

Forbindelsen med formelen II kan fremstilles ved en omsetning av 2-metylen-4-(3-karboksy-1-metylindol-2-yl)smørsyre med formelen VIII med 2-metylimidazol.

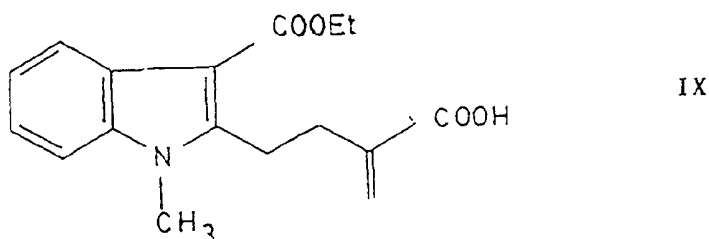


Omsetningen gjennomføres beleilig ved temperaturer i området fra 100°C til 200°C , fortrinnsvis ved 150°C .

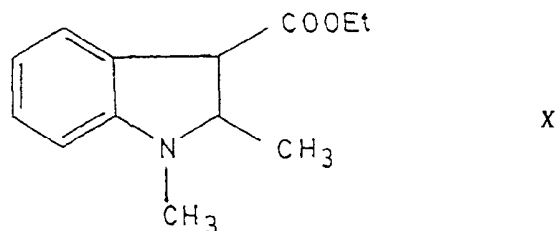
Omsetningen utføres i et høyt kokende løsningsmiddel såsom toluen, xylen eller brombenzen, eller blandinger derav, eller uten løsningsmiddel, fortrinnsvis uten løsningsmiddel.

Etter fullstendig omsetning blir det ønskede produkt isolert på konvensjonell måte og omkrystallisert fra et organisk løsningsmiddel såsom metanol, toluen, dimetoksyetan eller metoksyetan, fortrinnsvis dimetoksyetan.

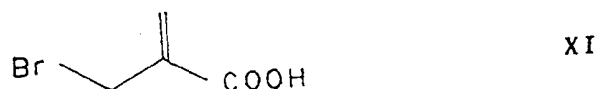
Disyren med formel VIII fremstilles ved hydrolyse av 2-metylen-4-(3-etoksykarbonyl-1-metylindol-2-yl)smørsyre med formelen IX.



som i sin tur kan fremstilles ved omsetning av etyl 1,2-dimetylindol-3-karboksylat-anionet med formelen X



fremstilt ifølge John E. Macor, Kewin Ryan, Michael E. Newman i J. Org. Chem. 54. 4785 (1989) fra α -(brommetylakrylsyre) med formelen XI.



Fremgangsmåten beskrevet i den foreliggende beskrivelse skal ytterligere detaljeres gjennom de følgende eksempler.

EKSEMPEL 1

2-metylen-4-(3-etoksykarbonyl-1-metylindol-2-yl)smørsyre

Til en løsning av litiumsaltet fremstilt fra 4,34 g (20 mmol) av etyl 1,2-dimetylindol-3-karboksylat i 150 ml tetrahydrofuran, holdt ved -60°C , blir tilsatt i løpet av 10 s en løsning av 4,98 g (30 mmol) av α -(brommetylakrylsyre) i 20 ml tetrahydrofuran. Temperaturen bør ikke overskride -50°C . Etter 2 h omrøring ved -60°C helles løsningen over i en blanding omfattende 400 g is, 15 ml konsentrert saltsyre, og 200 ml etylacetat. Etter fordeling blir fasene adskilt, og det vandige sjikt ekstraheres med etylacetat (2 x 200 ml). De samlede

organiske ekstrakter tørkes over MgSO_4 og inndampes deretter. Det resulterende faste stoff omkrystalliseres fra toluen og deretter fra metanol, hvorved det oppnås 3,0 g (50 %) av den analyttisk rene tittelforbindelse i form av et hvitt fast stoff.

sm.p. 138°C - 140°C

$^1\text{H-NMR}\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,46 (t, $J = 7,1$, 3H, $-\text{CH}_2$), 2,63-2,71 (m, 2H, $-\text{CH}_2-\text{C}=\text{C}$), 3,36-3,48 (m, 2H, indole- CH_2) 3,78 (s, 3H, N- CH_3), 4,41 (q, $J = 7,1$, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 5,81 (d, $J = 1,2$, 1H, $-\text{C}=\text{CH}$), 6,37 (d, $J = 1,2$, 1H, $-\text{C}=\text{CH}$), 7,15-7,40 (m, 3H, aromatisk), 8,10-8,20 (m, 1H, aromatisk).

EKSEMPEL 2

2-Metylen-4-(3-karboksy-1-metyllindol-2-yl)-smørsyre

Til en oppslemming av 5,7 g (18,9 mmol) av forbindelsen fra eksempel 1 i 15 ml metanol og 15 ml vann tilsettes 19 g kaliumhydroksid, og den resulterende blanding oppvarmes til tilbakeløp i 30 min. Deretter helles den over i en blanding av 200 g is og 200 ml vann, og surgjøres med 30 ml konsentrert saltsyre. Produktet gjenvinnes ved filtrering og slemmes opp i 250 ml toluen, 100 ml derav blir avdestillert, og etter avkjøling ved 20°C og ytterligere filtrering oppnås 4,5 g (87 %) av den analyttisk rene tittelforbindelse som et hvitt fast stoff.

sm.p. 194°C - 196°C

$^1\text{H-NMR}\delta(\text{CDCl}_3)$: 2,40-2,60 (m, 2H, indol- CH_2-CH_2-), 3,20-3,50 (m, 2H, indol- CH_2-CH_2-), 3,77 (s, N- CH_3), 5,59 (d, $J = 1,5$, 1H, $-\text{C}=\text{C}-\text{H}$), 6,07 (d, $J = 1,5$, 1H, $-\text{C}=\text{C}-\text{H}$), 7,10-7,25 (m, 2H, aromatisk), 7,46-7,54 (m, 1H, aromatisk), 7,96-8,05 (m, 1H, aromatisk).

EKSEMPEL 32-[(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)-4-(1-metylinol-2-yl)]smørsyre

En blanding av 2,73 g (10 mmol) av forbindelsen fra eksempel 2 og 2,46 g (30 mmol) av 2-metylimidazol blir oppvarmet ved 160°C i 2 min. Etter avkjøling til romtemperatur løses blandingen i kloroform, påsettes på en silisiumdioksid kromatografikolonne og elueres med 70:30 metylenklorid/metanol. På denne måte fremstilles 2,21 g (71 %) av tittelforbindelsen som et analyttisk rent gulaktig fast stoff.

sm.p. 198°C-199°C

¹H-NMRδ (DMSO): 1,65-2,05 (m, 2H, indol-CH₂-CH₂-),
2,27 (s, 3H, C-CH₃), 2,65-2,95 (m, 3H,
indol-CH₂- og -HC-COOH), 3,63 (s,
3H, N-CH₃), 3,95-4,25 (m, 2H, imida-
zol-CH₂-), 6,15 (s, 1H, indol-H),
6,79 (d, J = 1,6, 1H, imidazol-H),
6,90-7,10 (m, 3H) inkludert ved 7,06
(d, J = 1,6, 1H, imidazol-H), 7,30-
7,45 (m, 2H, aromatisk).

EKSEMPEL 41,2,3,9-Tetrahydro-9-metyl-3[(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)-metyl]-4H-karbazol-4-on

Til en oppslemming av 311 mg (1 mmol) av forbindelsen fra eksempel 3 i 10 ml acetonitril tilsettes 28 µl (0,28 mmol) 85 % fosforsyre. Reaksjonsblandingen kjøles ned til 0°C, og 353 µl (2,5 mmol) trifluoreddiksyreanhydrid tilsettes dråpevis. Etter 15 min helles den over i en blanding av 50 g is og 50 ml natriumhydrogenkarbonatmettet løsning, og ekstraheres med metylenklorid (3 x 10 ml). De samlede organiske ekstrakter tørkes (MgSO₄) og inndampes. Den faste rest omkrystalliseres fra metanol og gir 160 mg (55 %) av tittelforbindelsen som et analyttisk rent hvitt fast stoff.

sm.p. 227°C-228,5°C

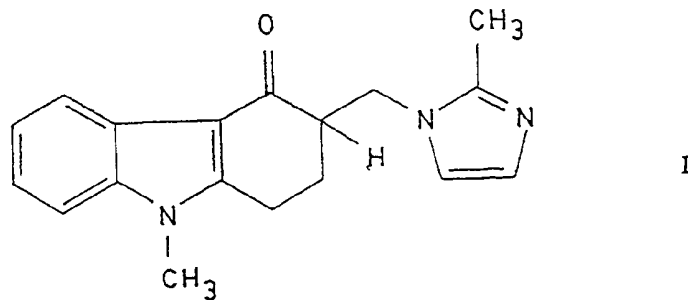
300973

8

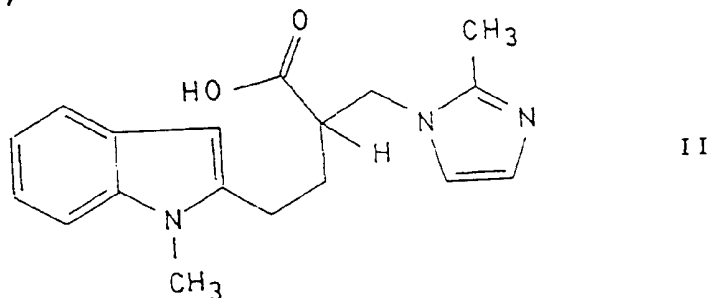
$^1\text{H-NMR}\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,70-2,05 (m, 1H, H-C(2)), 2,10-2,30
(m, 1H, H-C(2)), 2,45 (s, 3H, CH₃),
2,75-3,15 (m, 3H, H-C(1) og H-C(3)),
3,72 (s, 3H, N-CH₃), 4,10 (dd, J =
8,15, 1H, N-CH₂), 4,70 (dd, J = 4,15,
1H, N-CH₂), 6,85-7,05 (m, 2H, aromatisk),
7,20-7,40 (m, 3H, imidazol, H og
aromatisk), 8,20-8,30 (m, 1H, aromatisk).

PATENTKRAV

1. Fremgangsmåte for fremstilling av 1,2,3,9-tetrahydro-9-metyl-3-[(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)metyl]-4H-karbazol-4-on med formelen I,



karakterisert ved å syklisere 2-[2-(metyl-1H-imidazol-1-yl)-metyl]-4-(1-metyllindol-2-yl) smørsyre med formelen II,



under Friedel Crafts acyleringsreaksjonsbetingelser, gjennom aktivering av karboksylgruppen ved sur katalyse i et egnet løsningsmiddel, og isolering av det ønskede produkt på konvensjonell måte.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1,

karakterisert ved at forbindelsen med formel II blir aktivert ved dannelselse av et blandet anhydrid, fortrinnsvis et trifluoreddiksyreanhydrid.

3. Fremgangsmåte ifølge kravene 1 eller 2,

karakterisert ved at sykliseringen gjennomføres i et egnet løsningsmiddel og i nærvær av en sur katalysator.

4. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1-3, karakterisert ved at reaksjonsmediet er et aprotisk organisk løsningsmiddel, fortrinnsvis acetonitril.
5. Fremgangsmåte ifølge krav 3, karakterisert ved at det anvendes en sur katalysator som er fosforsyre.
6. Fremgangsmåte ifølge kravene 1-4, karakterisert ved at sykliseringsreaksjonen gjennomføres ved temperaturer i området fra -60°C til $+50^{\circ}\text{C}$, fortrinnsvis ved 0°C .