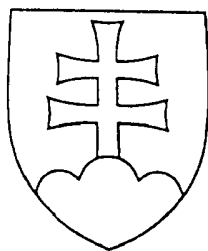


SLOVENSKÁ  
REPUBLIKA

(19)



ÚRAD  
PRIEMYSELNÉHO  
VLASTNÍCTVA

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA  
VYNÁLEZU

(21) 169-93

(13) A3

5(51) C 07 D 233/58, 209/80,  
209/04

(22) 08.03.93

(32) 13.03.92

(31) 9200552

(33) CH

(40) 10.11.93

(71) VITA-INVEST, S.A., Sant Joan Despi, EP; QUIMICA  
SINTETICA, S.A., Alcala de Henares, EP;

(72) CLOTET Juan Huguet, Sant Joan Despi, EP; GES Jose  
Maria Calderó, Barcelona, EP;

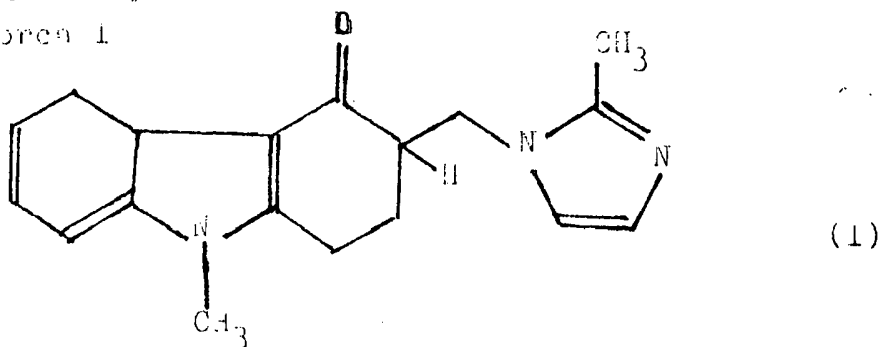
(54) Spôsob výroby 1,2,3,9-tetrahydro-9-metyl-3-[(2-me-  
tyl-1H-imidazo-1-yl)-metyl]-4H-karbazol-4-ónu

(57) Spôsob výroby 1,2,3,9-tetrahydro-9-metyl-3-[(2-me-  
tyl-1H-imidazol-1-yl)metyl]-4H-karbazol-4ónu vzor-  
ca I cyklizáciou zlúčeniny vzorca II za podmienok  
Friedel-Craftsovej acylácie, prostredníctvom akti-  
vácie karboxylovej skupiny kyslou katalýzou, vo  
vhodnom rozpúšťadlovom prostredí, po ktorej sa po-  
žadovaný produkt obvyklými postupmi izoluje.

Spôsob výroby 1,2,3,9-tetrahydro-9-metyl-3-[(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)metyl]-4H-karbazol-4-ónu

Oblasť techniky

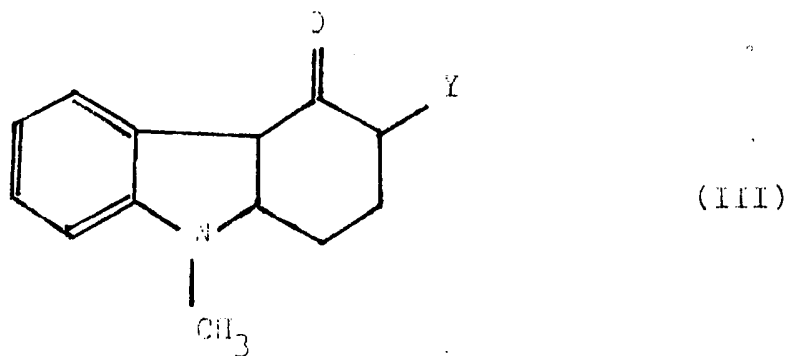
Vynález sa týka spôsobu výroby 1,2,3,9-tetrahydro-9-metyl-3-[(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)metyl]-4H-karbazol-4-ónu vzorca I



Šo je syntetické zlúčenina, ktoré selektívne antagonizuje receptory  $5\text{-HT}_3$  a vykazuje zaujímavé vlastnosti ako antiemetiká v chemoterapii, ako aj pri liečbe bolesti hlavy, schizofrénie, úzkostných stavov, obezity a mánie.

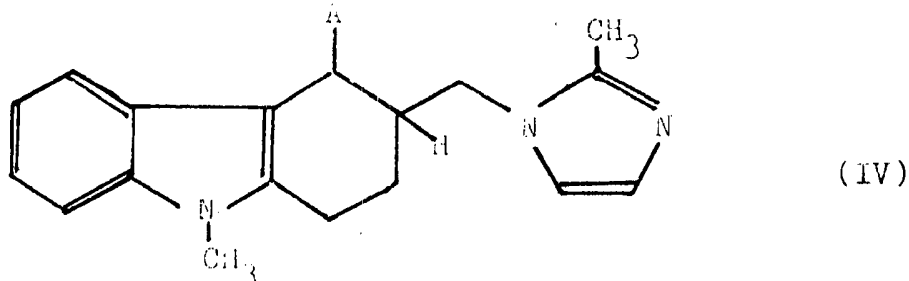
Doterajší stav techniky

V patentu ES 048430 je opísaná výroba 1,2,3,9-tetrahydro-9-metyl-3-[(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)metyl]-4H-karbazol-4-ónu reakciou karbazolínu vzorca III



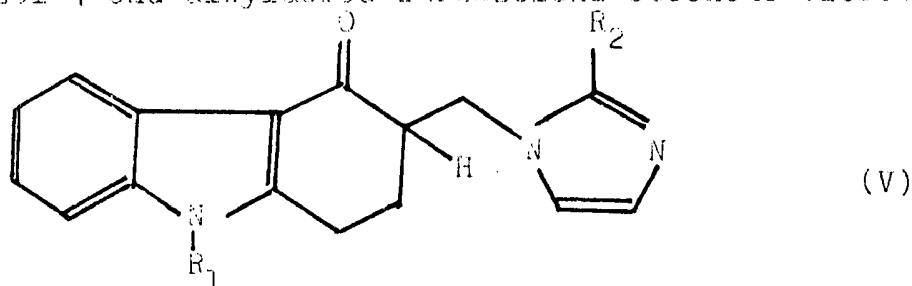
kde Y predstavuje metylénskupinu alebo halogénmetyl-skupinu, s 2-metylimidazolom.

V patentu ES 556101 je opísaná výroba 1,2,3,9-tetrahydro-9-metyl-3-[(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)metyl]-4H-karbazol-4-ónu oxidáciou karbazolu obecného vzorca IV



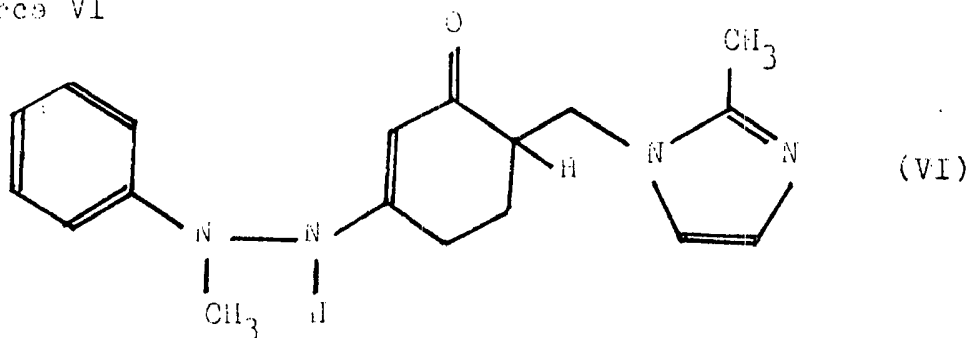
kde A predstavuje atóm vodíka alebo hydroxyskupinu.

V patentu ES 539852 je opísaná výroba 1,2,3,9-tetrahydro-9-metyl-3-[(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)metyl]-4H-karbazol-4-ónu alkyláciou karbazolónu obecného vzorca V



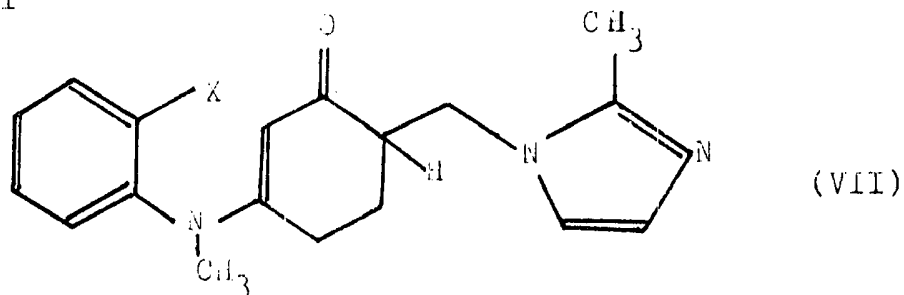
kde R<sub>1</sub> a/alebo R<sub>2</sub> predstavuje atóm vodíka.

V patentu ES 2000935 je opísaná výroba 1,2,3,9-tetrahydro-9-metyl-3-[(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)metyl]-4H-karbazol-4-ónu cyklizáciou fenylhydrazínového derivátu vzorca VI



V patentu ES 2000935 je opísaná výroba 1,2,3,9-tetrahydro-9-metyl-3-[(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)metyl]-4H-

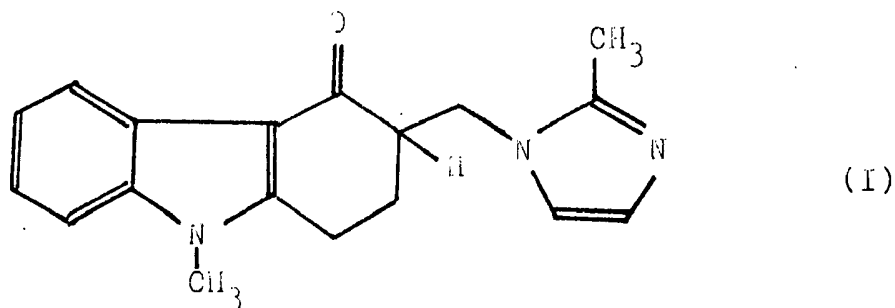
karbazol-4-ónu cyklizáciou anilínového derivátu obecného vzorca VII



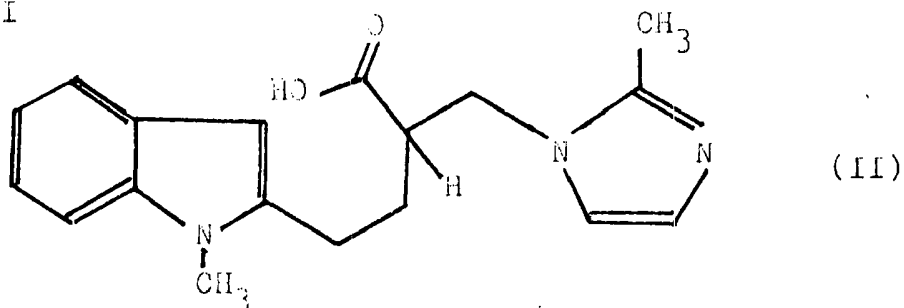
kde X predstavuje atóm vodíka alebo halogénu.

### Podstata vynálezu

Predmetom vynálezu je spôsob výroby 1,2,3,9-tetrahydro-9-metyl-3-[(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)metyl]-4H-karbazol-4-ónu obecného vzorca I



ktorého podstata spočíva v tom, že sa 2-[(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)metyl]-4-(1-metyllindol-2-yl)kyselina maslová vzorca II



cyklizuje zapodmienok Friedel-Craftsovej acylačnej reakcie prostredníctvom aktivácie karboxylovej skupiny pomocou kyslej

katalýzy, v prostredí vhodného rozpúšťadla, načo sa požadovaný produkt obvyklým spôsobom izoluje.

Aktivácia karboxylovej skupiny sa prevádza prevádzaním karboxylovej kyseliny na halogenid kyseliny alebo zmesný anhydrid s kyselinou trifluóroctovou, meténsulfónovou alebo trifluórmeténsulfónovou, prednostne na zmesný anhydrid s kyselinou trifluóroctovou.

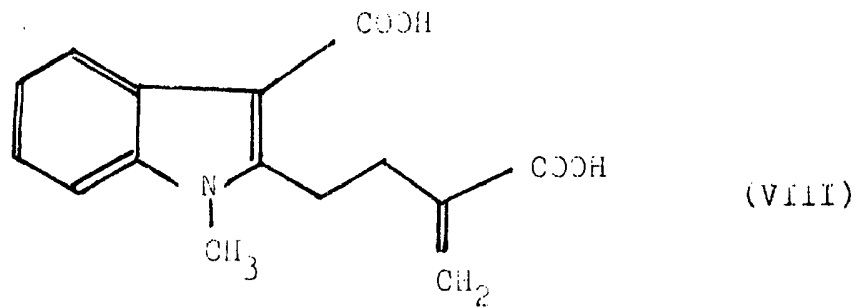
Ako kyslého katalyzátora sa môže použiť anorganická kyselina, ako kyselina chlorovodíkovej, sírovej alebo fosforečnej alebo Lewisovej kyseliny, ako je fluorid boritý, chlorid zinočnatý alebo chlorid hlinitý. Prednostne sa používa kyselina fosforečnej.

Reakcia sa prevádza v aprotickom organickom rozpúšťadle, ako je chlórform, dichlórmetán, dichlórétán, éter, tetrahydrofurán alebo acetonitril, prednostne v acetonitrile.

Cyklizácia sa účelne prevádza pri teplote v rozmedzí od  $-60$  do  $+50^{\circ}\text{C}$ , prednostne pri  $0^{\circ}\text{C}$ .

Po dokončení reakcie sa požadovaný produkt konvenčným spôsobom izoluje a prekryštalizuje z organického rozpúšťadla, prednostne metanolu. Získa sa chemicky čistý 1,2,3,9-tetrahydro-9-metyl-3-[(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)metyl]-4H-karbazol-4-ón.

Zlúčenina obecného vzorca II sa môže vyrobiť reakciou 2-metylén-4-(3-karboxy-1-metylinol-2-yl)maslovej kyseliny vzorca VIII.

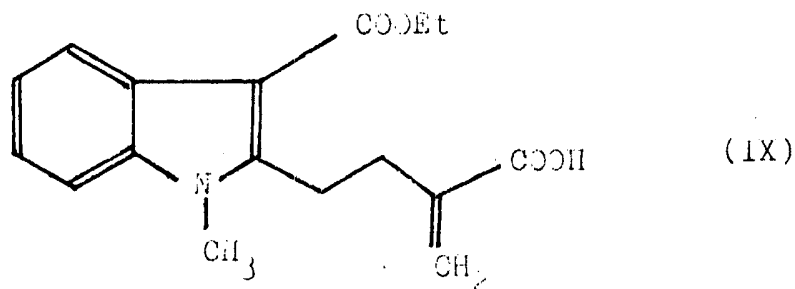


s 2-metylimidazolom. Reakcia sa účelne prevádza pri teplote v rozmedzí od 100 do 200 °C, prednostne pri 150 °C.

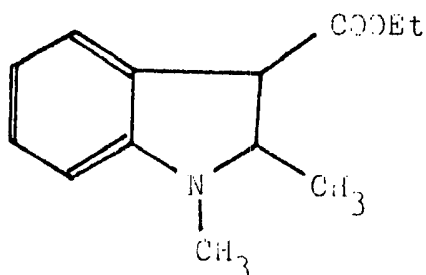
Reakcia sa prevádza vo vysokovrúcom rozpúšťadle, ako je toluén, xylén alebo brómbenzén alebo ich zmesi, alebo bez rozpúšťadla. Prednostne sa pracuje bez rozpúšťadla.

Po dokončení reakcie sa požadovaný produkt konvenčnými prostriedkami izoluje a prekryštalizuje z organického rozpúšťadla, ako metanolu, toluénu, dimetoxyetánu alebo metoxyetanolu, prednostne dimetoxyetánu.

Dikarboxylová kyselina vzorca VIII sa získa hydrolýzou 2-metylen-4-(3-etoxykarbonyl-1-metylimdol-2-yl)maslovej kyseliny vzorca IX

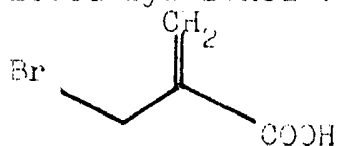


Túto zlúčeninu je potom možné vyrobiť reakciou etyl 1,2-dimetylimdol-3-karboxylátu vzorca X



(X)

(ktorý sa získa spôsobom opísaným v John E. Macor, Kewin Ryan, Michael E. Newman, J. Org. Chem. 54, 4785, 1989) s  $\alpha$ -brómmetylakrylovou kyselinou vzorca XI



(XI)

Vynález je bližšie objasnený v nasledujúcich príkladoch prevádzania. Tieto príklady majú výhradne ilustratívny charakter a rozsah vynálezu v žiadnom ohľade neomeďujú.

#### Príklady prevádzania vynálezu

#### P r í k l a d

2-metylén-4-(3-etoxykarbonyl-1-metylíndol-2-yl)maslové kyselina

A roztoku lítnej soli, ktorá bola vyrobená z 4,34 g (20 mmol) etyl 1,2-dimetylíndol-3-karboxylátu, vo 150 ml tetrahydrofurénu, udržiavaného pri -60 °C, sa v priebehu 10 s pridá roztok 4,98 g (30 mmol)  $\alpha$ -brómmetylakrylovej kyseliny vo 20 ml tetrahydrofurénu. Teplota by nemala presúpiť -50 °C. Po dvochhodinovom miešaní pri -60 °C sa roztok naleje do zmesi obsahujúcej 400 g ľadu, 15 ml koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej a 200 ml etylacetátu. Po rozdelení sa fáza oddelí a vodná vrstva sa extrahuje etylacetátom (2 x 200

ml). Spojené organické extrakty sa vysušia síranom horečnatým a odparia. Výsledná pevná látka sa prekryštalizuje z toluénu a potom z metanolu. Získa sa 3,0 g (50 %) analyticky čistej titulnej zlúčeniny, vo forme bielej pevnej látky.

Teplota topenia: 138 až 140 °C

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,43 (t,  $J = 7,1$ , 3H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 2,52 - 2,71 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{C}=\text{C}$ ), 3,36 - 3,48 (m, 2H, indol- $\text{CH}_2$ ), 3,73 (s, 3H, N- $\text{CH}_3$ ), 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, aromatický), 8,10 - 8,20 (m, 1H, aromatický)

#### P r í k l a d 2

2-netylén-4-(3-karboxy-1-netylindol-2-yl)maslová kyselina

K suspenzii 5,7 g (18,9 mmol) zlúčeniny z príkladu 1 v 15 ml metanolu a 15 ml vody sa pridá 19 g hydroxidu draselného a vzniknutá zmes sa 30 minút varí pod spätným chladičom. Potom sa zmes naleje do zmesi 200 g ľadu a 200 ml vody a okyslí 30 ml koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej. Produkt sa odfiltruje a suspenduje vo 250 ml toluénu. Potom sa 100 ml toluénu zo zmesi oddestiluje a po ochladení na 20 °C a ďalšou filtráciou sa získa 4,5 g (87 %) analyticky čistej titulnej zlúčeniny vo forme bielej pevnej látky.

Teplota topenia: 194 až 196 °C

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ): 2,40 - 2,60 (m, 2H, indol- $\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ), 3,20 - 3,50 (m, 2H, indol- $\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ), 3,77 (s, 3H, N- $\text{CH}_3$ ), 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, aromatický), 7,45 - 7,54 (m, 1H, aromatický),



7,96 - 8,05 (m, 1H, aromatický).

### P r í k l a d 3

2-[(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)]-4-(1-metylinol-2-yl)maslová kyselina.

Zmes 2,73 g (10mmol) zlučieniny z príkladu 2 a 2,46 g (30 mmol) 2-metylimidazolu sa 2 minúty zahrieva na 160 °C. Po ochladení na teplotu miestnosti sa zmes rozpustí v chlórformu, nanosie na chromatografický stúpec oxidu kremičitého a eluuje zmesou metylénchlorid/metanol, 70 : 30. Tak sa získá 2,21 g (71 %) titulnej zlučieniny vo forme analyticky čistej nažltkavej pevnej látky.

Teplota topenia: 198 až 199 °C

<sup>1</sup>H-NMR $\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1,55 - 2,05 (m, 2H, indol-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 2,27 (s, 3H, C-CH<sub>3</sub>), 2,55 - 2,95 (m, 3H, indol-CH<sub>2</sub>- a -HC-COOH), 3,53 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 3,95 - 4,25 (m, 2H, imidazol-CH<sub>2</sub>-), 6,15 (s, 1H, indol-H), 6,79 (d, J = 1,6, 1H, imidazol-H), 6,90 - 7,10 (m, 3H), včetne pri 7,05 (d, J = 1,6, 1H, imidazol-H), 7,30 - 7,45 (m, 2H, aromatický)

### P r í k l a d 4

1,2,3,9-tetra-hydro-9-metyl-3-[(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)metyl]-4H-karbazol-4-ón

K suspenzii 311  $\mu$ g (1 mmol) zlučieniny z príkladu 3 v 10 ml acetonitrilu sa pridá 28  $\mu$ l (0,28 mmol) 85% kyseliny fosforečnej. Reakčná zmes sa ochladí na 0 °C a prikvapá sa k nej 353  $\mu$ l (2,5 mmol) anhydridu trifluóroctovej kyseliny. Po 15

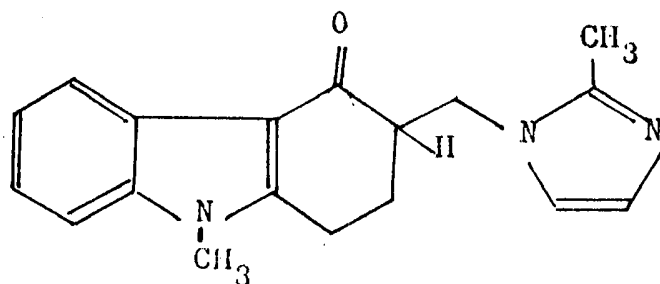
minútach sa zmes naleje do zmesi 50 g ľadu a 50 ml nasýteného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a vzniknutá zmes sa extrahuje octylónochlóridom (3 x 10 ml). Spojené organické extrakty sa vysušia síranom horečnatým a odparia. Pevný zvyšok sa prekryštalizuje z metanolu a tak sa získa 160 mg (55%) titulnej zlúčeniny vo forme analyticky čistej bielej pevnej látky.

Teplota topenia: 227 až 228,5 °C

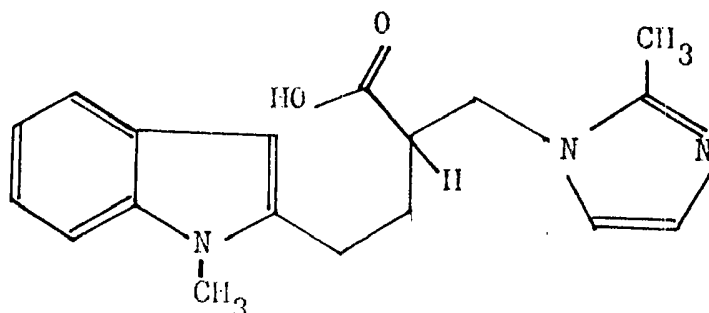
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,70 - 2,05 (m, 4H, H-C(2)), 2,10 - 2,30 (m, 1H, H-C(2)), 2,45 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2,75 - 3,15 (m, 3H, H-C(1) a H-C(3)), 3,72 (s, 3H, N- $\text{CH}_3$ ), 4,10 (dd, J = 8,15, 1H, N- $\text{CH}_2$ ), 4,70 (dd, J = 4,15, 1H, N- $\text{CH}_2$ ), 6,85 - 7,05 (m, 2H, aromatický), 7,20 - 7,40 (m, 3H, imidazol-H a aromatický), 8,20 - 8,30 (m, 1H, aromatický).

## PATENTOVÉ NÁROKY

1. Spôsob výroby 1,2,3,9-tetrahydro-9-metyl-3-[(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)metyl]-4H-karbazol-4-ónu vzorca I



Vyznačujúci sa tým, že sa 2-[(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)metyl]-4-(1-metyllindol-2-yl)maslová kyselina vzorca II



cyklizuje za podmienok Friedel-Craftsovej acylačnej reakcie prostredníctvom aktivácie karboxylovej skupiny pomocou kyslej katalýzy, v prostredí vhodného rozpúšťadla, na čo sa požadovaný produkt obvyklým spôsobom izoluje.

2. Spôsob podľa nároku 1, vyznačujúci sa tým, že sa zlúčenina vzorca II aktivuje vytvorením zmesného anhydridu, prednostne zmesného anhydridu s kyselinou trifluóroctovou.

3. Spôsob podľa nároku 1 alebo 2, vyznačujúci sa tým, že sa cyklizácia prevádza vo vhodnom rozpúšťadle a za prítomnosti kyslého katalyzátoru.

4. Spôsob podľa niektorého z nárokov 1 až 3, v y z n a -  
č u j ú c i s a t ý m, že sa ako reakčného prostredia  
použije aprotického organického rozpúšťadla, prednostne  
acetonitrilu.

5. Spôsob podľa nároku 3, v y z n a č u j ú c i s a  
t ý m, že sa ako kyslého katalyzátoru použije kyseliny  
fosforečnej.

6. Spôsob podľa niektorého z nárokov 1 až 4, v y z n a -  
č u j ú c i s a t ý m, že sa cyklizácia prevádza pri teplote  
v rozmedzí od - 50 do + 50 °C, prednostne pri 0 °C.