

(19)



(10) **LT 3074 B**

(12)

PATENTO APRAŠYMAS

(11) Patent numeris: **3074**

(51) Int.Cl.⁵: **C07D 403/06,**
C07D 209/82

(21) Paraiškos numeris: **IP1401**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 10 04**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1994 05 15**

(45) Patent paskelbimo data: **1994 11 25**

(31,32,33) Prioritetas: **3222/92, 1992 10 14, HU**
3223/92, 1992 10 14, HU

(72) Išradėjas:

Peter Bod, HU
Kalman Harsanyi, HU
Ferenc Trischler, HU
Eva Fekecs, HU
Attila Csehl, HU
Bela Hegedus, HU
Eva Mersich, HU
Gyorgyi Szabo-nee-Komlosi, HU
Erika Horvath-nee-Sziki, HU

(73) Patent savininkas:

Richter Gedeon Vegyeszeti Gyar Rt., 1475 Budapest, Gyomroi ut 19-21, HU

(74) Patentinis patikėtinis:

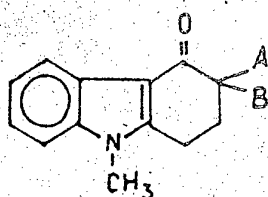
Rita Laurinavičiūtė, 5, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Karbazolono dariniai ir jų gavimo būdas

(57) Referatas:

Išradimas priskiriamas karbazolono dariniams, kurių formulė



(I),

kurioje

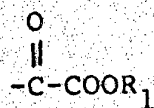
A yra grupė, kurios formulė



(V),

kurioje R yra hidroksilas arba 2-metil-1H-imidazol-1-ilo grupė;

B yra grupė, kurios formulė

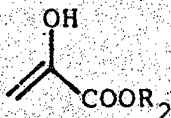


(VI),

kurioje R₁ yra vandenilis arba metilo arba etilo grupė;

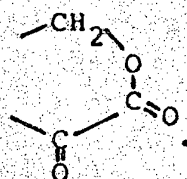
arba

A ir B kartu sudaro grupę, kurios formulė



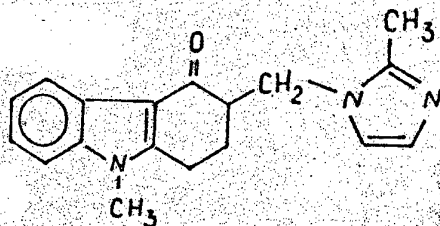
(VII),

kurioje R₂ yra metilo arba etilo grupė; arba A ir B kartu sudaro grupę, kurios formulė



(VIII).

Aukščiau minėti junginiai yra naudingos tarpinės medžiagos, sintetinant ondansetroną, kurio formulė

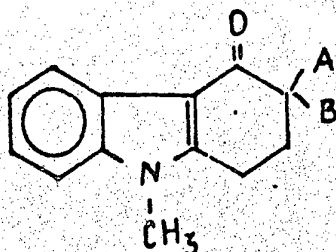


(II),

cheminis pavadinimas: 9-metil-3-/(2-metil-1H-imidazol-1-il)-metil/-1,2,3,5-tetrahidro-4H-karbazol-4-onas.

Be to, išradimas priskiriamas junginių, kurių formulė (I), kurioje A ir B yra tokie patys, kaip ir (I) formulėje, bet B taip pat gali būti ir vandenilis, naujam gavimo būdai. Taigi šis naujas būdas yra tinkamas ir paties ondansetrono gavimui.

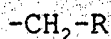
Išradimas priskiriamas naujiems karbazolono dariniams,
kurių formulė



(I)

kurioje

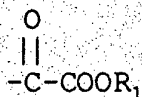
A yra grupė, kurios formulė



(V),

kurioje R yra hidroksilas arba 2-metil-1H-imidazol-1-ilo grupė;

B yra grupė, kurios formulė

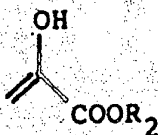


(VI),

kurioje R_1 yra vandenilis, metilo arba etilo grupė;

arba

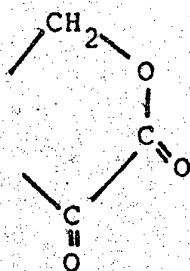
A ir B kartu sudaro grupę, kurios formulė



(VII),

kurioje R_2 yra metilo arba etilo grupė; arba A ir B kartu sudaro grupę, kurios formulė:

5



(VIII).

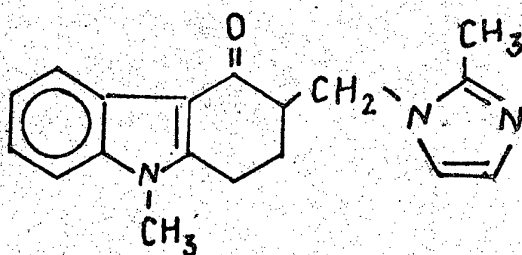
10

Be to, išradimas priskiriamas aukščiau minėtų junginių gavimo būdui.

15

Junginiai, kurių formulė (I), yra svarbios tarpinės medžiagos, 9-metil-3-/(2-metil-1H-imidazol-1-il)-metil/-1, 2, 3, 9-tetrahidro-4H-karbazol-4-ono, kurio formulė:

20



(II)

25

(įprastas pavadinimas: ondansetronas) ir jo adityvinių druskų, geriausia hidroklorido dihidrato, sintezėje.

Taigi, išradimas taip pat priskiriamas naujam ondansetrono, kurio formulė (II), gavimo būdui.

30

Ondansetronas dėl savo selektyvaus 5-HT₃ antagonistinio efekto yra puikus vaistas prieš vėmimą, inhibuojantis vėmimą ir pykinimą, mažindamas skrandžio judrumą, ypatingai vėžio chemoterapijoje (žr. GB patento aprašymą Nr. 2 153 821).

35

Aprašyta keletas ondansetrono gavimo būdų.

- Pagal būdą, aprašytą publikuotoje paraiškoje Europos patentui Nr. 219 929, imidazolil-alkilo šoninė grandinė įjungžiama į metilero grupę, esančią greta 1,3-cikloheksandiono monoenolio eterio, naudojamo kaip pradinė medžiaga, oksido grupės, panaudojant trijų stadijų sintezę. Po to enolio eterio grupė pakeičiama 2-metil-2-fenilhidrazino grupe, ir gautas fenilhidrazonas naudojamas indolo sintezėje pagal Fišerį. Šio būdo, susidedančio iš penkių stadijų, trūkumai yra: pavojingų ir brangių reagentų butilo ličio, dimetilmetilenamonio jodido, 1-metil-1-fenilhidrazino) naudojimas ir technologinės stadijos, kurios duoda vidutiniškas išeigas ir kai kuriais atvejais sunku jas realizuoti ir praplėsti iki pramoninės apimtys (plg. kolonėlių chromatografija, -70°C temperatūra). Bendra ondansetrono išeiga yra tik 9,57%, skaičiuojant nuo 1,3-cikloheksandiono monoenolio eterio.
- Pagal kitą metodą, aprašytą publikuotoje paraiškoje Europos patentui Nr. 221 629, enaminas, gautas veikiant imidazolil-alkil-1,3-cikloheksadiono monoenolio eteri 2-jodanilinu, ciklinamas paladžio (II) acetatu. Taip gauto produkto indolo N-atomas metilinamas paskutinėje stadijoje. Šio metodo trūkumai yra tokie patys, kaip ir anksčiau minėtojo. Bendra ondansetrono išeiga yra daugiausia 1,0%, skaičiuojant nuo naudoto pradinės medžiagos 1,3-cikloheksadiono monoenolio eterio.
- Pagal aukščiau minėtą Didžiosios Britanijos patento Nr. 2 153 821 aprašymą (ekvivalentišką Vengrijos patento Nr. 193 592 aprašymui pradinė medžiaga naudojamas 3-(dimetilaminometil)-9-metil-1, 2, 3, 9-tetrahidro-4H-karbazol-4-onas, kuri šildant su 2-metilimidazolu, gaunamas ondansetronas. Tačiau pradinis tretinis aminas yra panašaus bazingumo, kaip ir ondansetronas, ir dėl

to susidaro sunkumų juos atskirti vieną nuo kito, gryninant galutinį produktą.

5 Kitas svarbus šio būdo trūkumas yra tas, kad nenurodoma pradinio tretinio amino junginio gavimo būdas ir junginio charakteristikos nei patento aprašyme, nei literatūroje.

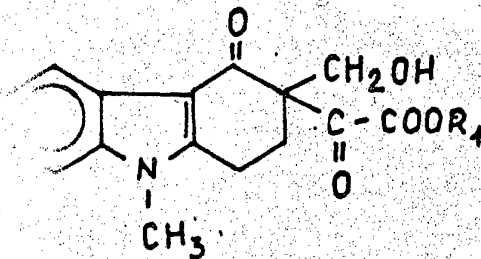
10 Keista, kad aukščiau minėto patento aprašyme laikoma, kad šis tretinis aminas turi būti savaime žinomas; be to iš jo galima gauti ondansetroną taip pat ir kitu būdu. Tretinis aminas paverčiamas ketvirtine druska paveikus metilo jodidu, iš gauto metjodido atskeliamas trimetilaminas pagal Hofmano eliminavimo reakciją ir
15 susidaro 9-metil-3-metilen-1, 2, 3, 9-tetrahidro-4H-karbazol-4-onas. Prie taip gauto elektrofilinio konjuguoto enono prijungiamas 2-metilimidazolas (žr. aprašymo 8 pavyzdį). Šios reakcijos stebėtinai vidutiniškos išeigos (43,2%) rodo, kad šios paprasto
20 tiesioginio prijungimo reakcijos, išeinant iš išskirto enono, svarba neturi būti perversinta.

Tačiau 2-metilimidazolo reakcija su minėtu tretiniu aminu (plg. 7 pvz.) duoda gerą ondansetrono išeigą
25 (100% nevalyto produkto, 82% perkristalinto produkto). Šie duomenys leidži manyti, kad žinomos ondansetrono sintezės paskutinės stadijos mechanizmas yra neabejotinai ne atskėlimo-prijungimo reakcija pagal savo charakterį, bet yra kitokio tipo, t.y. N, N⁺-peramininimo tiesioginio pakeitimo būdu.
30

Šio išradimo tikslas yra išstobulinti gamybos būdą, kurio eigoje švarus galutinis produktas galėtų būti gaunamas iš naujų tarpinių junginių, panaudojant
35 selektyvias reakcijas, kurias lengva atlikti, ir jos būtų tinkamos pramoniniams kiekiams, ir kuris neturėtų aukščiau minėtų trūkumų.

Išradimas paremtas stebėtinu faktu, kad bet koks iš naujų alkoksililintų 4-karbazolonų, kurių formulė

5

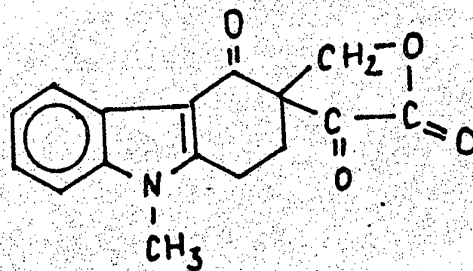


(Ib),

10

kurioje R_1 yra metilo arba etilo grupė, arba kurio formulė yra

15

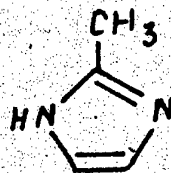


(Ic)

20

gali N-monoalkilinti 2-metilimidazola, kurio formulė

25

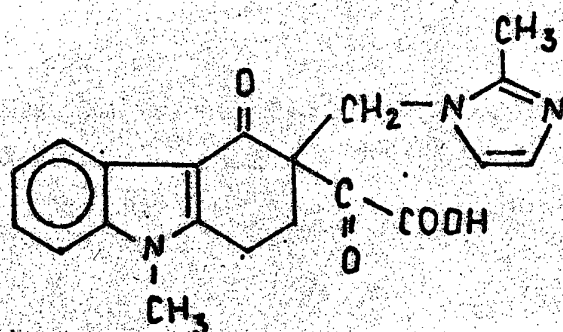


(IV)

30

ir susidaręs tarpinis junginys, kurio formulė

35

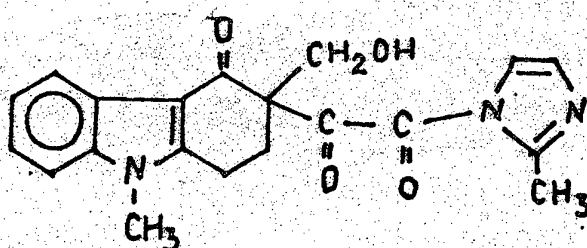


(Id)

chemiškai - 9-metil-3-/(2-metil-1H-imidazol-1-il)metil/-1, 2, 3, 9-tetrahidro-4H-karbazol-4-on-3-glioksilo rūgštis - gali būti paverčiama į ondansetroną, kurio formulė (II), dealkoksalilinant nukleofiliniu reagentu.

Stebėtinas šio sprendimo charakteris gali būti paaiškinamas taip:

Gerai žinoma, kad imidazolai gali būti lengvai N-acilinami nevandeninėje terpėje, naudojant stiprius acilinimo agentus, pvz. reakingus esterius (Alan E. Katritzky, Charles W. Rees: "Comprehensive Heterocyclic Chemistry", Vol. 5, p. 390-393). Remiantis tuo galima laukti, kad pakeisti glioksilo rūgšties esteriai, kurių formulė (Ib), arba laktonas, kurio formulė (Ic), bus labai stiprūs acilinimo agentai ir acilins 2-metilimidazolą, kurio formulė (IV), susidarant tokiam junginiui:

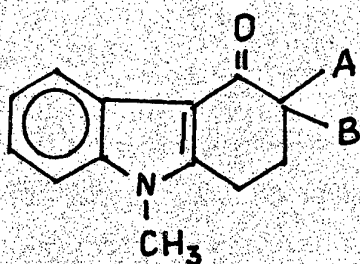


("IX")

Labai keista, kad C-hidroksimetilo grupės metileno
liekana prisijungia prie 2-metilimidazolo N-alkilinimo
reakcijoje, susidarant junginiui, kurio formulė (Id),
kuris yra steriškai labiau nepalankus, negu N-
5 acilimidazolas, kurio formulė ("IX").

Taigi šis išradimas priskiriamas naujiems junginiams,
kurių formulė

10



(I)

15

kurioje

20

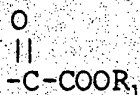
A yra grupė, kurios formulė



(V),

25

kurioje R yra hidroksilas arba 2-metil-1H-imidazol-1-
ilo grupė; B yra grupė, kurios formulė



(VI),

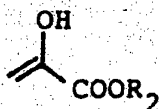
30

kurioje R_1 yra vandenilis, metilo arba etilo grupė;

arba

A ir B kartu sudaro grupę, kurios formulė

35

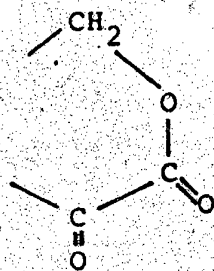


(VII),

kurioje R_2 yra metilo arba etilo grupė;

arba

A ir B kartu sudaro grupę, kurios formulė



(VIII).

Naujieji junginiai yra tokie:

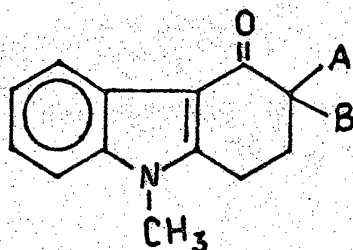
3-ėtòksalil-9-metil-1, 2, 3, 9 -tetrahidro-4H-karbazol-4-onas, metil 3-hidroksimetil-9-metil-1, 2, 3, 9-tetrahidro-4H-karbazol-4-on-3-glioksilatas,

etil 3-hidroksimetil-9-metil-1, 2, 3, 9-tetrahidro-4H-karbazol-4-on-3-glioksilatas,

3-hidroksimetil-9-metil-1, 2, 3, 9-tetrahidro-4H-karbazol-4-on-3-glioksilo rūgšties laktonas ir

9-metil-3-/(2-metil-1H-imidazol-1-il)metil/-1, 2, 3, 9-tetrahidro-4H-karbazol-4-on-3-glioksilo rūgštis.

Be to, išradimas priskiriamas taip pat dalinai naujų, dalinai žinomų junginių, kurių formulė



(I)

kurioje

A yra grupė, kurios formulė



5 kurioje R yra hidroksilas arba 2-metil-1H-imidazol-1-ilo grupė;

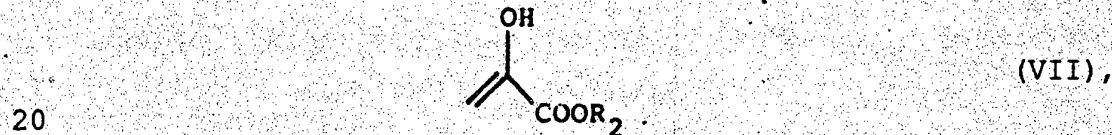
B yra vandenilis arba grupė, kurios formulė



kurioje R_1 yra vandenilis, metilo arba etilo grupė;

15 arba

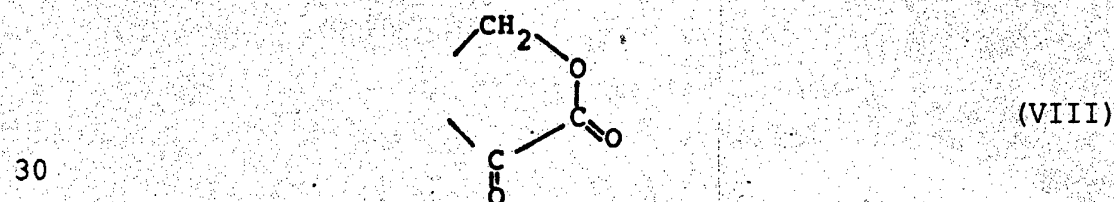
A ir B kartu sudaro grupę, kurios formulė



kurioje R_2 yra metilo arba etilo grupė;

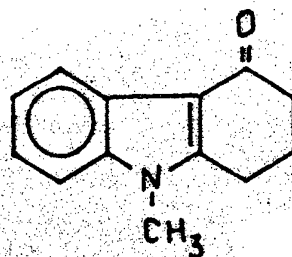
arba

25 A ir B kartu sudaro grupę, kurios formulė



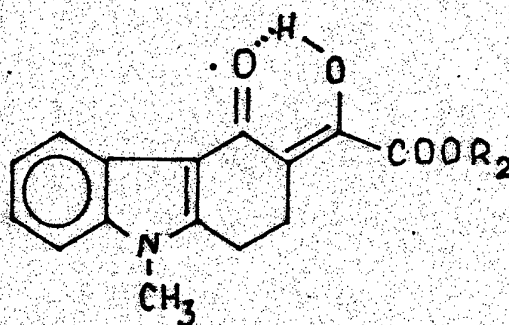
gavimo būdai, į kuri įeina

35 a) ketono, kurio formulė



(III)

reakcija su di(C₁₋₂ alkil)oksalatu, dalyvaujant baziniam agentui, norint gauti naują junginį, kurio formulė



(Ia)

kurioje R₂ yra metilo arba etilo grupė;

b) junginio, kurio formulė (Ia), kurioje R₂ yra toks, kaip nurodyta aukščiau a) stadijoje, reakcija su formaldehidu, dalyvaujant baziniam katalizatoriui, nerūgštiniame protoniniame tirpiklyje, norint gauti naują junginį, kurio formulė (Ib), kurioje R₁ yra metilo arba etilo grupė; arba junginio, kurio formulė (Ia), kurioje R₂ yra toks, kaip nurodyta aukščiau a) stadijoje, reakcija su formaldehidu, dalyvaujant baziniam katalizatoriui, aprotoniniame tirpiklyje, norint gauti naują junginį, kurio formulė (Ic);

c) junginio, kurio formulė (Ib), kurioje R₁ yra toks, kaip nurodyta aukščiau b) stadijoje, arba junginio, kurio formulė (Ic), reakcija su 2-metilimidazolu, kurio

formulė (IV), norint gauti naują junginį, kurio formulė (Id);

5 d) junginio, kurio formulė (Id), reakcija su baze, geriausia šarminio metalo karbonatu arba hidroksidu, norint gauti ondansetroną, kurio formulė (II), ir, jeigu pageidaujama, paverčiant ondansetroną, kurio formulė (II), į jo farmaciškai tinkamą adityvinę druską.

10

Pagal aukščiau minėto būdo b) variantą, junginiai, kurių formulė (Ia), kurioje R_2 turi aukščiau minėtas reikšmes, veikiami nuo 1 iki 2 molių, geriausia nuo 1,2 iki 1,6 molių, formaldehido, esant ne daugiau kaip 0,2 molio bazinio katalizatoriaus, geriausia šarminio metalo karbonato arba trialkilamino. Jeigu reikia pagaminti junginį, kurio formulė (Ib), geriausia reakciją atlikti metanolyje arba etanolyje. Jeigu reikia pagaminti junginį, kurio formulė (Ic), reakciją su formaldehidu geriausia atlikti dipoliariniame aprotoniniame tirpiklyje, tokiaime kaip acetonitrilas arba acetonas. Jeigu išradime siūlomo būdo c) variante pradine medžiaga naudojamas junginys, kurio formulė yra (Ib), kurioje R_1 yra metilo arba etilo grupė, arba junginys, kurio formulė yra (Ic), oksalilo grupė pašalinama, panaudojant C-C ryšio alkoholizę, dalyvaujant C_{1-4} alkanoliui, o atskilusi grupė surišama, sudarant druską su baze, stipresne negu 2-metilimidazolas, geriausia su trietilaminu.

30

Naudojamas reakcijoje 2-metilimidazolo kiekis, skaičiuojant pagal junginį, kurio formulė (Ib), kurioje R_1 yra metilo arba etilo grupė, arba junginį, kurio formulė yra (Ic), yra nuo 1,0 iki 3,0 molių, geriausia nuo 1,5 iki 2,0 molių.

35

Atliekant išradime siūlomo būdo c) variantą, junginys, kurio formulė (Ib) arba (Ic), šildomas su 2-metilimidazolu aprotoniniame tirpiklyje tol, kol reakcija pilnai įvyksta. Tada d) variante nukleofiliniu agentu atskeliama oksalilo grupė, ir gaunamas reikiamas junginys, kurio formulė (II).

Pagal šio išradimo būdo tinkamiausią c) varianto realizavimą, nuo 1,0 iki 3,0 molių, geriausia nuo 1,5 iki 2,0 molių imidazolo, nuo 1,0 iki 2,0 molių etanolio ir už 2-metilimidazolą stipresnės bazės, geriausia nuo 1,1 iki 1,5 molių trietilamino (visi kiekiai skaičiuojami vienam junginio, kurio formulė (Ib) arba (Ic) moliui) naudojami eterio tipo tirpiklyje, tokiaime kaip dioksanas, arba dipoliariname aprotoniniame tirpiklyje, geriausia dimetilformamide, dimetilsulfokside arba sulfolane. Reakcijos mišinys šildomas 70-200°C temperatūrų intervale, geriausia 100-150°C intervale, nuo 0,25 iki 20 valandų, geriausia nuo 0,25 iki 5 valandų, po to produktas, kurio formulė (II), nusodinamas, praskiedžiant vandeniu arba sudarant druską, ir išskiriamas filtruojant.

Junginys, kurio formulė (II), gaunamas iš junginio, kurio formulė (Id), panaudojant vandeninį šarminio metalo hidroksido arba šarminio metalo karbonato tirpalą, 20-100°C temperatūrų intervale, geriausia kalio hidroksido arba karbonato tirpalą 30-70°C temperatūrų intervale. Junginys, kurio formulė (II), gautas laisvos bazės pavidalu, gali būti paverstas į jo monohidrochlorido dihidratą gerai žinomu būdu.

Išradime siūlomo būdo privalumai, palyginus su žinomu šio junginio gavimo būdu, yra šie:

35

1) Į būdą įeina reakcijos, kurias lengva atlikti, ir kiekius galima padidinti iki pramoninės apimtys.

2) Pasirodo, kad alkoksalilo grupė yra puiki pagalbinė funkcinė grupė, tinkama selektyviam imidazolilmetilo šoninės grandinės įjungimui, kuri po to yra lengvai atskeliama oksalato druskos pavidalu, kai kuriais atvejais spontaniškai, pačiame reakcijos mišinyje.

3) Reakcijų išeigos yra labai geros (70-90%), ir visais atvejais gaunamos lengvai išskiriamos ir gerai charakterizuojamos kristalinės medžiagos.

4) Atrodo, kad dar vienas privalumas yra tas, kad reakcijų eilės tarpiniai produktai neturi jokios bazinės grupės; todėl galutinį produktą lengva išvalyti.

Taigi, švaraus galutinio produkto išskyrimas yra ypatingai paprastas, kadangi nei viena iš galimų esančių priemonių neturi bazinės grupės. Priešingai, sintezė aprašyta aukščiau cituotame Didžiosios Britanijos patento aprašyme Nr. 2 153 821, vyksta susidarant tarpiniam 3-(dimetilaminometil)-karbazol-4-onui, t.y. bazinės prigimties medžiagai ir ją sunku pašalinti.

Išradimą detaliai iliustruoja toliau duodami pavyzdžiai.

1 pavyzdys

3-Etoksalil-9-metil-1, 2, 3, 9-tetrahidro-4H-karbazol-4-ono gavimas (Ia formulės junginys, kur R_2 yra etilo grupė)

I mišini, kuriame yra 19,93 g (0,1 molio) 9-metil-1, 2, 3, 9-tetrahidro-4H-karbazol-4-ono, kurio formulė (III), 19,0 g (0,13 mol) dietiloksalato, 2 g etanolio ir 200 ml dioksano, maišant, dalimis pridedama 3,0 g

(0,13 mol) metalinio natrio. Šiek tiek šylantis reakcijos mišinys maišomas 4 valandas 40-50°C temperatūroje, po to pridedama 16 g ledinės acto rūgšties ir pagaliau kambario temperatūroje - 200 ml vandens. Susidariusi geltonų kristaliukų suspensija filtruojama, nuosėdos plaunamos vandeniu ir džiovinamos. Gaunamas norimas junginys, kurio išeiga yra 24 g (80,2%), lyd. temp.: 118-120°C.

Remiantis potenciometrinio titravimo natrio hidroksidu duomenimis, aktyvaus junginio kiekis produkte yra 98,4%.

IR spektras (KBr), $\nu_{\max}$:

15

OH	3600-2000 cm^{-1}
C=O (esterinė)	1727 cm^{-1}
O=C-C=C	1590 cm^{-1}
	1578 cm^{-1}
C-O-C (esterinė)	1213 cm^{-1}
=C-OH (enolinė)	1185 cm^{-1}
Ar-H (deformaciniai)	754 cm^{-1}

^1H -BMR (DMSO-d) δ m.d.:

<u>CH₃</u> -CH ₂ -	1,47 (3H, t)
-CH ₂ -	2,75 (2H, t)
-CH ₂ -	3,12 (2H, t)
CH ₃ -N	3,60 (3H, s)
CH ₃ - <u>CH₂</u> -O	4,36 (2H, kv)
Ar-H	7,24 (2H, m)
	8,00 (1H, dd)
	8,13 (1H, dd)

20

2 pavyzdys

3-Etoksalil-9-metil-1, 2, 3, 9-tetrahidro-4H-karbazol-4-ono gavimas (Ia formulės junginys, R₂ yra etilo grupė)

I mišinį, kuriame yra 19,93 g ketono, kurio formulė (III), (cheminį pavadinimą žr. 1 pavyzdyje), 19 g dietiloksalato ir 200 ml 1,2-dimetoksimetano, maišant pridedama 7,1 g (0,13 molio) kieto natrio metoksido, ir toliau reakcija atliekama pagal 1 pavyzdyje aprašytą metodiką. Gaunama 23,1 g (77,2%) norimo junginio; lyd. temp.: 117-120°C.

Pagal titravimo duomenis, nustatytas aktyvios medžiagos kiekis produkte yra 97,9%.

Produkto spektroskopiniai duomenys yra tokie patys, kaip ir 1 pavyzdyje.

3 pavyzdys

Metil 3-hidroksimetil-9-metil-1, 2, 3, 9-tetrahidro-4H-karbazol-4-on-3-glioksilato gavimas

I maišomą suspensiją iš 3,00 g (0,01 mol) etoksalilo junginio, kurio formulė (Ia), kurioje R₂ yra etilo grupė (cheminis pavadinimas: 3-etoksalil-9-metil-1, 2, 3, 9-tetrahidro-4H-karbazol-4-onas) ir 0,45 g paraformaldehido 20-je ml metanolio sulašinama 0,2 g trietilaminu ir reakcijos mišinys šildomas 55-60°C temperatūroje 1 valandą. Po to, reakcijos mišinys atšaldomas, nufiltruojamas, nuosėdos plaunamos metanolio ir džiovinamos. Gaunama 2,45 g (78,7%) norimo junginio; lyd. temp.: 238-242°C (skyla).

IR spektras (KBr), $\nu_{\max}$:

O-H	3350 cm^{-1} (plati)
C=O	1782 cm^{-1} (alfa-okso + esterio gr.)
	1628 cm^{-1} (alfa-okso + esterio gr.)
C-O-C	1137 cm^{-1} (esterio gr.)
C-OH	1056 cm^{-1}
Ar-H	(deformaciniai) 744 cm^{-1}

^1H -BMR; (DMSO- d_6) δ m.d.:

5

-CH ₂ -	2,1 (1H, m)
	2,55 (1H, m)
-CH ₂ -	2,98 (1H, m)
	3,20 (1H, m)
CH ₃ -O-	3,25 (3H, s)
CH ₃ -N	3,68 (3H, s)
-C-CH ₂ OH	3,99 (1H, d)
	4,50 (1H, d)
Ar-H	7,21 (2H, m)
	7,47 (1H, dd)
	8,00 (1H, dd)

4 pavyzdys

10 Etil 3-hidroksimetil-9-metil-1, 2, 3, 9-tetrahidro-4H-karbazol-4-on-3-gliksilato gavimas

15 Reakcija atliekama pagal 3 pavyzdyje aprašytą metodiką, išskyrus tai, kad vietoj metanolio naudojamas etanolis. Gaunama 2,65 g (80,55%) norimo junginio; lyd. temp.: 240-245°C (skyla). IR spektras: charakteringos juostos indentiškos metilo esterio juostoms.

^1H -BMR (DMSO- d_6) δ m.d.:

CH_3CH_2-	1,15 (3H, t)
$-\text{CH}_2-$	2,05 (1H, m)
	2,58 (1H, m)
CH_2-	2,97 (1H, m)
	3,18 (1H, m)
$\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	3,45 (2H, kv)
CH_3-N	3,68 (3H, s)
$-\text{C}-\text{CH}_2\text{OH}$	3,94 (1H, d)
	4,48 (1H, d)
Ar-H	7,21 (2H, m)
	7,47 (1H, dd)
	8,00 (1H, dd)

5 pavyzdys

5

3-Hidroksimetil-9-metil-1, 2, 3, 9-tetrahidro-4H-karbazol-4-on-3-glioksilo rūgšties laktono gavimas (Ic)

10 I maišoma suspensija, susidedančia iš 3,00 g (0,01 mol) etoksalilo junginio, kurio formulė (Ia), kurioje R_2 yra etilo grupė (cheminį pavadinimą žr. 3 pavyzdyje), ir 20 ml acetono, pridedama 0,1 g trietilamino, po to i mišinį sulašinama 1,13 g (0,015 mol) formalino tirpalo. Per 1-2 minutes suspensija nuskaidrėja ir pradeda

15 kristi kristalai. Pamašius vieną valandą $3-40^\circ\text{C}$ temperatūroje, reakcijos mišinys atšaldomas iki kambario temperatūros, nufiltruojamas, nuosėdos perplaunamos 50% acetonu ir džiovinamos. Gaunama 2,10 g (74,2%) norimo junginio; lyd. temp.:

20

242-244°C.

25

IR spektras (KBr), $\nu_{\max}$:

O-H	1794 cm^{-1} (laktono)
C=O	1782 cm^{-1} (alfa-okso)
C=O	1642 cm^{-1} (karbazol-4-ono)
C-O-C	1259 cm^{-1}
Ar (skeletiniai virpesiai)	1579 cm^{-1}
Ar-H (deformaciniai)	755 cm^{-1}

^1H -BMR (DMSO- d_6) δ m.d.:

5

-CH ₂ -	2,4 (1H, m)
	2,75 (1H, m)
-CH ₂ -	3,09 (1H, m)
	3,78 (1H, m)
CH ₃ -N ⁺	3,75 (3H, s)
-C-CH ₂ O	4,53 (1H, d)
	5,04 (1H, d)
Ar-H	7,22 (2H, m)
	7,53 (1H, dd)
	7,92 (1H, dd)

6 pavyzdys

10 **3-Hidroksimetil-9-metil-1, 2, 3, 9-tetrahidro-4H-karbazol-4-on-3-glioksilo rūgšties laktono gavimas (Ic)**

15 Į suspensiją, kurioje yra 29,93 g (0,10 mol) 3-etoksalil-9-metil-1, 2, 3, 9-tetrahidro-4H-karbazol-4-ono ir 10,5 g (0,14 mol) formalino tirpalo 200 ml acetonitrilo, pridedama 1,0 g (0,0072 mol) kalio karbonato. Reakcijos mišinys maišomas 30-35°C temperatūroje vieną valandą. Po to, vykdant reakciją pagal 5 pavyzdyje aprašytą metodiką, gaunama 22,46 g (75,04%) norimo junginio; lyd. temp.: 240-243°C.

Gauto produkto spektriniai duomenys indentiški duomenims, aprašytiems 5 pavyzdyje.

7 pavyzdys

5

Etil 3-hidroksimetil-9-metil-1, 2, 3, 9-tetrahidro-4H-karbazol-4-on-glioksilato gavimas

10 I mišini, kuriame yra 0,85 g (0,003 mol) 3-hidroksimetil-9-metil-1, 2, 3, 9-tetrahidro-4H-karbazol-4-on-3-glioksilo rūgšties laktono, kurio formulė (Ic), ir 18,0 g etanolio, maišant sulašinama 0,2 g koncentruotos sieros rūgšties. Reakcijos mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 3 valandas, po to
15 atšaldomas ir nufiltruojamas. Nuosėdos plaunamos etanolio ir džiovinamos. Gaunama 0,35 g (35,43%) norimo junginio; lyd. temp.: 241-245°C (skyla).

20 Gauto produkto spektriniai duomenys indentiški duomenims aprašytiems 4 pavyzdyje.

8 pavyzdys

25 **Ondansetrono bazės gavimas (cheminis pavadinimas: 9-metil-3-/(2-metil-1H-imidazol-1-il)metil/-1, 2, 3, 9-tetrahidro-4H-karbazol-4-onas)**

30 Mišinys, kuriame yra 2,83 g (0,01 mol) 3-hidroksimetil-9-metil-1, 2, 3, 9-tetrahidro-4H-karbazol-4-on-3-glioksilo rūgšties laktono, kurio formulė (Ic), 15 ml dioksano, 1,32 g trietilamino, 1,0 g etanolio ir 1,64 g (0,02 mol) 2-metilimidazolo, maišant virinamas su grįžtamu šaldytuvu 5 valandas. Po to, reakcijos mišinys praskiedžiamas 45 ml vandens ir atšaldomas. Nuosėdos
35 nufiltruojamos, plaunamos vandeniniu dioksano tirpalu ir džiovinamos. Gaunama 2,56 g (87,3%) norimo junginio; lyd. temp.:

220-223°C.

IR spektras (KBr), $\nu_{\max}$:

C=O	1623 cm^{-1}
Ar (skeletiniai)	1579 cm^{-1}
N-CH ₃	1483 cm^{-1}
	1460 cm^{-1}
HetAr-H (deformaciniai)	781 cm^{-1}
Ar-H (deformaciniai)	758 cm^{-1}

5

¹H-BMR (DMSO-d₆) δ m.d.:

-CH ₂ -	1,98 (1H, a, aksialinis)
	2,17 (1H, e, ekvatorialinis)
CH ₃ -C	2,67 (3H, s)
-CH ₂ -	2,94 (1H, a)
	3,11 (1H, e)
-CH-	3,10 (1H, m)
CH ₃ -N	3,68 (3H, s)
-CH-CH ₂ -N	4,30 (1H, dd)
	4,68 (1H, dd)
Ar-H	7,25 (2H, m)
	7,50 (1H, dd)
	8,03 (1H, dd)
HetAr-H	7,57 (1H, d)
	7,67 (1H, d)

9 pavyzdys

10

Ondansetrono bazės gavimas

15

Mišinys, kuriame yra 3,29 g (0,01 mol) etil 3-hidroksimetil-9-metil-1, 2, 3, 9-tetrahidro-4H-karbazol-4-on-3-glioksilato, kurio formulė (Ib), 10 ml dimetilsulfoksido, 1,32 g trietilamino, 0,5 g etanolio ir 1,64 g (0,02 mol) 2-metilimidazolo, maišomas 110-

120°C temperatūroje 3 valandas. Reakcijos mišinys praskiedžiamas 40 ml vandens, atšaldomas ir filtruojamas; nuosėdos plaunamos vandeniu ir džiovinamos. Gaunama 2,20 g (75%) norimo produkto; lyd. temp.: 219-223°C.

Gauto produkto spektriniai duomenys sutampa su 8 pavyzdyje aprašyto produkto spektriniais duomenimis.

10 10 pavyzdys

Ondansetrono bazės gavimas

15 a) 9-metil-3-/(2-metil-1H-imidazol-1-il)metil/-1, 2, 3, 9-tetrahydro-4H-karbazol-4-on-glioksilo rūgšties gavimas (Id)

Mišinys, kuriame yra 2,83 g (0,01 mol) 3-hidroksimetil-9-metil-1, 2, 3, 9-tetrahydro-4H-karbazol-4-on-3-glioksilo rūgšties laktono (Ic) ir 1,64 g (0,02 mol) 2-metilimidazolo 6,0 ml sulfolano (tetrametilensulfono), šildomas maišant alyvos vonioje 150-160°C temperatūroje 15 minučių. Atšaldžius ir praskiedus 60 ml acetono, nuosėdos nufiltruojamos, plaunamos acetonu ir džiovinamos. Gaunama 0,95 g norimo junginio; lyd. temp.: 190-200°C (skyla). Aktyvios medžiagos kiekis produkte, nustatytas titruojant perchloro rūgštimi ledinėje acto rūgštyje, yra 96%. Sumaišytuose reakcijos filtratuose ondansetroną galima nustatyti plonasluoksne chromatografija. Svarbiausios pavadinime nurodyto produkto charakteristikos yra:

IR spektras (KBr), $\nu_{\max}$:

X-H	3440 cm^{-1}
	2650 cm^{-1}
	2550 cm^{-1}
	1973 cm^{-1}

C=O	1628 cm ⁻¹ (alfa-okso + karbazol-4-ono)
-COO-	1595 cm ⁻¹
Ar-H (deformaciniai)	763 cm ⁻¹

b) Ondansetrono bazės gavimas

Suspensija, kurioje yra 0,73 g (0,002 mol) produkto,
 5 kurio formulė (Id), gauto ankstesnėje a) stadijoje, ir
 0,40 g (0,0061 mol) 85% kalio hidroksido 20 ml vandens,
 maišoma 45-50°C temperatūroje vieną valandą. Atšaldžius
 ir nufiltravus suspensiją, nuosėdos krupščiai perplau-
 namos vandeniu ir džiovinamos. Gaunama 0,50 g (85,32%)
 10 norimo junginio; lyd. temp.: 223-225°C.

Gauto produkto spektriniai duomenys sutampa su 8
 pavyzdyje aprašyto produkto duomenimis.

15 Pagal potenciometrinio titravimo druskos rūgštimi
 duomenis, veiklios medžiagos kiekis produkte yra 97,6%.

11 pavyzdys

20 **9-metil-3-/(2-metil-1H-imidazol-1-il)metil/-1, 2, 3, 9-
 tetrahidro-4H-karbazol-4-ono hidroklorido dihidrato
 gavimas**

Reakcija atliekama pagal 8 pavyzdyje aprašytą metodiką,
 25 išskyrus tai, kad i po virinimo atšaldytą iki kambario
 temperatūros reakcijos mišinį pridedama 20 ml 37%
 vandeninio druskos rūgšties tirpalo. Nuosėdos nufil-
 truojamos, plaunamos izopropanoliu ir džiovinamos.
 Gaunama 2,40 g (65,6%) norimos druskos; lyd. temp.:
 30 178-180°C.

Pagal potenciometrinio titravimo natrio hidroksido tirpalu duomenis aktyvios medžiagos kiekis produkte yra 100,3%.

- 5 Teorinis vandens kiekis (skaičiuojant $C_{18}H_{19}N_3O \cdot HCl \cdot 2H_2O$) yra 9,85%. Išmatuotas vandens kiekis yra 10,03%.

10

15

20

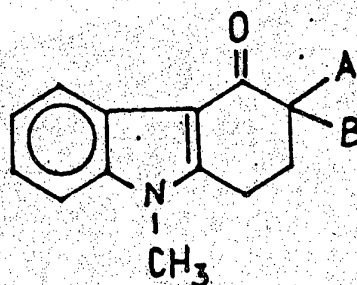
25

30

35

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

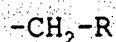
1. Nauji karbozolono junginiai, kurių formulė



(I),

kurioje

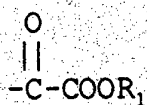
A yra grupė, kurios formulė



(V),

kurioje R yra hidroksilas arba 2-metil-1H-imidazol-1-ilo grupė;

B yra grupė, kurios formulė

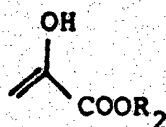


(VI),

kurioje R_1 yra vandenilis, metilo arba etilo grupės;

arba

A ir B kartu sudaro grupę, kurios formulė



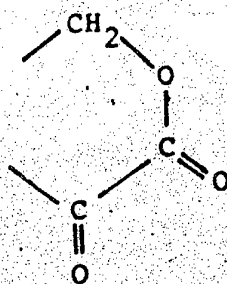
(VII),

kurioje R_2 yra metilo arba etilo grupės;

arba

5 A ir B kartu sudaro grupę, kurios formulė

10



(VIII).

15

2. Junginys, pasirinktas iš grupės, į kurią įeina:

3-etoksalil-9-metil-1,2,3,9-tetrahidro-4H-karbazol-4-onas,

20

metil 3-hidroksimetil-9-metil-1,2,3,9-tetrahidro-4H-karbazol-4-on-3-glioksilatas,

etil 3-hidroksimetil-9-metil-1,2,3,9-tetrahidro-4H-karbazol-4-on-3-glioksilatas,

25

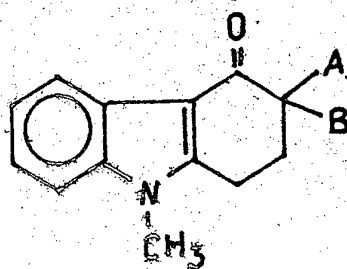
3-hidroksimetil-9-metil-1,2,3,9-tetrahidro-4H-karbazol-4-on-3-glioksilo rūgšties laktonas ir

30

9-metil-3-/(2-metil-1H-imidazol-1-il)metil/-1,2,3,9-tetrahidro-4H-karbazol-4-on-3-glioksilo rūgštis.

3. Karbazolono junginių, kurių formulė

35



(I),

kurioje

A yra grupė, kurios formulė



5

kurioje R yra hidròksilas arba 2-metil-1H-imidazol-1-ilo grupė;

B yra vandenilis arba grupė, kurios formulė

10

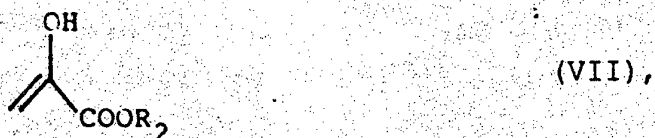


kurioje R_1 yra vandenilis, metilo arba etilo grupė; arba

15

A ir B kartu sudaro grupę, kurios formulė

20



kurioje R_2 yra metilo arba etilo grupė; arba

25 A ir B kartu sudaro grupę, kurios formulė

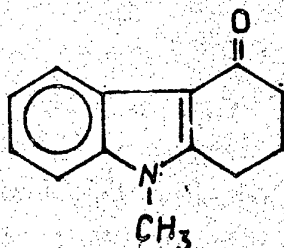
30



35

naujas gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad i j i įeina

a) ketono, kurio formulė



(III)

reakcija su di(C_{1-2} alkil)oksalatu, dalyvaujant baziniam agentui, kurioje gaunamas junginys, kurio formulė (Ia), kurioje R_2 yra metilo arba etilo grupė;

b) junginio, kurio formulė (Ia), kurioje R_2 yra tokie, kaip aprašyta aukščiau a) stadijoje, reakcija su formaldehidu, dalyvaujant baziniam katalizatoriui nerūgštiniame protoniniame tirpiklyje, kurioje susidaro naujas junginys, kurio formulė (Ib), kur R_1 yra metilo arba etilo grupė; arba junginio, kurio formulė (Ia) kurioje R_2 yra tokie, kaip aprašyta aukščiau a) stadijoje, reakcija su formaldehidu, dalyvaujant baziniam katalizatoriui, aprotoniniame tirpiklyje, kurioje gauna naują junginį, kurio formulė (Id);

c) junginio, kurio formulė (Ib), kurioje R_1 yra toks, kaip aprašyta aukščiau b) stadijoje, arba junginio, kurio formulė (Ic), reakcija su 2-metilimidazolu, kurio formulė (IV), kurioje gauna naują junginį, kurio formulė (Id);

d) junginio, kurio formulė (Id), reakcija su baze, geriausia su šarminio metalo karbonatu arba hidroksidu, kurioje susidaro ondansetronas, kurio formulė (II),

ir, jeigu pageidaujama, ondansetronas, kurio formulė (II), paverčiamas į jo farmaciškai tinkamą adityvinę druską.

- 5 4. Būdas pagal 3 punkto b) dalį, b e s i s k i r i a n-
t i s tuo, kad junginio, kurio formulė (Ia), kurioje
 R_2 turi aukščiau aprašytas reikšmes, atlieka reakciją
su formaldehidu, naudojant nuo 1 iki 2 molių, geriausia
nuo 1,2 iki 1,6 molių, formaldehido, esant ne daugiau,
10 kaip 0,2 molio bazinio katalizatoriaus, geriausia
šarminio metalo karbonato arba trialkilamino.
5. Būdas pagal 3 punkto b) dalį junginiams, kurių
formulė (Ib), kurioje R_1 turi aukščiau aprašytas
15 reikšmes, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad
reakciją su formaldehidu atlieka C_{1-2} -alkanolyje.
6. Būdas pagal 3 punkto b) dalį junginiui, kurio
formulė (Ic), b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad
20 reakciją su formaldehidu atlieka dipoliariniame
aprotoniniame tirpiklyje.
7. Būdas pagal 3 punkto d) dalį, b e s i s k i r i a n-
t i s tuo, kad oksalilo grupę atskelia panaudojant C-C
25 ryšio alkoholizės reakciją, dalyvaujant C_{1-4} -alkanoliui,
ir atskeltą grupę suriša, sudarant druską su baze,
stipresne už 2-metilimidazolą, geriausia su
trietilaminu.
8. Būdas pagal 3 punkto c) dalį, b e s i s k i r i a n-
t i s tuo, kad naudoja 2-metilimidazolo kiekius nuo
1,0 iki 3,0 molių, geriausia nuo 1,5 iki 2,0 molių,
skaičiuojant pagal junginį, kurio formulė (Ib), kurioje
 R_1 yra metilo arba etilo grupės, arba pagal junginį,
35 kurio formulė yra (Ic).

9. Būdas pagal bet kuri iš 3 punkto c) dali, 7 punktą
arba 8 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad
naudoja aprotoninį tirpiklį, geriausia eterio tipo
tirpiklį arba dimetilsulfoksidą, sulfolaną arba
5 dimetilformamidą.