



REPUBLIK
ÖSTERREICH
Patentamt

(10) Nummer: **AT 406 677 B**

(12)

PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 225/96
(22) Anmeldetag: 08.02.1996
(42) Beginn der Patentdauer: 15.12.1999
(45) Ausgabetag: 25.07.2000

(51) Int. Cl.⁷: **C07D 451/14**
C07D 231/56

(30) Priorität:
10.02.1995 GB 9502582 beansprucht.
(56) Entgegenhaltungen:
CHEM. ABSTR.: 113:40555
WO 92/01688
CHEM. ABSTR.: 116:214319Y
EP 309423A2
CHEM. ABSTR.: 107:236595B 78:136158A
58:11343C 93:46503Q

(73) Patentinhaber:
SMITHKLINE BEECHAM PLC
TW8 9EP BRENTFORD (GB).

(54) NEUES VERFAHREN

(57) Ein Verfahren zur Herstellung von Granisetron, bei welchem ein Lithium-, Magnesium- oder Zink-Derivat von 1-Methylindazol mit einem aktivierten Carbamoyl-Derivat von 9-Methyl-9-azabicyclo[3.3.1]nonan zur Reaktion gebracht wird.

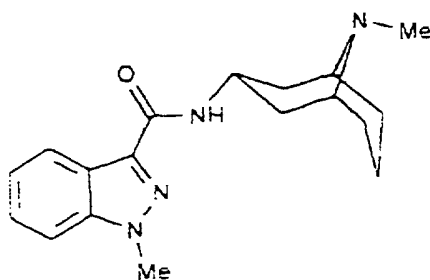
AT 406 677 B

Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von pharmazeutisch wirksamen Verbindungen und Zwischenverbindungen hierfür.

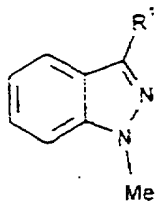
Die EP-A-0 200 444 (Beecham Group plc) beschreibt bestimmte 5-HT (5-Hydroxytryptamin)-Antagonisten, von denen angegeben wird, daß sie eine Reihe therapeutischer Einsatzmöglichkeiten aufweisen, wobei sie unter anderem zur Verhinderung von Erbrechen im Anschluß an die Verabreichung cytotoxischer Mittel verwendet werden können. Die in Beispiel 6 beschriebene Verbindung ist das endo-N-(9-Methyl-9-azabicyclo-[3.3.1]non-3-yl)-1-methylindazol-3-carboxamid, und dieser Verbindung wurde der INN Granisetron zugeordnet. Die EP-A-0 200 444 offenbart, daß Granisetron durch Umsetzung von 1-Methylindazol-3-carbonsäurechlorid mit endo 3-Amino-9-methyl-9-azabicyclo[3.3.1]nonan hergestellt werden kann.

Es wurde ein neues Verfahren gefunden, das zur Herstellung von Granisetron mit besonders hohem Reinheitsgrad verwendet werden kann.

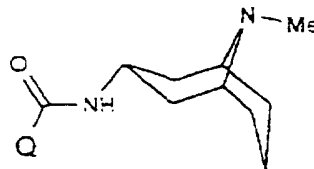
Demzufolge stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von Granisetron (1) oder eines pharmazeutisch verwendbaren Salzes desselben zur Verfügung



bei welchem Verfahren ein Indazolderivat (2), in welchem R^1 Lithium oder ein Derivat von Magnesium oder Zink bedeutet, mit einer Verbindung der Struktur (3)



(2)



(3)

in welcher Q eine durch ein Nucleophil verdrängbare Gruppe darstellt, umgesetzt wird.

Geeigneterweise wird die Reaktion, wenn R^1 Lithium bedeutet, in einem nicht-reaktiven Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran, Diisopropylether oder Diethylether, bei einer Temperatur unterhalb der Raumtemperatur durchgeführt.

Geeignete Derivate von Magnesium und Zink sind die Halogenide, insbesondere die Chloride und Bromide.

Geeignete, durch ein Nucleophil verdrängbare Gruppen sind Elektronen-abziehende Gruppen, wie Phenoxy, Chlor, Trichlormethyl oder N-Imidazolyl.

Eine bevorzugte Indazol-Zwischenverbindung der Struktur (2) ist das Lithium-Derivat: dieses kann durch Umsetzung von 3-Brom-1-methylindazol (Zh. Obshch. Khim, 1964, 34, 2777) mit Butyllithium, geeigneterweise unterhalb der Raumtemperatur in einem nicht-reaktiven polaren Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran, Diisopropylether oder Diethylether, oder durch direkte Umsetzung von Phenyllithium oder Butyllithium mit 1-Methylindazol hergestellt werden. Das Phenyllithium oder Butyllithium wird vorzugsweise portionsweise zu der Reaktionsmischung als das letzte Reagens zugesetzt.

Das Magnesiumbromid-Derivat der Struktur (2) kann durch Umsetzung von 3-Brom-1-methylindazol mit Magnesium- oder Methylmagnesiumbromid hergestellt werden. Als Beispiel kann das Zinkbromid-Derivat der Struktur (2) durch Umsetzung des Lithiumderivats mit Zinkbromid hergestellt werden.

Die Carbamate der Struktur (3) können durch Umsetzung von endo-3-Amino-9-methyl-9-azabicyclo[3.3.1]nonan mit Phenylchloroformat, Phosgen, Diphosgen oder 1,1'-Carbonyldiimidazol hergestellt werden; geeigneterweise wird die Reaktion in einem Lösungsmittel, wie in Toluol oder Dichlormethan, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, wie Triethylamin, durchgeführt.

In dieser Beschreibung werden die Verbindungen in der Wannen-Sessel-Form gezeigt. Man wird erkennen, daß diese Konfigurationen im Gleichgewicht mit den entsprechenden Sessel-Sessel-Formen stehen, die in der EP-A-0 200 444 gezeigt sind.

Die folgenden Beispiele erläutern die vorliegende Erfindung und schränken sie in keiner Weise ein.

Beispiel 1

a) Herstellung von endo 3-Phenoxycarbonylamino-9-methyl-9-azabicyclo [3.3. 1]nonan:

Eine Lösung von Phenylchloroformat (6,5 g) in Dichlormethan (100 ml) wurde in Eiswasser gekühlt, und eine Lösung von endo-3-Amino-9-methyl-9-azabicyclo[3.3.1]nonan (6,0g) wurde unter sorgfältigem Rühren während 30 Minuten zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur angewärmt. Die Dünnschichtchromatographie zeigte die komplette Umwandlung zu einem Hauptprodukt. Die Lösung wurde nacheinander mit 5 % Kaliumcarbonat-Lösung (100 ml) und Wasser (100 ml) gewaschen. Die organische Lösung wurde zur Trockene eingedampft, um einen Schaum zu ergeben, der mit Aceton verrieben wurde, um einen kristallinen Feststoff zu ergeben. Der kristalline Feststoff wurde 1 Stunde lang mit Hexan aufgeschlämmt, abfiltriert und getrocknet, um endo-3-Phenoxycarbonylamino-9-methyl-9-azabicyclo[3.3.1]nonan zu ergeben.

Ausbeute: 7,55 g (71 %). Schmelzpunkt 130 - 131°C

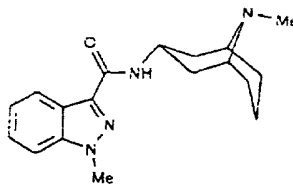
IR (Nujol mull): 3343 cm^{-1} (NH), 1707 cm^{-1} (CO) MS (Da) 275 (MH⁺)

b) Herstellung von Granisetron

n-Butyllithium (2ml einer 1,6-molaren Lösung in Tetrahydrofuran) wurde tropfenweise zu einer rasch gerührten Lösung von endo-3-Phenoxycarbonylamino-9-methyl-9-azabicyclo[3.3.1]nonan (0,61 g) und 3-Brom-1-methylindazol (0,502 g) bei -78°C in trockenem Tetrahydrofuran (5 ml) zugesetzt. Die entstehende gelbe Lösung wurde während eines Zeitraums von 3 Stunden auf Raumtemperatur anwärmen gelassen. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser behandelt und mit Diethylether extrahiert. Der Etherextrakt wurde getrocknet und eingedampft und durch Säulenchromatographie über Silikagel gereinigt, um das Granisetron zu ergeben.

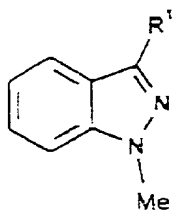
Patentansprüche:

- Verfahren zur Herstellung von Granisetron (1) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes desselben

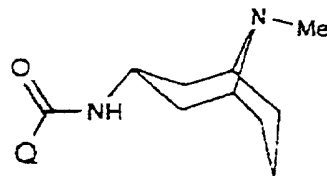


Granisetron (1)

bei welchem Verfahren ein Indazolderivat (2), in welchem R^1 Lithium oder ein Derivat von Magnesium oder Zink darstellt, mit einer Verbindung der Struktur (3)



(2)



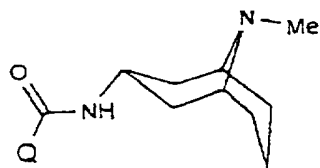
(3)

5

in welcher Q eine durch ein Nucleophil verdrängbare Gruppe bedeutet, umgesetzt wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, bei welchem Q eine Elektronen-abziehende Gruppe darstellt.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, in welchem Q für Phenoxy, Chlor, Trichlormethyl oder N-Imidazolyl steht.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, in welchem R^1 für Lithium oder ein Chlorid oder Bromid von Magnesium oder Zink steht.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, in welchem die Reaktion bei einer Temperatur unterhalb der Raumtemperatur in einem nicht-reaktiven polaren Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran, Diisopropylether oder Diethylether, durchgeführt wird.
6. Verbindung der Struktur (3), in welcher Q für Phenoxy, Chlor, Trichlormethyl oder N-Imidazolyl steht.

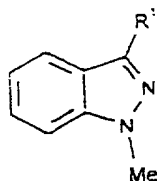
15



(3)

20

7. Verbindung der Struktur (2), in welcher R^1 für Lithium, Magnesiumchlorid oder -bromid oder Zinkchlorid oder -bromid steht.



(2)

25

Hiezu 0 Blatt Zeichnungen