

(19)



REPUBLIK  
ÖSTERREICH  
Patentamt

(10) Nummer: **AT 407 637 B**

(12)

# PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer:

368/96

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>: **C07D 451/14**

(22) Anmeldetag:

28.02.1996

A61K 31/439

(42) Beginn der Patentdauer:

15.09.2000

(45) Ausgabetag:

25.05.2001

(30) Priorität:

01.03.1995 GB 9504078 beansprucht.

(56) Entgegenhaltungen:

WO 95/23799A1

(73) Patentinhaber:

SMITHKLINE BEECHAM P.L.C.  
TW8 9EP BRENTFORD (GB).

## (54) NEUES VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON GRANISETRON

**B**

(57) Ein Verfahren zur Herstellung von Granisetron, bei  
welchem ein 1-Methylindazol-3-carbonsäurederivat mit ei-  
ner Schiffsschen Base von 3-Amino-9-methyl-9-azabicyclo-  
[3.3.1]-nonan umgesetzt wird.

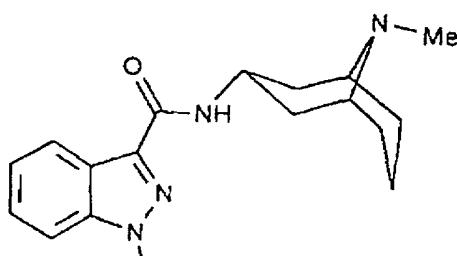
**AT 407 637 B**

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:

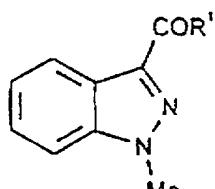
15



(1)

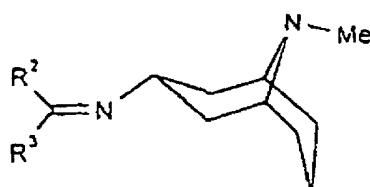
30 bei welchem Verfahren ein 1-Methylindazol-3-carbonsäurederivat (2), in welchem R<sup>1</sup> eine Abspaltgruppe ist, die durch ein Nucleophil verdrängbar ist, mit einer Schiff'schen Base der Struktur (3) umgesetzt wird,

35



40

(2)



(3)

in welcher R<sup>2</sup> Wasserstoff, wahlweise substituiertes Alkyl oder Aryl ist und R<sup>3</sup> wahlweise substituiertes Alkyl oder Aryl ist, und Hydrolysieren des Produkts.

45 Geeignete Abspaltgruppen, die durch ein Nucleophil verdrängbar sind, sind Elektronen-abziehende Gruppen wie Chlor, Phenoxy, 4-Nitrophenoxy, Pentafluorphenyl, Pentachlorphenyl, N-Imidazolyl und andere Gruppen wie jene, die in "Comprehensive Organic Functional Group Transformations", Hrsg. Katritzky, Meth-Cohn und Rees (Pergamon) 1995, Band 5, Seite 263, aufgelistet sind. Vorzugsweise ist R<sup>1</sup> Chlor.

50 Beispiele für Alkyl sind C<sub>1-12</sub>-Alkyl, insbesondere Methyl oder Ethyl, und Beispiel für Aryl sind Phenyl und substituiertes Phenyl wie 4-Methoxyphenyl.

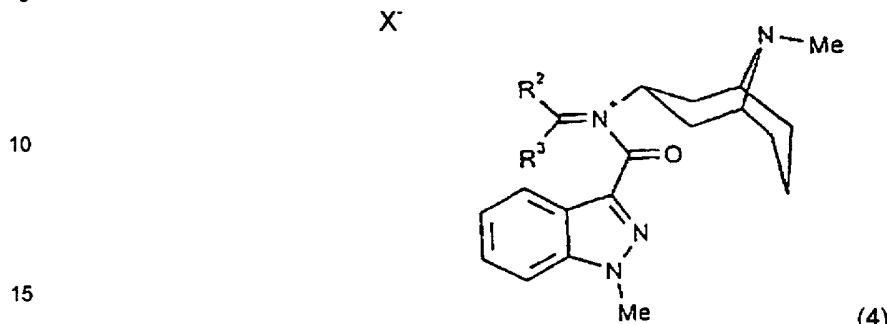
Geeigneterweise wird die Reaktion in einem organischen Lösungsmittel wie Aceton, wässrigem Aceton oder einem Zweiphasensystem wie Dichlormethan-Wasser ausgeführt. Geeigneterweise wird die Reaktion bei erhöhten Temperaturen, z.B. von 40° bis 80°C, ausgeführt.

55 Geeignete Bedingungen zur Hydrolyse enthalten die Behandlung mit Wasser oder einem wäs-

serigen Lösungsmittel bei Raum- oder erhöhter Temperatur unter neutralen oder sauren Bedingungen.

Nach Meinung der Erfinder kann diese Reaktion über eine Zwischenverbindung der Struktur (4) laufen, die isoliert oder *in situ* hydrolysiert werden kann, um Granisetron (1) zu erhalten.

5



$X^-$  ist ein geeignetes Gegenanion, zum Beispiel Chlorid, Bromid oder Methansulfonat.

20 Vorzugsweise ist  $R^2$  Wasserstoff und  $R^3$  ist wahlweise substituiertes  $C_{1-12}$ -Alkyl oder Aryl, insbesondere Phenyl oder 4-Methoxyphenyl, oder  $R^2$  und  $R^3$  sind beide  $C_{1-5}$ -Alkyl.

25 Schiff'sche Basen der Struktur (3) können zum Beispiel durch Umsetzen eines Aldehyds oder Ketons mit dem Amin der Struktur (5) oder durch andere Methoden, die in der Wissenschaft bekannt sind, hergestellt werden. Diese Reaktion wird vorzugsweise unter solchen Bedingungen ausgeführt, daß erzeugtes Wasser ständig entfernt wird, zum Beispiel durch azeotrope Destillation.

25



35 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.

Das gesamte Verfahren der Erfindung ist vorteilhaft, da unerwünschte Unreinheiten in dem Amin (5) während der Herstellung der Schiff'schen Base (3) entfernt werden können, insbesondere wenn diese ein kristalliner Feststoff ist, und da im Gegensatz zu dem freien Amin die Schiff'schen Basen  $CO_2$  nicht aus der Luft absorbieren.

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

#### Beispiel 1

45 a) 3-Benzimino-9-methyl-9-azabicyclo-[3.3.1]-nonan [(3)  $R^2$  = Phenyl,  $R^3$  = Wasserstoff]  
 Eine Mischung aus endo-3-Amino-9-methyl-9-azabicyclo-[3.3.1]-nonan (15,4 g) und Benzaldehyd (10,6 g) in Toluol (250 ml) wurde in einem Dean-Stark-Apparat 45 Minuten unter Rückfluß erhitzt, während die theoretische Wassermenge gesammelt wurde. Das Lösungsmittel wurde auf einem Rotationsverdampfer entfernt, um ein farbloses Öl zu erhalten, das bei Lagerung im Kühlenschrank kristallisierte. Die Massenspektralanalyse bestätigte das Molekulargewicht der Schiff'schen Base mit 242. Das IR-Spektrum (Nujol mull) zeigte eine starke Bande bei  $1641\text{ cm}^{-1}$ .

50 b) Granisetron-Hydrochlorid  
 Eine Lösung von 3-(Benzimino)-9-methyl-9-azabicyclo-[3.3.1]-nonan (164 mg) und 1-Methylindazol-3-carbonylchlorid (150 mg) in einer Mischung aus Aceton (15 ml) und Wasser (100 mg) wurde 16 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die Mischung wurde abgekühlt und der grauweiße Fest-

stoff durch Filtration gesammelt, mit Aceton gewaschen und getrocknet, um Granisetron-Hydrochlorid zu erhalten, das durch herkömmliche Techniken gereinigt werden konnte.

Beispiel 2

5 a) 3-(4-Methoxybenzimino)-9-methyl-9-azabicyclo-[3.3.1]-nonan [Struktur (3),  $R^2 = 4$ -Methoxyphenyl,  $R^3 = \text{Wasserstoff}$ ]

Die Reaktion von endo-3-Amino-9-methyl-9-azabicyclo-[3.3.1]-nonan (15,4 g) und 4-Methoxybenzaldehyd (13,6 g) unter Verwendung der in Beispiel 1(a) beschriebenen Bedingungen ergab die Schiff'sche Base als kristallinen Feststoff. Die Massenspektralanalyse bestätigte das Molekulargewicht mit 272. Das IR-Spektrum (Nujol mull) zeigte Banden bei 1634, 1606, 1576 und 1511  $\text{cm}^{-1}$ .

b) Granisetron-Hydrochlorid

10 i) Eine Lösung von 3-(4-Methoxybenzimino)-9-methyl-9-azabicyclo-[3.3.1]-nonan (2,72 g) in Dichlormethan (40 ml) wurde der Reihe nach mit Phenylhydrazin (1,08 g), Essigsäure (0,60 g) und 1-Methylindazol-3-carbonylchlorid (1,94 g) behandelt. Die Mischung wurde mit Dichlormethan (10 ml) verdünnt und bei Raumtemperatur 16 Stunden gerührt. Verdünnte (0,5 molar) Salzsäure (50 ml) wurde zugesetzt und die Mischung heftig gerührt. Die wässrige Phase war eine Lösung von Granisetron-Hydrochlorid, das durch herkömmliche Techniken gereinigt werden konnte.

15 ii) Eine Lösung von 3-(4-Methoxybenzimino)-9-methyl-9-azabicyclo-[3.3.1]-nonan (275 mg) und 1-Methylindazol-3-carbonylchlorid (200 mg) in einer Mischung aus Dichlormethan (5,0 ml) und Wasser (200 mg) wurde bei Raumtemperatur 16 Stunden gerührt. Verdünnte (0,5 molar) Salzsäure (5 ml) wurde zugesetzt und die Mischung heftig gerührt. Die wässrige Phase war eine Lösung von Granisetron-Hydrochlorid, das durch herkömmliche Techniken gereinigt werden konnte.

20 iii) Eine Lösung von 3-(4-Methoxybenzimino)-9-methyl-9-azabicyclo-[3.3.1]-nonan (275 mg) und 1-Methylindazol-3-carbonylchlorid (200 mg) in einer Mischung aus Aceton (10,0 ml) und Wasser (250 mg) wurde bei Raumtemperatur 1 Stunde gerührt und dann über das Wochenende stehengelassen. Die wässrige Phase war eine Lösung von Granisetron-Hydrochlorid, das durch herkömmliche Techniken gereinigt werden konnte.

25 iv) Eine Lösung von 3-(4-Methoxybenzimino)-9-methyl-9-azabicyclo-[3.3.1]-nonan (285 mg) und 1-Methylindazol-3-carbonylchlorid (210 mg) in einer Mischung aus Aceton (15 ml) und Wasser (150 mg) wurde für den Rückfluß erhitzt. Die Mischung wurde insgesamt 6 Stunden unter Rückfluß erhitzt, dann über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der grauweiße Feststoff wurde durch Filtration gesammelt, mit Aceton gewaschen und getrocknet, um Granisetron-Hydrochlorid zu erhalten.

Beispiel 3

30 a) 3-(2-Butylimino)-9-methyl-9-azabicyclo-[3.3.1]-nonan [Struktur (3),  $R^2 = \text{Methyl}$ ,  $R^3 = \text{Ethyl}$ ]

40 Eine Mischung aus endo-3-Amino-9-methyl-9-azabicyclo-[3.3.1]-nonan (10,29 g) und 2-Butanon (80 ml) in Toluol (100 ml) wurde in einem Dean-Stark-Apparat 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Der Dean-Stark-Apparat wurde durch einen Druckausgleichstrichter ersetzt, der aktivierte 3 Ångstrom Molekularsiebe enthielt, und die Mischung wurde weitere 16 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wurde bis zur Trockenheit eingedampft, um das Imin (11,81 g) als gelbes Öl zu erhalten. Das Massenspektrum zeigte das erwartete Molekülion ( $\text{MH}^+$ ) bei  $m/z$  209.

b) Granisetron-Hydrochlorid

45 Eine Lösung von 3-(2-Butylimino)-9-methyl-9-azabicyclo-[3.3.1]-nonan (435 mg) und 1-Methylindazol-3-carbonylchlorid (470 mg) in einer Mischung aus Aceton (15 ml) und Wasser (300 mg) wurde 16 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die Mischung wurde gekühlt und der grauweiße Feststoff durch Filtration gesammelt, mit Aceton gewaschen und getrocknet, um Granisetron-Hydrochlorid zu erhalten.

Beispiel 4

50 a) 3-(Undecyl-carbonyl-imino)-9-methyl-9-azabicyclo-[3.3.1]-nonan [Struktur (3),  $R^2 = \text{Undecyl}$ ,

$R^3$  = Wasserstoff]

Eine Mischung aus endo-3-Amino-9-methyl-9-azabicyclo-[3.3.1]-nonan (9,38 g, 60,8 mMol) und Undecylaldehyd (13,46 g, 79,1 mMol) wurde in einem Dean-Stark-Apparat 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Der Dean-Stark-Apparat wurde durch einen Druckausgleichstrichter ersetzt, der aktivierte 3 Ångstrom Molekularsiebe enthielt, und die Mischung wurde weitere 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wurde bis zu Trockenheit eingedampft, um das rohe Imin (17,48 g) als oranges Öl zu erhalten. Das Massenspektrum zeigte das erwartete Molekülion ( $MH^+$ ) bei  $m/z$  307.

b) Granisetron-Hydrochlorid

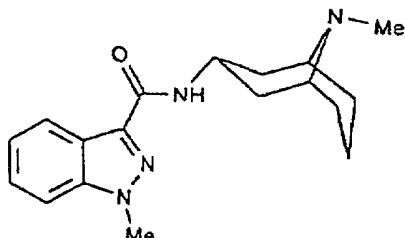
Eine Lösung von 3-(Undecyl-carbonyl-imino)-9-methyl-9-azabicyclo-[3.3.1]-nonan (645 mg) und 1-Methylindazol-3-carbonylchlorid (445 mg) in einer Mischung aus Aceton (15 ml) und Wasser (300 mg) wurde 16 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die Mischung wurde gekühlt und der Feststoff durch Filtration gesammelt, mit Aceton gewaschen und getrocknet, um Granisetron-Hydrochlorid zu erhalten.

15

PATENTANSPRÜCHE:

1. Verfahren zur Herstellung von Granisetron (1)

20

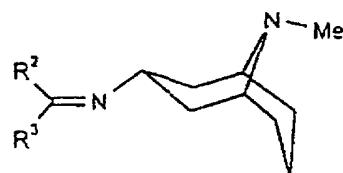
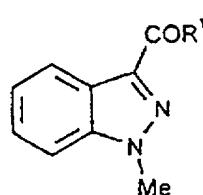


30

Granisetron(1)

oder eines pharmazeutisch verwendbaren Salzes desselben; dadurch gekennzeichnet, daß man 1-Methylindazol-3-carbonsäurederivat (2), in welchem  $R^1$  eine durch ein Nucleophil verdrängbare Abspaltgruppe, z. B. Chlor, Phenoxy, 4-Nitrophenoxy, Pentafluorphenyl, Pentachlorphenyl oder N-Imidazolyl ist, mit einer Schiff'schen Base der Struktur (3) umgesetzt wird,

40



45

(2)

(3)

in welcher  $R^2$  Wasserstoff, wahlweise substituiertes Alkyl oder Aryl ist und  $R^3$  wahlweise substituiertes Alkyl oder Aryl ist, und Hydrolysieren des Produkts und daß gegebenenfalls ein pharmazeutisch verwendbares Salz gebildet wird.

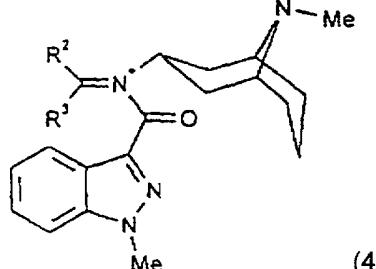
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^2$  Wasserstoff,  $C_{1-12}$ -Alkyl, Phenyl oder substituiertes Phenyl ist und  $R^3$   $C_{1-12}$ -Alkyl, Phenyl oder substituiertes Phenyl ist.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^1$  eine

Elektronen-abziehende Gruppe ist.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß eine Zwischenverbindung der Struktur (4)

5

10



15

in welcher R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> wie in einem der Ansprüche 1 bis 4 sind und X<sup>-</sup> ein geeignetes Gegenanion ist, isoliert und hydrolysiert wird.

20

5. Granisetron oder ein pharmazeutisch verwendbares Salz desselben, hergestellt durch ein Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4.

6. Verbindung der Struktur (4), dadurch gekennzeichnet, daß R<sup>2</sup> Wasserstoff, wahlweise substituiertes Alkyl oder Aryl ist und R<sup>3</sup> wahlweise substituiertes Alkyl oder Aryl ist und X<sup>-</sup> Chlorid, Bromid oder Methansulfonat ist.

25

KEINE ZEICHNUNG

30

35

40

45

50

55