

## ХИМИЯ

УДК 547.7/8

А. В. Смирнов, А. В. Сапегин, М. В. Дорогов

### Сравнительный анализ известных методов синтеза ондансетрона – фармацевтической субстанции, используемой в производстве противорвотных препаратов

*Работа выполнена в рамках договора № 13.G25.31.0079 с Минобрнауки России по развитию кооперации российских высших учебных заведений и организаций, реализующих комплексные проекты по созданию высокотехнологичного производства в соответствии с Постановлением Правительства России № 218 от 9 апреля 2010 года.*

С целью внедрения производства дженериков на территории России проведен сравнительный анализ известных методов синтеза ондансетрона – активной фармацевтической субстанции, используемой как противорвотное средство.

**Ключевые слова:** ондансетрон, субстанция, дженерик, метод синтеза, индол, 2-метилимидазол, циклогексанон, аминоклирование, нуклеофильное замещение, циклизация, диметилсульфат, фенилгидразин.

A. V. Smirnov, A. V. Sapegin, M. V. Dorogov

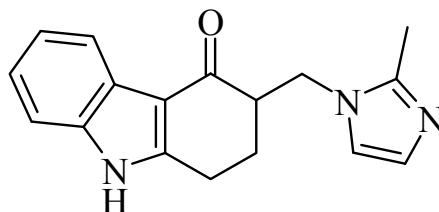
### The Comparative Analysis of Known Methods of Ondansetron Synthesis – a Pharmaceutical Substance Used in Antiemetic Medicine Production

To introduce generic drug manufacture in the Russian Federation territory the comparative analysis of known methods of ondansetron synthesis is done.

**Keywords:** ondansetron, substance, generic drug, a method of synthesis, indole, 2-methylimidazole, cyclohexanone, aminomethylating, nucleophilic substitution, cyclization, dimethylsulfate, phenylhydrazine.

В настоящее время в России утверждена Стратегия развития фармацевтической промышленности на период до 2020 года, цель которой – стимулирование организации производства активных фармацевтических субстанций (далее – АФС) для лекарственных средств на территории Российской Федерации.

В связи с этим актуальной задачей является разработка технологий производства импортозамещающих АФС. Одну из таких АФС, принятую нами к разработке, представляет собой Ондансетрон – противорвотный препарат.



АФС (*RS*)-9-Метил-3-[(2-метил-1*H*-имидазол-1-ил)метил]-2,3-дигидро-1*H*-карбазол-4-(9*H*)-он – **ОНДАНСЕТРОН**

По конкурентному типу высокоселективно блокирует центральные (хеморецепторы триггерной зоны, рвотный центр) и периферические серотониновые 5-HT<sub>3</sub>-рецепторы. Подавляет рвотный рефлекс, устраняет и предупреждает рвоту, опосредованную высвобождением серотонина при применении цитостатических проти-

воластомных средств (цисплатин и др.), лучевой терапии, в послеоперационный период.

Анализ литературы показал, что существует три основных метода синтеза ондансетрона. Рассмотрим подробнее каждый из них.

На Схеме 1 представлен первый метод синтеза Ондансетрона, состоящий из четырех стадий [1]. Общий выход составляет 5,8 %.

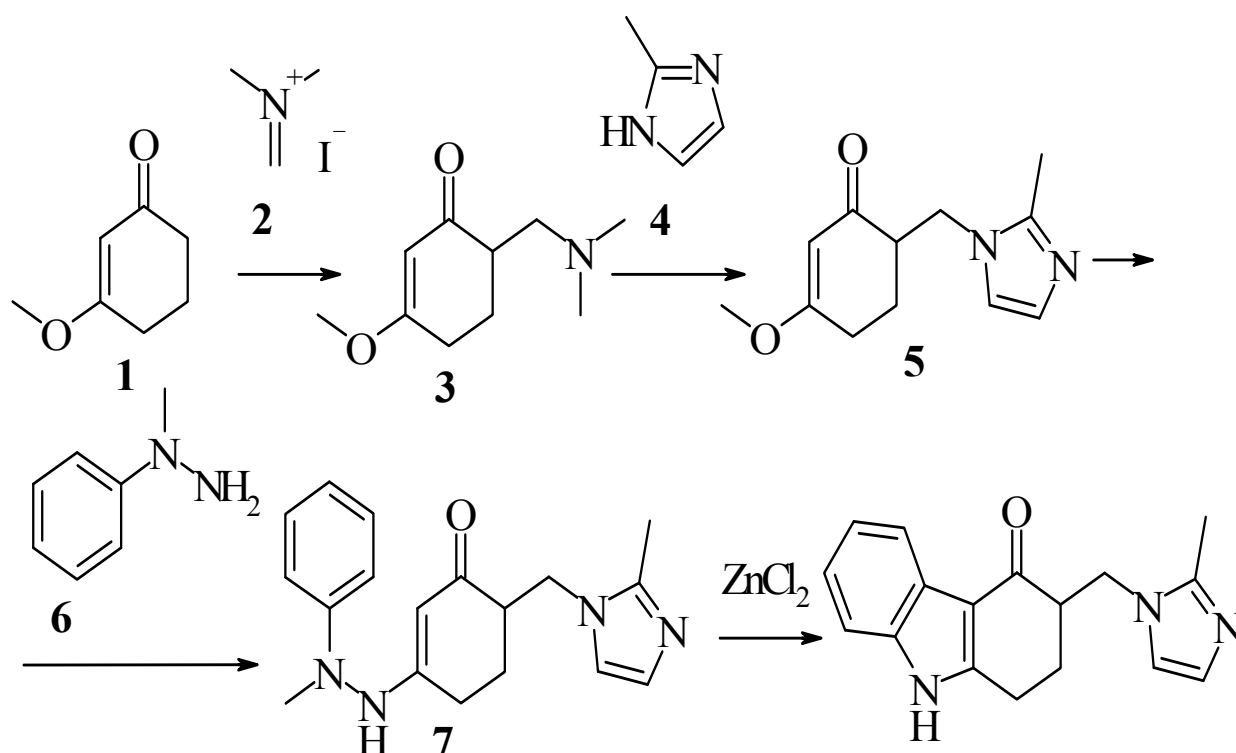


Схема 1

На первой стадии 3-метокси-2-циклогексен-1-он **1** енолизуется под действием бутиллития с последующим присоединением по енольной форме кетона соли Эшенмосера **2** с образованием амина **3**. Реакция протекает в ТГФ, в температурном режиме от -60 °С до комнатной температуры в течение 24 ч. Выход соединения **3** составляет 54 %.

На второй стадии полупродукт **3** превращают в четвертичную аммонийную соль при помощи йодметана с последующим нуклеофильным замещением с участием 2-метилимидазола **4**. Реакцию проводят в ДМФА при 80 °С в течение 4 ч. Получают соединение **5** с выходом 80 % .

Третья стадия представляет собой нуклеофильное замещение метоксигруппы в соединении **5** 1-метил-1-фенилгидразином **6** в кислой

среде (соляная кислота). Выход соединения **7** составляет 27 %

На последней стадии соединение **7** вступает в реакцию циклизации под действием кислот Льюиса таких, как хлористый цинк, с образованием Ондансетрона с выходом 50 %.

Существенным недостатком данного метода является низкий общий выход целевого продукта, сложности в выделении и очистке полупродуктов и конечного соединения (флэш-хроматография), что указывает на нецелесообразность применения метода в производственном масштабе.

На Схеме 2 представлен второй метод синтеза Ондансетрона, состоящий из пяти стадий [2]. Общий выход метода составляет 9 %.

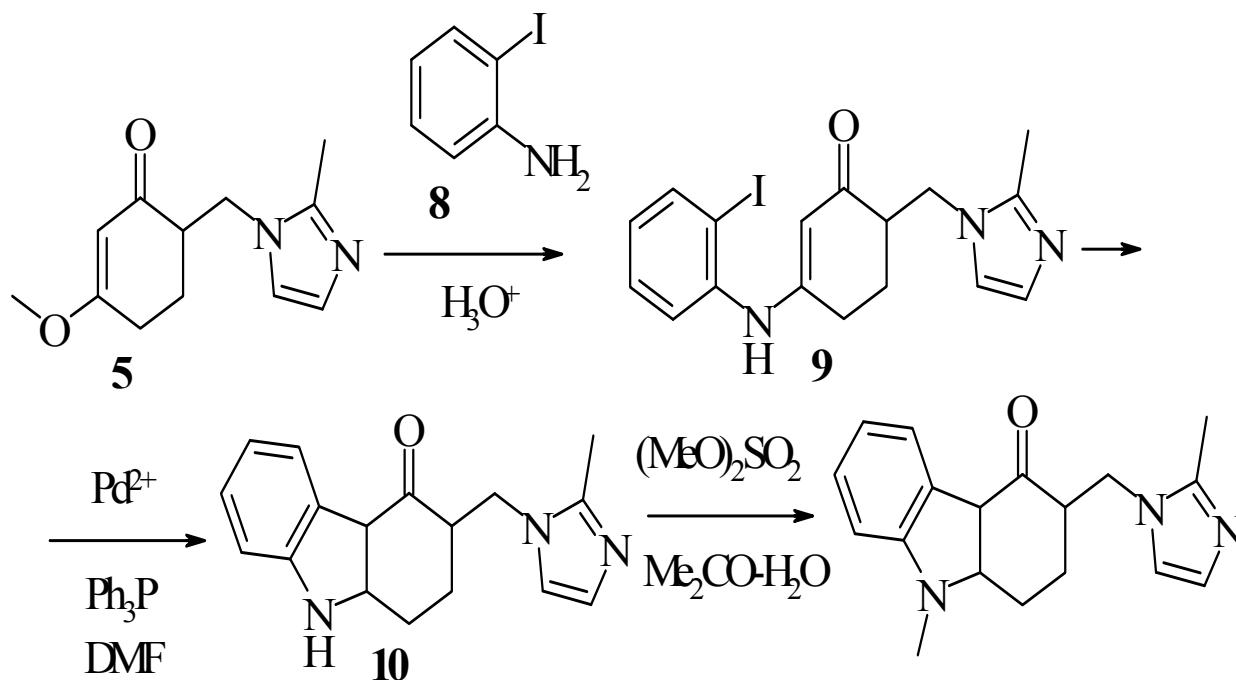


Схема 2

Вышеприведенная схема включает в себя аналогичные со Схемой 1 первую и вторую стадии, различия наблюдаются лишь на третьей стадии.

На третьей стадии соединение **5** вступает в реакцию нуклеофильного замещения с 2-йоданилином **8** в водной кислой среде с образованием йодпроизводного **9** с выходом 58 %.

Четвертая стадия представляет собой реакцию циклизации соединения **9** в ДМФА. В качестве катализатора используют комплексы палладия (II) в сочетании с трифенилфосфином. Реакция протекает в течение 20 ч при 120 °С. Получают соединение **10** с выходом 40 %.

Пятая стадия – это реакция алкилирования полупродукта **10** в водно-ацетоновой смеси диметилсульфатом с избытком гидроксида натрия. Реакция протекает при комнатной температуре в течение 1 ч с образованием Ондансетрона с выходом 83 % [3].

Недостатком данного метода как и предыдущего, является низкий общий выход целевого продукта, а также использование дорогостоящих палладиевых катализаторов.

На схеме 3 представлен третий метод синтеза Ондансетрона, состоящий из пяти стадий. Общий выход метода составляет 49 %.

На первой стадии при взаимодействии 1,3-циклогександиона **11** с фенилгидразином **12** в

воде получают гидразон **22.13** с выходом 91 % [3, 4].

Вторая стадия представляет собой реакцию получения индолов по Фишеру. Соединение **13** кипятят в трифторуксусной кислоте в течение 15 ч. Получают соединение **14** с выходом 70 % [4, 5].

Третья стадия – это реакция алкилирования полупродукта **14** в водно-ацетоновой смеси диметилсульфатом с избытком гидроксида натрия. Реакция протекает при комнатной температуре в течение 1 ч с образованием *N*-алкилированного соединения **15** с выходом 83 % [3].

Четвертая и пятая стадии в данной схеме были объединены. Промежуточные соединения **16** и **17**, полученные в результате реакции аминоалкилирования полупродукта **15** в уксусной кислоте, без выделения подвергают взаимодействию с избытком 2-метилимидазола **4** в водном ДМФА при 90°С в течение 9 ч. Получают Ондансетрон с выходом 92 % [6].

Отметим, что Схема 3 обладает рядом существенных преимуществ. Во-первых, это хорошее обеспечение общего выхода Ондансетрона – 49 %. Во вторых, легкость выделения полупродуктов, а также альтернативные методы получения ряда промежуточных соединений и использование различных аминоалкилирующих реагентов [7]. Отсюда прогнозируется низкая себестоимость продукта.

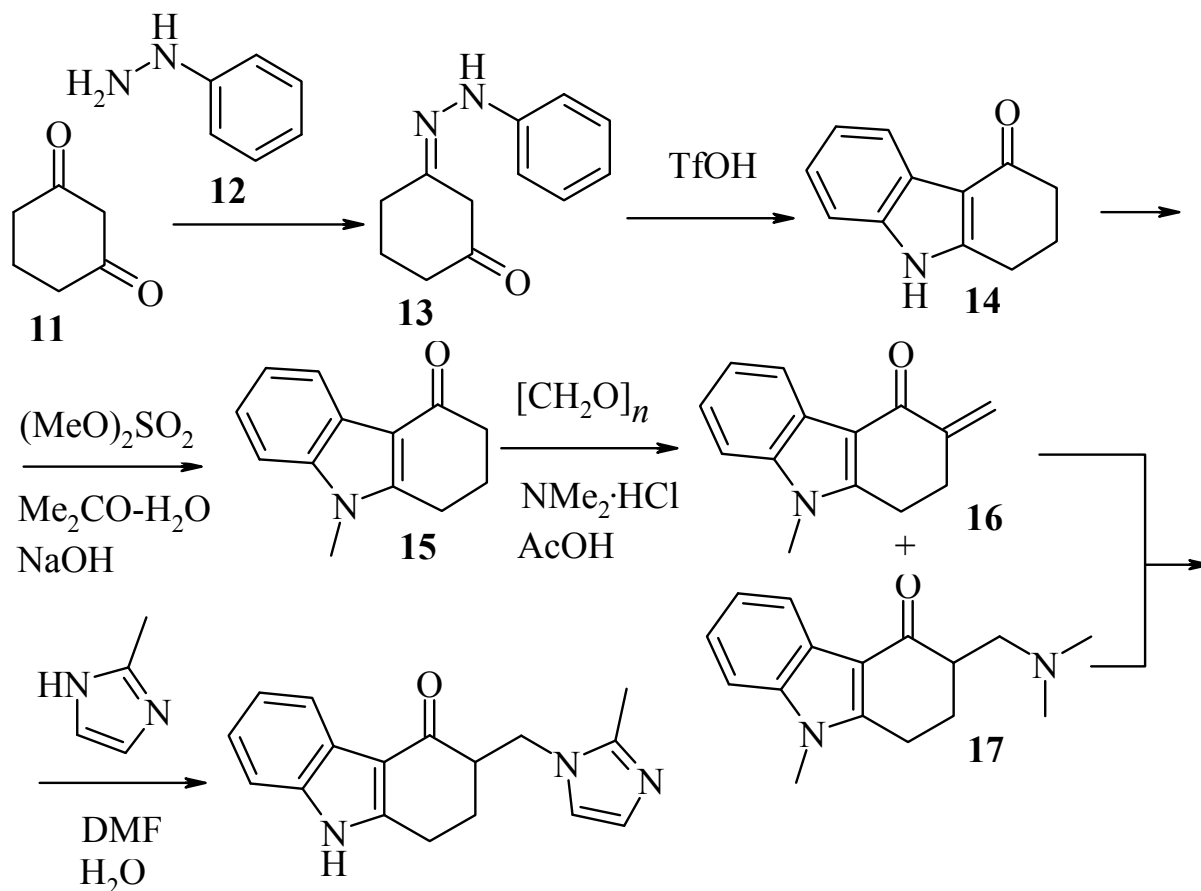


Схема 3

### Библиографический список

1. Патент EP0219929. Process for the preparation of 3-imidazolylmethyltetrahydrocarbazolones [Текст] / Eldred C.D., Bell J.A., Coates I.H. *et al*; GLAXO GROUP LIMITED. – Publication date: 29-04-1987. – 10 P.
2. Патент EP0221629. Process for the preparation of 3-imidazolylmethyltetrahydrocarbazolones [Текст] / Godfrey N., Coates I.H., Bell J.A. *et al*; GLAXO GROUP LIMITED. – Publication date: 13-05-1987. – 12 P.
3. Kukushkin S.Y. Comparison of reactivities of 1 and 4-oxotetrahydrocarbazoles in reactions with nucleophilic and electrophilic reagents [Текст] / Kukushkin S.Y., Ivanov P.Y., Alekseeva L.M. *et al* // Russian Chemical Bulletin, International Edition. – 2005. – 54. – p. 1887-1891.
4. Li X. Conformationally restrained carbazolone-containing  $\alpha,\gamma$ -diketo acids as inhibitors of HIV integrase [Текст] / Li X. // Bioorganic and Medicinal Chemistry. – 2006. – 14. – p. 2942-2955.
5. Steffan R.J. Novel Substituted 4-Aminomethylpiperidines as Potent and Selective Human  $\beta_3$ -Agonists. Part 1: Aryloxypropanolaminomethylpiperidines [Текст] / Steffan R.J., Ashwell M.A., Solvibile W.R. *et al* // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2002. – p. 2957-2962.
6. Патент WO 2006046253. A one-pot process for the preparation of antiemetic agent, 1,2,3,9-tetrahydro-9-methyl-3-[(2-methyl)-1H-imidazole-1-yl)methyl]-4H-carbazol-4-one [Текст] / Kumar A., Singh D., Jadhav A. *et al*; IPCA LABORATORIES LIMITED. – Publication date: 04-05-2006. – 25 P.
7. Патент WO2005037823. Process for preparing 1,2,3,9-tetrahydro-9-methyl-3-[(2-methyl)-1H-imidazole-1-yl)methyl]-4H-carbazol-4-one or its salt [Текст] / Lee T.A., Park S.S., Lee D.B. *et al*; YUHAN CORPORATION. – Publication date: 28-04-2005. – 20 P.