

P.- 34.685

U.S. Serial Nº 537.293



338416

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

d e

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

formulada el 23 de Marzo de 1.967, con el número 338.416

e n

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de MILES LABORATORIES, INC., entidad norteamericana, establecida en 1127 Myrtle Street, Elkhart, Indiana, Estados Unidos de América, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN COMPUESTO DERIVADO DE CARBAZOL"

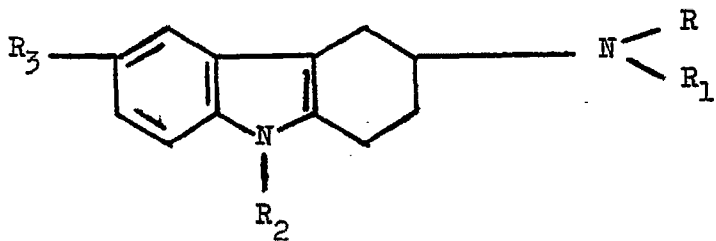
-----

Esta invención se refiere a derivados de carbazol. En uno de sus aspectos más particulares, esta invención se refiere a una serie de 3-amino-<sup>sustituidos</sup>1,2,3,4-tetrahidrocarbazoles que tienen propiedades farmacológicas.

5

Los compuestos de esta invención pueden ser representados por medio de la fórmula estructural:

14.4.67.



5

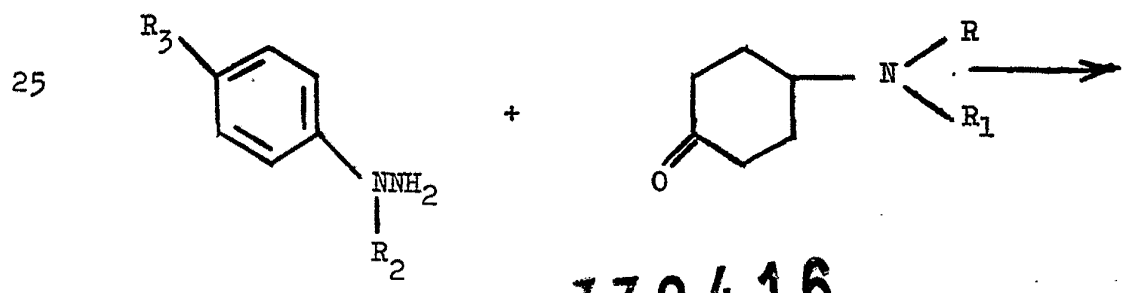
en la que R es H o alcoholo inferior, R<sub>1</sub> es un alcoholo inferior, ó  $\text{N} \begin{matrix} \text{R} \\ \text{R}_1 \end{matrix}$  es un radical monocíclico heterocíclico que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados del grupo que consta de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en el que al menos uno de los heteroátomos es nitrógeno, R<sub>2</sub> es H o alcoholo inferior, y R<sub>3</sub> es H, OH o alcoxi inferior.

10

Los compuestos se preparan convenientemente por medio la síntesis de indoles de Fischer, utilizando la fenilhidrazina y la cetona apropiadas, para formar el compuesto precursor de fenilhidrazona, que por cierre en anillo en presencia de un ácido o por medios térmicos, da como resultado el derivado de carbazol deseado. Las reacciones implicadas en la síntesis de los compuestos de esta invención pueden ser ilustradas por medio de la siguiente secuencia de reacciones

15

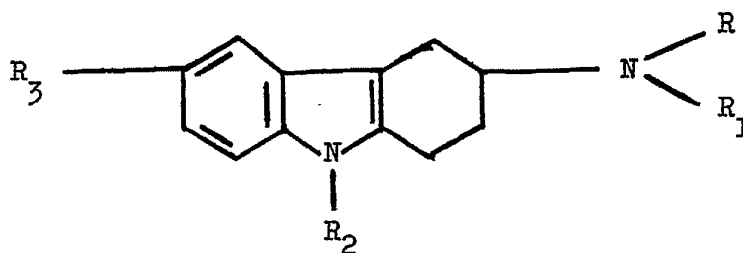
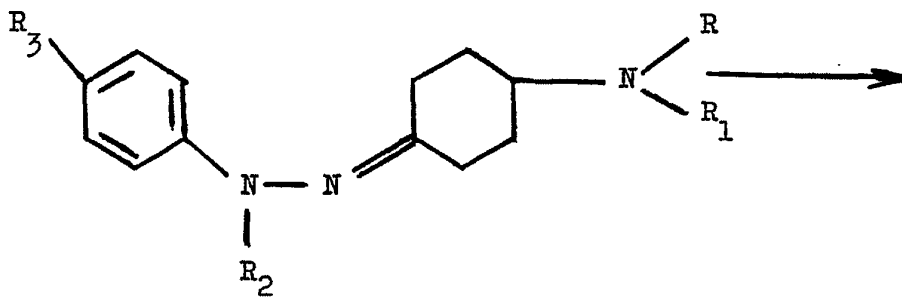
20



25

338416

14.4.67.



15 en las que R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen el significado dado anteriormente.

El agente ácido de ciclación puede ser cualquiera de los halogenuros de hidrógeno inorgánicos comunes, tales como el ClH, BrH ó IH, o cualquiera de los ácidos minerales comunes, tales como SO<sub>4</sub>H<sub>2</sub> ó PO<sub>4</sub>H<sub>3</sub>, o un ácido orgánico tal como el ácido acético, o un ácido de Lewis tal como el F<sub>3</sub>B ó el Cl<sub>2</sub>Zn.

20 Los 3-amino-1,2,3,4-tetrahydrocarbazoles <sup>sustituidos</sup> resultantes pueden proporcionarse en forma de cualquier sal que se desee, tales como el clorhidrato, bromhidrato, maleato u oxalato, y similares. Aunque se prefieren las sales farmacológicamente aceptables, pueden tener utilidad 25 otras sales que pueden ser de naturaleza tóxica, por ejemplo para separar el compuesto deseado de mezclas en las que está presente, y para usos distintos de los farmacológicos. 30

14.4.67.

338416



Cuando están en la forma de una sal de adición de ácidos farmacológicamente aceptable, los compuestos de esta invención son útiles como agentes analgésicos.

La invención se comprenderá mejor haciendo referencia al ejemplo siguiente, que se incluye como ilustración, y que no ha de ser considerado en modo alguno como limitativo del alcance de esta invención, que está definida y concretada en las reivindicaciones que se anexan a la misma.

10

EJEMPLO 1

3-metilamino-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol

A. 4-metilaminociclohexanol.- Una muestra de 230 g. de sulfato de p-metilaminofenol fue disuelta en 800 ml. de metanol acuoso (1:3). Se llevó a cabo una hidrogenación a 100°C y 105 kg/cm<sup>2</sup> utilizando 1,0 g. de dióxido de rutenio como catalizador. La hidrogenación se completó en 2 h. aproximadamente. El catalizador se separó por filtración, y la mayor parte del disolvente fue destilada en vacío. Al jarabe residual se añadió disolución de hidróxido de sodio al veinte por ciento (200 ml.), y la disolución resultante fue sometida a una extracción continua con CHCl<sub>3</sub> durante 1 día. El extracto fue secado y concentrado, y el residuo fue destilado en vacío, para producir 123 g. de producto, de p. de ebul. 105-110°C (5 mm.). El material se vertió en éter anhidro, para formar cristales blancos (108 g.), de p. de f. 78-79°C. En otro experimento, el p. de f. fue de 88-89°C. Esta variación en el punto de fusión puede ser debida a la presencia de cantidades variables de los isómeros cis y trans.

30  
14.4.67.

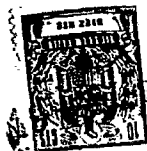


Anál. Calc. para  $C_7H_{15}NO$ : N, 10,85. Encontrado: N, 10,59

B. 4-metilaminociclohexanona.- A una mezcla de 12,9 g. (0,10 moles) de 4-metilaminociclohexanol y 33 g. de t-butóxido de potasio en 300 ml. de benceno seco, se añadió una disolución de 90 g. de benzofenona en 200 ml. de benceno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente, bajo una atmósfera de nitrógeno, durante 3 días. Después se añadió agua (200 ml.) y la mezcla se agitó vigorosamente durante varios minutos. La capa de benceno se sometió a extracción con cuatro porciones de 100 ml. de  $ClH$  al 10%. Las disoluciones acuosas combinadas fueron sometidas después a contraextracción con éter. Después de la concentración (en vacío) de la disolución acuosa hasta aproximadamente un volumen mitad, se añadió carbonato de potasio sólido para dejar en libertad la base libre. La disolución fue sometida a extracción con  $CHCl_3$  continuamente, durante 1 día. Un secado y concentración del extracto a presión atmosférica, seguidos de una destilación en vacío, dieron 5,09 g. de un líquido incoloro, de p. de ebul. 105-110°C (15 mm.).  $\nu_{\text{máx.}}^{CHCl_3}$  1715  $cm^{-1}$ .

C. 3-metilamino-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol.- Una disolución de 15,4 g. (0,121 moles) de 4-metilaminociclohexanona y 13,5 g. (0,125 moles) de fenilhidrazina en 200 ml. de benceno que contenía 0,1 g. de ácido p-tolueno sulfónico, fue calentada bajo reflujo durante 2 horas, recogiendo al mismo tiempo el agua puesta en libertad en un colector Dean-Stark. Después de la concentración del benceno, el jarabe de fenilhidrazona (24,7 g.) fue disuelto en 300 ml. de ácido acético, y la disolución fue calentada a 90-95°C durante 3 horas. El ácido acético se destiló

30  
14.4.67.



en vacío, y el residuo se agitó con disolución diluída de NaOH. La extracción con  $\text{CHCl}_3$ , el secado y la concentración en vacío dieron 20,1 g. de un sólido grasiento, de p. de f. 125-129°C. Para su análisis, fue recristalizada una

5

muestra a partir de benceno-éter (tratamiento con carbón vegetal); p. de f. 134-135°C.  $\lambda_{\text{máx.}}^{\text{CHCl}_3}$  3480 (N-H del indol), 3410 (w. de  $\text{CH}_2\text{NH-}$ ), puntas a 1630 y 1600  $\text{cm}^{-1}$ ;

$\lambda_{\text{máx.}}^{\text{MeOH}}$  226  $\text{m}\mu$  ( $\epsilon$  18.500) y 280  $\text{m}\mu$  ( $\epsilon$  5460)

Anál: Calc. para  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2$ : C, 78,00; H, 8,05; N, 14,00

10

Encontrado: C, 77,48; H, 8,18; N, 13,96

D. Maleato de 3-metilamino-1,2,3,4-tetrahidro-  
carbazol.

Una muestra de 11,3 g. de 3-metilamino-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol (p. de f. 125-129°C) fue disuelta en acetona. La disolución fue tratada con carbón vegetal, y el filtrado clarificado fue tratado con 1 equivalente-mól de ácido maleico en una cantidad mínima de acetona. Se añadió aproximadamente la mitad de su volumen de éter, y después de algunos minutos tuvo lugar la cristalización.

15

El producto fue recogido, lavado con acetona-éter, pulverizado y secado durante toda la noche en la pistola de Abderhalden a 60°C; producción 13,1 g.; p. de f. 159 - 160°C;  $\lambda_{\text{máx.}}^{\text{MeOH}}$  224 milimicras ( $\epsilon$  25.600) y 279 milimicras ( $\epsilon$  6040).

20

25

Anál: Calc. para  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2 \cdot (\text{CHCO}_2\text{H})_2$ : N (básico), 4,43; N(total) 8,86. Encontrado: N(básico), 4,33; N(total) 8,79.

En resumen, esta invención se refiere a una serie de 3-amino-<sup>sustituidos</sup> 1,2,3,4-tetrahidrocarbazoles representados por la fórmula genérica dada anteriormente, que tienen

30

14.4.67.



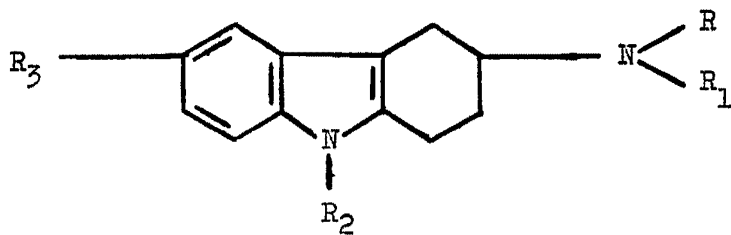
utilidad como agentes analgésicos.

La presente solicitud que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América, el 25 de Marzo de 1.966, bajo el número 537.293, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

N O T A

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1.- Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula



en la que

R es un alcoholo inferior,

R<sub>1</sub> es H o alcoholo inferior, ó

$\begin{matrix} & R \\ & \diagdown \\ N & \\ & \diagup \\ & R_1 \end{matrix}$  es un radical monocíclico heterocíclico

16  
14.4.67.

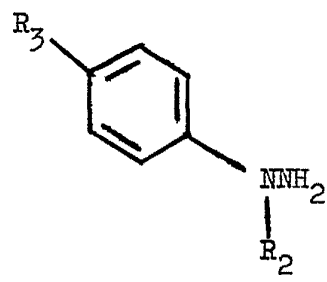


co que contiene uno o dos heteroátomos de nitrógeno, oxígeno o azufre, y en el que al menos uno de los heteroátomos es nitrógeno,

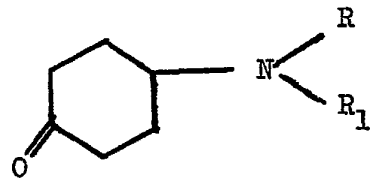
R<sub>2</sub> es H o alcoholo inferior,

5

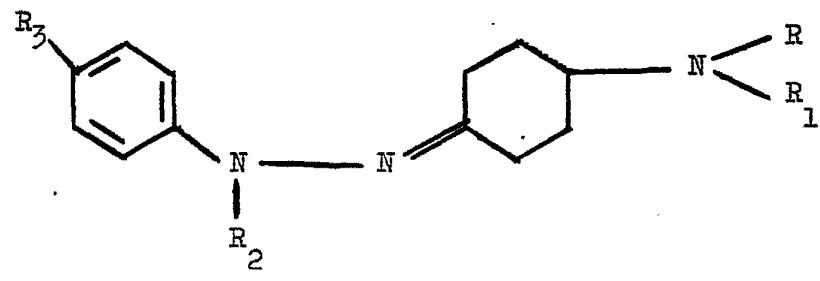
R<sub>3</sub> es H, OH o alcoxi inferior, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un compuesto de la fórmula



para producir una fenilhidrazona sustituida de la fórmula



y ciclar dicha fenilhidrazona sustituida para formar el derivado de tetrahidrocarbazol deseado.

10  
14.4.67.



1967

2.- Un procedimiento para la preparación de un compuesto derivado de carbazol.

5 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, representado en el dibujo que se acompaña y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de nueve hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

19 APR. 1967

P. A.

Alberto de Elzabur  
Por Poder

G.D.S.  
14.4.67.

- 9 -

338416