

Int. Cl. C07D // A61K

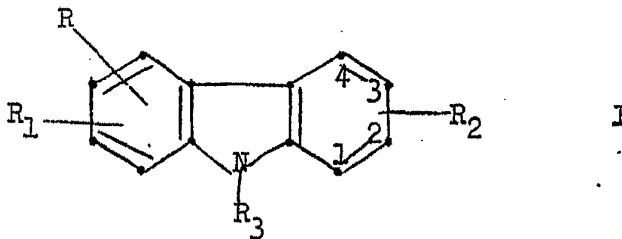
P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE CARBAZOLES",
a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., S.A.
residente en BASILEA (Suiza)

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a carbazoles de la
fórmula



5.

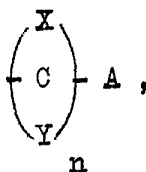
en la que

R es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano,
alquilo inferior, hidroxi-alquilo inferior,
alcoxilo inferior, acilo, benciloxilo,
20. alquiltio inferior, trifluorometilo, car-

**POOR
QUALITY**

5. R_1 boxilo, carbo-alcoxilo inferior, nitro, amino, mono-alquilamino inferior o di-alquilamino inferior, sulfamóilo, di-alquilo inferior-sulfamóilo o di-fluorometilsulfonilo; es halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcoxilo inferior, acilo, acilamido, benciloxilo, alquiltio inferior, trifluorometilo, carboxilo, carbo-alcoxilo inferior, nitro, amino, mono ó di-alquilamino inferior, sulfamóilo, di-alquilsulfamóilo inferior o difluorometilsulfonilo, o bien R tomado junto con un R_1 adyacente es alquilendioxilo inferior;

10. R_2 es



15. donde A es una agrupación $- \overset{O}{\parallel} C - B$ donde B es hidroxilo, Y y X son hidrógeno o alquilo inferior; n es 1 a 7; y

20. R_3 es hidrógeno, alquilo inferior, acilo, acilo halo-sustituído, carboxialquilo inferior, alcoxicarbonilo inferior-alquilo inferior, aralquilo o haloaralquilo; o R_1 es hidrógeno cuando R, X y R_3 son hidrógeno e Y es alquilo inferior;

25. a sus sales con bases; y cuando R o R_1 es amino, mono- o di-alquilamino inferior y/o cuando B o A es amino-alcoxilo inferior o mono- o di-alquilamino inferior-al-

coxilo inferior, a sus sales de adición con ácidos.

El invento se refiere, asimismo, a un procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula I y de sus sales como se ha expuesto anteriormente.

5. Los carbazoles de la fórmula I y sus sales aceptables en farmacia con ácidos y bases son útiles como agentes antiinflamatorios, analgésicos y antirreumáticos.

10. Las sales farmacéuticamente inaceptables de los compuestos de la fórmula I pueden convertirse, con métodos conocidos, en los compuestos de la fórmula I o en sus sales aceptables en farmacia con bases o ácidos.

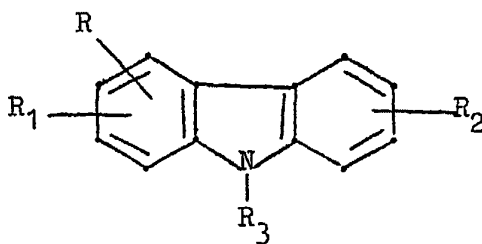
15. En la forma como aquí se usa, la expresión "alquilo inferior" denota un grupo de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, que contiene de 1 a 7 átomos de carbono; por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo terciario, neopentilo, pentilo, heptilo, etc. La expresión "alcoxilo inferior" denota un grupo alquil-etéreo en el que el grupo alquílico es tal como se ha descrito antes; por ejemplo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, butoxilo, pentoxilo, etc. La expresión "alquiltio inferior" denota un grupo alquil-tioetéreo en el que el grupo alquílico es tal como se ha descrito antes; por ejemplo, metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, pentiltio, etc. La expresión "halógeno" denota todos los halógenos, o sea bromo, cloro, flúor y yodo; se prefieren el bromo y el cloro. La expresión "arilo" denota fenilo o fenilo portador de uno o más substituyentes tomados del grupo constituido por halógeno, trifluorometilo, alquilo inferior,

- alcoxilo inferior, nitro, amino, alquilamino inferior y di-alquilamino inferior. La expresión "aralquilo", en la forma como aquí se usa, denota un grupo alquílico inferior de cadena lineal o ramificada, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno han sido reemplazados por un grupo de arilo. La expresión "acilo" denota un grupo "alcanoílico" derivado de un ácido carboxílico alifático de 1 a 7 átomos de carbono (por ejemplo, formilo, acetilo, propionilo, etc.) y un grupo "aróílico" derivado de un ácido carboxílico aromático (como benzoílo, etc.); La expresión "alquileo inferior" denota un alquileo de cadena lineal o ramificada con 1 a 7 átomos de carbono; por ejemplo, metileno, etileno, propileno, butileno, metilmetileno, etc. La expresión "alquilendioxilo inferior" denota preferentemente metilendioxilo, etc.

- Ejemplos de mono-alquilamino inferior son metilamino, etilamino, etc. Ejemplos de di-alquilamino inferior son dimetilamino, dietilamino, etc. Ejemplos de di-alquilo inferior-sulfamoílo son dimetilsulfamoílo, dietilsulfamoílo, etc.

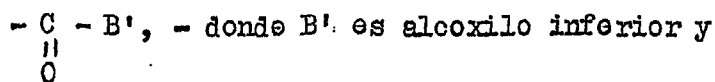
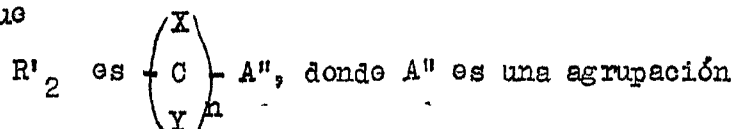
- Los compuestos de la fórmula I y sus sales con bases o ácidos pueden prepararse según un procedimiento que se caracteriza porque se hidroliza un compuesto de la fórmula

25.



II

en la que



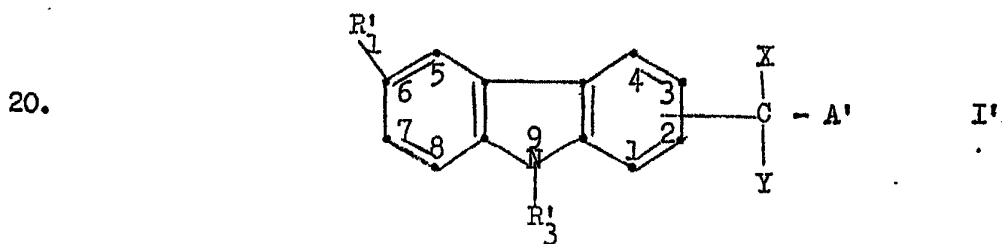
5. X, Y, b, R, R₁ y R₃ tienen el significado antes indicado,

porque en la producción de un isómero ópticamente activo de un compuesto de la fórmula I, se resuelve un racemato obtenido de la fórmula I en sus isómeros ópticamente activos y se aísla el isómero deseado y porque en la producción

10. de una sal de un compuesto de la fórmula I, se hace reaccionar un compuesto de esta índole con una base, o un compuesto de la fórmula I, en donde R o R₁ es amino o mono o di-alquilamino inferior se hace reaccionar con un ácido.

15. Los compuestos preferidos de la fórmula I son aquellos en donde n es 1, R es hidrógeno y/o R₁ es halógeno.

Los carbazoles preferidos del invento son también aquellos que se caracterizan por la fórmula



en la que

- A' es carboxilo o hidroximetilo;
 R'₁ es halógeno, alquilo inferior o alcoxilo inferior. Se prefiere el halógeno;
 25. R'₃ es hidrógeno o alquilo inferior. Se prefiere-

re el hidrógeno, y

X e Y tienen el significado indicado antes. Se prefieren los 2-ácidos,

sus enantiómeros cuando X e Y son diferentes y las sales de los compuestos de la fórmula I' con bases.

5.

Los compuestos preferidos de la fórmula I son:

el ácido 6-cloro-alfa-metil-carbazol-2-acético racémico,

el ácido 6-cloro-alfa-metil-carbazol-2-acético (+),

el ácido 6-cloro-alfa-metil-carbazol-2-acético (-),

10.

el ácido 6-cloro-carbazol-2-acético y

el ácido 6-cloro-9-metil-carbazol-1-acético.

Ejemplos de compuestos de este invento correspondientes a la fórmula I son:

el ácido 6-cloro-carbazol-1-acético,

15.

el ácido 6-metil-carbazol-3-acético,

el ácido 6-metoxi-carbazol-4-acético,

el ácido 6-cloro-alfa-metil-carbazol-1-acético,

el ácido 9-(4-clorobencil)-6-metoxi-carbazol-2-acético,

el ácido 6-nitro-carbazol-3-acético,

20.

el ácido 7-cloro-carbazol-4-acético,

el ácido 6-cloro-carbazol-2-acético,

el ácido 6-metil-carbazol-4-acético,

el ácido 6-metoxi-carbazol-1-acético,

el ácido 6-cloro-alfa-metil-carbazol-2-acético,

25.

el ácido 9-(4-clorobencil)-6-metoxi-carbazol-3-acético,

el ácido 6-nitro-carbazol-4-acético,

el ácido 7-cloro-carbazol-1-acético,

el ácido 6-cloro-carbazol-3-acético,

el ácido 6-metil-carbazol-1-acético,

- el ácido 6-metoxi-carbazol-2-acético,
- el ácido 6-cloro-alfa-metil-carbazol-3-acético,
- el ácido 9-(4-clorobencil)-6-metoxi-carbazol-4-acético,
- el ácido 6-nitro-carbazol-1-acético,
- 5. el ácido 7-cloro-carbazol-2-acético,
- el ácido 6-cloro-carbazol-4-acético,
- el ácido 6-metil-carbazol-2-acético,
- el ácido 6-metoxi-carbazol-3-acético,
- el ácido 6-cloro-alfa-metil-carbazol-4-acético,
- 10. el ácido 9-(4-clorobencil)-6-metoxi-carbazol-1-acético,
- el ácido 6-nitro-carbazol-2-acético,
- el ácido 7-cloro-carbazol-3-acético,
- el ácido 7-metil-carbazol-1-acético,
- el ácido 8-cloro-carbazol-2-acético,
- 15. el ácido 6-fluoro-carbazol-3-acético,
- el ácido 6-bromo-carbazol-4-acético,
- el ácido 6,7-dicloro-carbazol-1-acético,
- el ácido 5,6-dicloro-carbazol-2-acético,
- el ácido 6-trifluorometil-carbazol-3-acético,
- 20. el ácido 6-cloro-7-metil-carbazol-4-acético,
- el ácido 6-cloro-5-metil-carbazol-1-acético,
- el ácido 9-metil-carbazol-2-acético,
- el ácido 7,8-dicloro-carbazol-3-acético,
- el ácido 6-sulfamoilcarbazol-4-acético,
- 25. el ácido 6-difluorometilsulfonil-carbazol-1-acético,
- el ácido 6-carboetoxi-carbazol-2-acético,
- el ácido 5-cloro-6-sulfamilcarbazol-3-acético,
- el ácido 9-benzoil-6-cloro-carbazol-1-acético,
- el ácido 7-metil-carbazol-2-acético,

- el ácido 8-cloro-carbazol-3-acético,
- el ácido 6-fluoro-carbazol-4-acético,
- el ácido 6-bromo-carbazol-1-acético,
- el ácido 6,7-dicloro-carbazol-2-acético,
- 5. el ácido 5,6-dicloro-carbazol-3-acético,
- el ácido 6-trifluorometil-carbazol-4-acético,
- el ácido 6-cloro-7-metil-carbazol-1-acético,
- el ácido 6-cloro-5-metil-carbazol-2-acético,
- el ácido 9-metil-carbazol-3-acético,
- 10. el ácido 7,8-dicloro-carbazol-4-acético,
- el ácido 6-sulfamoilcarbazol-1-acético,
- el ácido 6-difluorometilsulfonil-carbazol-2-acético,
- el ácido 6-carboetoxi-carbazol-3-acético,
- el ácido 5-cloro-6-sulfamilcarbazol-4-acético,
- 15. el ácido 9-benzoil-6-cloro-carbazol-2-acético,
- el ácido 7-metilcarbazol-3-acético,
- el ácido 8-cloro-carbazol-4-acético,
- el ácido 6-fluoro-carbazol-1-acético,
- el ácido 6-bromo-carbazol-2-acético,
- 20. el ácido 6,7-dicloro-carbazol-3-acético,
- el ácido 5,6-dicloro-carbazol-4-acético,
- el ácido 6-trifluorometil-carbazol-1-acético,
- el ácido 6-cloro-7-metil-carbazol-2-acético,
- el ácido 6-cloro-5-metil-carbazol-3-acético,
- 25. el ácido 9-metil-carbazol-4-acético,
- el ácido 7,8-dicloro-carbazol-1-acético,
- el ácido 6-sulfamoilcarbazol-2-acético,
- el ácido 6-difluorometilsulfonil-carbazol-3-acético,
- el ácido 5-carbetoxi-carbazol-4-acético,

- el ácido 5-cloro-6-sulfamilcarbazol-1-acético,
el éster etílico de ácido 6-cloro-9-(p-clorobenzoil)-
carbazol-2-acético,
el ácido 9-benzoil-6-cloro-carbazol-3-acético,
5. el ácido 7-metil-carbazol-4-acético,
el ácido 8-cloro-carbazol-1-acético,
el ácido 6-fluoro-carbazol-2-acético,
el ácido 6-bromo-carbazol-3-acético,
el ácido 6,7-dicloro-carbazol-4-acético,
10. el ácido 5,6-dicloro-carbazol-1-acético,
el ácido 6-trifluorometil-carbazol-2-acético,
el ácido 6-cloro-7-metil-carbazol-3-acético,
el ácido 6-cloro-5-metil-carbazol-4-acético,
el ácido 9-metil-carbazol-1-acético,
15. el ácido 7,8-dicloro-carbazol-2-acético,
el ácido 6-sulfamoilcarbazol-3-acético,
el ácido 6-difluorometilsulfonil-carbazol-4-acético,
el ácido 6-carbetoxi-carbazol-1-acético,
el ácido 5-cloro-6-sulfamilcarbazol-2-acético,
20. el ácido 9-benzoil-6-cloro-carbazol-4-acético,
el ácido 6-dimetilsulfamoil-carbazol-1-acético,
el ácido 6-metiltio-carbazol-2-acético,
el ácido 6-benciloxi-carbazol-3-acético,
el ácido 6-ciano-carbazol-4-acético,
25. el ácido 6-carboxi-carbazol-1-acético,
el ácido 6-etil-carbazol-2-acético,
el ácido 6,7-dimetilendioxi-carbazol-3-acético,
el ácido 6-acetil-carbazol-4-acético,
el ácido 6-yodo-carbazol-1-acético,

- el ácido 6,9-dimetil-carbazol-3-acético,
el ácido 6-hidroxí-carbazol-3-acético,
el ácido 6-dimetilsulfamóil-carbazol-2-acético,
el ácido 6-metiltio-carbazol-3-acético,
5. el ácido 6-benciloxi-carbazol-4-acético,
el ácido 6-ciano-carbazol-1-acético,
el ácido 6-carboxi-carbazol-2-acético,
el ácido 6-etil-carbazol-3-acético,
el ácido 6,7-dimetilendioxí-carbazol-4-acético,
10. el ácido 6-acetil-carbazol-1-acético,
el ácido 6-yodo-carbazol-2-acético,
el ácido 6,9-dimetil-carbazol-4-acético,
el ácido 6-hidroxí-carbazol-4-acético,
el ácido 6-dimetilsulfamóil-carbazol-3-acético,
15. el ácido 6-metiltio-carbazol-4-acético,
el ácido 6-benciloxi-carbazol-1-acético,
el ácido 6-ciano-carbazol-2-acético,
el ácido 6-carboxi-carbazol-3-acético,
el ácido 6-etil-carbazol-4-acético,
20. el ácido 6,7-metilendioxí-carbazol-1-acético,
el ácido 6-acetil-carbazol-2-acético,
el ácido 6-yodo-carbazol-3-acético,
el ácido 6,9-dimetil-carbazol-1-acético,
el ácido 6-hidroxí-carbazol-1-acético,
25. el ácido 6-dimetilsulfamóil-carbazol-4-acético,
el ácido 6-metiltio-carbazol-1-acético,
el ácido 6-benciloxi-carbazol-2-acético,
el ácido 6-ciano-carbazol-3-acético,
el ácido 6-carboxi-carbazol-4-acético,

- el ácido 6-etil-carbazol-1-acético,
- el ácido 6,7-metilendioxi-carbazol-2-acético,
- el ácido 6-acetil-carbazol-3-acético,
- el ácido 6-yodo-carbazol-4-acético,
- 5. el ácido 6,9-dimetil-carbazol-2-acético,
- el ácido 6-hidroxi-carbazol-2-acético.

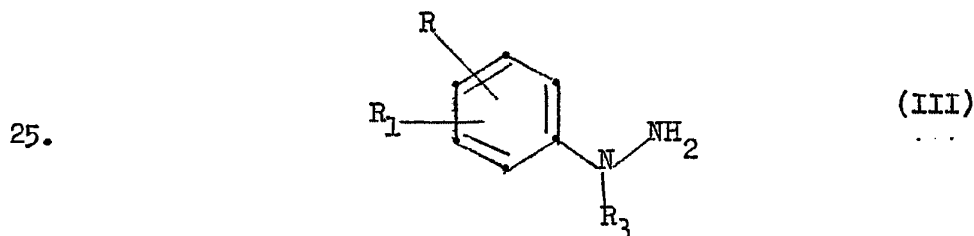
- Un compuesto de la fórmula II puede desesterificarse para formar el compuesto correspondiente de la fórmula I con un hidróxido alcalino, tal como hidróxido sódico hidróxido potásico o similares, en presencia de un disolvente, por ejemplo, un alcohol tal como metanol, etanol o similares. La desesterificación puede llevarse a cabo a una temperatura comprendida entre alrededor de la temperatura ambiente y alrededor de la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional; de preferencia se lleva a cabo a la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional. El compuesto de la fórmula I puede separarse de la mezcla reaccional con procedimientos conocidos.
- 10.
 - 15.

- Los compuestos de la fórmula I, forman sales con bases, por ejemplo, bases aceptables en farmacia. Ejemplos de dichas bases son los hidróxidos de metal alcalino, tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico y similares; hidróxidos alcalinotérreos, tal como hidróxido cálcico, hidróxido de bario y similares; alcóxidos de sodio, tal como etolato sódico, etolato potásico y similares; bases orgánicas tales como piperidina, dietanolina, N-metilglucamina y similares. Se incluyen, asimismo, las sales de aluminio de los compuestos de la fórmula I, como se ha expuesto antes.
- 20.
 - 25.

- Debido a que los compuestos del invento cuando X e Y en la fórmula I son diferentes poseen un átomo de carbono asimétrico, éstos se obtienen normalmente como mezclas racémicas. La resolución de dichos racematos en los isómeros ópticamente activos puede llevarse a cabo con procedimientos conocidos. Algunas mezclas racémicas pueden precipitarse como eutécticas y, por consiguiente, pueden separarse. Sin embargo se prefiere la resolución química. Con este método se forman diastereómeros a partir de la mezcla racémica con un agente de resolución ópticamente activo, por ejemplo, una base ópticamente activa, tal como d-alfa-metilbencilamina, que puede hacerse reaccionar con el grupo carboxílico. Los diastereómeros formados se separan por cristalización selectiva y se convierten en el isómero óptico correspondiente. Así pues, el invento abarca los racematos de los compuestos de la fórmula I, así como sus isómeros ópticamente activos.
- 5.
- 10.
- 15.

- Los compuestos de la fórmula II utilizados como materiales de partida en el procedimiento anterior, pueden prepararse como sigue:
- 20.

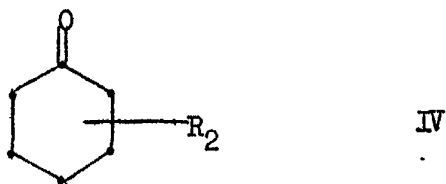
Se hace reaccionar una hidrazina de la fórmula



en la que

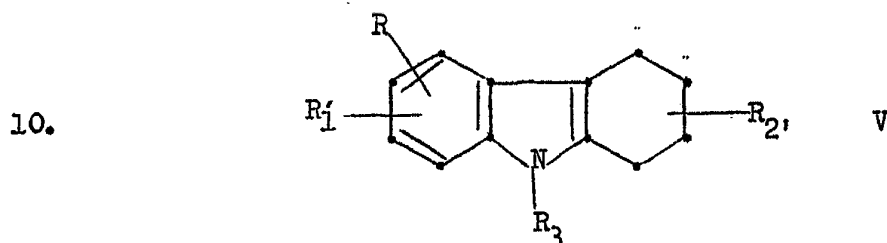
R, R₁ y R₃ tienen el significado indicado antes,

con una ciclohexanona de la fórmula



5. en la que

R_2' tiene el significado indicado antes, para obtener un compuesto de la fórmula



en la que

R , R_1 , R_2' y R_3 tienen el significado indicado antes, que luego se aromatiza para formar un compuesto de la fórmula II.

15.

Los compuestos de las fórmulas III y IV son compuestos conocidos o pueden prepararse según procedimientos conocidos.

20.

La reacción de la hidrazina de la fórmula III con la ciclohexanona de la fórmula IV para formar el respectivo 1,2,3,4-tetrahidrocarbazol de la fórmula V se efectúa a temperatura en la escala desde más o menos la temperatura del ambiente hasta más o menos la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional; de preferencia, se la efectúa a la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional. La reacción se lleva a cabo en presencia de un di-

25.

- solvente (por ejemplo, agua, un alcohol inferior como el metanol, el etanol, etc., ácido acético, ácido fórmico, hexano, dioxano, benceno, tolueno, dimetilformamida, etc.) y de un agente condensador ácido como se usa en la síntesis de los indoles de Fischer (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, cloruro de zinc, cloruro de cobre, trifluoruro de boro, etc. y diversas combinaciones de ellos). La relación molar de los reactivos no es crítica. De preferencia los reactivos se utilizan en relación molar de 1:1. Como alternativa, la reacción de la hidracina de la fórmula III con la ciclohexanona de la fórmula IV puede realizarse por ciclización térmica, con disolvente o sin él. De conveniencia, esta ciclización se efectúa a temperatura elevada; por ejemplo, a temperatura del orden de unos 80°C a unos 200°C. De la mezcla reaccional puede separarse, por métodos conocidos, el compuesto de la fórmula V. No obstante, si se desea, la mezcla reaccional puede ser utilizada en la etapa siguiente, o sea la aromatización para obtener un compuesto de la fórmula I, sin separación ulterior.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

- El compuesto de la fórmula V se convierte en el compuesto de la fórmula II utilizando un agente aromatizante, por ejemplo, p-cloranilo, o-cloranilo, 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona (DDQ), azufre, carbón paladiado óxido de plomo y similares, en presencia de un disolvente, por ejemplo, xileno, benceno, tolueno, quinolina, dimetilsulfoxido (DMSO), dimetilformamida (DMF). La aromatización se efectúa a una temperatura comprendida entre alrededor de la temperatura ambiente y alrededor de la tempe-
- 25.

ratura de reflujo de la mezcla reaccional; de preferencia ésta se efectúa a la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional.

5. El compuesto de la fórmula II puede separarse de la mezcla reaccional con procedimientos conocidos, entre los que se encuentran, por ejemplo, filtración, ciclización y similares.

10. Ejemplos de los compuestos de la fórmula V que pueden utilizarse como materiales de partida en el procedimiento de este invento son:

- el éster etílico de ácido 6-cloro-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-2-acético,
- el éster etílico de ácido 6-cloro-alfa-metil-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-1-acético,
- 15. el éster metílico de ácido 8-cloro-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-4-acético,
- el éster etílico de ácido 6-cloro-9-(p-clorobenzoil)-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-2-acético,

20. Ejemplos de los compuestos de la fórmula III, que pueden utilizarse en el procedimiento anterior son:

- p-clorofenilhidracina,
- m-clorofenilhidracina,
- o-clorofenilhidracina,
- p-fluorofenilhidracina,
- 25. p-bromofenilhidracina,
- 3,4-diclorofenilhidracina,
- p-trifluorometilfenilhidracina,
- 4-cloro-1-metilfenilhidracina,
- 2,3-diclorofenilhidracina,

- p-metilfenilhidracina,
m-metilfenilhidracina,
p-metoxifenilhidracina,
N¹-(4-clorobencil)-p-clorofenilhidracina,
5. p-nitrofenilhidracina,
l-metil-l-fenilhidracina,
p-sulfamidofenilhidracina,
p-(difluorometilsulfonil)-fenilhidracina,
p-carbetoxifenilhidracina,
10. 4-aminosulfonil-3-clorofenilhidracina,
y similares.

Los compuestos de la fórmula III son compuestos conocidos o pueden prepararse de modo análogo al de los compuestos conocidos.

15. Ejemplos de los compuestos de la fórmula IV, que pueden utilizarse en el procedimiento anterior son:
el éster etílico de ácido alfa-metil-l-oxo-ciclohexan-
-acético,
el éster metílico de ácido alfa-metil-l-oxo-ciclohexan-
-acético,
20. el éster etílico de ácido l-oxo-ciclohexan-acético,
el éster metílico de ácido l-oxo-ciclohexan-acético,
y similares.

- Los compuestos de la fórmula IV son compuestos conocidos o pueden prepararse de modo análogo al de los compuestos conocidos.
- 25.

Los compuestos de la fórmula I, incluidas las sales de los compuestos de la fórmula I que forman sales con bases y ácidos farmacóticamente aceptables, tienen

- actividad antiinflamatoria, analgésica y antirreumática, y son por lo tanto útiles como agentes antiinflamatorios, analgésicos y antirreumáticos. Los compuestos de la fórmula I manifiestan también una incidencia muy baja de actividad ulcerogénica, lo cual los vuelve muy deseables como agentes antiinflamatorios, analgésicos y antirreumáticos. Sus útiles actividades farmacológicas se han demostrado en los animales de sangre caliente utilizando métodos estandarizados.
- 5.
10. Por ejemplo, la actividad antiinflamatoria se demuestra en ratas albinas de Hart Strain, de 125 a 155 g de peso. Los animales de experimentación reciben 10 cc de vehículo (Hilgar, A.G. y Hummel, D.J.; Endocrine Bioassay Data, nº 1, pág. 15, agosto de 1964; Cancer
15. Chemotherapy National Service Center, N.I.H.), que contiene el compuesto de ensayo, por kg de peso corporal. Se tratan los animales a diario por 5 días consecutivos. Tres horas después del primer tratamiento se inyectan en la pata derecha trasera de cada rata 0,05 cc de una suspensión
20. al 0,5% de *Mycobacterium butyricum*, muerto por calor y desecado, en aceite de oliva que se ha esterilizado con vapor durante 30 minutos. Inmediatamente después de la inyección del coadyuvante y otra vez a las 96 horas se mide el volumen de la pata. La diferencia se registra como volumen del edema. El volumen de la pata se mide por sumersión de ésta en una columna de mercurio, hasta una señal
25. de tinta exactamente al nivel del maléolo lateral. El porcentaje de inhibición se calcula dividiendo el edema medio de control, menos el edema medio de tratamiento, por el

edema medio de control multiplicado por 100. La inhibición porcentual se registra contra la dosis sobre papel de probabilidad semilogarítmica y a base de ello se estima la dosis necesaria para producir en el edema una reducción del 30%, que se expresa como DE_{30} .

5.

Cuando el ácido 6-cloro-alfa-metil-carbazol-2-acético, que ha demostrado en los ratones, per os, una DL_{50} de por ejemplo 400 mg, se utiliza como sustancia de ensayo a la dosis de 0,03 mg per os, se observa actividad antiinflamatoria ($DE_{30} = 0,17$).

10.

La actividad analgésica de los compuestos de este invento se demuestra, por ejemplo, empleando el método que constituye una modificación del descrito por Eddy (1950) Wolfe y MacDonald (1944) y por Eddy y Leimbach (1952). Este método determina el tiempo de reacción de ratones que se dejan caer sobre una placa caliente mantenida a $55 \pm 0,5^{\circ}C$. Se utilizan seis grupos de ratones machos (cinco ratones por grupo) que pesan entre 20 y 30 gramos. Se determina de una vez el tiempo inicial de reacción de estos ratones y luego se saca el promedio del tiempo de reacción de cada grupo. A continuación se administran a los ratones el vehículo y/o el compuesto en examen, por vía oral, intraperitoneal o subcutánea. Se vuelve a determinar el tiempo medio de reacción de cada grupo a los 30, 60 y 90 minutos de la administración del compuesto y se le compara con los controles. El tiempo de reacción se anota como cambio porcentual respecto al control. Se saca el promedio de todos los grupos antes y después del tratamiento. Se registra sobre papel de gráficas, en relación

15.

20.

25.

a la dosis, un promedio combinado del tiempo de reacción (anotado como cambio porcentual del umbral del tiempo de reacción a partir de los controles) para todos los tres períodos y se traza una curva. De esta curva se lee la

5. DE_{50} .

Quando se utiliza como substancia de ensayo el ácido 6-cloro-alfa-metil-carbazol-2-acético, que ha demostrado en los ratones, per os, una DL_{50} de 400 mg, por ejemplo, se observa actividad analgésica a una DE_{50} de 15.

10.

Los compuestos de la fórmula I, sus enantiómeros y las sales respectivas que aquí se describen tienen efectos cualitativamente semejantes a los de la fenilbutazona y la indometacina, conocidas por sus propiedades y usos terapéuticos. Así pues, los productos finales de este invento muestran un cuadro de actividad asociado con agentes antiinflamatorios de eficacia y seguridad reconocidas.

15.

Los compuestos de la fórmula I, sus enantiómeros y las sales respectivas que aquí se describen pueden incorporarse a las formas normales de dosificación farmacéutica. Por ejemplo, son útiles para aplicación oral o parenteral con las materias coadyuvantes usuales en farmacia; por ejemplo, materiales de vehículo inertes, orgánicos o inorgánicos, como agua, gelatina, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, gomas, polialquilenglicoles, etc. Los preparados farmacéuticos pueden emplearse en forma sólida (por ejemplo, de pastillas, trociscos, supositorios o cápsulas) o en

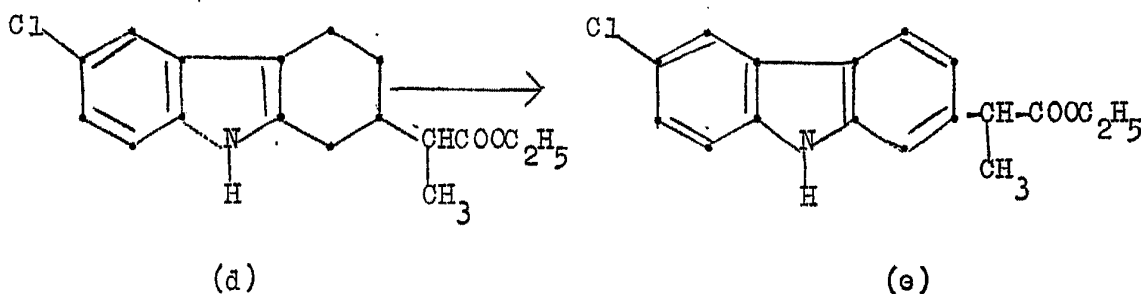
20.

25.

- forma líquida (por ejemplo, de soluciones, suspensiones o emulsiones). Pueden añadirse materias coadyuvantes farmacéuticas, que incluyen los agentes conservadores, estabilizadores, humectantes o emulgentes, las sales para variar la presión osmótica o las sales para actuar de tampón. Los preparados farmacéuticos pueden contener también otras sustancias de actividad terapéutica.

Ejemplo 1

10. Preparación de éster etílico de ácido 6-cloro-
-alfa-metilcarbazol-2-acético



15. Se somete a calentamiento y agitación bajo atmósfera de nitrógeno seco una mezcla de 34,9 g de éster etílico de ácido 6-cloro-alfa-metil-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-2-acético (mezcla de diastereómeros), 350 cc de xileno y 56,0 g de p-cloranilo. Se envuelve el matraz en
20. hoja de aluminio para resguardarlo de cualquier luz extraña y, después de agitar la mezcla reaccional a temperatura de reflujo durante 6 horas, se interrumpe el calentamiento y la agitación y se la deja a la temperatura del ambiente durante una noche. Luego se decanta a través de
25. un filtro el líquido sobrenadante, se tritura el residuo con 100 cc de benceno caliente, y se decanta otra vez a través de un filtro el líquido sobrenadante. Se repite es-

- ta operación tres veces más. A los filtrados combinados se añade éter (300 cc) y se extrae la solución con hidróxido sódico 2 N, frío (3 x 100 cc), se la lava por extracción con agua, hasta neutralidad, y se la seca sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de separar por filtración el secante y de evaporar el disolvente, queda un residuo de 35,5 g. La cristalización en 50 cc de metanol proporciona 14,8 g de éster etílico de ácido 6-cloro-alfa-metil-carbazol-2-acético, de punto de fusión 106-107,5° (43,2%).
5. De manera análoga, cuando se reemplaza el 1,2,3,4-tetrahidrocarbazol de la fórmula (d) tal como se expone a continuación, se obtienen los carbazoles correspondientes:
10. reemplazando (d) por éster etílico de ácido 6-cloro-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-2-acético, se obtiene éster etílico de ácido 6-clorocarbazol-2-acético, de punto de fusión 176-178°C (metanol),
15. reemplazando (d) por éster etílico de ácido 7-cloro-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-2-acético, se obtiene éster etílico de ácido 7-clorocarbazol-2-acético, de punto de fusión 200-202°C (metanol),
20. reemplazando (d) por éster etílico de ácido 8-cloro-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-2-acético, se obtiene éster etílico de ácido 8-clorocarbazol-2-acético, de punto de fusión 110-113°C (metanol),
25. reemplazando (d) por éster etílico de ácido 6-acetamido-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-2-acético, se obtiene éster etílico de ácido 6-acetamidocarbazol-2-acético, de punto de fusión 208-210°C (etanol),

reemplazando (d) por éster etílico de ácido 6-metil-9-bencil-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-1-acético, se obtiene éster etílico de ácido 6-metil-9-bencilcarbazol-1-acético, de punto de fusión 130-131°C (CH₃OH),

5. reemplazando (d) por éster etílico de ácido 6-cloro-9-etil-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-1-acético, se obtiene éster etílico de ácido 6-cloro-9-etilcarbazol-1-acético,

10. reemplazando (d) por éster etílico de ácido 6-cloro-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-2-propiónico, se obtiene éster etílico de ácido 6-cloro-carbazol-2-propiónico, de punto de fusión 149-150,5°C (metanol),

15. reemplazando (d) por éster etílico de ácido 6-cloro-alfa, alfa-dimetil-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-2-acético, se obtiene éster etílico de ácido 6-cloro-alfa, alfa-dimetilcarbazol-2-acético,

20. reemplazando (d) por éster etílico de ácido 6-cloro-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-1-acético, se obtiene éster etílico de ácido 6-cloro-carbazol-1-acético de punto de fusión 152,5-154°C (CH₃OH),

reemplazando (d) por éster etílico de ácido 6-cloro-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-4-acético, se obtiene éster etílico de ácido 6-cloro-carbazol-4-acético, de punto de fusión 154-155°C (metanol),

25. reemplazando (d) por éster etílico de ácido 6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-2-acético, se obtiene éster etílico de ácido 6-trifluorometilcarbazol-2-acético, de punto de fusión 130-131°C (CCl₄),

reemplazando (d) por éster etílico de ácido

7,8-dicloro-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-2-acético, se obtiene éster etílico de ácido 7,8-diclorocarbazol-2-acético, de punto de fusión 154-155°C (metanol),

reemplazando (d) por éster etílico de ácido

5. 5,6-dicloro-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-2-acético, se obtiene éster etílico de ácido 5,6-diclorocarbazol-2-acético, de punto de fusión 139-140°C (metanol),

reemplazando (d) por éster etílico de ácido 6-

10. -metiltio-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-2-acético, se obtiene éster etílico de ácido 6-metil-tiocarbazol-2-acético,

reemplazando (d) por éster etílico de ácido 6-

-carbetoxi-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-2-acético, se obtiene éster etílico de ácido 6-carbetoxicarbazol-2-acético, de punto de fusión 141-143°C (metanol),

15. reemplazando (d) por éster etílico de ácido 6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-2-acético, se obtiene éster etílico de ácido 6-fluoro-carbazol-2-acético, de punto de fusión 178-179°C (metanol),

reemplazando (d) por éster etílico de ácido alfa-

20. -metil-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-2-acético, se obtiene éster etílico de ácido alfa-metil-carbazol-2-acético, de punto de fusión 104-105°C (hexano),

reemplazando (d) por éster etílico de ácido

25. alfa-metil-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-3-acético, se obtiene éster etílico de ácido alfa-metil-carbazol-3-acético, de punto de fusión 97,5-99°C (CH₃OH),

reemplazando (d) por éster etílico de ácido

6-N,N-dimetilsulfamoil-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-2-acético, se obtiene éster etílico de ácido 6-N,N-dimetil-

sulfamoylcarbazol-2-acético, de punto de fusión 146-147°C (CH₃OH).

5. reemplazando (d) por éster etílico de ácido 6-ciano-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-2-acético, se obtiene éster etílico de ácido 6-ciano-carbazol-2-acético, de punto de fusión 157-158°C (CH₃OH),

10. reemplazando (d) por éster etílico de ácido 6,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-2-acético, se obtiene éster etílico de ácido 6,7-diclorocarbazol-2-acético, de punto de fusión 186-187,5°C (CH₃OH), y

15. reemplazando (d) por éster etílico de ácido 6-nitro-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-2-acético, se obtiene éster etílico de ácido 6-nitrocarbazol-2-acético, de punto de fusión 164-165°C (CH₃OH),

15. El éster de la fórmula d) utilizado en el procedimiento anterior puede obtenerse como sigue:

A.- Preparación de éster dietílico de ácido alfa-metil-3-oxociclohexan-naiónico.

20. En un matraz de fondo redondo y tres tubuladuras de 1 litro de capacidad y equipado con admisión de N₂ gaseoso, termómetro y embudo de goteo, se disuelven en 300 cc de etanol 2,2 g de sodio. Agitando, se añade malonato de dietilmetilo (182 g) y se prosigue la agitación durante una hora. Transcurrido este tiempo, se agregan, despacio, en el curso de una hora, 92 g de 2-ciclohexen-1-ona en 118 cc de etanol. Se continúa la agitación durante 5 horas más y luego se acidifica la solución con ácido acético concentrado y se elimina el exceso de etanol en un evaporador giratorio bajo presión reducida. Se disuel-

25.

ve el residuo en éter (1200 cc) y se lava con agua (3 x 200 cc). Se seca la solución etérea sobre Na_2SO_4 anhidro, con agitación, y después de eliminar el Na_2SO_4 se excluye el éter y se obtiene un residuo de 308,7 g de aceite. Destilando este residuo, se obtienen 204,4 g (78,7 %) de éster dietílico de ácido alfa-metil-3-oxociclohexan-malónico, en forma de un aceite límpido de punto de ebullición 149-152°C (0,8 mm) y $n_D^{20} = 1,4660$.

10. B.- Preparación de ácido alfa-metil-3-oxociclohexan-acético.

En un matraz de 1 litro de capacidad, equipado con condensador de reflujo, se combinan 15,75 g de éster dietílico de ácido alfa-metil-3-oxociclohexan malónico, 235 cc de ácido clorhídrico 6 N y 235 cc de dioxano. Se calienta la solución en reflujo y con agitación y se la mantiene en reflujo durante 10 horas. Cuando la solución ha alcanzado la temperatura del ambiente se le añade una solución al 50% de NaOH (75 g de NaOH por 75 cc de H_2O), hasta que la solución resulta básica. Se enfría luego la solución básica en un baño de hielo y con agitación, antes de extraerla con éter (1 x 500 cc). Se desecha la fase etérea y se acidifica la fase acuosa con ácido clorhídrico concentrado. Luego se concentra la solución ácida en un evaporador giratorio, hasta sequedad, se tritura la sal restante con éter (3 x 350 cc) y se seca la solución etérea sobre Na_2SO_4 anhidro, con agitación.

25. Se separa por filtración el agente secante y se concentra el éter hasta sequedad en un evaporador giratorio, lo que da 13,6 g de un residuo oleoso. Destilando el

to de fusión 193-202°C (mezcla de diastereómeros).

De manera análoga, cuando se reemplaza la fenilhidracina de la fórmula (a) y/o el oxociclohexano de la fórmula (b) tal como se expone a continuación, se obtiene los 1,2,3,4-tetrahidrocarbazoles respectivos:

5. substituyendo (b) por ácido ciclohexan-3-acético, se obtiene ácido 6-cloro-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-2-acético, de punto de fusión 184-186°C (benceno),
substituyendo (a) por m-clorofenilhidracina y (b) por ácido ciclohexan-3-acético, se obtiene ácido 7-cloro-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-2-acético, de punto de fusión 189-192°C (acetato de etilo),
substituyendo (a) por o-clorofenilhidracina y (b) por ácido ciclohexanon-3-acético, se obtiene ácido 9-cloro-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-2-acético,
15. substituyendo (a) por p-bromofenilhidracina y (b) por ácido ciclohexanon-3-acético, se obtiene ácido 6-bromo-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-2-acético, de punto de fusión 191-201°C (acetato de etilo),
20. substituyendo (a) por p-metilfenilhidracina y (b) por ácido ciclohexanon-3-acético, se obtiene ácido 6-metil-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-2-acético, de punto de fusión 184-186°C (acetato de etilo),
substituyendo (a) por p-metoxifenilhidracina y (b) por ácido ciclohexanon-3-acético, se obtiene ácido 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-2-acético, de punto de fusión 187-188°C (acetato de etilo),
25. substituyendo (b) por ácido ciclohexanon-4-acético, se obtiene ácido 6-cloro-1,2,3,4-tetrahidrocarba-

zol-3-acético, de punto de fusión 186-188°C (acetato de etilo),

5. substituyendo (a) por m-clorofenil hidracina y (b) por ácido ciclohexanon-4-carboxílico, se obtiene ácido 7-cloro-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-3-acético, de punto de fusión 186-188°C (hexano/acetato de etilo),

10. substituyendo (a) por 1-metil-1-p-clorofenil-hidracina y (b) por ácido ciclohexanon-3-acético, se obtiene ácido 6-cloro-9-metil-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-2-acético, de punto de fusión 202-204°C (acetato de etilo),

substituyendo (a) por 1-metil-1-p-clorofenil-hidracina, se obtiene ácido 6-cloro-alfa,9-dimetil-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-2-acético (diastereómeros) de punto de fusión 197-203°C (acetato de etilo),

15. substituyendo (a) por 1-bencil-1-p-metilfenil-hidracina y (b) por éster etílico de ácido ciclohexanon-1-acético, se obtiene éster etílico de ácido 6-metil-9-bencil-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-1-acético,

20. substituyendo (a) por 1-metil-1-p-clorofenil-hidracina y (b) por éster etílico de ácido ciclohexanon-1-acético, se obtiene éster etílico de ácido 6-cloro-9-metil-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-1-acético,

25. substituyendo (a) por p-dimetilsulfamoilfenil-hidracina y (b) por ácido ciclohexanon-3-acético, se obtiene ácido 1,2,3,4-tetrahydro-6-dimetilsulfamoilcarbazol-2-acético, de punto de fusión 159-161°C (acetato de etilo),

substituyendo (a) por p-cianofenilhidracina y (b) por ácido ciclohexanon-3-acético, se obtiene ácido

- 6-ciano-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-2-acético,
substituyendo (a) por 3,4-diclorofenilhidracina y (b) por ácido ciclohexanon-3-acético, se obtiene 6,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-2-acético, de punto de fusión 192-193°C (acetato de etilo),
5. substituyendo (a) por p-nitrofenilhidracina y (b) por ácido ciclohexanon-3-acético, se obtiene ácido 6-nitro-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-2-acético, de punto de fusión 233-234°C (metanol),
10. substituyendo (a) por fenilhidracina, se obtiene ácido alfa-metil-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-2-acético, substituyendo (a) por fenilhidracina y (b) por ácido alfa-metil-4-oxociclohexan-acético, se obtiene ácido alfa-metil-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-3-acético,
15. substituyendo (b) por ácido ciclohexanon-3-acético, se obtiene ácido 6-cloro-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-4-acético, de punto de fusión 162,5-163,5°C (benzeno),
20. substituyendo (a) por p-trifluorometilfenilhidracina y (b) por ácido ciclohexanon-3-acético, se obtiene ácido 6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-2-acético, punto de fusión 186-187°C (etanol/H₂O), substituyendo (a) por 2,3-diclorofenilhidracina y (b) por ácido ciclohexanon-3-acético, se obtiene ácido 7,8-dicloro-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-2-acético, de punto de fusión 167-169°C (benzeno),
25. substituyendo (a) por 3,4-diclorofenilhidracina y (b) por ácido ciclohexanon-3-acético, se obtiene 5,6-dicloro-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-2-acético, de punto

- de fusión 204-205°C (acetato de etilo),
substituyendo (a) por p-carboxifenilhidracina
y (b) por ácido ciclohexanon-3-acético, se obtiene ácido
6-carboxi-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-2-acético, de punto
de fusión 306-307°C (etanol),
5. substituyendo (a) por p-fluorofenilhidracina y
(b) por ácido ciclohexanon-2-acético, se obtiene ácido
6-fluoro-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-2-acético, de punto
de fusión 189-190°C (acetato de etilo),
10. substituyendo (b) por ácido alfa, alfa-dimetil-
-3-oxociclohexan-acético, se obtiene ácido 6-cloro-alfa,
alfa-dimetil-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-2-acético, de
punto de fusión 242-243°C (acetato de etilo),
substituyendo (b) por p-acetamidofenilhidracina
y (b) por ácido ciclohexanon-3-acético, se obtiene ácido
6-acetamido-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-2-acético,
15. substituyendo (a) por l-etil-1-paraclorofenil-
hidracina y (b) por ácido ciclohexanon-2-acético, se ob-
tiene ácido 6-cloro-1-etil-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-
-1-acético,
20. substituyendo (b) por ácido ciclohexanon-3-
-propiónico, se obtiene ácido 6-cloro-1,2,3,4-tetrahi-
drocarbazol-2-propiónico, de punto de fusión 211-212°C
(acetato de etilo),
25. substituyendo (b) por ácido ciclohexanon-2-acé-
tico, se obtiene ácido 6-cloro-1,2,3,4-tetrahydrocarba-
azol-1-acético, de punto de fusión 141-142,5°C.

D.-Método alternativo para la preparación de
ácido 6-cloro-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-1-acético.

a) - Preparación de éster dietílico de ácido 6-cloro-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-1-malónico.

- Se añade, en el curso de 30 minutos, 18,8 g de N-bromosuccinimida recién recristalizada a una solución
5. agitada de 18,8 g de 6-cloro-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol, 20 g de piridina y 320 cc de benceno seco. Después de la adición se agita la mezcla reaccional durante 2 1/2 horas a la temperatura ambiente y luego se agita durante 45 minutos a 60°C. La mezcla reaccional, después de enfriada a
10. la temperatura ambiente, se concentra hasta sequedad bajo presión reducida. Se adiciona una solución de 42,5 g de dietilmalonato en 265 cc de etanol anhidro al residuo agitado. Se enfría la mezcla agitada en un baño de hielo a 5°C y se le adicionan lentamente, durante 30 minutos,
15. 21,5 g de carbonato potásico anhidro. Se agita la mezcla reaccional durante 16 horas más a la temperatura ambiente y se le adiciona lentamente ácido acético glacial hasta que la mezcla reaccional se vuelve ligeramente ácida. Luego se concentra la mezcla hasta sequedad bajo presión re-
20. ducida y se reparte el residuo entre éter y agua. Se separan las fases orgánicas, se lavan cuatro veces por extracción con agua y se secan sobre sulfato sódico anhidro. Después de separarse el secante por filtración y de evaporarse el éter el residuo cristaliza lentamente. Se decanta el líquido sobrenadante y se secan los cristales res-
25. tantes sobre una placa porosa para obtener 8 g de éster dietílico de ácido 6-cloro-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-1-malónico, que tiene un punto de fusión de 142-144°C.

b) Preparación de ácido 6-cloro-1,2,3,4-tetra-

hidrocarbazol-1-malónico.

5. Se agita y calienta a la temperatura de reflujo bajo atmósfera de nitrógeno una solución de 5 g de éster dietético de ácido 6-cloro-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-1-malónico, 8 g de hidróxido potásico, 38 cc de etanol y 2 cc de agua. La mezcla reaccional, después de estar sometida a reflujo durante 2 horas, se concentra hasta sequedad bajo presión reducida. Se disuelve el residuo en 1,5 litros de agua caliente y se filtra a través de una almohadilla filtrante de celite.
10. Se adiciona al filtrado enfriado ácido clorhídrico concentrado hasta que se completa la precipitación y se extrae la mezcla con éter. A su vez, el extracto etéreo se lava por extracción con agua y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. Después de la filtración del secante y la evaporación de la solución etérea se obtiene 4,7 g. La recristalización de una porción reducida en benceno da ácido 6-cloro-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-1-malónico, que tiene un punto de fusión de 159-160°C (descomposición).

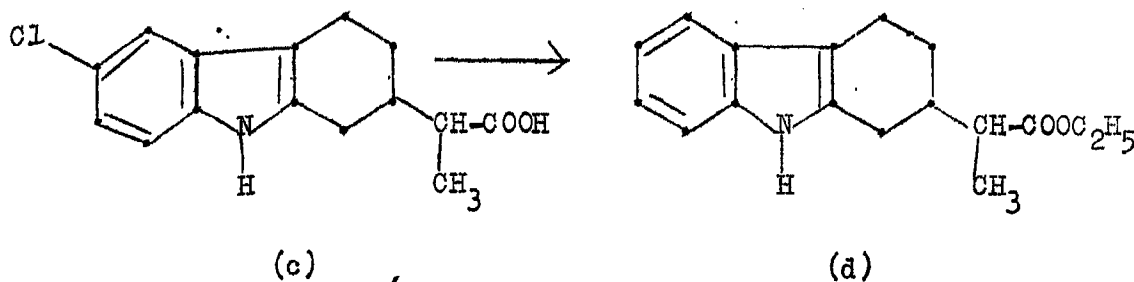
15. c) - Preparación de ácido 6-cloro-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-1-acético.

25. Se calienta, bajo atmósfera de nitrógeno seco, ácido 6-cloro-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-1-malónico anhidro y agitando (4,3 g). En el curso de 20 minutos se eleva la temperatura hasta 195°C y luego se mantiene a 195°C durante 1/2 hora hasta completar la descarboxilación. El dióxido de carbono empieza a desprenderse cuando la temperatura alcanza 160°C. Después del enfriamiento, la recristalización de la mezcla reaccional en benceno

da 1,8 g de ácido 6-cloro-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-1-acético, que tiene un punto de fusión de 141-142,5°C.

E. -Preparación de éster etílico de ácido 6-cloro-alfa-metil-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-2-acético (diastereómeros)

5.



10.

36 g de ácido 6-cloro-alfa-metil-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-2-acético (diastereómeros) se disuelven en 1500 cc de etanol. Se filtra la solución ligeramente turbia y al filtrado limpio se le adicionan 10 g de cloruro de hidrógeno (gaseoso). La solución se somete a reflujo

15.

bajo una atmósfera de nitrógeno durante 12 horas y se deja que permanezca a la temperatura ambiente durante 48 horas. Se adiciona benceno (100 cc) y se concentra la mezcla reaccional bajo presión reducida hasta sequedad. Se

20.

disuelve el residuo en 1 litro de etanol, se le adicionan 11 g de cloruro de hidrógeno (gaseoso) y la solución se somete de nuevo a reflujo. Después de proseguir el reflujo durante 12 horas se detiene el calentamiento y se

25.

adicionan 200 cc de benceno. A continuación se concentra la mezcla reaccional hasta sequedad. Se disuelve el residuo en 800 cc de éter (persiste una tenue turbidez) y se extrae con 200 cc de hidróxido sódico 2N frío. La solución

- eferea, después de lavarse por extracción con agua, se seca sobre sulfato magnésico anhidro en polvo. Después de la filtración del secante y de la evaporación del éter queda un sólido gomoso. Rendimiento 35,9 g (91,2 % de la teoría) de éster etílico de ácido 6-cloro-alfa-metil-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-2-acético.
- 5.

- De manera análoga, cuando el 1,2,3,4-tetrahidrocarbazol de la fórmula (c) se reemplaza tal como se expone a continuación, se obtienen los carbazoles respectivos:
- 10.

substituyendo (c) por ácido 6-cloro-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-2-acético, se obtiene éster etílico de ácido 6-cloro-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-2-acético, de punto de fusión 125-126° C (etanol),

15. substituyendo (c) por ácido 1,2,3,4-tetrahidro-6-dimetilsulfamoilcarbazol-2-acético, se obtiene éster etílico de ácido 1,2,3,4-tetrahidro-6-dimetil-sulfamoilcarbazol-2-acético,

20. substituyendo (c) por ácido 6-ciano-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-2-acético, se obtiene éster etílico de ácido 6-ciano-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-2-acético, 159-160° C (benceno),

25. substituyendo (c) por ácido 6,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-2-acético, se obtiene éster etílico de ácido 6,7-dicloro-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-2-acético,

substituyendo (c) por ácido 6-nitro-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-2-acético, se obtiene éster etílico de ácido 6-nitro-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-2-acético,

substituyendo (c) por alfa-metil-1,2,3,4-tetrahi-

drocarbazol-2-acético, se obtiene éster etílico de ácido alfa-metil-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-2-acético,

- substituyendo (c) por ácido 1,2,3,4-tetrahydro-6-metiltiocarbazol-2-acético, se obtiene éster etílico
5. de ácido 1,2,3,4-tetrahydro-6-metiltiocarbazol-2-acético, substituyendo (c) por ácido 6-carboxi-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-2-acético, se obtiene éster etílico de ácido 6-carboxi-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-2-acético, substituyendo (c) por ácido acético 6-fluoro-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-2-acético, se obtiene éster etílico de ácido 6-fluoro-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-2-acético,
10. substituyendo (c) por ácido 6-cloro-alfa,alfa-dimetil-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-2-acético, se obtiene éster etílico de ácido 6-cloro-alfa,alfa-dimetil-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-2-acético,
15. substituyendo (c) por ácido 6-acetamido-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-2-acético, se obtiene éster etílico de ácido 6-acetamido-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-2-acético,
20. 169-1712C (acetato de etilo), substituyendo (c) por ácido alfa-metil-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-3-acético, se obtiene éster etílico de ácido alfa-metil-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-3-acético, substituyendo (c) por ácido 6-cloro-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-4-acético, se obtiene éster etílico de ácido 6-cloro-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-4-acético,
25. substituyendo (c) por ácido 6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-2-acético, se obtiene éster etílico de ácido 6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydrocar-

bazol-2-acético,

substituyendo (c) por ácido 7,8-dicloro-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-2-acético,

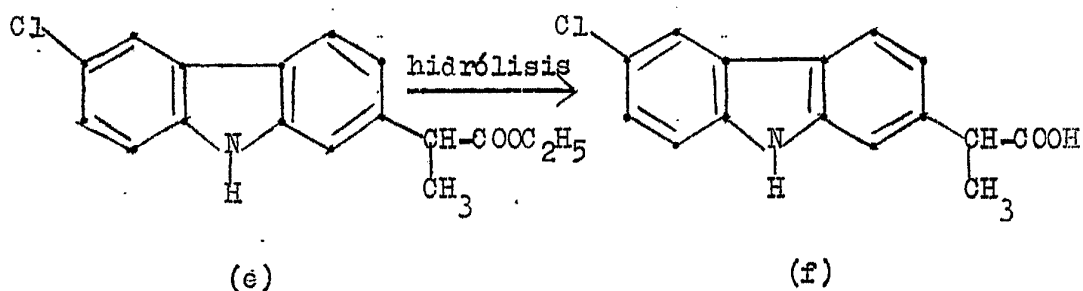
5. substituyendo (c) por ácido 5,6-dicloro-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-2-acético, se obtiene éster etílico de ácido 5,6-dicloro-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-2-acético,

substituyendo (c) por ácido 6-cloro-9-etil-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-1-acético, se obtiene éster etílico de ácido 6-cloro-9-etil-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-1-acético,

10. substituyendo (c) por ácido 6-cloro-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-2-propiónico, se obtiene éster etílico, de ácido 6-cloro-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-2-propiónico,

substituyendo (c) por ácido 6-cloro-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-1-acético, se obtiene éster etílico de ácido 6-cloro-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-1-acético.

Preparación de ácido 6-cloro-alfa-metilcarbazol-2-acético (racémico)



25. Se calienta (atmósfera de N₂) una mezcla agitada de 11 g de éster etílico de ácido 6-cloro-alfa-metilcarbazol-2-acético, 100 cc de etanol y 10 cc de hidróxido sódico 3 N. Después de 2 horas de reflujo, se concentra la mezcla reaccional hasta sequedad, bajo presión reducida.

- Se añade al residuo agua (300 cc) y hielo (200 g) y se agrega a la mezcla ácido clorhídrico concentrado hasta que se vuelve fuertemente ácida. La mezcla ácida se extrae con éter (3 x 200 cc) y los extractos etéreos se combinan, se lavan por extracción con agua (3 x 100 cc) y se secan sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de separar por filtración el secante y de evaporar el disolvente, se obtiene un rendimiento de 9,8 g (98,2%). La cristalización en CHCl_3 proporciona 6,2 g (62,0%) de ácido 6-cloro-alfa-metil-carbazol-2-acético, de punto de fusión 197-198°C. De las aguas madres se obtiene una segunda cosecha de 1,6 g, con punto de fusión de 195-199°C.
- 5.
- 10.

- De manera análoga, cuando el carbazol de la fórmula e) se reemplaza tal como se expone a continuación, se obtienen los respectivos carbazoles de la fórmula (f):
- 15.

- substituyendo (e) por éster etílico de ácido 6-cloro-carbazol-2-acético, se obtiene ácido 6-cloro-carbazol-2-acético, de punto de fusión 255-257°C (acetato de etilo),
- 20.

substituyendo (e) por éster etílico de ácido 7-cloro-carbazol-2-acético, se obtiene ácido 7-cloro-carbazol-2-acético, de punto de fusión 252-254°C (metanol).

- substituyendo (e) por éster etílico de ácido 8-cloro-carbazol-2-acético, se obtiene ácido 8-cloro-carbazol-2-acético, de punto de fusión 210-211°C (clorofor-
mo),
- 25.

substituyendo (e) por éster etílico de ácido 6-

-metil-carbazol-2-acético, se obtiene ácido 6-metil-carbazol-2-acético, de punto de fusión 272-274°C (descomposición) (acetato de etilo),

5. substituyendo (e) por éster etílico de ácido 6-metoxi-carbazol-2-acético, se obtiene ácido 6-metoxi-carbazol-2-acético, de punto de fusión 205-206°C (descomposición) (acetato de etilo),

10. substituyendo (e) por éster etílico de ácido 6-metil-9-bencil-carbazol-1-acético, se obtiene ácido 6-metil-9-bencil-carbazol-acético, de punto de fusión 182-185°C (CH₃OH),

15. substituyendo (e) por éster etílico de ácido 6-cloro-9-metil-carbazol-1-acético, se obtiene ácido 6-cloro-9-metil-carbazol-1-acético, de punto de fusión 223-225°C (acetato de etilo),

- substituyendo (e) por éster etílico de ácido 6-cloro-9-metil-carbazol-2-acético, se obtiene ácido 6-cloro-9-metil-carbazol-2-acético, de punto de fusión 235-236°C (acetato de etilo),

20. substituyendo (e) por éster etílico de ácido 6-cloro-alfa,9-dimetil-carbazol-2-acético racémico, se obtiene ácido 6-cloro-alfa,9-dimetil-carbazol-2-acético racémico, de punto de fusión 176-178°C (benceno),

25. substituyendo (e) por éster etílico de ácido 6-cloro-carbazol-3-acético, se obtiene ácido 6-cloro-carbazol-3-acético, de punto de fusión 246-247°C (acetato de etilo),

substituyendo (e) por éster etílico de ácido 7-cloro-carbazol-3-acético, se obtiene ácido 7-cloro-car-

bazol-3-acético, de punto de fusión 236-237°C (acetato de etilo),

5. substituyendo (e) por éster etílico de ácido 6-acetamidocarbazol-2-acético, se obtiene ácido 6-acetamidocarbazol-2-acético, de punto de fusión 300°C (etanol),

substituyendo (e) por éster etílico de ácido 6-metil-9-bencilcarbazol-1-acético, se obtiene ácido 6-metil-9-bencilcarbazol-1-acético, de punto de fusión 182-185°C (CH₃OH),

10. substituyendo (e) por éster etílico de ácido 6-cloro-9-etilcarbazol-1-acético, se obtiene ácido 6-cloro-9-etilcarbazol-1-acético, de punto de fusión 192-193°C (metanol),

15. substituyendo (e) por éster etílico de ácido 6-clorocarbazol-2-propiónico, se obtiene ácido 6-clorocarbazol-2-propiónico, de punto de fusión 230-231°C (metanol),

20. substituyendo (e) por éster etílico de ácido 6-cloro-alfa,alfa-dimetilcarbazol-2-acético, se obtiene ácido 6-cloro-alfa,alfa-dimetilcarbazol-2-acético, de punto de fusión 221-222,5°C (acetato de etilo/hexano),

25. substituyendo (e) por éster etílico de ácido 6-clorocarbazol-1-acético, se obtiene ácido 6-clorocarbazol-1-acético, de punto de fusión 155-157°C (descomposición). Sal de piperidina, de punto de fusión 118-120°C (acetona/éster),

substituyendo (e) por éster etílico de ácido 6-clorocarbazol-4-acético, se obtiene ácido 6-clorocarbazol-4-acético, de punto de fusión 175-176°C (descomposición)

- ción) (benceno),
substituyendo (e) por éster etílico de ácido 6-metiltiocarbazol-2-acético, se obtiene ácido 6-metiltiocarbazol-2-acético, de punto de fusión 202-204°C (acetato de etilo),
5. substituyendo (e) por éster etílico de ácido 6-carboxicarbazol-2-acético, se obtiene ácido 6-carboxicarbazol-2-acético, de punto de fusión 301-302°C (acetona),
10. substituyendo (e) por éster etílico de ácido 6-cloro-9-carboximetil-alfa-metilcarbazol-2-acético, se obtiene ácido 6-cloro-9-carboximetil-alfa-metilcarbazol-2-acético, de punto de fusión 248-250°C (descomposición) (acetona),
15. substituyendo (e) por éster etílico de ácido alfa-metilcarbazol-2-acético, se obtiene ácido alfa-metilcarbazol-2-acético, de punto de fusión 246-247°C (descomposición) (CHCl_3),
20. substituyendo (e) por éster etílico de ácido alfa-metilcarbazol-3-acético, se obtiene ácido alfa-metilcarbazol-3-acético, de punto de fusión 213-216°C (descomposición) (acetato de etilo),
25. substituyendo (e) por éster etílico de ácido 6-nitrocarbazol-2-acético, se obtiene ácido 6-nitrocarbazol-2-acético, de punto de fusión 262-264°C (CH_3OH), y
substituyendo (e) por éster etílico de ácido 6-cloro-9-etoxicarbonil-alfa-metilcarbazol-2-acético, se obtiene ácido 6-cloro-9-carboximetil-alfa-metilcarbazol-2-acético, de punto de fusión 248-250°C (acetona).

EJEMPLO 2

Preparación de ácido 6-cloro-alfa-metil-carbazol-2-acético (-).

5. Se añade cuidadosamente una solución de 8,0 g de (+)-alfa-metilbencilamina ($[\alpha]_D^{20} = +39,2$) en 40 cc de acetona a una solución caliente de 18,0 g de ácido 6-cloro-alfa-metil-carbazol-2-acético racémico en 360 cc de acetona. Después de tres días de reposo a la temperatura del ambiente, se filtra la mezcla y se lava la torta
10. del filtro con un poco de acetona fría, para obtener, después de secado, 10,6 g de sal (+)-alfa-metilbencilamínica de ácido (-)-6-cloro-alfa-metilcarbazol-2-acético, $[\alpha]_D^{22} = +9,92$ (se combina el filtrado y las lavazas, se concentra hasta sequedad y se libera el ácido libre para
15. utilizarlo en ulterior resolución). La recristalización de la sal en 200 cc de acetona proporciona 6,0 g de $[\alpha]_D^{22} = +11,12$. Después de dos recristalizaciones más de la sal se obtienen 1,85 g de $[\alpha]_D^{22} = +13,22$. La ulterior recristalización de la sal en acetona no incrementa
20. la rotación específica. Se disuelve la sal (1,85 g) en 50 cc de metanol caliente, se filtra la solución para eliminar cualquier materia insoluble y luego se la vierte en una mezcla agitada de hielo y ácido clorhídrico. Después de filtrar y secar, se obtienen 1,2 g del ácido, que tras
25. la cristalización en cloroformo proporciona 1,0 g de ácido 6-cloro-alfa-metil-carbazol-2-acético (-), de punto de fusión 198-201°C y $[\alpha]_D^{22} = -53,02$ (c = 1,4 en CH₃OH).

EJEMPLO 3

Preparación de ácido 6-cloro-alfa-metil-carbazol-2-acético (+)

- Se añade una solución de 4,3 g de (-)-alfa-metilbencilamina en 20 cc de acetona a una solución de 9,7 g de ácido 6-cloro-alfa-metil-carbazol-2-acético parcialmente resuelto (recuperado de la filtración de una resolución previa del racemato). Después de 24 horas de reposo a la temperatura del ambiente, se filtra la mezcla y se lava la torta del filtro con acetona fría, lo que, después de secar, da 7,3 g. Después de dos recristalizaciones más en acetona se obtiene 1,9 g de sal (-)-alfa-metilbencilamínica de ácido 6-cloro-alfa-metil-carbazol-2-acético (+), $[\alpha]_D^{22} = -13,6^{\circ}$. Las ulteriores recristalizaciones en acetona no varían la rotación específica. Se disuelve la sal en 50 cc de acetona caliente y, después de filtrar la solución, se vierte ésta en 500 cc de ácido clorhídrico diluido. Después de filtrar y secar, se obtienen 1,4 g, que tras la cristalización en cloroformo proporciona 0,9 g de ácido 6-cloro-alfa-metil-carbazol-2-acético (+), de punto de fusión 198-201°C y $[\alpha]_D^{22} = +53,2^{\circ}$ (c = 1,33 en CH₃OH).

20.

EJEMPLO 4

Preparación de éster t-butílico de ácido 6-cloro-alfa-metilcarbazol-2-acético.

25.

Se instila una solución de 2 g de ácido 6-cloro-alfa-metilcarbazol-2-acético, que puede prepararse según el procedimiento del Ejemplo 2, en 10 cc de tetrahidrofurano a una solución agitada de 1,4 g de 1,1-carbonil-dimidazol en 10 cc de tetrahidrofurano. La mezcla reaccional agitada se calienta en reflujo. Después que la mezcla reaccional se ha agitado durante 1 hora a la tempera-

- tura de reflujo (el dióxido de carbono se desprende de la mezcla reaccional), ésta se enfría a 25°C y se le instala, en el curso de 5 minutos, una solución de 0,5 g de t-butóxido sódico, 5 g de alcohol t-butílico y 10 cc de tetrahidrofurano. La mezcla reaccional, agitada después
5. de la última adición se calienta en reflujo y se mantiene a esta temperatura durante 4 horas. Una vez que la mezcla reaccional se ha enfriado a la temperatura ambiente se la concentra hasta sequedad bajo presión reducida. Se distribuye el residuo entre éter y carbonato potásico 2N. Se separa la fase etérea, se lava con agua por extracción y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. Después de la filtración del secante y de la evaporación del éter se obtiene 2,2 g. La cristalización en etanol acuoso da 1,7 g de
10. éster t-butílico de ácido 6-cloro-alfa-metilcarbazol-2-acético, que tiene un punto de fusión de 152-154°C.
- 15.

Preparación de ácido 9-acetil-6-cloro-alfa-metilcarbazol-2-acético.

- Se agita, durante 3 horas, a la temperatura de reflujo una solución de 4 g de éster butílico terciario de ácido 6-cloro-alfa-metilcarbazol-2-acético, que puede prepararse según el procedimiento del ejemplo 5, 70 cc de cloroformo, 3 cc de anhídrido acético y 1 gota de ácido sulfúrico concentrado. Se concentra la mezcla reaccional
20. hasta sequedad bajo presión reducida y se reparte el residuo entre cloroformo y bicarbonato potásico frío diluido. Se separa la fase clorofórmica, se lava por extracción con agua y se seca sobre sulfato magnésico. Después de la filtración del secante y de la evaporación de la solución
- 25.

- etérea se obtienen 1,9 g de éster acetilado. Se agita el producto bruto, sin ulterior purificación, y se calienta entre 210-220°C bajo atmósfera de nitrógeno seco durante 30 minutos. La mezcla reaccional, después de enfriarse a la temperatura ambiente, se reparte entre éter y bicarbonato potásico diluido y frío. Se separa la porción acuosa y se extrae de nuevo el éter con bicarbonato potásico diluido y frío. Se adiciona hielo a los extractos combinados de bicarbonato potásico y la solución se vuelve ligeramente ácida con ácido clorhídrico 6N frío. Se elimina por filtración el ácido que se separa, se lava con agua fría y se seca por aire; rendimiento 0,7 g. Después de recristalización en acetato de etilo se obtienen 0,5 g de ácido 9-acetil-6-cloro-alfa-metilcarbazol-2-acético, que tiene un punto de fusión de 180-182°C.
- 51.
- 10.
- 15.

EJEMPLO 5

De modo análogo al descrito en el ejemplo 1 puede prepararse el ácido 6-hidroxicarbazol-2-acético con un punto de fusión de 280-282°C.

EJEMPLO 6

Se preparan, en la forma convencional, supositorios de la composición siguiente:

	<u>Por supositorio de 1,3 g</u>
ácido 6-cloro-alfa-metil-carba-	
25. zól-2-acético	0,025 g
Wecobee M ⁺	1,230 g
Cera de Carmauba	0,045 g

+ E.F. Drew Company, 522 Fifth Avenue,
New York, N.Y.

EJEMPLO 7

Se preparan, en la forma convencional, pastillas de la composición siguiente:

	<u>Por pastilla</u>
5. ácido 6-cloro-alfa-metil-carbazol-2-acético	25 mg
Lactosa	64,50 mg
Almidón de maíz	10,00 "
Estearato magnésico	0,50 "

10.

EJEMPLO 8

Se preparan, en la forma convencional, cápsulas de la composición siguiente:

	<u>Por cápsula</u>
15. ácido 6-cloro-alfa-metil-carbazol-2-acético	50 mg
Lactosa	125 "
Almidón de maíz	30 "
Talco	<u>5 "</u>
Peso total	210 mg

20.

EJEMPLO 9

Formulación parenteral

Cada ampoll de 1 cm³ contiene :

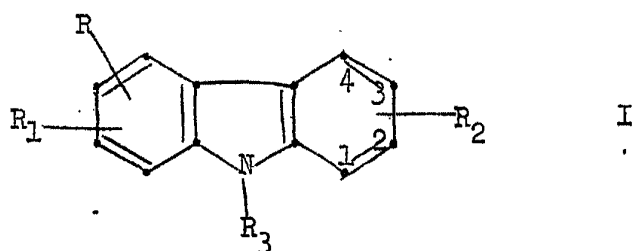
	<u>Por cm³:</u>
ácido 6-cloro-alfa-metil-carbazol-2-acético	10,2 mg (2 % en exceso)
25. Metilparaben	1,8 mg
Propilparaben	0,2 "
Hidróxido sódico c.s. ph	9,0
Agua para inyección c.s. hasta	1 cm ³

= . =

REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones como divisionales de la patente de invención nº 417.167 de fecha 23 de Julio de 1973, con prioridad de la solicitud de patentes estadounidenses seriales números 274.142 del 24 de Julio de 1972 y 361.103 del 17 de Mayo de 1973.

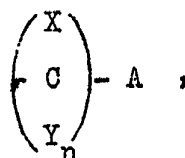
5. 1. Procedimiento para la preparación de carbazoles, de la fórmula general



15. en la que
20. R es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcoxilo inferior, acilo, benciloxilo, alquiltio inferior, trifluorometilo, carboxilo, carboalcoxilo inferior, nitro, amino, monoalquilamino inferior o dialquilamino inferior, sulfamoilo, dialquilo inferior-sulfamoilo o difluorometilsulfonilo;
25. R₁ es halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcoxilo inferior, acilo, acilamino, benciloxilo, alquiltio inferior, trifluorometilo, carboxilo, carboalcoxilo inferior, nitro, amino, mo-

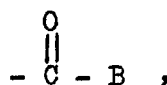
no o di-alquilamino inferior, sulfamoilo, dialquilsulfamoilo inferior o difluorometilsulfonilo, o bien R tomado junto con un R₁ adyacente es asimismo, alquilendioxilo inferior;

5. R₂ es



donde A es una agrupación

10.



donde B es hidroxilo, Y y X son hidrógeno o alquilo inferior; n es 1 a 7; y

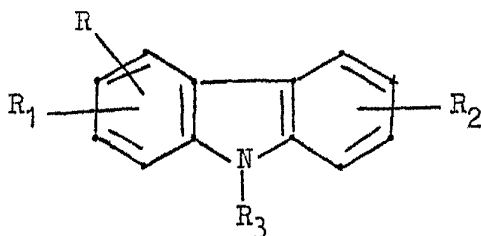
R₃ es hidrógeno, alquilo inferior, acilo, acilohalo-substituído, carboxialquilo inferior,

15.

alcoxicarbonilo inferior-alquilo inferior, aralquilo o haloaralquilo; o R₁ es hidrógeno cuando R, X y R₃ son hidrógeno e Y es alquilo inferior;

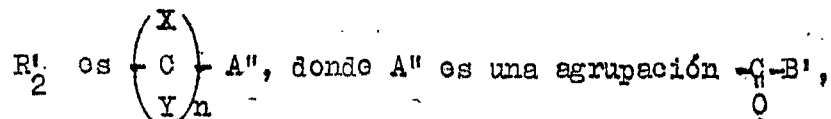
20. sus sales con bases; y cuando R o R₁ es amino, mono- ó di-alquilamino inferior, sus sales de adición con ácidos, caracterizado porque se hidroliza un compuesto de la fórmula

25.



II

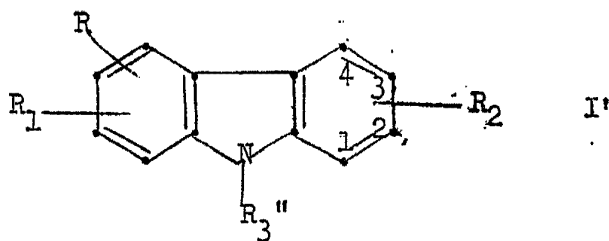
en la que



donde B' es alcoxilo inferior y X, Y, n, R,

5. R_1 y R_3 tienen el significado antes indicado, resolviéndose opcionalmente un racemato resultante de la fórmula I en sus isómeros ópticamente activos para aislar el isómero deseado y formándose si se desea una sal de un compuesto de la fórmula I, por reacción del mismo con una base o un compuesto de la fórmula I, en donde R o R_1 es amino o mono- o di-alquilamino inferior por reacción con un ácido.
- 10.

2. Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado en que para la preparación de carbazoles de la fórmula general I, con la estructura
- 15.

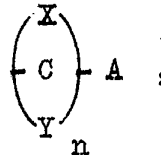


20. en la que

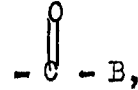
- R es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcoxilo inferior, acilo, benciloxilo, alquiltio inferior, trifluorometilo, carboxilo, carboalcoxilo inferior, nitro, amino, monoalquilamino inferior o dialquilamino inferior, sulfamoilo, dialquilo inferior-sulfamoilo o di-fluorometilsulfonilo;
- 25.

5. R_1 es halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo inferior, hidroxil-alquilo inferior, alco-xilo inferior, acilo, benciloxilo, alquil-tio inferior, trifluorometilo, carboxilo, carbo-alcoxilo inferior, nitro, amino, mono- o di-alquileamino inferior, sulfamcoilo, dialquilsulfamcoilo inferior o di-fluorometilsulfonilo, o bien R tomado junto con un R_1 adyacente es, asimismo, alquilendioxilo inferior;
- 10.

R_2 es



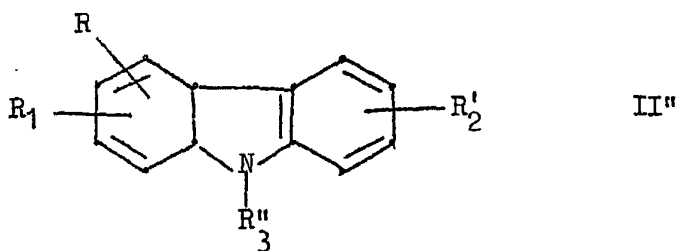
15. donde A es una agrupación



donde B es hidroxilo, Y y X son hidrógeno o alquilo inferior; n es 1 a 7; y

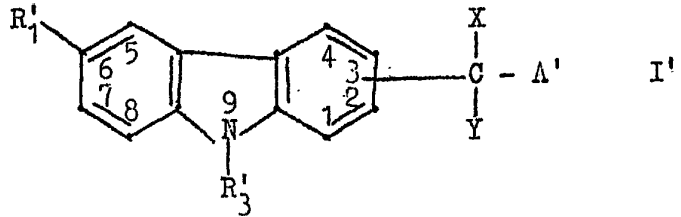
20. R_3 es hidrógeno, alquilo inferior, acilo, acilo halo-substituído, aralquilo o halo-aralquilo; o R_1 es hidrógeno cuando R, X y R_3 son hidrógeno e Y es alquilo inferior;

25. y sus sales con bases; y cuando R o R_1 es amino, mono- o di-alquileamino inferior sus sales de adición con ácidos, se utiliza como material de partida un compuesto de la fórmula



5. en la que
R, R₁ y R₃^{''} tienen el significado indicado antes,
y
R₂ tiene el significado expuesto en la reivindicación 1.
10. 3. Procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado en que cuando en el compuesto de la fórmula I n es 1 o 2, se utiliza como material de partida un compuesto de la fórmula II, donde n es 1 ó 2.
15. 4. Procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado en que cuando en el compuesto de la fórmula I, R es hidrógeno, se utiliza como material de partida un compuesto de la fórmula II, donde R es hidrógeno.
20. 5. Procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado en que cuando en el compuesto de la fórmula I, R₁ es halógeno, se utiliza como material de partida un compuesto de la fórmula II, donde R₁ es halógeno.
25. 6. Procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado en que cuando el compuesto de la fórmula general I adopta la

estructura



5.

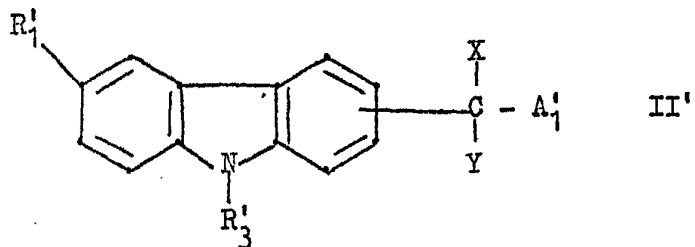
en la que

A' es carboxilo

R₁' es halógeno, alquilo inferior o alcoxilo inferior,

10. R₃' es hidrógeno o alquilo inferior,

y sus sales, donde A' es carboxilo, con bases, se utiliza como material de partida un compuesto de la fórmula



15.

en la que

R₁' y R₃' tienen el significado indicado antes y

A₁' es carboalcoxilo inferior.

20. 7. Procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado en que cuando el compuesto de la fórmula I es ácido 6-cloro-alfa-metil-carbazol-2-acético racémico, se utiliza como material de partida de la fórmula II el éster etílico de ácido 6-cloro-alfa-metil-carbazol-2-acético racémico.

25.

8. Procedimiento de conformidad con cualquiera

de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado en que cuando el compuesto de fórmula I es ácido 6-cloro-alfa-metil-carbazol-2-acético (+) se utiliza como material de partida de la fórmula II el éster etílico de ácido 6-cloro-alfa-metilcarbazol-2-acético.

5.

9. Procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado en que cuando el compuesto de fórmula I es ácido 6-cloro-alfa-metil-carbazol-2-acético (-), se utiliza como material de partida de la fórmula II el éster etílico de ácido 6-cloro-alfa-metilcarbazol-2-acético.

10.

10. Procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 caracterizado en que cuando el compuesto de fórmula I es ácido 6-cloro-carbazol-2-acético, se utiliza como material de partida de la fórmula II el éster etílico de ácido 6-clorocarbazol-2-acético.

15.

11. Procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado en que cuando el compuesto de fórmula I es ácido 6-cloro-9-metil-carbazol-1-acético, se utiliza como material de partida de la fórmula II el éster etílico de ácido 6-cloro-9-metilcarbazol-1-acético.

20.

12. Procedimiento para la preparación de carbazoles.

25.

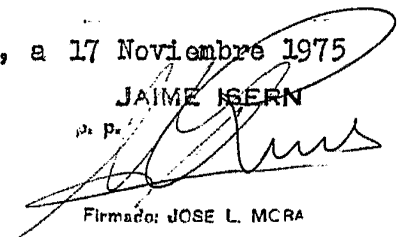
Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 53 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 17 Noviembre 1975

p. a.

JAIME BERN

p. p.

A handwritten signature in dark ink, appearing to read 'Jose L. Mcra', is written over the typed name 'JAIME BERN' and the 'p. p.' text.

Firmado: JOSE L. MCRA