

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

19 ES	21	NUMERO	48 1 4 3 7	10 A1
	22	FECHA DE PRESENTACION		
11 JUN. 1979				

(RAN 4001/101)

PATENTE DE INVENCION

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria a junta.

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
21 NUMERO		
914.465	12 Junio 1.978	U.S.A.

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	E07D 209/86 // A61K 31/40	

54 TITULO DE LA INVENCION

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE CARBAZOL"

71 SOLICITANTE (S)

F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., S.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

BASILEA (Suiza)

72 INVENTOR (ES)

Leo Berger - John William Scott

73 TITULAR (ES)

F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., S.A.

74 REPRESENTANTE

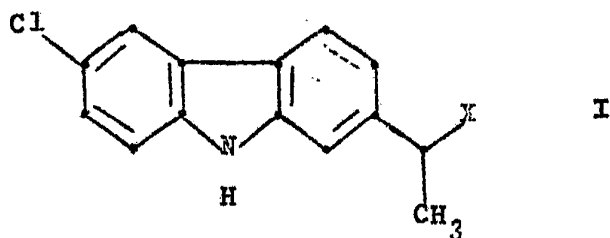
D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial.

POOR
QUALITY

MEMORIA DESCRIPTIVA

El invento se refiere a un procedimiento para la preparación de derivados de carbazol de la fórmula

5.



10.

en donde

X es hidroximetilo o una agrupación COOR^1 ,
 R^1 es hidrógeno o alquilo inferior, y

15.

la línea de trazos denota un enlace C-C opcional, y donde X es carboxilo, sus sales con bases, que comprende:
a) hacer reaccionar 6-cloro-1,2,3,4-tetrahydro-carbazol-2-ona con un trialquil-alfa-metilfosfonoacetato de la fórmula

20.



25.

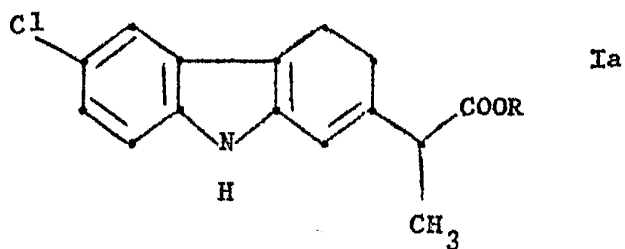
en donde

R es alquilo inferior,
en presencia de una base fuerte,

30.

b) si se desea, saponificar el éster resultante de la fórmula

5.

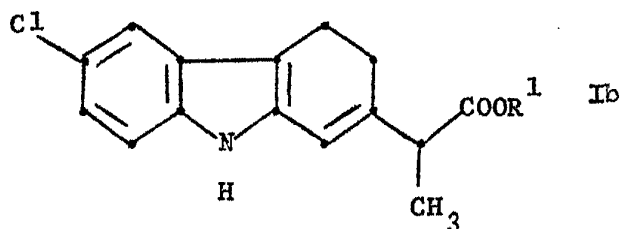


en donde

R tiene el significado antes indicado,

10. c) si se desea, convertir el producto de la etapa a) o b) de la fórmula

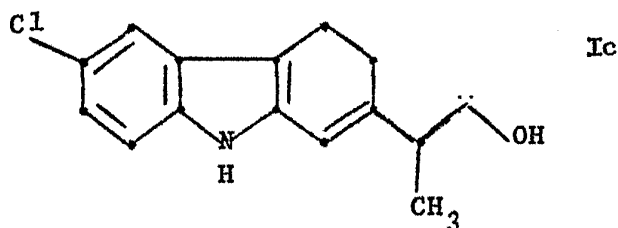
15.



en donde

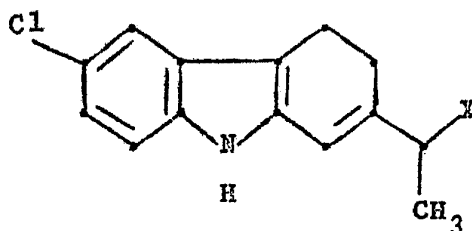
20. R¹ tiene el significado antes indicado, en el 6-cloro-3,4-dihidro-2-(2-hidroxi-1-metiletil)-carbazol de la fórmula

25.



30. d) si se desea aromatizar el producto de la etapa a), b) o c) de la fórmula

5.



en donde

X tiene el significado antes indicado,

10. para formar un compuesto de la fórmula I en donde la línea de trazos representa un enlace C-C, y aislar un compuesto obtenido de la fórmula I, en donde X es carboxilo, en dicha forma o en forma de una sal con una base.

15. El invento se refiere también a los nuevos compuestos de la fórmula Id y al nuevo intermediario 6-cloro-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-2-ona.

Ejemplos de los compuestos de la fórmula

Id son:

- ácido 6-cloro-3,4-dihidrocarbazol-2-alfa-metilacético,
20. éster etílico de ácido 6-cloro-3,4-dihidrocarbazol-2-
-alfa-metilacético,
éster etílico de ácido 6-cloro-3,4-dihidrocarbazol-2-
-alfa-metilacético.

25. La reacción de la 6-cloro-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-2-ona con un compuesto de la fórmula II, por ejemplo con trietil-alfa-metil-fosfonoacetato, puede llevarse a cabo en un disolvente orgánico, por ejemplo un hidrocarburo, tal como benceno, tetrahydrofurano o sulfóxido de dimetilo a la temperatura del ambiente o
30. superior, por ejemplo a una temperatura comprendida entre alrededor de 25°C y 100°C, de preferencia entre alrededor

de 25°C y 50°C. La reacción se lleva a cabo en presencia de una base fuerte, por ejemplo hidruro sódico. El éster de ácido 3,4-dihidrocarbazol-alfa-metil-2-acético resultante de la fórmula Ia puede recuperarse siguiendo métodos convencionales o hacerse reaccionar in situ en la etapa siguiente del procedimiento.

5.

El éster de la fórmula Ia puede saponificarse con un ácido o base en forma convencional.

Un ácido o éster de la fórmula Ib puede convertirse en el alcohol correspondiente de la fórmula Ic utilizando hidruro de litio-aluminio o dihidrobismetoxi-metoxialuminato sódico, e hidrolizar el producto resultante.

10.

La aromatización del 3,4-dihidrocarbazol de la fórmula Id en el carbazol correspondiente puede llevarse a cabo, por ejemplo, con p-cloranilo, o-cloranilo, 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona, azufre u óxido de plomo en presencia de un disolvente orgánico inerte, por ejemplo xileno, benceno, tolueno, quinolina, sulfóxido de dimetilo o dimetilformamida, de preferencia a la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional. El carbazol formado puede recuperarse siguiendo procedimientos conocidos, por ejemplo mediante recristalización.

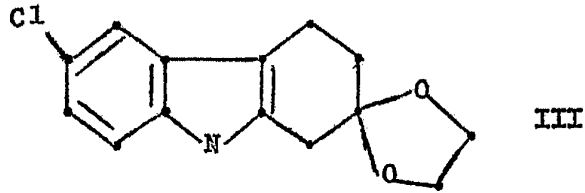
20.

El intermediario, 6-cloro-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-2-ona, puede prepararse haciendo reaccionar p-clorofenilhidracina con dihidroresorcinol para obtener un compuesto de la fórmula

25.

30.





5.

que luego se descetaliza utilizando procedimientos conocidos. Las condiciones de reacción se describen también por R.F. Borch et al. en *J. Org. Chem.*, 38, 2729 (1973).

10. Los compuestos de la fórmula I, en donde la línea de trazos representa un enlace C-C son compuestos conocidos útiles como agentes antiinflamatorios, analgésicos y anti-reumáticos.

15. Los compuestos de la fórmula Ib, cuando R^1 es hidrógeno, forman sales con bases farmacéuticamente aceptables, por ejemplo con hidróxidos o alcóxidos de metal alcalino, tal como hidróxido sódico o potásico o etilato; hidróxidos alcalinotérreos, tal como hidróxido de calcio o de bario; bases orgánicas, tal como piperidina, dietanolamina o N-metilglucamina.

20. Los compuestos de la fórmula Id y las sales del compuesto de la fórmula Id, cuando X es carboxilo, poseen propiedades anti-inflamatorias y anti-reumáticas. Exhiben también una incidencia notablemente baja de actividad ulcerogénica, que los hace altamente deseables como agentes anti-inflamatorios y anti-reumáticos. Sus actividades útiles farmacológicas se demuestran en animales de sangre caliente utilizando procedimientos corrientes.

25.

30.

- Cuando se utiliza 6-cloro-3,4-dihidro-2-(2-hidroxi-metiletil)-carbazol y ácido 3,4-dihidro-6-cloro-alfa-metil-carbazol-2-acético como sustancia de prueba a una dosis de 0,03 mg, p.o. en ratas, se observa actividad antiinflamatoria, o sea se reducen los edemas en 11,7 o/o y 37,6 o/o, respectivamente.
- 5.

- Los compuestos de la fórmula Id tienen efectos cualitativamente similares a los de la fenilbutazona e indometacina, conocidos por sus empleos y propiedades terapéuticos.
- 10.

- Los compuestos de la fórmula Id pueden incorporarse en formas de dosificación farmacéuticas corrientes, por ejemplo para aplicación oral o parenteral, con material coadyuvante farmacéuticos usual, por ejemplo materiales de vehículo inertes orgánicos o inorgánicos tal como agua, gelatina, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, gomas o polialquilenglicoles. Los preparados farmacéuticos pueden utilizarse en forma sólida, por ejemplo de pastillas, trociscos, supositorios o cápsulas o en forma líquida, por ejemplo de soluciones, suspensiones o emulsiones. Pueden adicionarse materiales coadyuvantes farmacéuticos, por ejemplo agentes conservadores, estabilizadores, humectantes o emulgentes; sales para variar la presión osmótica o para actuar como tampones. Los preparados farmacéuticos pueden contener también otras sustancias terapéuticamente activas.
- 15.
- 20.
- 25.

EJEMPLO 1.

- 1) Preparación del material de partida
30. a) A una suspensión de 17,90 g de clorhidrato de p-clorofenil-hidracina en 400 cc de tolueno se adi-

- cionó 13,4 g de dihidroresorcinol. Se calentó la mezcla en reflujo con separación azeotrópica de agua bajo nitrógeno durante 10 minutos. Se enfrió la suspensión ligeramente, se trató con 50 cc de etilenglicol y 2,28 g de
5. monohidrato de ácido p-toluensulfónico, y se calentó durante 4 horas. Se enfrió la mezcla, se trató con agua y se filtró. Se lavó la fase orgánica con agua, solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera y se secó. El material obtenido con la separación del disolvente se
10. cristalizó en éter/éter de petróleo, lo que dió 14,70 g de 6-cloro-2,2-etilendioxi-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol, punto de fusión 128-138°.
- b) Se calentó en reflujo, bajo nitrógeno y durante 1 hora y media, una suspensión de 6-cloro-2,2-
15. -etilendioxi-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol en 200 cc de ácido acético/agua 1:1. Se filtró la mezcla y se enfrió el filtrado en un baño de hielo y se filtró de nuevo. La cristalización del sólido en cloruro de metileno/éter de petróleo dio 5,74 g (26 o/o de rendimiento) de 6-cloro-
20. -1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-2-ona, punto de fusión 194-196°.

2) El procedimiento

- a) Se suspendieron 6,12 g de hidruro sódico en 125 cc de benceno. Se adicionó, durante 1 hora, una
25. solución de 30,9 g de trietil-alfa-metil-fosfonoacetato en 125 cc de benceno, lo que dio una solución de color gris-verde. Se adicionó, de una vez, 6,35 g de 6-cloro-
- 1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-2-ona y se calentó la mezcla a 40-45° durante 1 hora y media. Se lavó la mezcla reaccio-
30. nal con ácido clorhídrico 0,25 N, con agua y salmuera y se secó. El material obtenido, con la separación del di-

- solvente, se cromatografió sobre gel de sílice con benceno/acetato de etilo y se cristalizó en éter/éter de petróleo, lo que dió 6,35 g de éster etílico de ácido 6-cloro-3,4-dihidrocarbazol-2-alfa-metilacético, punto de fusión 101-102°.
5. b) Se calentó en reflujo, bajo nitrógeno y durante 4 horas, una mezcla de 1,52 g de éster etílico de ácido 6-cloro-3,4-dihidrocarbazol-2-alfa-metilacético y 1,84 g de cloranió en 50 cc de tolueno. Se enfrió
10. la suspensión, se filtró, se lavó con hidróxido sódico 0,5N, agua y salmuera, se secó y se separó por destilación el disolvente. Se cromatografió el semi-sólido residual sobre gel de sílice con benceno/acetato de etilo y se cristalizó en benceno/hexano, lo que dió
15. 1,38 g de éster etílico de ácido 6-cloro-alfa-metilcarbazol-2-acético racémico, punto de fusión 113-114°.

EJEMPLO 2.

- Se adicionaron 50 cc de solución de hidróxido sódico 2N a una solución de 3,03 g de éster etílico de ácido 6-cloro-3,4-dihidrocarbazol-2-alfa-metilacético en 500 cc de etanol. Se agitó la mezcla 18 horas a 20° y se acidificó con ácido clorhídrico 2N. Se recogió el producto resultante por filtración y se cristalizó en
20. éter/éter de petróleo, lo que dio 2,55 g de ácido 6-cloro-3,4-dihidrocarbazol-2-alfa-metilacético en forma de un sólido blanco, punto de fusión 140-141° (descomposición).

30. EJEMPLO 3.

A una solución enfriada por hielo de 303 mg

de éster etílico de ácido 6-cloro-3,4-dihidrocarbazol-2-
-alfa-metilacético en 10 cc de tetrahidrofurano se adi-
cionó, durante 15 minutos, 2 cc de una solución al 70%
de dihidro-bis(2-metoxietoxi)aluminato sódico en benceno.

5. Se agitó la mezcla a 32 durante 90 minutos y se trató
con 5 cc de metanol, 15 cc de agua y 50 cc de éter. Se
lavó la fase orgánica con ácido clorhídrico 0,5N, agua
y salmuera, se secó y se separó por destilación el di-
solvente, lo que dió un aceite. Dos cristalizaciones de
10. este material en éter/éter de petróleo, dieron 153 mg
de 6-cloro-3,4-dihidro-2-(2-hidroxi-1-metiletíl)-carbazol,
punto de fusión 126-127°.

EJEMPLO 4.

15. De forma convencional se prepararon supo-
sitorios de la composición siguiente:
- | | |
|---|---------|
| ácido 6-cloro-3,4-dihidrocarbazol-alfa-metil-
-2-acético | 0,025 g |
| Aceite de coco hidrogenado | 1,230 g |
| 20. Cera de carnauba | 0,045 g |

EJEMPLO 5.

- En forma convencional se prepararon pasti-
llas de la composición siguiente:
- | | |
|---|----------|
| 25. ácido 6-cloro-3,4-dihidrocarbazol-alfa-metil-2-
-acético | 25,00 mg |
| Lactosa | 64,50 mg |
| Almidón de maíz | 10,00 mg |
| Estearato de magnesio | 0,50 mg |

EJEMPLO 6.

En forma convencional se prepararon cápsulas de la composición siguiente:

5.	ácido 6-cloro-3,4-dihidrocarbazol-alfa-metil- -2-acético	50 mg
	Lactosa	124 mg
	Almidón de maíz	30 mg
	Talco	5 mg

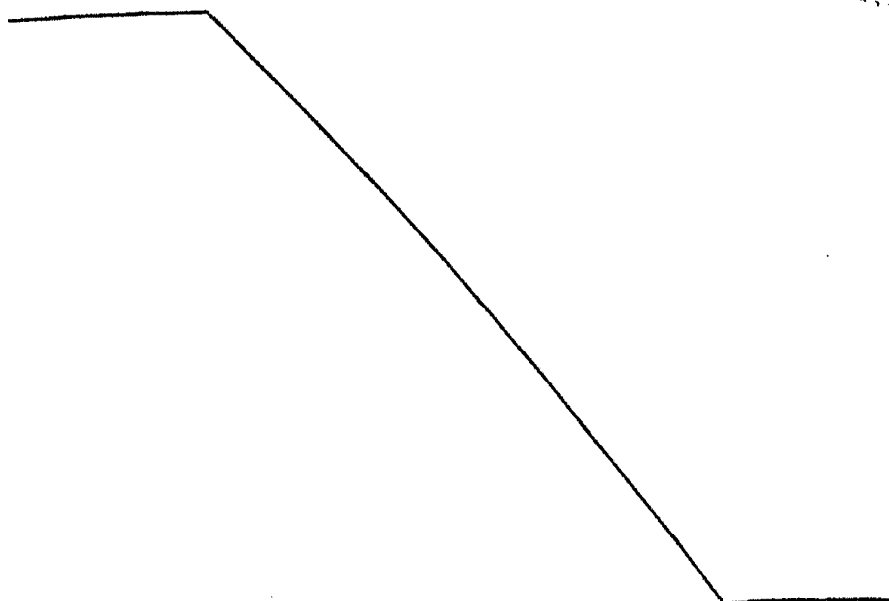
10. EJEMPLO 7.

Formulación parenteral

Cada ampolla de 1 cc contiene:

	ácido 6-cloro-3,4-dihidrocarbazol-alfa-metil- -2-acético	10,2 mg
15.	éster metílico de ácido 4-hidroxibenzoico	(2% en exceso)
	éster propílico de ácido 4-hidroxibenzoico	0,2 mg
	hidróxido sódico	c.s. ph 9,0
	Agua	c.s. hasta 1 cc

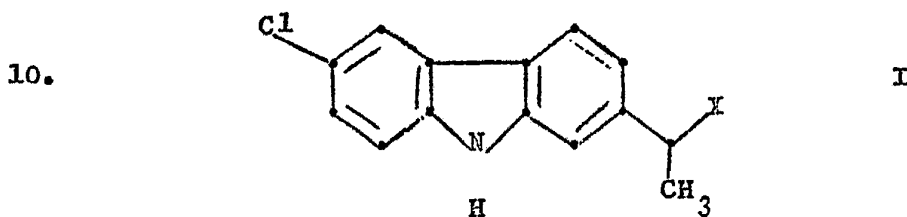
- . -



N O T A

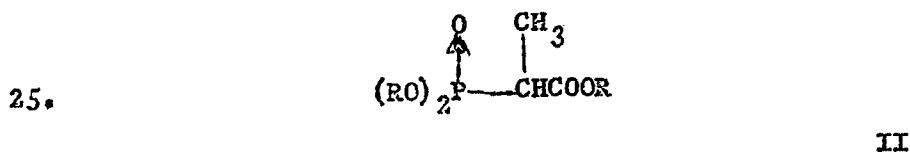
Descrito el objeto del presente invento se declaran como nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones:

5. 1.- Procedimiento para la preparación de derivados de carbazol, de la fórmula



en donde

15. X es hidroximetilo o una agrupación COOR^1 ,
 R^1 es hidrógeno o alquilo inferior, y
la línea de trazos denota un enlace C-C opcional, y,
donde X es carboxilo, sus sales con bases,
que comprende
20. a) hacer reaccionar 6-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-2-ona con un trialquil-alfa-metilfosfonoacetato de la fórmula



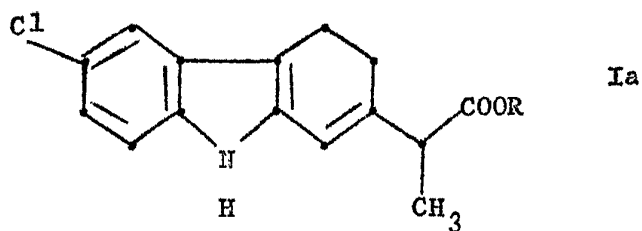
30.

en donde R es alquilo inferior,

en presencia de una base fuerte,

b) si se desea, saponificar el éster resultante de la fórmula

5.

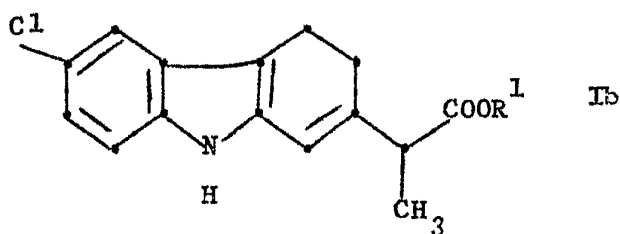


en donde

R tiene el significado antes indicado,

c) si se desea, convertir el producto de la etapa a) o

15. b) de la fórmula



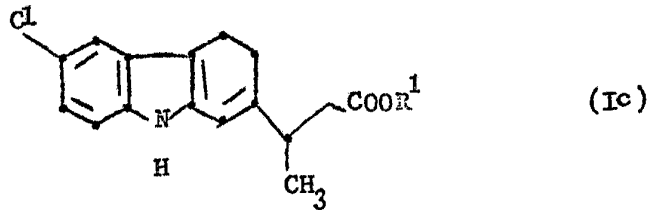
en donde

R¹ tiene el significado antes indicado,

25. en 6-cloro-3,4-dihidro-2-(2-hidroxi-1-metiletil)-carbazol de la fórmula

30.

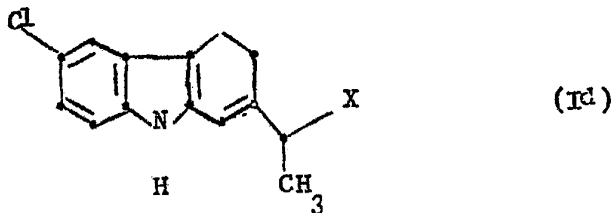
5.



10.

d) si se desea aromatizar el producto de la etapa a),
 b) o c) de la fórmula

15.



20.

en donde

X tiene el significado antes indicado,
 en un compuesto de la fórmula I donde la línea de trazos
 25. representa un enlace C-C, y aislar un compuesto obtenido
 de la fórmula I, donde X es carboxilo, en dicha forma
 o en forma de una sal con una base.

2.- procedimiento, de conformidad con la
 reivindicación 1, caracterizado porque se utiliza
 30. trietil-alfa-metilfosfonoacetato como compuesto de la
 fórmula II.

3.- Procedimiento para la preparación de derivados de carbazol.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 15 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a

P.a.

JAIME ISERN
P. P.

Firmado: JESUS PICAZO