

Brevet N° **8 2 2 0 5** GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG  
 du **28 février 1980**  
 Titre délivré : .....



Monsieur le Ministre  
 de l'Économie Nationale et des Classes Moyennes  
 Service de la Propriété Industrielle  
 LUXEMBOURG

## Demande de Brevet d'Invention

### I. Requête

La société dite: **F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. AKTIENGESELLSCHAFT**,  
 à **4002 BALE**, Suisse, représentée par Monsieur Jacques de  
 Muysen, agissant en qualité de mandataire

dépose ce **vingt-huit février 1980** quatre-vingt  
 à **15** heures, au Ministère de l'Économie Nationale et des Classes Moyennes, à Luxembourg :

1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant :  
**"Verfahren zur Herstellung eines Carbazolderivates"**.

déclare, en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'(es) inventeur(s) est (sont) :  
**Willy ZWAHLEN, 31 Grabackerstrasse, à THÜRNEN, Suisse**

2. la délégation de pouvoir, datée de **BALE** le **27 décembre 1979**  
 3. la description en langue **allemande** de l'invention en deux exemplaires ;  
 4. **//** planches de dessin, en deux exemplaires ;  
 5. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg,

le **28 février 1980**  
 revendique pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de  
 brevet déposée(s) en **Suisse**  
 le **2 mars 1979 (No. 2104/79)**

au nom de **la déposante**  
 élit domicile pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg  
**35, bld. Royal**

solicite la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les annexes  
 susmentionnées, — avec ajournement de cette délivrance à **18** mois.

Le **mandataire**

### II. Procès-verbal de Dépôt

La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Économie Nationale  
 et des Classes Moyennes, Service de la Propriété Industrielle à Luxembourg, en date du :

**28 février 1980**

à **15** heures



Pr. le Ministre  
 de l'Économie Nationale et des Classes Moyennes,  
 p. d.

A 88007

(1) Nom, prénom, firme, adresse — (2) s'il y a lieu «représentant» agissant en qualité de mandataire — (3) date du  
 dépôt en toutes lettres — (4) titre de l'invention — (5) noms et adresses — (6) brevet, certificat d'addition, modèle d'utilité  
 — (7) pays — (8) date — (9) déposant originaire — (10) agresseur — (11) 6, 12 ou 18 mois.

**BEANSPRUCHUNG DER PRIORITÄT**

der Patent/~~Öst.~~ - Anmeldung

IN: DER SCHWEIZ

Vom: 2. MÄRZ 1979

**PATENTANMELDUNG**

in

**Luxemburg**

**Anmelder:** F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. AKTIENGESELLSCHAFT

**Betr.:** "Verfahren zur Herstellung eines Carbazolderivates".

F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft, Basel, Schweiz

RAN 4001/104

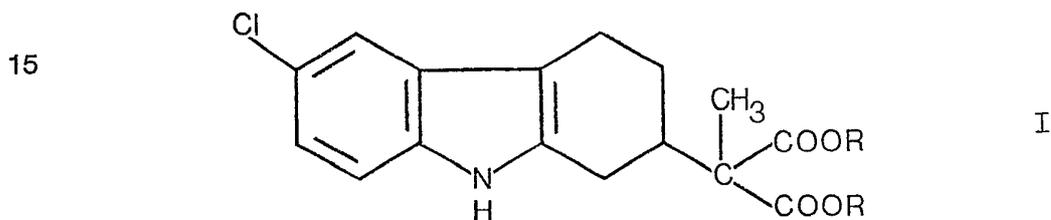
Verfahren zur Herstellung eines Carbazolderivates

Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung der für ihre pharmazeutischen Eigenschaften bekannten 6-Chlor- $\alpha$ -methyl-carbazol-2-essigsäure.

Bisher wurde diese Verbindung durch Behandlung von 6-Chlor- $\alpha$ -methyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-2-essigsäure-äthylester mit einem Aromatisierungsmittel, wie p-Chloranil, und anschließende Hydrolyse des erhaltenen 6-Chlor- $\alpha$ -methyl-carbazol-2-essigsäure-äthylesters hergestellt. Ein Nachteil dieses bekannten Verfahrens besteht in der Verwendung von Aromatisierungsmitteln, wie p-Chloranil, die zur Bildung von unerwünschten Nebenprodukten, insbe-

sondere von schlecht verwertbaren chlorhaltigen Neben-  
produkten, führen. Ein weiterer Nachteil dieses Verfahrens  
liegt in der Tatsache, dass das Aromatisierungsmittel nicht  
ohne weiteres abgeführt und nur aufwendig regeneriert  
5 werden kann.

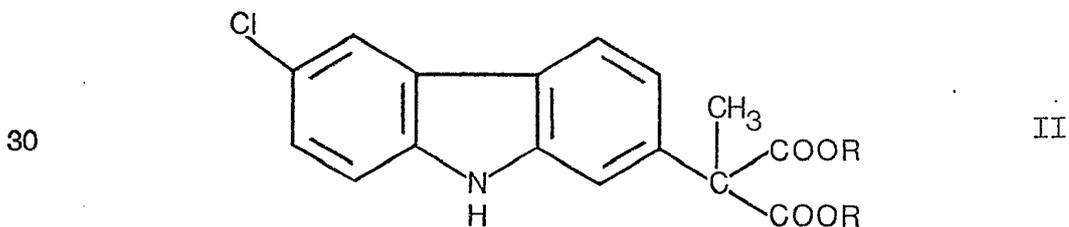
Hingegen wird mit der vorliegenden Erfindung ein Ver-  
fahren bereitgestellt, womit 6-Chlor- $\alpha$ -methyl-carbazol-  
2-essigsäure ohne die erwähnten Nachteile in hoher Ausbeute  
10 hergestellt werden kann. Es ist dadurch gekennzeichnet, dass  
man eine Verbindung der Formel



20

worin R nieder-Alkyl ist,  
durch Behandlung mit Chlor aromatisiert und die erhaltene  
Verbindung der Formel

25



35

worin R die obige Bedeutung hat,  
hydrolysiert und decarboxyliert.

Der nieder-Alkylrest R in den Verbindungen I kann verzweigt oder vorzugsweise geradkettig sein. Beispiele von solchen Resten sind Methyl, Aethyl, Propyl, Isopropyl und Butyl, wobei die zwei ersten, insbesondere Aethyl, bevorzugt sind.

Die Aromatisierung einer Verbindung der Formel I wird zweckmässigerweise in einem aprotischen Lösungsmittel, wie Toluol, Methylenchlorid oder Aethylenchlorid, vorzugsweise Toluol, bei erhöhter Temperatur, insbesondere bis zur Rückflusstemperatur des Reaktionsgemisches, und unter langsamer Zugabe des Chlors durchgeführt. Vorzugsweise wird das Chlor innerhalb von etwa 2 bis 8 Stunden, besonders bevorzugt etwa 4 Stunden, zugegeben. Bei Verwendung von Methylenchlorid beträgt die Aromatisierungstemperatur zweckmässigerweise etwa 40°C und bei Verwendung von Toluol zwischen etwa 50°C und Rückflusstemperatur des Reaktionsgemisches, vorzugsweise etwa 75°C.

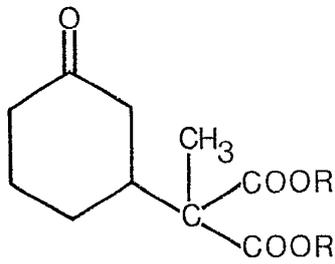
Man kann die Verbindung II in an sich bekannter Weise, z.B. durch Kristallisation, aus dem Reaktionsgemisch isolieren oder in situ in der darauffolgenden Reaktionsstufe des erfindungsgemässen Verfahrens verwenden.

Die Hydrolyse und Decarboxylierung der Verbindungen II kann in an sich bekannter Weise durch Behandlung mit Säuren, z.B. mittels Eisessig in Gegenwart einer Halogenwasserstoffsäure, wie Salzsäure, gleichzeitig durchgeführt werden.

Das erfindungsgemässe Verfahren kann diskontinuierlich oder vorzugsweise kontinuierlich durchgeführt werden.

Die Ausgangsverbindungen I können dadurch erhalten werden, dass man einen  $\alpha$ -Methyl-3-oxocyclohexan-malonsäure-di-niederalkylester der Formel

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35



III

worin R die obige Bedeutung hat,  
mit p-Chlorphenylhydrazin, zweckmässigerweise in einem  
inerten organischen Lösungsmittel, wie einem Alkanol,  
z.B. Aethanol, bei einer Temperatur zwischen etwa 25  
und 100°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur, umsetzt.

### Beispiel

In einem 100 l Reaktionskessel werden 2,5 kg (6-Chlor-1,2,3,4-tetrahydro-2-carbazolyl)-methyl-malonsäure-diäthylester eingetragen und 75 l Toluol zugegeben. Unter Rühren wird auf 75°C erhitzt und der Kessel auf -0,6 bar evakuiert. Innerhalb von 4 Stunden werden 940 g gasförmiges Chlor langsam eingeleitet.

Die Reaktionslösung wird auf 20°C abgekühlt. Man gibt 10 l ionenarmes Wasser zu. Der pH-Wert der Wasserphase wird mit 1,25 kg Natriumbicarbonat auf 8-9 gestellt und die Wasserphase wird abgetrennt. Zur Toluolphase werden 10 l ionenarmes Wasser gegeben, das Gemisch wird gerührt und die Wasserphase abgetrennt. Die vereinigten wässrigen Phasen werden mit 15 l Methylenchlorid extrahiert. Die Methylenchloridphase wird unter Vakuum eingedampft, die Toluolphase hinzugefügt und unter Vakuum bis zu einem Endvolumen von 5 l konzentriert. Dann wird auf 0°C abgekühlt und über Nacht bei dieser Temperatur gerührt. Das Produkt wird genutscht und mit 1 l Toluol gewaschen. Nach Trocknen über Nacht unter Vakuum bei 60°C werden 2,1 kg (85% der Theorie) (6-Chlor-2-carbazolyl)-methyl-malonsäure-diäthylester erhalten, Smp. 134-136°C.

Die Mutterlaugen mehrerer Ansätze werden auf 1/10 ihres Volumens konzentriert. Nach Kristallisieren erhält man zusätzliche 170 g (6,8%) Produkt pro Ansatz.

Ein Gemisch von 247 g (6-Chlor-2-carbazolyl)-methyl-malonsäure-diäthylester, 1,9 l Eisessig und 1,9 l 6N Salzsäure wird über Nacht unter Rühren unter Rückfluss erhitzt und die entstandene schwarze Lösung auf Raumtemperatur abgekühlt. Der gebildete Feststoff wird filtriert, mit Essigsäure/Wasser (1/1) und Wasser gewaschen und getrocknet. Die erhaltenen 192 g rohe 6-Chlor- $\alpha$ -methyl-carbazol-2-essigsäure werden in 1,2 l 1N Kaliumhydroxyd gelöst, die Lösung wird mit vier 300 ml Portionen Diäthyläther extra-

hiert und unter Abkühlung im Eisbad unter Stickstoff durch Zugabe von 100 ml konzentrierter Salzsäure angesäuert. Es wird 15 Minuten gerührt, der ausgefallene Feststoff filtriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhält 5 167,7 g Produkt. Die letzte Reinigung erfolgt durch Kristallisieren aus 4,7 l kochendem 1,2-Dichloräthan mit 8,0 g Aktivkohle. Die Lösung wird über Nacht abgekühlt, die Kristalle werden filtriert, mit Dichloräthan gewaschen und getrocknet. Man erhält 103,8 g (57,3% der Theorie) fast 10 weisse 6-Chlor- $\alpha$ -methylcarbazol-2-essigsäure, Smp. 198,5-201°C.

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden:

15 2,5 g Natrium werden 325 ml Aethanol zugesetzt, der Lösung 200 g Methylmalonsäure-diäthylester innerhalb von 5 Minuten zugesetzt und das Gemisch wird eine Stunde gerührt. Innerhalb von einer Stunde wird dann eine Lösung 20 von 100 g 2-Cyclohexan-1-on in 130 ml Aethanol zugesetzt. Das Gemisch wird über Nacht gerührt. Nach Zusatz von 20 ml Essigsäure wird das Gemisch eingedampft, das entstandene Oel in 1,31 l Diäthyläther gelöst und mit Wasser gewaschen. Die Aetherlösung wird getrocknet, filtriert und nochmals 25 getrocknet, der Aether unter vermindertem Druck entfernt und das zurückbleibende Oel unter Vakuum destilliert. Man erhält 211,5 g (75,4% der Theorie)  $\alpha$ -Methyl-3-oxocyclohexan-malonsäure-diäthylester, Siedepunkt 129-130°C/0,2.

30 Ein Gemisch von 100 g  $\alpha$ -Methyl-3-oxocyclohexan-malonsäure-diäthylester, 66,3 g p-Chlorphenylhydrazin-hydrochlorid und 300 ml Aethanol wird 1 1/2 Stunden gerührt und dann 1 1/2 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das Gemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen, 35 dann im Eisbad abgekühlt und die Kristalle werden filtriert. Der Filterkuchen wird getrocknet, mit eiskaltem Aethanol und dann mit Hexan/Aethanol (1/1) gewaschen und getrocknet. Die resultierenden 97,1 g Feststoff werden im Eisbad unter

Stickstoff mit 500 ml Wasser gerührt, filtriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhält 78,8 g (56,5% der Theorie) (6-Chlor-1,2,3,4-tetrahydro-2-carbazolyl)-methylmalonsäure-diäthylester, Smp. 129-130°C.

5

10

15

20

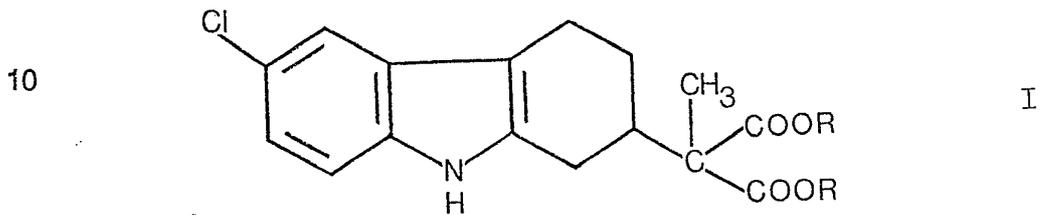
25

30

35

Patentansprüche

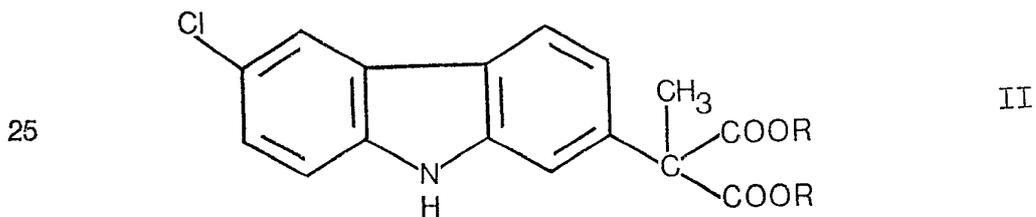
1. Verfahren zur Herstellung von 6-Chlor- $\alpha$ -methyl-  
carbazol-2-essigsäure, dadurch gekennzeichnet, dass man  
5 eine Verbindung der Formel



15

worin R nieder-Alkyl ist,  
durch Behandlung mit Chlor aromatisiert und die erhaltene  
Verbindung der Formel

20



25

30

worin R die obige Bedeutung hat,  
hydrolysiert und decarboxyliert.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,  
35 dass man eine Verbindung der Formel I, worin R Aethyl ist,  
verwendet.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel I, worin R Methyl ist, verwendet.

5 4. Verfahren nach Anspruch 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass man die Aromatisierung in einem aprotischen Lösungsmittel, insbesondere Toluol, durchführt.

10 \* \* \*

15

20

25

30

35