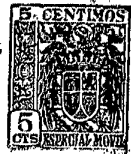


255383



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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACIÓN DE COMPUESTOS CAR-  
BAZÓLICOS", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA RO-  
CHE & CIE. S.A., residente en BASILEA (Suiza).

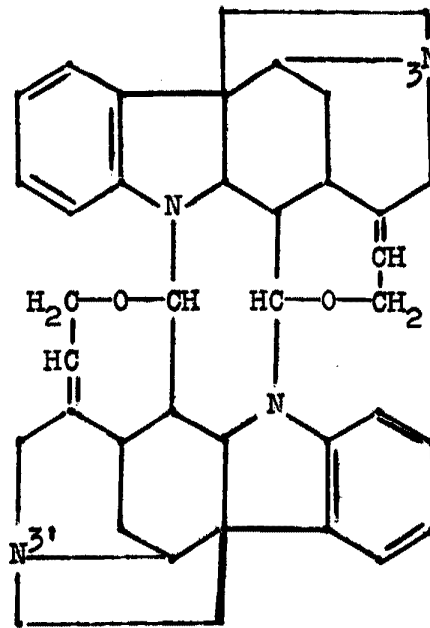
255383



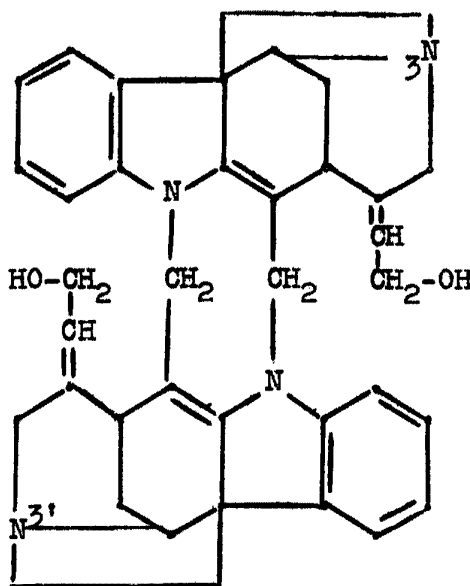
La presente invención se refiere a un procedimiento para la fabricación de compuestos carbazólicos.

El procedimiento de este invento comprende el tratar con halogenuro de hidrógeno un compuesto representado por la fórmula

5.



I

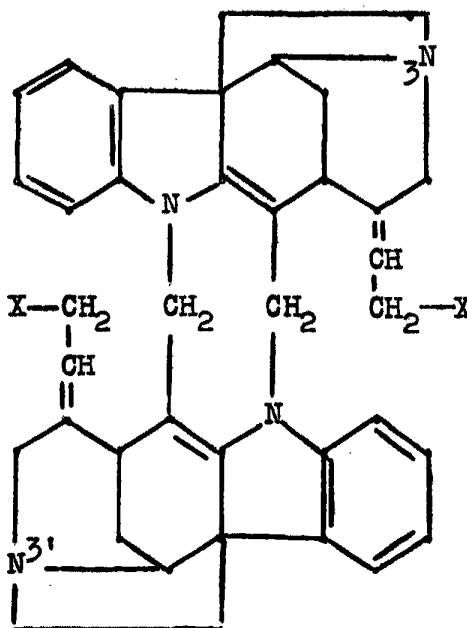


II

255383



en la cual uno de los átomos de nitrógeno N-3 y N-3', o ambos, pueden estar cuaternizados, a fin de formar un nuevo intermediario representado por la fórmula general



III

5. en la cual X representa un halógeno y uno de los átomos de nitrógeno N-3 y N-3', o ambos, pueden estar cuaternizados.

10. Según otra característica de este invento, el intermediario obtenido en la forma antes descrita se somete a hidrogenólisis y, si es necesario, se cuaterniza el producto resultante o se le convierte en sales de adición con ácido.

15. Ejemplos de compuestos iniciales que pueden emplearse para llevar a cabo el procedimiento de este invento son la caracurina V (fórmula I), la caracurina Va (fórmula II) y los dihalogenuros de C-toxiferina.

255383



- Al efectuar la primera etapa de este procedimiento, es conveniente emplear cloruro de hidrógeno o bromuro de hidrógeno en calidad de halogenuro de hidrógeno y llevar a cabo la reacción en un disolvente tal como el ácido acético glacial. Además, la reacción se efectúa ventajosamente a la temperatura ambiente y con exclusión de la luz y la humedad.
5. La segunda etapa de este procedimiento, o sea la hidrogenólisis, se efectúa ventajosamente por medio de polvo de zinc y ácido acético glacial. Los ejemplos de agentes cuaternarizantes adecuados comprenden halogenuros y sulfatos orgánicos tales como los halogenuros de alquilo y alquenilo, por ejemplo el yoduro de metilo, el bromuro de metilo y el bromuro de alilo; y sulfatos dialquílicos, por ejemplo el sulfato de dimetilo. La reacción cuaternarizante se efectúa convenientemente en un disolvente inerte tal como el benceno. Pueden obtenerse sales de adición con ácidos empleando ácidos orgánicos o inorgánicos, por ejemplo ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido fosfórico, ácido oxálico, ácido toluensulfónico, ácido metansulfónico, ácido pícrico, ácido tartárico, etc.
- 10.
- 15.
20. Los productos obtenidos por el procedimiento de este invento pueden purificarse por cromatografía o por cristalización, por ejemplo mediante los diyoduros y dipicratos de difícil solución.
25. Los productos del procedimiento de este invento son por lo general compuestos cristalinos que se caracterizan por su notable acción sobre el sistema nervioso central; una parte de ellos, especialmente las sales biscuaternarias, poseen actividad curarizante. Son útiles como agentes medicinales.
30. El invento se ilustra más detalladamente mediante los

255383



Ejemplos que siguen, en los cuales todas las temperaturas están registradas en grados Celsius.

E J E M P L O 1.

5. Con agitación y en un período de 10 minutos, se vierte gota a gota en 30 cc de una solución de bromuro de hidrógeno/ácido glacial acético (solución saturada a 0° y diluída a 3:100) una solución de 96 mg de caracurina V en 1 cc de ácido glacial acético. Se mantiene a temperatura ambiente durante 62 horas la solución amarilla, con exclusión de la luz y la humedad. Luego la mezcla reaccional, en
10. la cual se ha separado una ligera cantidad de precipitado, se seca en vacío a 40°. El residuo se sacude durante 90 minutos con 50 cc de ácido acético glacial y 5 g de polvo de zinc; a continuación, después de añadir 10 cc de metanol absoluto, se sacude la mezcla reaccional durante un período
15. adicional de 30 minutos. Se filtra la mezcla y se lava el residuo con un gran volumen de metanol. Se evapora el filtrado en el vacío, se disuelve en agua el residuo, se mezcla la solución con amoníaco acuoso y luego se extrae a
20. fondo con cloroformo. El extracto cloroformico se cromatografía en solución bencénica sobre 15 g de óxido de alúmina (Brockmann, 12% de agua), comprobando los eluatos mediante cromatografía de papel y aislando la nor-dihidrotoxiferina de las fracciones que la contienen. La nor-dihidrotoxiferina
25. obtenida se convierte en diyoduro de C-dihidrotoxiferina por tratamiento con yoduro de metilo en benceno. Se recristaliza el diyoduro en acetona/agua y se convierte en dicloruro de C-dihidrotoxiferina por paso a través de una resina polistirénica de cambio aniónico del tipo de amina cuaternaria (Amberlite IRA-400) en forma de cloruro. El producto de dicloru-
- 30.

255383



5. ro se recristaliza dos veces de metanol-éter y luego tiene  $\alpha_D^{20} = -605 \pm 5^\circ$  ( $c = 0,377$ ; 50% de etanol). El dicloruro de C-dihidrotoxiferina obtenido puede convertirse en dipicrato de C-dihidrotoxiferina de manera conocida. Con una sola recristalización de este último en acetona/agua, el producto recristalizado presenta un punto de fusión de  $180-185^\circ$ .

E J E M P L O 2.

10. Se disuelven en 1 cc de ácido acético glacial, 100 mg de caracurina Va y se mezclan con 30 cc de bromuro de hidrógeno/ácido acético glacial (solución saturada a  $0^\circ$  y diluída a 3:100). Al cabo de 60 horas, se evapora en el vacío la mezcla de reacción y se continúa la elaboración según las indicaciones del ejemplo 1. La nor-dihidrotoxiferina obtenida se cuaternariza y se identifica como dicloruro de C-dihidro-

15. toxiferina de la manera indicada en el ejemplo 1.

E J E M P L O 3.

20. Se disuelven en 1 cc de ácido acético glacial 100 mg de dicloruro de C-toxiferina y se agregan a la solución 50 cc de bromuro de hidrógeno/ácido acético glacial (solución saturada a  $0^\circ$  y diluída a 3:100). Al cabo de 60 horas, se evapora en vacío la mezcla reaccional. El residuo se sacude durante 90 minutos con 100 cc de ácido acético glacial y exceso de polvo de zinc, luego se agregan 20 cc de metanol absoluto y se prosigue el sacudimiento durante un período adicional de

25. 30 minutos. Se filtra la mezcla reaccional y se lava el residuo con metanol absoluto. Los líquidos combinados se evaporan en vacío y se recoge con agua el residuo. La mezcla alcaloide se precipita de la solución acuosa por medio de solución acuosa de ácido pícrico y luego los picratos obtenidos se convierten

30. en los cloruros correspondientes por medio de cambio de

255383

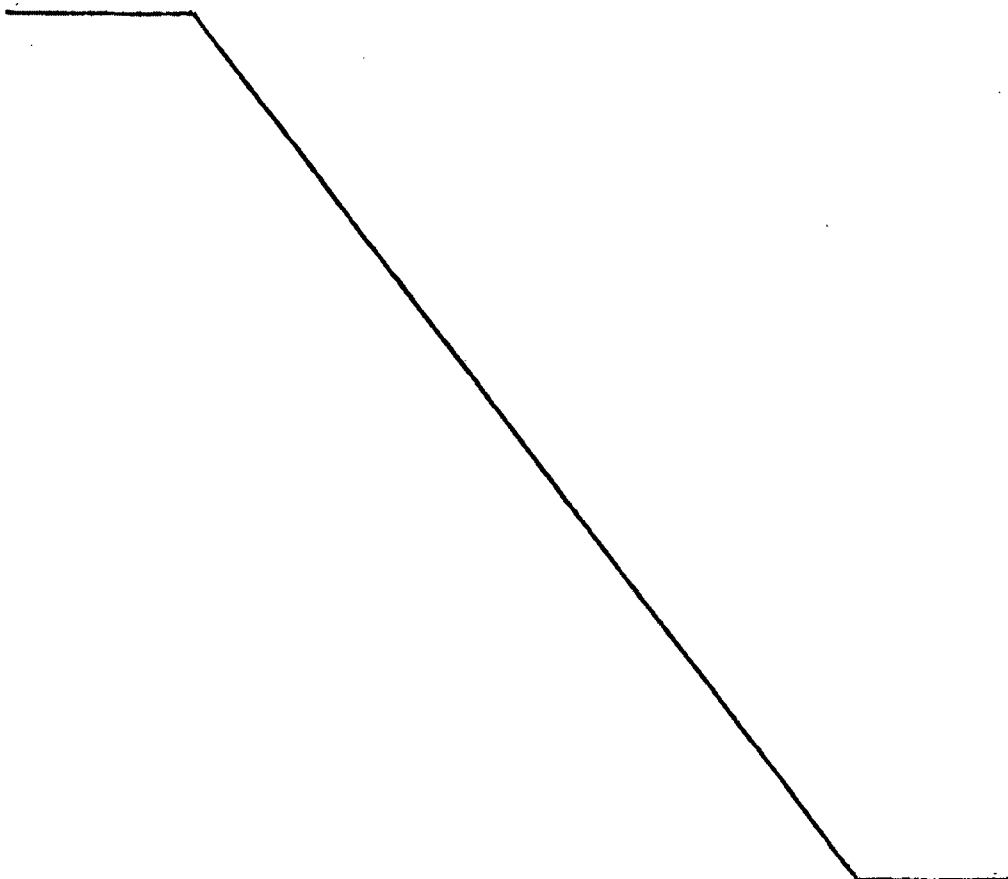


iones. Se separa por cristalización dicloruro de C-dihidrotó-  
xiferina y se le purifica por recristalización en metanol/éter.

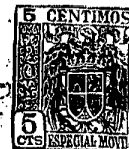
De igual manera, el dimetocloruro de caracurina V pue-  
de convertirse en dicloruro de C-dihidrotóxiferina.

5. La invención, dentro de su esencialidad, puede ser  
desarrollada en otras formas de realización que difieran en  
detalle de la indicada a título de ejemplo, a las cuales al-  
canzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues,  
realizarse con los medios y aparatos más adecuados, por que-  
dar todo ello comprendido dentro del espíritu de las reivin-  
dicaciones.
- 10.

= . =

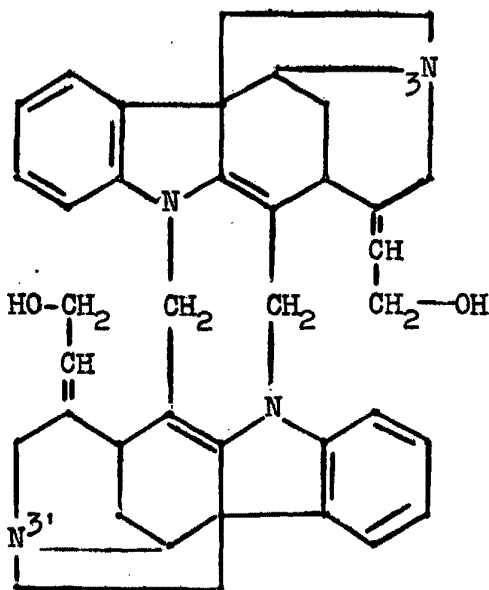
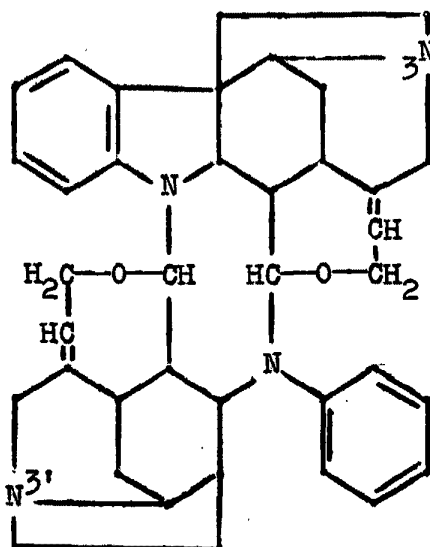


255383



Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad suiza número 68 972 del 30 de Enero de 1959.

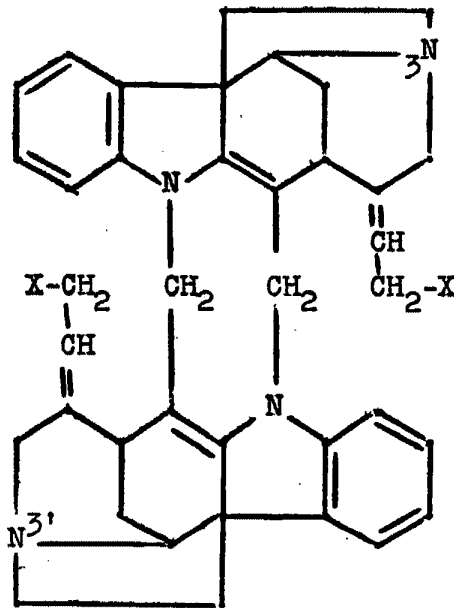
5. 1. Procedimiento para la fabricación de compuestos carbazólicos, que comprende el tratar con halogenuro de hidrógeno un compuesto representado por la fórmula



255383



en la cual uno de los átomos de nitrógeno N-3 y N-3', o ambos, pueden estar cuaternizados, a fin de formar un nuevo intermedio representado por la fórmula general



5. en la cual X representa un halógeno y uno de los átomos de nitrógeno N-3, N-3', o ambos, pueden estar cuaternizados.

2. Procedimiento en conformidad con la reivindicación 1, en el cual el halogenuro de hidrógeno empleado es cloruro de hidrógeno o bromuro de hidrógeno.

10. 3. Procedimiento en conformidad con las reivindicaciones 1 y 2, en el cual el tratamiento con halogenuro de hidrógeno se efectúa en ácido acético glacial.

15. 4. Procedimiento en conformidad con la reivindicación 1, el cual comprende la ulterior etapa de someter el mencionado intermedio a hidrogenólisis, si se requiere, el cuaternizar el producto resultante o convertirlo en sales de adición con ácidos.

5. Procedimiento en conformidad con las reivindicaciones 1 y 4, en el cual la hidrogenólisis se efectúa por

255383



medio de zinc y ácido acético glacial.

5. 6. Procedimiento en conformidad con las reivindicaciones 1 a 5, el cual comprende el tratar caracurina V o caracurina Va con bromuro de hidrógeno en ácido acético glacial, el hidrogenolizar el intermediario dibromo así obtenido y, si se desea, el hacer reaccionar la nor-dihidrotoxiferina resultante con halogenuro de metilo a fin de formar dihalogenuro de C-dihidrotoxiferina.
10. 7. Procedimiento en conformidad con las reivindicaciones 1 a 5, el cual comprende el tratar dicloruro de C-toxiferina con bromuro de hidrógeno en ácido acético glacial y el hidrogenolizar el intermedio dibromo resultante.
15. 8. Procedimiento para la fabricación de compuestos carbazólicos.
- Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 10 hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 29 de Enero de 1960

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

20.

p.a.

FOR THE SIGNATURE