

Case 4081/45



339764

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

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

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevos compuestos de actividad farmacológica, a un procedimiento para su preparación y a intermediarios que pueden usarse en este procedimiento. Más particularmente, el invento se refiere a la

5. 5-(3-indolil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina. Este compuesto, que puede administrarse como base de por sí o en forma de una sal de adición de ácido, tiene poderosas propiedades antidepresoras del sistema nervioso central, con mínimos efectos secundarios indeseables, como sedación,

10. y es útil como antidepresor. Impide la absorción de norepinefrina por los tejidos cardíacos y produce estímulo

**POOR
QUALITY**



= 2 =

339764

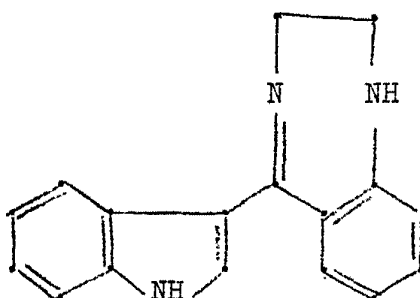
- cuando se le suministra en combinación con pequeñas dosis de tetrabenacina. Es útil para invertir tanto la depresión exógena como la endógena; por ejemplo, es útil para invertir la depresión causada por la administración de un depresor
5. tal como la tetrabenacina, y es también útil para potenciar el efecto estimulador de otros estimulantes, como la anfetamina y la cocaína. La 5-(3-indolil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina puede administrarse por vía interna, ya sea como base o en forma de una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, combinada en
 10. formulaciones farmacéuticas convencionales. Así, se la puede administrar, con dosis ajustada a los requerimientos individuales, por vía enteral o parenteral en forma de formulaciones lo mismo sólidas que líquidas, como pastillas, cápsulas,
 15. grageas, supositorios, suspensiones, soluciones, emulsiones, etc., que pueden contener vehículos o excipientes farmacéuticos comunes, tales como lactosa, almidón de maíz, talco, estearato cálcico, polialquilenglicoles, etanol, aceites vegetales, manteca de cacao, etc. Además, tales formulaciones
 20. pueden someterse a los expedientes farmacéuticos sorrientes, tales como esterilización, y pueden contener aditivos farmacéuticos comunes, tales como amortiguadores para el ajuste del pH, agentes emulgentes, agentes de conservación, agentes para el ajuste de la presión osmótica y similares. Tales composiciones
 25. pueden contener también otros materiales de actividad farmacéutica.



339764

El producto final, 5-(3-indolil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina, tiene la fórmula

5.



(I)

10.

Como se ha indicado antes, la 5-(3-indolil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina puede administrarse en forma de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Este compuesto forma dichas sales con ácidos farmacéuticamente aceptables, tanto orgánicos como inorgánicos, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido acético, ácido succínico, ácido maleico, ácido para-toluensulfónico, etc. Las sales de adición de ácido no aceptables farmacéuticamente pueden ser convertidas en la propia base o en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables por medio de las reacciones metatéticas convencionales o por neutralización.

15.

20.

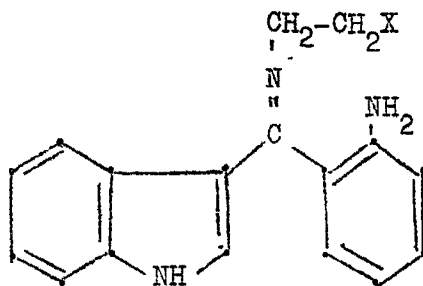


339764

Los compuestos de este invento pueden prepararse:

- a) haciendo reaccionar 3-(2-halobenzoil)-indol con etilendiamina;
- b) hidrolizando 5-[3-(N-acil-indolil)]-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina;
- 5. c) haciendo reaccionar 5-(3-indolil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona con hidruro de litio-aluminio;
- d) haciendo reaccionar 5-(3-indolil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-tiona con níquel de Raney;
- 10. e) haciendo reaccionar 3-(2-aminobenzoil)-indol con etilenimina;
- f) calentando un compuesto de la fórmula

15.



(II)



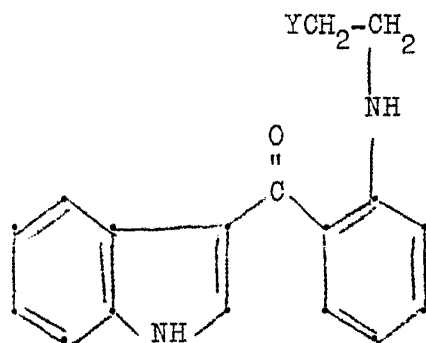
339764

donde X es un grupo partiente apropiado;

- g) haciendo reaccionar 3-(2-amino-benzoil)-indolimina con dihaluro de etileno;
- h) deshidratando N-fenil-N'-(3-indolilcarbonil)-etilendiamina;
- i) hidrolizando un compuesto de la fórmula

5.

10.



(III)

15.



339764

donde Y representa un grupo amínico protegido, y, si se desea, convirtiendo la 5-(3-indolil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiacetina resultante en una sal.

- En una modalidad de este invento, la 5-(3-indolil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiacetina se prepara haciendo reaccionar 3-(2-halobenzoil)-indol con etilendiamina. El halógeno en la fracción molecular halobenzoilica del material de partida indólico puede ser cualquiera de los cuatro halógenos (cloro, bromo, yodo o fluor), pero se prefieren el cloro, el bromo y el fluor y, en especial, el fluor. La reacción se efectúa preferentemente en presencia de una base orgánica, como la piridina, la picolina, la quinolina, etc. Además esta reacción se efectúa convenientemente a temperatura elevada, es decir, entre unos 25°C y la temperatura de reflujo del medio reaccional. La reacción puede llevarse a cabo en presencia de un disolvente orgánico inerte, por ejemplo un alcohol inferior, como el etanol; éter; hidrocarburos aromáticos como el benceno, el tolueno, el cumeno, etc.; y se prefiere utilizar la base orgánica y/o un exceso de la etilendiamina como medio para la reacción.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

- En otra modalidad, la 5-(3-indolil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiacetina se prepara por hidrólisis de la 5-[3-(N-acil-indolil)]-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiacetina. La fracción molecular acílica puede ser cualquier fracción molecular acílica hidrolizable; por ejemplo, alcoilo inferior,
- 25.



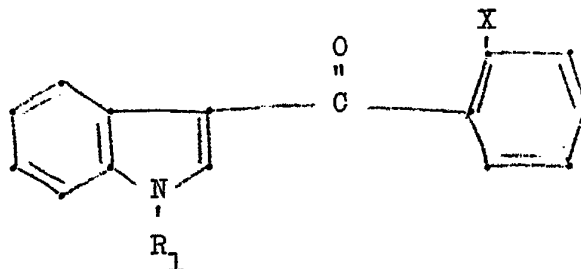
339764

como acetilo; benzoilo, benzoilo substituído, como halobenzoilo, etc. El material de partida, 5-[3-(N-acil-indolil)]-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiacepina, puede prepararse por reacción de 3-(2-halobenzoil)-1-acil-indol con etilendiamina, según procedimientos que se han descrito antes para la reacción de los compuestos no acilados.

5.

Los 3-(2-halobenzoil)-indoles de la fórmula

10.



15.

(IV)



339764

donde X es un halógeno y R_1 es hidrógeno
o acilo,

- que se usan en la preparación de la 5-(3-indolil)-2,3-
-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina según las modalidades que se
5. han referido antes, pueden prepararse por una reacción de indol con un haluro de o-halobenzoilo, en presencia de un reactivo de Grignard, como bromuro de fenil-magnesio, yoduro de metil-magnesio, etc. El reactivo de Grignard tiene la misión de formar el reactivo de Grignard indolílico, como bromuro
10. de indolil-magnesio o yoduro de indolil-magnesio, que luego experimenta reacción con el haluro de o-halobenzoilo para formar el producto deseado de la fórmula IV. En esta reacción se forma también el 1,3-bis-(2-halobenzoil)-indol, y este compuesto puede, o bien hidrolizarse, con aislamiento o sin él,
15. para obtener el correspondiente compuesto de la fórmula IV en que R_1 es hidrógeno, o bien someterse el mismo a reacción con la etilendiamina, lo que proporciona una 5-[3-(N-o-halobenzoil-indolil)]-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina que puede luego ser hidrolizada para obtener la 5-(3-indolil)-
20. -2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina deseada. Los materiales de partida de la fórmula IV en los que R_1 es hidrógeno, pueden prepararse también por reacción de indol con una amida

339764



- terciaria de ácido orto-halobenzoico, por ejemplo o-haloben-
zamida de N,N-dialkilo inferior, en presencia de oxicloloruro
fosforoso. El compuesto de partida de la fórmula IV en que
 R_1 es acilo, puede formarse también por acilación, según
5. medios ya de sí conocidos, de un compuesto de la fórmula IV
en que R_1 es hidrógeno.

- En una tercera modalidad, la 5-(3-indolil)-
-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiacepina se prepara haciendo reac-
cionar 5-(3-indolil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiacepin-2-ona
10. con hidruro de litio-aluminio. Esta reacción puede efectuarse
se tanto a la temperatura ambiente como a temperatura por
encima o por debajo de la ambiente. La reacción se realiza
preferentemente en un disolvente orgánico inerte, como el
tetrahidrofurano, el benceno, el dioxano, el éter dietílico,
15. etc. Se actúa en condiciones anhidras.

- La 5-(3-indolil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiacepin-
-2-ona necesaria como material de partida, puede prepararse
calentando 3-(2-fluorobenzoil)-indol con amoníaco a tempera-
tura de unos 60°C a unos 140°C, en autoclave y bajo presión
20. de unos 1,5 a 150 kg/cm², preferentemente bajo presión
70 kg/cm², por lo menos. Esta reacción se lleva a cabo
preferentemente en presencia de una sal (por ejemplo, el
cloruro o el sulfato) de cobre y en un disolvente orgánico
inerte, como tolueno, benceno o un alcohol, por ejemplo el



= 10 -

339764

etanol. El 3-(2-aminobenzoil)-indol resultante puede hacerse reaccionar con un haluro de alfa-haloacetilo, para formar un 3-(2-haloacetamido-benzoil)-indol, que luego puede hacerse reaccionar con amoníaco en solución alcohólica para
5. obtener 5-(3-indolil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiacopin-2-ona.

En otra modalidad todavía, se trate con níquel de Rancy la 5-(3-indolil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiacopin-2-ona, en presencia de un disolvente idóneo. La reacción puede efectuarse a la temperatura ambiente o por debajo de ella o con aplicación de calor. De preferencia se efectúa
10. sometiendo a reflujo la mezcla reaccional. La reacción puede realizarse preferentemente en un disolvente orgánico inerte, como la acetona, el etanol, el dioxano, el tetrahidrofurano, etc.

La 5-(3-indolil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiacopin-2-ona puede obtenerse tratando 5-(3-indolil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiacopin-2-ona con un sulfuro, como el pentasulfuro fosforoso. La reacción se efectúa preferentemente en reflujo en un disolvente orgánico, como la piridina, el xileno, etc. La piridina es el disolvente preferido, y se
15. usa con ventaja un exceso de sulfuro, por ejemplo de pentasulfuro fosforoso.
20.

En otra modalidad del procedimiento de este invento, se hace reaccionar 3-(2-aminobenzoil)-indol con etilenimina.
25. Esta reacción puede efectuarse a la temperatura ambiente.



339764

te o a temperatura superior o inferior a la ambiente; pero de preferencia se realiza con aplicación de calor. Se prefieren las temperaturas desde unos 20°C hasta unos 100°C.

Además, la reacción puede llevarse a cabo en presencia de un disolvente orgánico inerte, como tetrahidrofurano, benceno, dioxano, éter dietílico, etc.

5.

Para efectuar el cierre del anillo del compuesto de la fórmula II anterior, se calienta preferentemente a temperatura del orden de unos 50°C a unos 250°C. Como radical X, puede hallarse presente cualquier grupo partiente que actúe eficazmente en esta variante del procedimiento. En el aspecto más ventajoso, en calidad de grupo X se halla presente bromo o cloro. Sin embargo, es de fácil evidencia para los expertos en la materia, que puede utilizarse como X cualquier grupo partiente apropiado, por ejemplo otros miembros de la familia de los halógenos, un grupo de aril-sulfonilo (como tosilo), un grupo de alquil-sulfonilo (como mesilo), etc.

10.

15.

Todo lo que se requiere del grupo partiente X es que sea apto para la finalidad de esta variante del procedimiento, o sea que permita la formación de 5-(3-indolil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina por cierre del anillo cuando se calienta un compuesto de la fórmula II. En uno de los aspectos, esta presente un aceptor de ácido cuando se calienta un compuesto de la fórmula II. Si se utiliza un aceptor de ácido, puede usarse un exceso del aceptor, en cuyo caso éste sirve también

20.

25.



339764

como medio en que se produce el cierre del anillo. Por este simple expediente, puede disponerse en la zona de reacción una substancia individual que sirve para dos fines, a saber, como aceptor de ácido y como medio para la reacción. Sin

5. embargo, se prefiere que el cierre del anillo se efectúe por simple calentamiento de un compuesto de la fórmula II anterior en ausencia de medio disolvente y/o de aceptor de ácido, preferentemente con agitación. En otro aspecto, menos preferido, la reacción puede llevarse a cabo en presencia de un disolvente orgánico inerte, por ejemplo hidrocarburos aromáticos como el xileno, el tolueno y análogos, hidrocarburos aromáticos halogenados, como el clorobenceno y análogos, dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, quinolina, un alcohol inferior como el metanol, un éter como el éter bis-(2-metoxi-etílico) o cualquier otro disolvente orgánico inerte apropiado.

- El compuesto de la fórmula II necesario como material de partida puede prepararse por reacción de 3-(2-amino-benzil)-indol con etanolamina a cualquier temperatura y presión que sean apropiadas. Las condiciones de reacción no son críticas para un resultado provechoso de esta etapa del procedimiento. Sin embargo, en un aspecto preferido, se emplean temperaturas elevadas, por ejemplo alrededor de la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional. La etanolamina puede usarse en cantidades excesivas, en cuyo caso puede servir de medio disolvente. Sin embargo, en un aspecto menos



339764

preferido, la reacción se efectúa en presencia de un medio disolvente tal como el xileno, alcanoles superiores como el hexanol y análogos. Como es obvio, la temperatura empleada en cualquier aspecto del procedimiento no debe ser tan alta

5. que dé por resultado la pérdida de medio disolvente y/o la descomposición de los reactivos o del producto resultante. El 3-[2-amino-alfa-(2-hidroxi-etilimino)-bencil]-indol obtenido se hace reaccionar luego con cualquier agente capaz de realizar la sustitución del grupo hidroxílico terminal por un
10. grupo partiente apropiado tal como se ha definido antes. De conveniencia, para efectuar la conversión del 3-[2-amino-alfa-(2-hidroxi-etilimino)-bencil]-indol a compuesto de la fórmula II anterior, pueden utilizarse agentes que proporcionen grupos partientes, tales como cloruro de tionilo, bromuro de tionilo, oxiclорuro fosforoso, pentacloruro fosforoso, tribromuro fosforoso, cloruro de p-toluensulfonilo y cloruro de metansulfonilo.

- Según otra modalidad del procedimiento de este invento, se hace reaccionar 3-(2-aminobenzoil)-indolimina con
20. un dihaluro de etileno. El dihaluro de etileno puede introducirse en cantidades excesivas, en cuyo caso puede servir de medio disolvente. La reacción puede efectuarse también en presencia de un disolvente orgánico inerte, por ejemplo un hidrocarburo aromático como el tolueno, el benceno, etc., un
25. hidrocarburo aromático halogenado como el clorobenceno, un



339764

éter como el éter dietílico, el éter di-n-butílico, etc.; un alcohol inferior como el 2-etoxi-etanol, etc. De preferéncia la reacci3n se lleva a cabo a temperatura elevada, por ejemplo entre unos 50°C y la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional. Lo más ventajosamente, la reacci3n se desarrolla en condiciones de reflujo.

5. La 3-(2-amin-benzoil)-indolinina puede prepararse tratando 3-(2-amin-benzoil)-indol con amoníaco bajo presi3n. Esta reacci3n se efectúa con ventaja empleando un catalizador tal como un ácido de Lewis aprótico, (por ejemplo, cloruro de zinc) y a temperaturas elevadas.

10. Según otra modalidad del procedimiento del invento, se deshidrata N-fenil-N'-(3-indolil-carbonil)-etilendiamina, con lo que se produce ciclizaci3n a la 5-(3-indolil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina desecada. La ciclizaci3n es eficaz con cualquier agente deshidratante capaz de lograr este fin. Entre los muchos agentes deshidratantes aptos para la finalidad de este aspecto del procedimiento cabe incluir el pentóxido fosforoso, el oxiclорuro fosforoso, el ácido fosfórico condensado, etc. y sus mezclas. En una variante particularmente ventajosa del procedimiento, se emplea un sistema de deshidrataci3n que comprende en esencia oxiclорuro fosforoso, pentóxido fosforoso o mezclas de ellos, y las mezclas de preferéncia contienen el primero en cantidad molar

15.

20.



339764

mayer del 50% de la cantidad molar total de estos dos ingredientes. La deshidratación se desarrolla preferentemente a temperaturas elevadas, por ejemplo en una gama de temperatura de unos 50° a unos 120°C.

5. La N-fenil-N'-(3-indolilcarbonil)-etilendiamina puede prepararse así: se hace reaccionar N-fenil-etilendiamina con un haluro de 3-indolil-carbonilo, en presencia de un disolvente orgánico inerte. En lugar de un haluro, cabe emplear otros derivados con grupos partientes apropiados. En el aspecto más ventajoso, se utilizan bromuros o cloruros. Sin embargo, puede utilizarse cualquier grupo partiente activador apropiado, tal como otros miembros de la familia de los halógenos y acilo o similares. Tales especies pueden engendrarse in situ a partir de un ácido apropiado con un agente de tal índole, como dialquil-carbodiimidias, haluros de p-toluensulfonilo, etc. En uno de los aspectos, se halla presente en esta etapa de reacción un acceptor de ácido. Si se utiliza un acceptor de ácido, puede introducirse un exceso de éste, para que sirva de medio en que se efectúa la reacción. Por este simple expediente, puede disponerse en la zona de reacción una substancia individual que sirva para dos fines, es decir, como acceptor de ácido y como medio de reacción. Entra en cuenta cualquier acceptor de ácido apropiado que actúe eficazmente. Se prefiere en especial las aminas terciarias, por ejemplo la piridina y análogos. Sin embargo, la reacción se lleva a
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.



339764

cabo de preferencia en un disolvente orgánico inerte, sin presencia de aceptor de ácido suplementario. Representantes de disolventes orgánicos inertes utilizables en esta variante del procedimiento son los hidrocarburos aromáticos como

5. el benceno, el tolueno y análogos, los hidrocarburos aromáticos halogenados como el clorobenceno y análogos y cualquier otro disolvente orgánico inerte apropiado. Aunque la temperatura y la presión no son aspectos críticos en esta etapa del procedimiento, se prefiere efectuar esta etapa a
10. temperatura alrededor de la ambiente.

Otra modalidad todavía del procedimiento del invento consiste en hidrolizar un compuesto de la fórmula III anterior. En esta fórmula III, Y representa particularmente un grupo amínico protegido que lleva un grupo protector en el

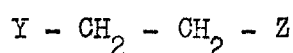
15. átomo de nitrógeno, grupo protector que es eliminable por hidrólisis alcalina o por hidrólisis ácida débil. Los grupos protectores preferidos son los grupos acílicos tales como el grupo benzóilico y el grupo carbobenzoxílico. Otros radicales ácidos hidrolizables son, por ejemplo, ftaloilo, alcanóilo

20. inferior, etc. La reacción de hidrólisis puede efectuarse a la temperatura ambiente o a temperaturas elevadas y de preferencia se lleva a cabo con aplicación de calor.

Los compuestos de la fórmula III pueden prepararse por reacción de 3-(2-aminobenzóil)-indol con un compuesto de la fórmula



339764



5. donde Y tiene el mismo significado que se ha expuesto antes, mientras que Z representa un átomo de halógeno (con preferencia, cloro y bromo).

10. Esta reacción se lleva a cabo preferentemente en un disolvente orgánico inerte, como nitrometano, N,N-dimetil-formamida, diclorobenceno, piridina, etc. La condensación se efectúa preferentemente a temperaturas elevadas, por ejemplo entre unos 100°C y unos 200°C. El disolvente puede tener punto de ebullición suficientemente apto para que no se volatilice a la temperatura de la reacción.

Los ejemplos que siguen constituyen ilustraciones, pero no limitaciones, de este invento. Todas las temperaturas están indicadas en grados centígrados.



= 18 =

339764

EJEMPLO 1

- En un matraz de fondo redondo y de 1 litro de capacidad, equipado con condensador de reflujo protegido por un tubo secador, se depositaron 100 cc de 3-(2-fluorobenzoyl)-
5. -indol, 500 cc de piridina y 234 cc de etilendiamina. Se calentó la mezcla en reflujo durante 20 horas, se la enfrió hasta la temperatura ambiente y luego se decantó de la masa oleosa y blanca del fondo del matraz el líquido sobrenadante. Se concentró este líquido sobrenadante a presión reducida,
10. para eliminar toda la piridina y el exceso de etilendiamina. El residuo oleoso que quedó se disolvió inmediatamente, estando todavía caliente, en 1 litro de diclorometano (la agitación, mientras se calentaba sobre el baño de vapor, contribuyó a solubilizar el aceite). Se enfrió la solución diclorometánica
15. en el refrigerador durante la noche, se recogió el sólido, se le lavó con dos porciones de 100 cc de diclorometano y se le secó en estufa de vacío a 70°, durante 3 horas, lo que dio 5-(3-indolil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina, en forma de agujas de color amarillo pálido y punto de fusión 212-216° (la
20. cromatografía de capa delgada en placas fluorescentes de gel de sílice mostró una mancha utilizando un sistema disolvente de cuatro partes de etanol al 96% y 1 parte de hidróxido amónico).



= 19

339764

- Se combinaron el filtrado y las lavazas diclorometánicas, se lavó con agua (3 x 350 cc) y luego se extrajo con ácido sulfúrico 2-n (3 x 300 cc). El extracto de ácido sulfúrico se hizo básico (pH 10-11) a 0-10° con unos 900 cc de hidróxido sódico al 10% y luego se extrajo con diclorometano (3 x 500 cc) la solución resultante. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con salmuera saturada (3 x 250 cc), se secaron sobre sulfato sódico, se concentraron hasta unos 250 cc y se mantuvieron en el refrigerador durante la noche.
- 5.
10. El producto obtenido por filtración se lavó con diclorometano (2 x 25 cc) y se secó, lo que dio 5-(3-indolil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina adicional, de punto de fusión 212-216°.

La recristalización del producto se efectuó así:

15. Se disolvieron en 900 cc de etanol caliente 52 g de 5-(3-indolil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina y, mientras se hervía, se añadió despacio agua hasta que empezaron a separarse cristales (se utilizaron alrededor de 350 cc de agua). Después de refrigeración (0-5°) durante la noche, se recogió
20. el sólido amarillo resultante y se le lavó con agua (2 x 100 cc). Secado el producto a 80° en vacío se obtuvo el producto purificado, de punto de fusión 223-225°.



= 20 =

339764

Una solución de 2 g de 5-(3-indol)-2,3-dihidro-
-1H-1,4-benzodiazepina en metanol se trató con un equivalente
de cloruro de hidrógeno metanólico y luego con una pequeña
cantidad de éter etílico. Después de la refrigeración, la
5. filtración dio clorhidrató de 5-(3-indolil)-2,3-dihidro-1H-
-1,4-benzodiazepina en forma de agujas amarillas brillantes,
de punto de fusión (vira al anaranjado a 170° aproximadamen-
te) 180-185° (descomposición).

El 3-(2-fluorobenzoil)-indol necesario como materia
10. de partida se prepara así:

En un matraz de tres tubuladuras y 2 litros de
capacidad, equipado de agitador cerrado de mercurio, embudo
de goteo igualizador de la presión y condensador de reflujo
provisto de un condensador de hielo seco y tubo secador,
15. se depositaron 24,3 g de doladuras de magnesio. Se depositó
en el embudo separador una solución de 176 g de bromobenceno
en 300 cc de éter y luego se añadieron al matraz 70 cc de
esta solución. Para ayudar a que se iniciara la reacción,
se utilizaron un baño de agua caliente (alrededor de 45°) y
20. agitación del agitador a mano. Una vez iniciada la reacción,
se añadieron 30 cc más de solución de bromobenceno al matraz
y se comenzó la agitación; luego se reemplazo el baño de agua



= 21 =

339764

- de agua y 400 a 600 cc de éter. La cromatografía de capa delgada (placa fluorescente de gel de sílice, acetato de etilo/hexano 1:1) demostró que este sólido era una mezcla de 3-(2-fluorobenzoil)-indol y 1,3-bis-(2-fluorobenzoil)-indol.
5. Se recubrió el sólido con 600 cc de acetina, y se calentó la mezcla sobre un baño de vapor hasta ebullición y luego se le añadieron 200 cc de hidróxido sódico al 5% acuoso junto con 100 cc de metanol. A continuación, la mezcla alcalinizada se calentó durante 20 minutos, mientras se añadía acetona
 10. según necesidad para mantener el volumen original. Asimismo, dado que el 1,3-bis-(2-fluorobenzoil)-indol se hidrolizó durante el calentamiento, se separó ocasionalmente una pequeña cantidad del 3-(2-fluorobenzoil), menos soluble, en forma de un sólido de color anaranjado pálido. Se vertió entonces
 15. la mezcla en 1800 cc de agua y se enfrió en hielo durante 2 horas la suspensión resultante. Se recogió el sólido de color anaranjado amarillento que se produjo y se le lavó con 2 litros de agua. Se recristalizó el producto por disolución en una mezcla de 600 cc de acetona y 500 cc de metanol
 20. y filtración, estando todavía caliente, en un embudo con camisa de vapor. Se concentró el filtrado sobre el baño de vapor hasta que empezaron a separarse cristales, y entonces se refrigeró la mezcla (0-5°) durante una noche. Se filtró el sólido resultante y se le lavó con éter, lo que dio
 25. 3-(3-fluorobenzoil)-indol en forma de cristales de color blanqueco y punto de fusión 195-197°. La concentración del



= 22 -
339764

filtrado proporcionó producto adicional.

El filtrado que se obtuvo después de hidrolizar la mezcla reaccional con cloruro amónico y recoger el sólido

rojo se combinó con las lavazas acuosas y etéreas. Se separó

5. la capa orgánica, se la lavó por tres veces con porciones de 250 cc de agua, se la secó sobre sulfato sódico y se la concentró hasta sequedad a presión reducida. Se cubrió con 150 cc de etanol la mezcla semisólida resultante, roja y viscosa, y se la calentó en el baño de vapor durante 10 minutos, asegurándose de que todo el material oleoso rojo entrara en contacto
10. con el disolvente. Después de refrigeración durante 2 a 3 horas, se recogió el sólido y se le lavó con etanol para quitarle el color rojo. El 1,3-bis-(2-fluorobenzoil)-indol que así se obtuvo en forma de un sólido blanco se hidrolizó en una mezcla
15. de 300 cc de acetona caliente y 150 cc de hidróxido sódico acuoso al 10%, por calentamiento en el baño de vapor durante 20 minutos. La mezcla de hidrólisis se vertió luego en 1600 cc de agua y se enfrió en hielo durante 2 a 3 horas. El producto obtenido por filtración se lavó con unos 2 litros
20. de agua y luego se secó a 70°, en estufa de vacío, durante la noche, lo que dio 3-(2-fluorobenzoil)-indol en forma de prismas blancos, de punto de fusión 195-198°. Un examen del producto combinado, en cromatografía de capa delgada, demostró únicamente una mancha en Rf. 0,17 utilizando una placa fluorescente de gel de sílice y un sistema disolvente de acetato de
25. etilo/hexano 1:1.



= 23 =

339764

Según otra modalidad, el material de partida

3-(2-fluorobenzoil)-indol se prepara así:

- Con agitación enérgica, se calienta una solución de indol (15,9 g), 2-fluoro-N,N-dimetilbenzamida (44,8 g) y oxiclورو de fósforo (15 cc). Al llegar a 88°, se produce una violenta reacción exotérmica y se aplica refrigeración por baño de hielo. La temperatura sube hasta 150° y luego decae gradualmente hasta debajo 60°. Se calienta la mezcla a 80° durante 3 horas y la solución resultante, de color castaño, se enfría en hielo, se basifica cuidadosamente a pH 9 con hidróxido sódico 3-n (mientras se modera la temperatura por adición de hielo triturado durante esta basificación) y se la extrae con diclorometano. Se lava el diclorometano con ácido clorhídrico 0,1-n y con agua, se seca sobre sulfato sódico y se filtra sobre 100 g de gel sintético magnésico-silícico (Florasil, 30-60 mallas). La evaporación del disolvente da un aceite ambarino, que se trata con éter y se refrigera, con lo que se obtienen prismas de color amarillo pálido de 3-(2-fluorobenzoil)-indol, el cual, después de recristalización en etanol, da prismas blancos, de punto de fusión 195-198°.



339764

EJEMPLO 2.

- Se sometió a reflujo durante la noche una solución de 4 g de 3-(2-fluorobenzoyl)-indol en 50 cc de etilendiamina y luego se la virtió en 1 litro de agua. La mezcla resul-
5. tante se extrajo con diclorometano y después de separar la capa orgánica se lavó ésta con agua y se la extrajo cuatro veces con 100 cc cada vez de ácido clorhídrico 1-n. El extracto ácido combinado se basificó con hidróxido sódico y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos se lavaron
10. se secaron y se evaporaron, y el aceite amarillo así obtenido se sometió a reflujo durante 2 horas con 100 cc de ácido clorhídrico 6-n, se refrigeró y se extrajo con diclorometano. Se basificó la capa ácida, se la extrajo con diclorometano, se la lavó, se la secó y se la evaporó. El residuo se disolvió
15. en 50 cc de piridina y se sometió a reflujo durante 5 horas. La evaporación dio un aceite que se repartió entre diclorometano y agua. Se lavó la capa diclorometánica, se la secó y se la evaporó. El aceite residual se disolvió en acetato de etilo, se filtró sobre gel sintético magnésico-
20. -silícico (Florisil) y se concentró. Cristalizando el residuo en diclorometano/éter de petróleo, se obtuvo 5-(3-indolil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina, en forma de barritas amarillas, de punto de fusión 215-223°.



EJEMPLO 3.

339764

- Se calentó en reflujo durante 21 horas una solución de 19 g de 1-acetil-3-(2-fluorobenzoil)-indol en una mezcla de 85 cc de piridina y 65 cc de etilendiamina. Se
5. concentró la mezcla a presión reducida y se repartió el residuo entre diclorometano y ácido clorhídrico 2-n. Se separó la capa ácida, se la enfrió en hielo y se la basificó (pH 9-10) con hidróxido sódico al 5%, para hidrolizar cualquier
10. 5-[3-(N-acetil-indolil)]-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina remanente en la mezcla reaccional. La suspensión resultante, amarilla y oleosa, se agitó a la temperatura ambiente durante 1.1/4 horas y se extrajo con diclorometano. Se separó la capa orgánica, se la lavó con agua, se la secó y se la concentró hasta volumen reducido. Con la refrigeración y la fil-
15. tración se obtuvo 5-(3-indolil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina en forma de cristales amarillos, de punto de fusión 210-214°.



339764

El 1-acetil-3-(2-fluorobenzoyl)-indol necesario como materia de partida se prepara así:

- Se calienta en reflujo durante 3 horas una mezcla de 25 g de 3-(2-fluorobenzoyl)-indol, 200 cc de anhídrido acético y 20 g de acetato sódico anhidro. Después de verterla en 750 cc de agua, se extrae con unos 800 cc de éter el sólido precipitado y la capa orgánica se lava, se seca y se concentra. Recristalizando el residuo en unos 300 cc de metanol, se obtiene 1-acetil-3-(2-fluorobenzoyl)-indol en forma de agujas blancas, plumosas, de punto de fusión 117-119°.



= 27 =

339764

EJEMPLO 4.

Se calentó en reflujo durante 21 horas una solución de 18 g de 1,3-bis-(2-fluorobenzoil)-indol en 25 cc de etilendiamina y 50 cc de piridina y se la concentró.

5. El residuo se repartió entre diclorometano y ácido clorhídrico 3-n, se separó la capa ácida y se la basificó (en hielo) con hidróxido sódico al 10% para hidrolizar cualquier 5-[3-(N-fluorobenzoil-indolil)]-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina remanente en la mezcla reaccional. El aceite viscoso y amarillo que se precipitó fue agitado en la solución alcalina durante 1.5 horas y luego se extrajo con diclorometano.
- 10.

Se lavó con agua la capa orgánica, se la secó y se la concentró hasta unos 80cc. El raspado contribuyó a iniciar la cristalización del producto. Después de refrigeración, la filtración dio 5-(3-indolil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina en forma de cristales amarillos, de punto de fusión 211-214°.

15.



= 28 =

339764

El 1,3-bis-(2-fluorobenzoil)-indol necesario como materia de partida se prepara así:

- A una solución agitada de bromuro de fenil-magnesio (preparada a base de 24,3 g de cloruros de magnesio, 176 g de bromobenceno y 300 cc de tetrahidrofurano) se añaden en
5. el curso de una hora 130 g de indol en 300 cc de benceno seco. Se calienta la solución en reflujo suave durante 1 hora, se la enfría en hielo y se la añaden a gotas, en el curso de 3 horas, 159 g de cloruro de o-fluorobenzoil en 200 cc de benceno. La mezcla resultante se calienta en reflujo durante
10. 45 minutos y, después de agitarla durante la noche a la temperatura ambiente, se la sumerge en hielo y se la hidroliza por instilación en 250 cc de cloruro amónico al 10% en agua. Se agita la mezcla durante 15 minutos, se la filtra para excluir una pequeña cantidad de sólido, se separa la capa
15. orgánica, se la lava con agua, se la seca sobre sulfato sódico y se la concentra hasta volumen reducido. Después de refrigeración, se filtra el producto y se le lava con etanol frío, lo que da 1,3-bis-(2-fluorobenzoil)-indol, en forma de un sólido teñido de un rosa pálido, que, después de recristali-
20. zación en etanol, da agujas blancas, de punto de fusión 132-134°.



339764

EJEMPLO 5

Se calentó a 120° en una autoclave, durante 12 horas, una mezcla de 14 g de 3-(2-fluorobenzoil)-indol, 5 g de cloruro cuproso, 300 cc de amoníaco concentrado y 300 cc de etanol. Se concentró hasta sequedad la mezcla resultante y se la extrajo durante la noche con cloroformo. La evaporación del disolvente y la hidrólisis del residuo con ácido clorhídrico diluido dieron 3-(2-aminobenzoil)-indol.

Una solución de 23,6 g del 3-(2-aminobenzoil)-indol en 300 cc de N,N-dimetilfermanida se trató a la temperatura ambiente con 9 cc de bromuro de bromoacetilo y se agitó durante la noche. La mezcla resultante se virtió en agua y se recuperó el producto por extracción con diclorometano. La concentración de los disolventes dio 3-(2-bromoacetamidobenzoil)-indol bruto. Sin más purificación, se añadió este compuesto, en diclorometano, a 250 cc de amoníaco líquido y se agitó durante una noche. Después de añadir agua, se separó la capa orgánica y se la evaporó, con lo que se obtuvo 5-(3-indolil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

Una solución de 5,5 g de la 5-(3-indolil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 200 cc de tetrahidrofurano se añadió, agitando, a 1,2 g de hidruro de litio-aluminio en 50 cc de tetrahidrofurano. Después de agitar



339764

- a la temperatura ambiente durante $\frac{1}{2}$ hora, se sometió la mezcla a reflujo durante $\frac{1}{2}$ hora más, se la enfrió hasta la temperatura ambiente y se la hidrolizó por adición cauta de 9 cc de agua. Filtrando la mezcla en Celite (un preparado de kieselgur) y separando y concentrando la capa orgánica, se
5. obtuvo 5-(3-indolil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina bruta. La recristalización en etanol/agua dio cristales amarillos, de punto de fusión 213-215°.

EJEMPLO 6

10. Se agitó y se calentó en reflujo durante 1 hora una solución de 27,5 g de 5-(3-indolil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona y 24,2 g de pentasulfuro de fósforo en 300 cc de piridina anhidra. Se evaporó la solución bajo presión reducida y se distribuyó el residuo entre agua y
15. diclorometano. Se separó la fase orgánica y, concentrándola, se obtuvo 5-(3-indolil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-tiona.
- Una mezcla de 20 g de la 5-(3-indolil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-tiona, 500 cc de acetona y 160 g de níquel Raney húmedo se sometió a reflujo y agitación durante 2 horas. La filtración y la evaporación del filtrado dieron 5-(3-indolil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina bruta.
- 20.



= 31 =

339764

Recristalizando, se obtuvieron cristales amarillos, de punto de fusión 213-215°.

EJEMPLO 7

- A una suspensión, refrigerada y agitada, de 8,9 g de cloruro de aluminio anhidro en 500 cc de benceno se añadieron 21 g de 3-(2-aminobenzoil)-indol. Se calentó la mezcla reaccional a la temperatura de reflujo y, después de enfriarla ligeramente, se le añadió en porciones una solución de 1,9 g de etiliminina en 50 cc de benceno. Se agitó la mezcla reaccional durante $\frac{1}{2}$ hora y se la vertió en hielo. Después de la adición de álcali en exceso, se separó la fase orgánica y se la extrajo con ácido sulfúrico diluido. Se alcalinizó la capa ácidoacuosa y se la extrajo con cloruro de metileno. Evaporando el disolvente y recristalizando el residuo en etanol/agua, se obtuvo 5-(3-indolil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina.

EJEMPLO 8

- Se sometió a reflujo y agitación durante 5 horas una mezcla de 20 g de 3-(2-aminobenzoil)-indol en 200 cc de etanolamina. Se enfrió la solución, se la vertió en agua



339764

y se la extrajo con cloruro de metileno. La evaporación del disolvente dio 3-[2-amino-alfa-(2-hidroxietilimino)-bencil]-indol.

5. g del 3-[amino-alfa-(2-hidroxietilimino)-bencil]-indol en 50 cc de diclorometano y 2 gotas de piridina se trataron a gotas con 4 cc de cloruro de tionilo. La mezcla resultante se sometió a reflujo y agitación durante 2 horas, seguido por evaporación. Se trató el residuo con un exceso de hidróxido sódico normal, frío, y se extrajo con cloruro de metileno. Se separó la capa orgánica, se la concentró y, sin aislamiento ni purificación, se calentó el residuo, 3-[2-amino-alfa-(2-cloroetilimino)-bencil]-indol, a 150°, durante $\frac{1}{2}$ hora, con agitación. Después del enfriamiento, se basificó el residuo, se le extrajo con diclorometano y se le evaporó, lo que dió 5-(3-indolil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina. La recristalización dio el producto puro, de punto de fusión 213-215°.

EJEMPLO 9

20. Se calentó a 145°, durante 24 horas, una mezcla de 25 g de 3-(2-aminobenzoil)-indol, 350 cc de amoníaco metanólico y 1 g de cloruro de zinc. Después de la concentración, la extracción con cloruro de metileno dio 3-(2-



339764

-amino-benzoil)-indolimina.

- 6 g de la 3-(2-amino-benzoil)-indolimina en 60 cc de dibromuro de etileno se sometieron a reflujo y agitación durante 24 horas. Luego se evaporó la mezcla y se repartió
5. el residuo entre ácido sulfúrico diluido y diclorometano. Después de dejar la capa ácida en reposo a la temperatura ambiente por breve tiempo, se la filtró, se basificó el filtrado y se recuperó el producto por extracción con diclorometano. La concentración dio 5-(3-indolil)-2,3-dihidro-
10. -1H-1,4-benzodiazepina, que, después de recristalización, fundió a 213-215°.

EJEMPLO 10

- Se trató con 17,9 g de cloruro de 3-indolil-
15. -carbonilo una solución de 13,6 g de N-feniletildiamina en 100 cc de piridina. Después de una noche de agitación a la temperatura ambiente, se vertió la mezcla en agua y se la extrajo con éter. La evaporación del disolvente dio N-fenil-
- N'-(3-indolilcarbonil)-etilendiamina,

- Una solución de 5 g de la N-fenil-N'-(3-indolilcar-
20. bonil)-etilendiamina en 75 cc de benceno y 15 cc de oxocloruro fosforoso se sometió a reflujo durante 5 horas y luego se



339764

- evaporó en vacío. Se añadieron al residuo agua helada y un exceso de hidróxido sódico normal, a lo que siguió la extracción con diclorometano. Evaporando el disolvente, se obtuvo 5-(3-indolil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina. La recristalización dio el producto en forma de cristales amarillos, de punto de fusión 213-215°
- 5.

EJEMPLO 11

- Se calentó en baño de vapor durante 21 horas una solución de 2,4 g de 3-(2-aminobenzoil)-indol y 2,3 g de beta-bromoetilbenzamida en 25 cc de dimetilformamida, se la virtió en agua y se la extrajo con diclorometano. Se separó la capa orgánica, se la lavó, se la secó y se la concentró, con lo que se obtuvo 3-[2-(2-benzamidoetilamino)-benzoil]-indol.
- 10.
- Se sometió a reflujo durante 8 horas una solución de 1 g del 3-[2-(2-benzamidoetilamino)-benzoil]-indol en una mezcla de 20 cc de hidróxido sódico acuoso al 10% y 50 cc de metanol. Se diluyó con agua la mezcla reaccional y se la extrajo con diclorometano. La fase orgánica, lavada, secada
- 15.



339764

y concentrada, dio 5-(3-indolil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina.

EJEMPLO 12

- Se sometió a reflujo una solución de 4,8 g de
5. 3-(2-aminobenzoil)-indol y 5,2 g de carbobenzoxi-2-bromoetilamina en 50 cc de dietilformamida, durante 16 horas, y luego se la vertió en agua. Se extrajo la mezcla con diclorometano, se la lavó, se la secó y se la concentró, con lo que se obtuvo 3-[2-(2-benzoxicarbonilaminoetilamina)-benzoil]-indol.
 10. Una solución de 2,5 g del 3-[2-(2-benzoxicarbonilaminoetilamino)-benzoil]-indol en 10 cc de ácido acético glacial se trató con 10 cc de una solución al 33% (en peso) de bromuro de hidrógeno en ácido acético glacial. Se agitó la mezcla reaccional durante 1.5 horas y se la diluyó con
 15. éter. Se separó el precipitado por filtración, se le lavó con éter, se le disolvió en agua y se le basificó con hidróxido sódico. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano y la capa orgánica se lavó, se secó y se concentró. El residuo se disolvió en 50 cc de piridina seca y se sometió a reflujo
 20. durante 6 horas. La eliminación del disolvente dio 5-(3-indolil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina.



= 36 =

339764

EJEMPLO 13

Se preparó, en la forma que se indica, una formulación para supositorios que contenía los ingredientes siguientes:

	Por supositorio de 1,3 g
5.	
5-(3-indolil)-2,3-dihidro-1H-1,4-	
-benzodiazepina	0,025 g
Wecobee M (una base de manteca de cacao sintética, que suministra la E.F. Drew Company, 522 Fifth Avenue, Nueva York)	1,230 g
10. Cera de carnauba	0,045 g

- Se fundieron el Wecobee M y la cera de carnauba en un recipiente de tamaño apropiado, forrado de vidrio (puede usarse también el acero inoxidable), se mezcló bien y se enfrió hasta 45°. Se añadió la 5-(3-indolil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina, que había sido reducida a un polvo fino sin grumos, y se agitó hasta dispersión completa y uniforme. Luego se vertió la mezcla en molde para supositorios, a fin de obtener supositorios de un peso individual de 1,3 g. Se enfriaron los supositorios y se sacaron de los moldes. Luego se los envolvió uno a uno en papel de cera para embalaje (puede usarse también la hoja de estaño).
- 15.
- 20.



339764

EJEMPLO . 14

Se preparó de la manera que se indica una formulación para cápsulas que contenía los ingredientes siguientes:

		<u>Por cápsula</u>
	5-(3-indolil)-2,3-dihidro-1H-1,4-	
5.	-benzodiazepina	10 mg
	Lactosa	173 mg
	Almidón de maíz	37 mg
	Talco	<u>5 mg</u>
	Peso total	225 mg.

10. Se mezcló la 5-(3-indolil)-2,3-dihidro-1H-1,4-
- benzodiazepina con la lactosa y el almidón de maíz en una mezcladora apropiada. Luego se combinó la mezcla pasándola por una máquina desmenuzadora apropiada, por ejemplo una máquina desmenuzadora Fitzpatrick con tamiz Nº 1A y cuchillas hacia adelante. El polvo combinado se devolvió a la
15. mezcladora, se añadió el talco y se homogeneizó a fondo. La mezcla así formada se envasó luego en cápsulas de gelatina de cáscara dura, Nº 4, en una máquina encapsuladora (es apta la máquina encapsuladora Parke-Davis o cualquier máquina de tipo semejante).



339764

EJEMPLO 15

Se preparó de la manera que se indica una formulación para pastillas que contenía los ingredientes siguiente:

	<u>Por pastilla</u>
5-(3-indolil)-2,3-dihidro-1H-1,4-	
5. -benzodiazepina	25,0 mg
Lactosa, secada por pulverización	72,0 mg
Almidón de miz maiz, de la Farmacopea norteamericana	2,0 mg
Estearato cálcico	<u>1,0 mg</u>
	Peso total 100,0 mg

10. Se combinaron, en una mezcladora apropiada, la 5-(3-indolil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina, la lactosa, el almidón de maiz y el estearato cálcico. El polvo así formado se comprimió en una máquina compresora de pastillas para trabajos duros, formando trociscos para pastillas de
15. 1" de diámetro y 1/4" de espesor, aproximadamente. Luego se pasaron los trociscos para pastillas por una máquina desmenzadora apropiada, formando gránulos de 16 mallas aproximadamente con un mínimo de finos. La granulación se recomprimió en una máquina compresora de pastillas, utilizando un
20. troquel cóncavo normal de 1/4", para formar una pastilla de un peso medio de 100 mg.



339764

EJEMPLO 16

Se preparó, de la manera que se indica, una formulación parenteral que contenía los ingredientes siguientes:

	<u>Por cc.</u>
5-(3-indolil)-2,3-dihidro-1H-1,4-	
5. -benzodiazepina	5,1 mg
Alcohol bencílico	20,0 mg
Etanol anhidro	100,0 mg
Dimetilacetamida	100,0 mg
Drew Oil 1400 (se trata de un aceite de coco modificado, constituido principalmente por triglicéridos con una cadena media de C ₁₀ -C ₁₂ , que suministra la E.F. Drew Company, 522 Fifth Avenue Nueva York)	c. s. hasta 1 cc.

15. Se disolvió en la dimetilacetamida y el alcohol bencílico la 5-(3-indolil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina. A la solución así formada se añadió el etanol y se ajustó la solución al volumen final por adición del Drew Oil 1400. Luego se filtró a presión en un filtro de tamaño de 0,5 microporos.
20. A continuación se filtró la solución asepticamente introduciéndola en ampollas estériles, se gasificó con nitrógeno y se cerraron las ampollas.



339764

REIVINDICACIONES

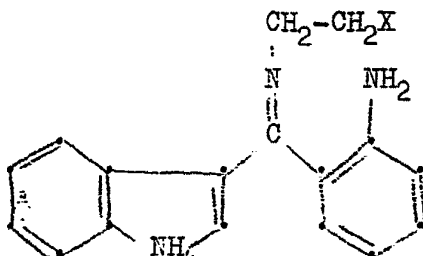
Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente estadounidense serial nº 545.258 del 26 Abril 1966

5.

1. Procedimiento para la preparación de un compuesto indólico, caracterizado por comprender:

- a) la reacción de 3-(2-halobenzoil)-indol con etilendiamina,
- b) la hidrólisis de 5-[3-(N-acil-indolil)]-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina,
- 10. c) la reacción de 5-(3-indolil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona con hidruro de litio-aluminio,
- d) la reacción de 5-(3-indolil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-tiona con níquel de Raney,
- 15. e) la reacción de 3-(2-aminobenzoil)-indol con etilenimina,
- f) el calentamiento de un compuesto de la fórmula

20.



(II)

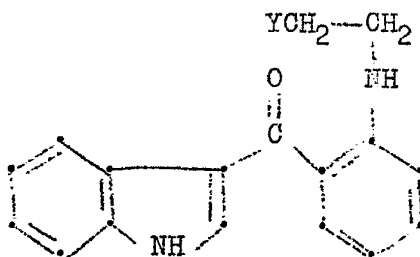


= 41 =

339764

- donde X es un grupo partiente apropiado,
- g) la reacción de 3-(2-amino-benzoil)-indolimina con dihaluro de etileno,
- h) la deshidratación de N-fenil-N'-(3-indolil-carbonil)-etilendiamina,
5. i) la hidrólisis de un compuesto de la fórmula

10.



(III)

- donde Y representa un grupo amínico protegido, y, si se desea, la conversión de la 5-(3-indolil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina resultante en una sal.
- 15.

2. Procedimiento según la reivindicación, caracterizado por comprender la reacción de 3-(2-halobenzoil)-indol con con etilendiamina.

3. Procedimiento según la reivindicación 2, carac-



339764

terizado por comprender la reacción de 3-(2-fluorobenzoil)-indol con etilendiamina.

4. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por comprender la hidrólisis de 5-[3-(N-acil-indolil)]-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina.

5. Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado en que la fracción molecular acíclica se deriva de un ácido alcanoico inferior, preferentemente del ácido acético.

10. 6. Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado en que la fracción molecular acíclica representa un grupo benzoílico sustituido, de preferencia 2-fluorobenzoil.

15. 7. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que X, en la fórmula II, representa bromo o cloro.

20. 8. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que se deshidrata la N-fenil-N'-(3-indolil-carbonil)-etilendiamina por tratamiento con oxiclورو fosforoso.

9. Procedimiento según la reivindicación 1, caracte-



= 43 =

339764

terizado en que Y, en la fórmula III, representa un grupo amínico provisto de un grupo protector que es eliminable por hidrólisis con álcali o por hidrólisis con ácido débil:

10. Procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado en que Y representa un grupo amínico protegido por el grupo benzoílico o el grupo carbobenzoxílico.

11. Procedimiento para la preparación de un compuesto indólico.

10. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 43 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 25 de Abril de 1967

p.a.

JAIMÉ ISERN

Firmado: JOSÉ RODRIGUEZ