

353711

P- 38.188

Pos 13818 Sumitomo



Memoria descriptiva

24 JUN 1968

para solicitar PATENTE DE INVENCION en ESPAÑA por 20 años

a nombre de SUMITOMO CHEMICAL COMPANY LTD.

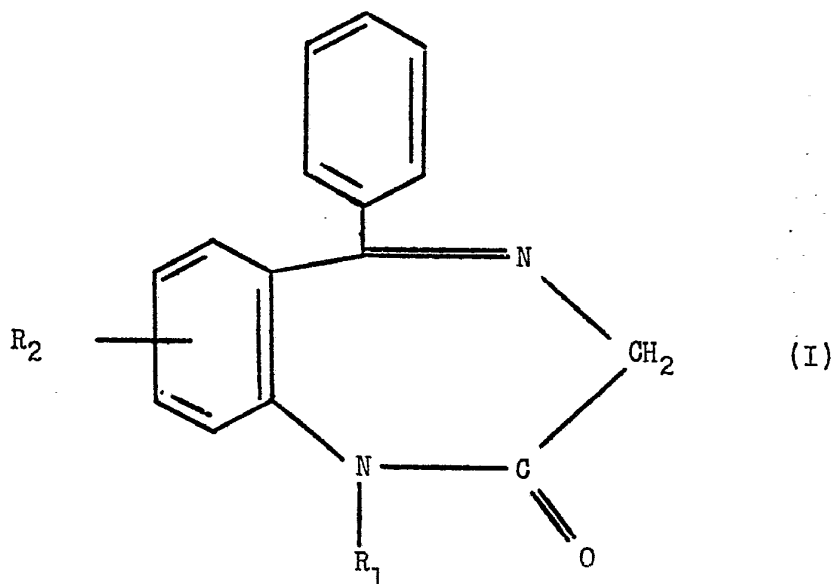
entidad /~~de nacionalidad~~ japonesa

con domicilio en 15, Kitahama-5-chome, Higashi-ku, Osaka,
Japón

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE BENZO-
DIAZEPINA" (Clase Internacional C07d A61k)



El presente invento se refiere a un procedimiento para preparar derivados de benzodiazepina. Más particularmente, el invento concierne a un nuevo procedimiento para producir derivados de benzodiazepina representados por la fórmula (I)

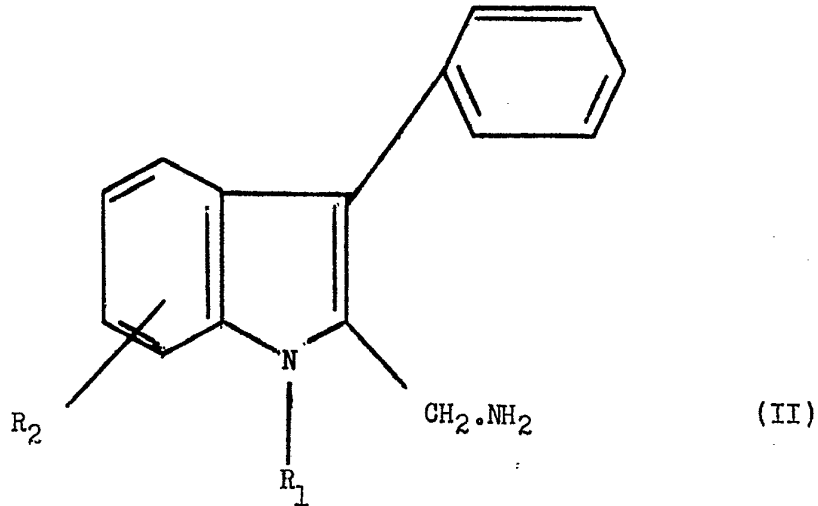


en que R_1 representa un átomo de hidrógeno, alcoholo inferior que tiene 1 a 3 átomos de carbono, o cicloalcoholmetilo que tiene 4 a 7 átomos de carbono; y R_2 representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno.

Es decir, el invento se refiere a un procedimiento de acuerdo con el cual se obtienen con facilidad derivados de benzodiazepina representados por la fórmula (I) haciendo reaccionar derivados de 2-aminometil-indol representados por la fórmula (II) o sus sales



5



10

en que R_1 y R_2 tienen respectivamente los mismos significados que se definen anteriormente, con un agente oxidante apropiado.

15

Los derivados de benzodiazepina representados por la fórmula (I) son conocidos como tranquilizantes, relajadores de los músculos, anticonvulsivos e hipnóticos notablemente eficaces.

20

Unos pocos procedimientos para producir los derivados de benzodiazepina han sido descritos. Por ejemplo, en un procedimiento que es uno de los procedimientos más útiles hasta ahora, se obtiene un derivado de benzodiazepina con malos rendimientos haciendo reaccionar un derivado de 2-aminobenzofenona con clorhidrato de glicina o éster etílico de glicina (patente alemana 1.145.626). Por ejemplo, se puede preparar 7-cloro-1-metil-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona cruda con un rendimiento menor de 30%, calentando 5-cloro-2-metilamino-benzofenona con clorhidrato de éster etílico de glicina.

25

30

También se prepara un derivado de benzodiazepina tratando con amoníaco una cloroacetamidobenzofenona



(Sternbach y otros Journal of Organic Chemistry 27, 3788 (1962) y patente alemana 1.136.709). Por ejemplo, la reacción de 2-cloroacetamido-5-clorobenzofenona con amoniaco metanólico produce 7-cloro-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona con un rendimiento de 33 %, el cual compuesto ha de ser metilado adicionalmente con yoduro de metilo con el fin de obtener el derivado 1-metílico.

Contrariamente a estos procedimientos se ha encontrado, con asombro, que se puede preparar con facilidad y de forma rentable un derivado de benzodiazepina que tiene la fórmula (I), con altos rendimientos y con alta pureza, haciendo reaccionar un derivado de 2-aminometil-indol que tiene la fórmula (II) o sus sales, con un agente oxidante apropiado. Dicho procedimiento sorprendente desde un compuesto de anillo de 5 miembros hasta un compuesto de anillo de 7 miembros debido a una reacción de expansión de anillo no ha sido descrito hasta ahora en ninguna bibliografía. Por lo tanto, el nuevo procedimiento del presente invento no es evidente a partir de métodos conocidos de los procedimientos similares y, además, es un procedimiento muy util e inesperado.

Estos nuevos materiales de partida, derivados de 2-aminometil-indol fueron preparados con facilidad por la reducción de derivados de indol-2-carboxamida o derivados de indol-2-carbonitrilo.

Estos derivados de indol-2-carboxamida son también nuevos compuestos, que fueron preparados por la amidación de derivados de ácido indol-2-carboxílico con rendimiento cuantitativo. Además, los derivados de ácido indol-2-carboxílico son nuevos, y se obtienen, por ejemplo,

30
12-6-68



por el cierre de ciclo de compuestos de benceno-diazonio con derivados de éster de alfa-bencil-beta-ceto-ácidos.

5 Todos estos procedimientos se desarrollan con facilidad y proporcionan los productos buscados con alto rendimiento, de manera que estos procedimientos son muy útiles en la práctica.

Un objeto del presente invento es el de crear un nuevo procedimiento para preparar derivados de benzodiazepina representados por la fórmula (I).

10 Otro objeto es el de crear un nuevo procedimiento para producir las sales de derivados de benzodiazepina tratando los derivados de benzodiazepina de la fórmula (I) con un ácido mineral, tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico, 15 o un ácido orgánico tal como ácido maleico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido fórmico, y ácido acético.

Un objeto adicional del presente invento es el de crear nuevos derivados de indol y un procedimiento para prepararlos.

20 Otros objetos del presente invento resultarán evidentes a partir de la siguientes descripción.

Con el fin de lograr estos objetos, el presente invento crea un procedimiento para preparar derivados de benzodiazepina representados por la fórmula (I), 25 que comprende hacer reaccionar un derivado de 2-aminometil-indol representado por la fórmula (II), o sus sales, con un agente oxidante.

Además, el presente invento crea un procedimiento para producir derivados de sales de benzodiazepina de la fórmula (I), que comprende hacer reaccionar un deri-



24 JUN 1968

5 vado de 2-aminometil-indol de la fórmula (II) o sus sales con un agente oxidante para producir el derivado de benzodiazepina de la fórmula (I) y hacer reaccionar el derivado de benzodiazepina de la fórmula (I) con un ácido mineral tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico o un ácido orgánico, tal como ácido maleico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido fórmico y ácido acético.

10 Todavía además el presente invento crea nuevos derivados de fenil-hidrazona y derivados de benzeno-diazonio y un procedimiento para la producción de los mismos.

15 Además, el presente invento crea nuevos derivados de indol, a saber, derivados de 2-aminometil-indol, derivados de indol-2-carbonitrilo, derivados de indol-2-carboxamida, derivados de ácido indol-2-carboxílico, y un procedimiento para la producción de los mismos.

20 Para llevar a cabo el procedimiento de preparar los derivados de benzodiazepina de acuerdo con el presente invento, derivados de 2-aminometilindol representados por la fórmula (II) o sus sales, son hechos reaccionar con un agente oxidante apropiado, por ejemplo ozono, peróxido de hidrógeno, perácidos, (por ejemplo ácido perfórmico, ácido peracético y ácido perbenzoico), ácido crómico y permanganato de potasio. El agente oxidante utilizado en el procedimiento del invento no está limitado, sin embargo, solo a los ilustrados anteriormente. La reacción se realiza generalmente con facilidad a la temperatura ambiente. Algunas veces, se encuentran más satisfactorias temperaturas superiores o inferiores.

30
12-6-68



8 SEP 1968

Se prefiere el ácido crómico en calidad de agente oxidante. La reacción puede realizarse preferiblemente en la presencia de un disolvente. El disolvente depende de los agentes oxidantes utilizados, y está seleccionado de agua, acetona, y tetrafluoruro de carbono, el ácido acético, ácido sulfúrico, y cualquier otro disolvente que no reaccione sustancialmente con uno cualquiera de los reaccionantes. El agente oxidante se utiliza en una cantidad estequiométrica o mayor. La temperatura utilizada de reacción depende del agente oxidante utilizado.

En el caso en que la oxidación se lleve a cabo utilizando ácido crómico en presencia de ácido acético, es preferible utilizar dos a tres veces la cantidad estequiométrica de ácido crómico y conducir la reacción a la temperatura ambiente. Un derivado de 2-aminometil-indol o su sal, tal como clorhidrato, bromhidrato, sulfato, nitrato, acetato y análogos es disuelto o suspendido en un disolvente y se añade a esto, con agitación, un catalizador de oxidación. La reacción está completada generalmente en el espacio de aproximadamente 24 horas.

Los deseados derivados de benzodiazepina pueden ser separados de la mezcla de reacción en una forma cruda por extracción, después de neutralización, o sin neutralización, y por evaporación hasta sequedad. El producto puede ser purificado adicionalmente, si se desea, por recristalización a partir de un disolvente apropiado, tal como etanol, isopropanol y similares de una manera normal.

Así, por ejemplo, el invento incluye derivados de benzodiazepina tales como 5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona; 5-fenil-6-cloro-1,3-dihidro-2H-

30
12.9.68.



1,4-benzodiazepina-2-ona; 5-fenil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-
1,4-benzodiazepina-2-ona; 5-fenil-8-cloro-1,3-dihidro-2H-
1,4-benzodiazepina-2-ona; 5-fenil-9-cloro-1,3-dihidro-2H-
1,4-benzodiazepina-2-ona; 5-fenil-7-bromo-1,3-dihidro-2H-
5 1,4-benzodiazepina-2-ona; 1-metil-5-fenil-7-cloro-1,3-di-
hidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona; 1-metil-5-fenil-7-
bromo-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona; 1-etil-5-
fenil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona; 1-
propil-5-fenil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-
10 ona; 1-ciclopropilmetil-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzo-
diazepina-2-ona; 1-ciclopropilmetil-5-fenil-6-cloro-1,3-
dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona; 1-ciclopropilmetil-5-
fenil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona; 1-
ciclopentilmetil-5-fenil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzo-
15 diazepina-2-ona; 1-ciclopropil-metil-5-fenil-8-cloro-1,3-
dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona; 1-ciclopropilmetil-5-
fenil-9-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona; 1-
ciclopropilmetil-5-fenil-7-bromo-1,3-dihidro-2H-1,4-benzo-
diazepina-2-ona; 1-ciclobutilmetil-5-fenil-7-cloro-1,3-
20 dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona; 1-ciclopentilmetil-5-
fenil-7-bromo-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona; y
1-ciclohexilmetil-5-fenil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-ben-
zodiazepina-2-ona.

25 Las sales de los presentes derivados del in-
vento pueden ser preparadas haciendo reaccionar el deriva-
do de benzodiazepina (I) con el ácido en un disolvente
apropiado. También se pueden obtener las sales a partir
de la mezcla de reacción por procedimientos normales.

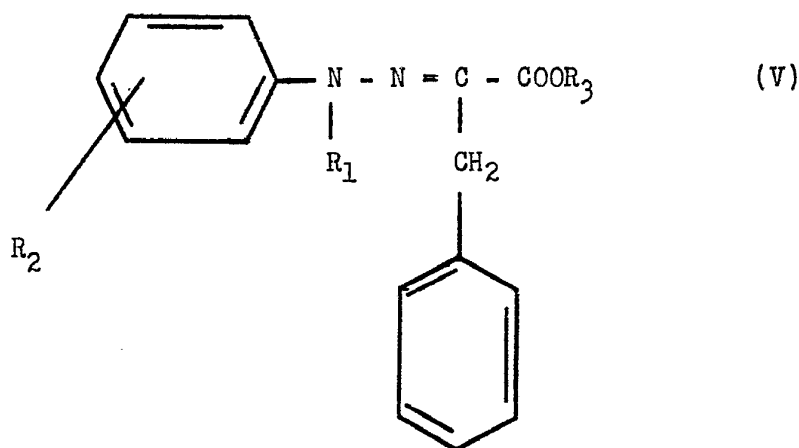
30 Los derivados de 2-aminometil-indol represen-
tados por la fórmula (II), que son el material de partida
12-6-68 en este procedimiento, son nuevos compuestos. Estos compues



Estos compuestos son producidos con facilidad, por ejemplo, por el siguiente procedimiento.

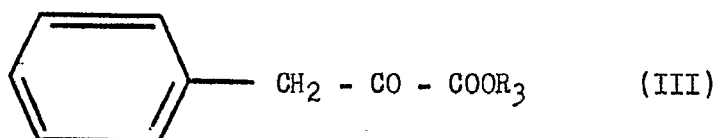
El procedimiento para producir derivados de 2-aminometil-indol de la fórmula (II) es ilustrado de la siguiente manera:

En la primera etapa para producir los derivados de 2-aminometil-indol (II), un derivado de fenil-hidrazona representado por la fórmula (V)



20 en que R_1 y R_2 tienen respectivamente los mismos significados que se definen anteriormente y R_3 representa un átomo de hidrógeno, alcoholo que tiene 1 a 4 átomos de carbono, o bencilo, se obtiene con facilidad haciendo reaccionar un derivado de ácido fenil-pirúvico representado por la fórmula (III)

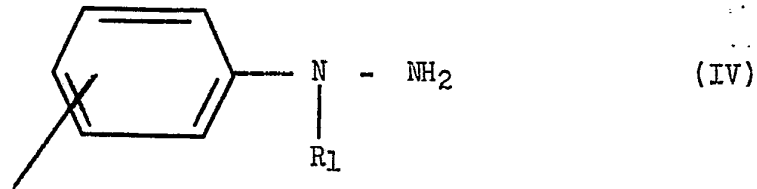
25





en que R_3 tiene los mismos significados que se definen anteriormente, con un derivado de fenilhidrazina representado por la fórmula (IV) o sus sales.

5



10

en que R_1 y R_2 tienen respectivamente los mismos significados que se definen anteriormente.

15

La reacción se lleva a cabo preferiblemente en la presencia de disolventes inertes tales como alcohol inferior, por ejemplo metanol, etanol y similares. La reacción transcurre a la temperatura ambiente aunque se pueden emplear temperaturas ligeramente elevadas para aumentar la velocidad de reacción.

20

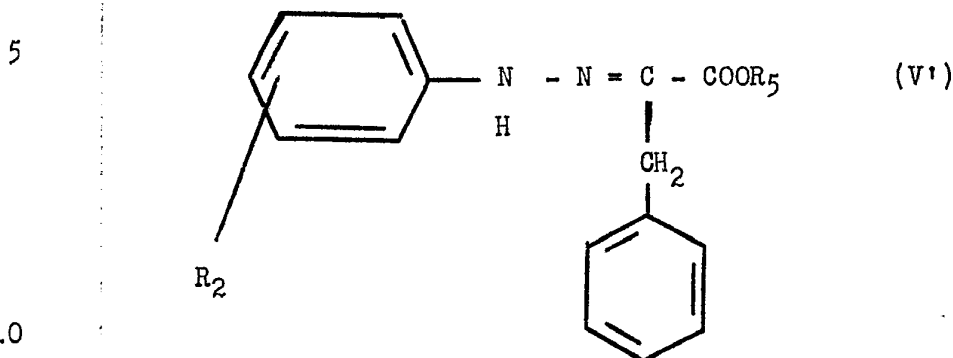
25

30

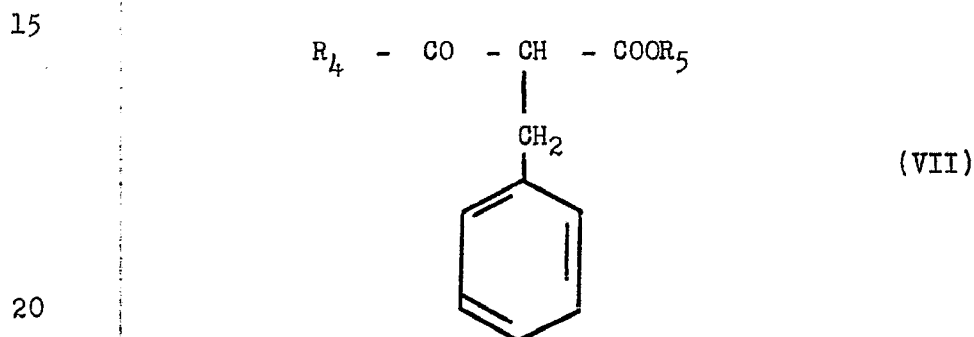
Así, por ejemplo, el invento incluye derivados de fenil-hidrazona tales como fenilhidrazona de ácido fenil-pirúvico; para-clorofenil-hidrazona de ácido fenil-pirúvico; para-clorofenilhidrazona de fenilpiruvato de metilo para-cloro-fenilhidrazona de fenil-piruvato de etilo; para-clorofenilhidrazona de fenil-piruvato de ter-butilo; para-cloro-fenil hidrazona de fenil puruvato de etilo; N^1 -metil-para-clorofenilhidrazona de fenil-piruvato de metilo; N^1 -metil-para-clorofenilhidrazona de fenil-piruvato de etilo; N^1 -metil-para-clorofenilhidrazona de ácido fenil-pirúvico; N^1 -etil-para-clorofenil-hidrazona de ácido fenil-pirúvico; N^1 -n-propil-para-clorofenilhidrazona de ácido fenil-pirúvico y N^1 -isopropil-para-clorofenilhidrazona de ácido fenil-pirúvico.



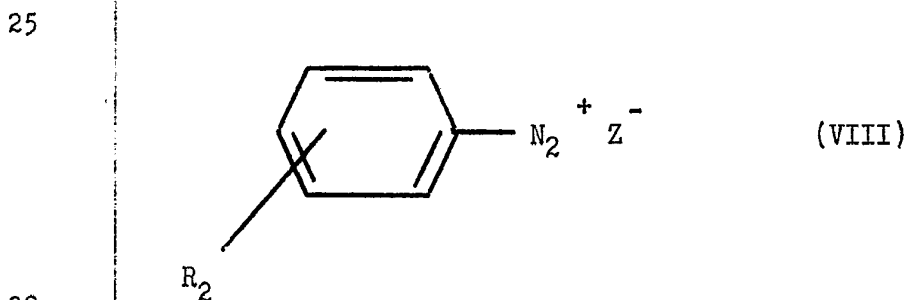
Además, es también posible obtener el derivado de fenil-hidrazona representado por la fórmula (V')



en que R_2 y R_5 tienen los mismos significados que se definen anteriormente, haciendo reaccionar un derivado de éster de beta-ceto-ácido representado por la fórmula VII



en que R_4 representa un alcoholilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono y R_5 representa un alcoholilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo bencilo, con una sal de benceno-diazonio representada por la fórmula (VIII)



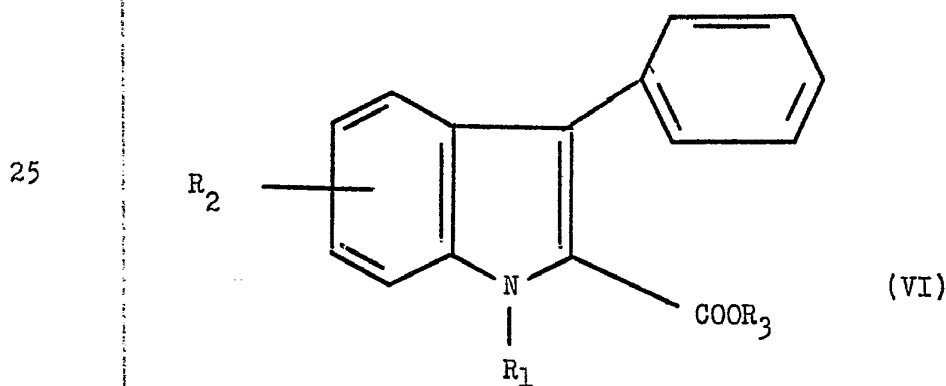


en que Z representa un átomo de halógeno y R₂ tiene los mismos significados que se definen anteriormente.

5 Para llevar a cabo el procedimiento del presente invento, el derivado de éster de beta-ceto-ácido representado por la fórmula (VII) puede ser hecho reac-
cionar con la sal de diazonio representada por la fórmula (VIII) en la presencia de una base, por ejemplo, tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, metilato de sodio y etilato de sodio en un disolvente apropiado, por
10 ejemplo agua, metanol y etanol, con lo cual la reacción se desarrolla con facilidad. A causa de la inestabilidad de la sal de diazonio, es deseable conducir la reacción a una temperatura de reacción menor de 10°C.

15 Así, por ejemplo, este invento incluye derivados de fenil-hidrazona tales como para-clorofenil-hidrazona de fenil-piruvato de metilo; para-clorofenilhidrazona de fenilpiruvato de etilo; y para-clorofenilhidrazona de fenilpiruvato de ter-butilo.

20 En la segunda etapa, se obtienen con facilidad nuevos derivados de ácido indol-2-carboxílico representados por la fórmula (VI)



12-6-68

24



5 en que R_1 , R_2 y R_3 respectivamente tienen los mismos significados que se definen anteriormente, tratando estos derivados de fenil-hidrazona (V) en un disolvente o en una mezcla de disolventes. En calidad de disolventes, se puede emplear cualquier disolvente que sea inerte para el sistema, representado por alcoholes inferiores, tales como metanol, etanol, isopropanol y butanol terciario, disolventes aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno, ácidos orgánicos tales como ácido fórmico y ácido acético, u otros disolventes orgánicos tales como acetona, cloroformo y ciclohexano. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en la presencia de ácidos; ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácido polifosfórico, ácidos orgánicos, tales como ácido fórmico y ácido acético u otros reaccionantes ácidos, incluyendo ácidos de Lewis tales como cloruro de zinc, cloruro de hierro, cloruro de aluminio y fluoruro de boro. La reacción se efectúa generalmente a temperaturas elevadas.

10
15
20 Así por ejemplo, el invento incluye derivados de ácido indol-2-carboxílico, tales como: ácido 3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxílico; 3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxilato de metilo; 3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxilato de etilo; 3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxilato de ter-butilo; ácido 3-fenil-6 (ó 4)-cloro-indol-2-carboxílico; ácido 3-fenil-7-cloro-indol-2-carboxílico; 3 fenil-5-cloro-indol-2-carboxilato de bencilo; 1-ciclopropilmetil-3-fenil-indol-2-carboxilato de etilo; ácido 1-ciclopropilmetil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxílico; 1-ciclopropilmetil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxilato de metilo; 1-



ciclopropilmetil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxilato de etilo; 1-ciclopropilmetil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxilato de ter-butilo; 1-ciclopropilmetil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxilato de bencilo; 1-ciclopropilmetil-3-fenil-5-bromo-indol-2-carboxilato de etilo; 1-ciclopropilmetil-3-fenil-5-fluoro-indol-2-carboxilato de etilo; 1-ciclopropilmetil-3-fenil-6 (ó 4)-cloro-indol-2-carboxilato de metilo; 1-ciclopropilmetil-3-fenil-7-cloro-indol-2-carboxilato de etilo; 1-ciclobutilmetil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxilato de etilo; 1-ciclopentilmetil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxilato de etilo y 1-ciclohexilmetil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxilato de etilo.

Todavía más, los nuevos derivados de ácido indol-2-carboxílico representados por la fórmula (VI) son obtenidos con facilidad haciendo reaccionar los derivados de cetona representados por la fórmula (III) con los derivados de fenilhidrazina representados por la fórmula (IV) o sus sales. La reacción antes mencionada puede llevarse a cabo en un disolvente, por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol y butanol terciario, hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno, ácidos orgánicos tales como ácido fórmico y ácido acético, u otros disolventes orgánicos inertes tales como acetona, cloroformo y ciclohexano, preferiblemente en la presencia de un catalizador ácido, por ejemplo un ácido mineral tal como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácido polifosfórico, ácidos orgánicos tales como ácido fórmico y ácido acético, ácidos de Lewis, tales como cloruro de zinc, cloruro de hierro, cloruro de aluminio y fluoruro de boro, o resinas de in-



tercambio de cationes. Cuando se utiliza una sal del derivado de fenil-hidrazina (IV) en calidad de material de partida, la reacción se desarrolla incluso en la ausencia del catalizador ácido antes mencionado para proporcionar el derivado de indol (VI) buscado. Como sal del derivado de fenil-hidrazina (IV), son útiles las siguientes sales: por ejemplo, sales de ácidos inorgánicos tales como clorhidratos, bromhidratos y sulfatos, o sales de ácidos orgánicos tales como acetatos y oxalatos.

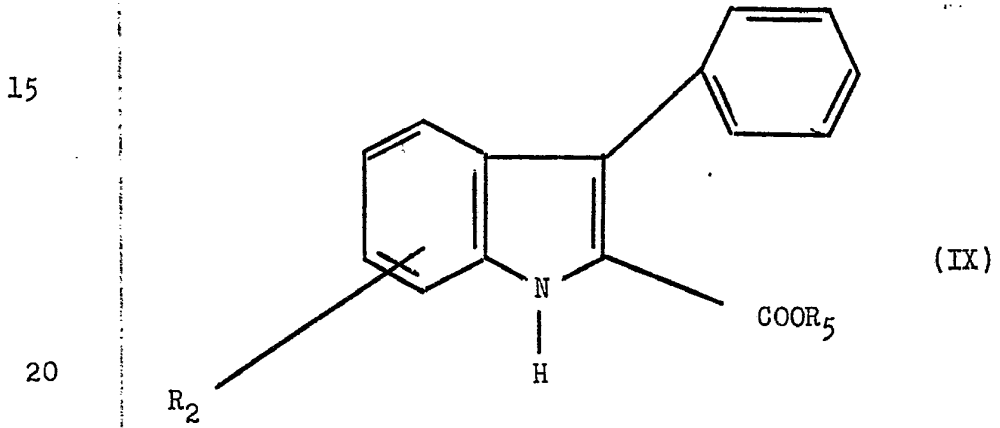
La reacción se desarrolla usualmente a la temperatura ambiente, pero si se desea, la reacción puede ser controlada por calentamiento o por enfriamiento, aunque no siempre son necesarios el calentamiento ni el enfriamiento.

Así, por ejemplo, el invento incluye derivados de indol tales como: ácido 1-ciclopropil-3-fenil-indol-2-carboxílico; 1-ciclopropilmetil-3-fenil-indol-2-carboxilato de etilo; ácido 1-ciclopropilmetil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxílico; 1-ciclopropilmetil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxilato de metilo; 1-ciclopropilmetil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxilato de etilo; 1-ciclopropilmetil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxilato de tertbutilo; 1-ciclopropilmetil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxilato de bencilo; 1-ciclopropilmetil-3-fenil-5-bromo-indol-2-carboxilato de etilo; 1-ciclopropilmetil-3-fenil-6-(ó 4)-cloro-indol-2-carboxilato de metilo; 1-ciclopropilmetil-3-fenil-7-cloro-indol-2-carboxilato de etilo; 1-ciclopropilmetil-3-fenil-5-fluoro-indol-2-carboxilato de etilo; 1-ciclobutilmetil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxilato de etilo; 1-ciclopentil-3-fenil-5-cloro-indol-2-car-



5 boxilato de etilo; 1-ciclohexilmetil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxilato de etilo, 1-metil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxilato de metilo; ácido 1-etil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxílico; ácido 1-metil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxílico; 1-n-propil-3-fenil-5-cloroindol-2-carboxilato de metilo; ácido 1-metil-3-fenil-5-bromo indol-2-carboxílico; ácido 1-metil-3-fenil-indol-2-carboxílico; 3-fenil-5-cloroindol-2-carboxilato de metilo; ácido 3-fenil-5-cloroindol-2-carboxílico y ácido 1-isobutil-3-fenil-5-cloroindol-2-carboxílico.

10 Además , nuevos derivados de éster de ácido indol-2-carboxílico representados por la fórmula (IX)



25 en que R_2 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, y R_5 representa un grupo alcohol inferior o bencilo, se obtienen tratando un derivado de éster de beta-cetoácido representado por la fórmula (VII) con un derivado de sal de benceno-diazonio representado por la fórmula general (VIII). Para llevar a cabo este procedimiento, el derivado éster de beta ceto-ácido representado por la

30 antedicha fórmula (VII) puede ser hecho reaccionar con la sal de diazonio representada por la antedicha fórmula (VIII)



en la presencia de una base , tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, metilato de sodio y etilato de sodio, en un disolvente apropiado, tal como agua, metanol y etanol, con lo que la reacción se desarrolla con facilidad. A causa de la inestabilidad de la sal de diazonio, es preferible llevar a cabo la reacción por debajo de 10°C, preferiblemente por debajo de 5°C. Después de esto, el tratamiento del producto de reacción con un ácido provoca la formación del derivado de éster de ácido indol-2- carboxílico representado por la antedicha fórmula (IX). Sin embargo, un compuesto intermedio producido durante esta reacción es preferiblemente aislado una vez y tratado con un ácido en un disolvente orgánico para producir con mucha facilidad el derivado buscado de éster de ácido indol-2-carboxílico (IX) con buenos rendimientos. En esta reacción, es apropiado un ácido, por ejemplo, un ácido mineral tal como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácido polifosfórico, u otro ácido de Lewis, tal como cloruro de zinc, cloruro ferroso, cloruro de aluminio, cloruro estannoso y fluoruro de boro.

En esta reacción, los siguientes disolventes son los más útiles, por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etanol e isopropanol, hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno, ácidos orgánicos tales como ácido fórmico y ácido acético, o disolventes orgánicos comunes tales como acetona, cloroformo y ciclohexano.

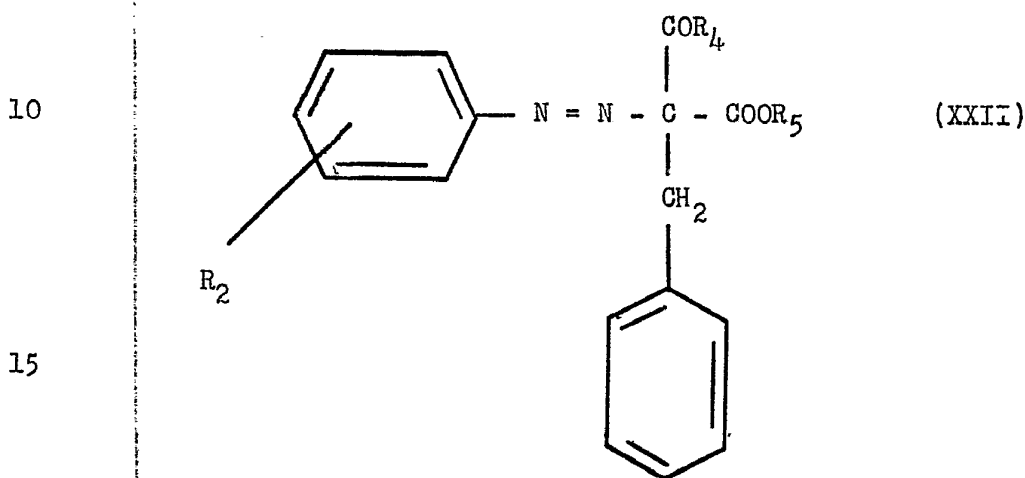
Así, por ejemplo, el invento incluye derivados de éster de ácido indol-2-carboxílico tales como 3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxilato de metilo; 3-fenil-5-



cloro-indol-2-carboxilato de etilo; 3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxilato de ter-butilo; 3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxilato de bencilo; 3-fenil-6- (ó 4)-cloro-indol-2-carboxilato de etilo y 3-fenil-7-cloro-indol-2-carboxilato de etilo.

5

Además, es posible también obtener un nuevo derivado azoico representado por la fórmula general (XXII)



en que R_2 , R_4 y R_5 tienen los mismos significados que se mencionan anteriormente, haciendo reaccionar un derivado de éster de beta-ceto-ácido representado por la fórmula (VII) con un derivado de sal de benceno-diazonio representado por la fórmula (VIII).

20

25

El método es el mismo que para preparar un derivado de fenil-hidrazona (V) a partir de un derivado de beta-ceto-ácido (VII) y un derivado de sal de benceno-diazonio (VIII) antes mencionado, excepto en el siguiente punto. A saber, como base apropiada para esta finalidad, se utiliza una base débil, tal como acetato de sodio, o acetato de potasio en lugar de una base fuerte.

30

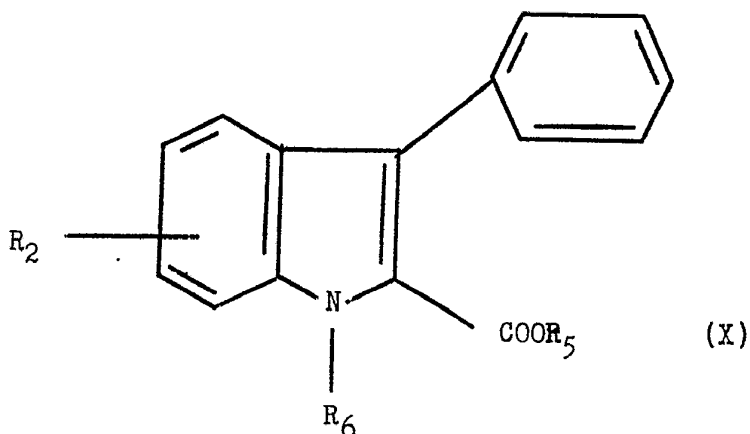
Así, el derivado azoico obtenido (XXII) pue

12-6-68



de proporcionar un derivado de éster de ácido indol-2-carboxílico representado por la fórmula (IX) por el mismo procedimiento que un derivado de éster de ácido indol-2-carboxílico se prepara a partir de un derivado de fenilhidrazona antes mencionado.

Nuevos derivados de ácido N-alcoholindol-2-carboxílico representados por la fórmula general (X)



en que R_2 y R_5 tienen los mismos significados que se definen anteriormente y R_6 representa un alcohol inferior que tiene 1 a 3 átomos de carbono o un cicloalcoholmetilo que tiene 4 a 7 átomos de carbono, se obtienen haciendo reaccionar un derivado de éster de ácido indol-2-carboxílico representado por la fórmula (IX), con agentes alcoholantes. La alcoholación se lleva a cabo tratando un derivado de ácido indol-2-carboxílico representado por la fórmula (IX) en la presencia de un agente de condensación alcalino, si es necesario, o con un agente de condensación alcalino para formar una sal de metal alcalino del mismo, y acto seguido tratando con un agente alcoholante.

Como agente de condensación alcalino, son útiles los siguientes compuestos, por ejemplo metales alcalinos



linos, metales alcalino-térreos, hidruros de metal alcalino, hidruros de metal alcalino-térreo, hidróxidos de metal alcalino, hidróxidos de metal alcalino-térreo, amidas de metal alcalino y amidas de metal alcalino-térreo.

5 La alcoholación de un derivado de éster de ácido indol-2-carboxílico representado por la fórmula (IX) se lleva a cabo poniendolo en contacto con los siguientes compuestos, por ejemplo, halogenuros de alcoholo tales como yoduro de metilo, bromuro de etilo, yoduro de etilo, bromuro de butilo y bromuro de ciclopropilmetilo, sulfatos de alcoholo, tales como sulfato de dimetilo y sulfato de dietilo, y sulfonatos alcohol aromáticos tales como paratoluenosulfonato de metilo y paratoluenosulfonato de ciclopropilmetilo.

10

15 Además, se pueden utilizar también para este fin diazoalcanos tales como diazometano.

 Así, por ejemplo, el invento incluye derivados de ácido indol-2-carboxílico tales como: 1-metil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxilato de metilo; 1-metil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxilato de etilo; 1-metil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxilato de bencilo; 1-etil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxilato de etilo; 1-propil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxilato de etilo; 1-metil-3-fenil-6-(ó 4)-cloro-indol-2-carboxilato de etilo; 1-metil-3-fenil-7-cloro-indol-2-carboxilato de metilo; 1-metil-3-fenil-5-bromo-indol-2-carboxilato de etilo; 1-metil-3-fenil-5-fluoro-indol-2-carboxilato de etilo; 1-ciclopropilmetil-3-fenil-indol-2-carboxilato de etilo; 1-ciclopropilmetil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxilato de metilo; 1-ciclopropilmetil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxilato de etilo; 1-ciclopropil-

20

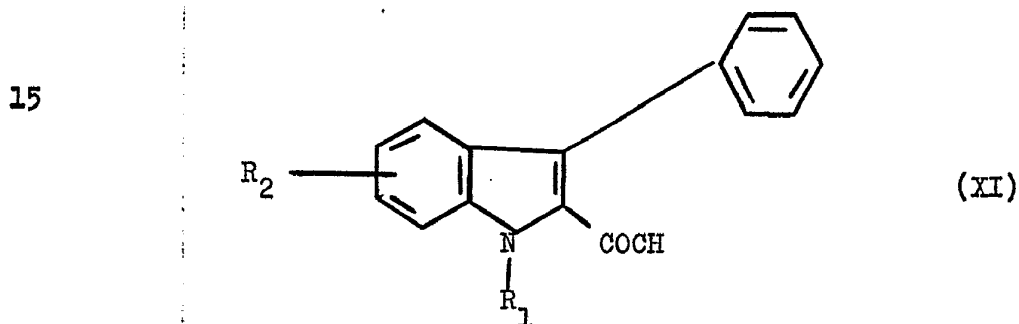
25

30



51 metil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxilato de bencilo; 1-ciclopropilmetil-3-fenil-5-bromo-indol-2-carboxilato de etilo; 1-ciclopropilmetil-3-fenil-5-fluoro-indol-2-carboxilato de etilo; 1-ciclopropilmetil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxilato de etilo; 1-ciclobutilmetil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxilato de etilo; 1-ciclopentilmetil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxilato de etilo; y 1-ciclohexilmetil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxilato de etilo.

10 Además, un derivado de ácido indol-2-carboxílico representado por la fórmula (XI)



20 en que R_1 y R_2 tienen cada uno los mismos significados que se definen anteriormente, puede ser producidos convirtiéndose un derivado de éster de ácido indol-2-carboxílico representado por la fórmula (IX) o (X) en su ácido correspondiente.

25

El derivado de éster de ácido indol-2-carboxílico representado por la antedicha fórmula (IX) o (X) es tratado con agua y/o con alcoholes tales como metanol y etanol, preferiblemente en la presencia de un agente hidrolizante para dar con facilidad el derivado de ácido indol-2-carboxílico.

30



xílico representado por la fórmula (XI).

5 Como agente hidrolizante, son útiles los siguientes compuestos: por ejemplo, ácido minerales tal como ácido clorhídrico y ácido sulfúrico, metales alcali-
10 nos tales como sodio, potasio y litio, hidróxidos de metal alcalino tales como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, carbonatos de metal alcalino tales como carbonato de sodio y carbonato de potasio, hidróxidos de metal alcalino-térreo, tales como hidróxido de bario, e hidróxido
15 de calcio, y compuestos de amonio tales como hidróxido de amonio o similares. Se prefieren los hidróxidos de metal alcalino o los hidróxidos de metal alcalino-térreo. La reacción puede llevarse a cabo incluso a la temperatura ambiente, preferiblemente a una temperatura elevada.

15 Además, el derivado de éster de ácido indol-2-carboxílico (X) puede ser hidrolizado también tratandolo con un ácido orgánico tal como ácido acético y ácido propiónico en la presencia de un ácido mineral.

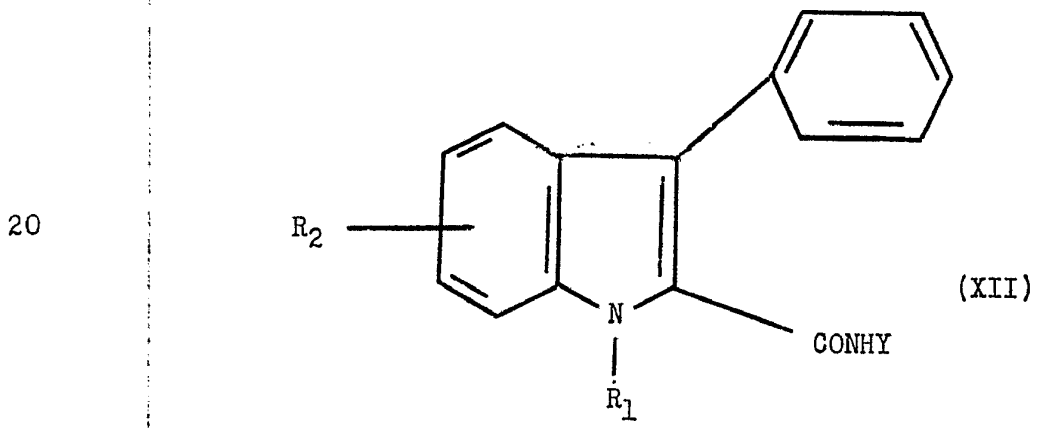
20 Alternativamente, cuando R_5 es un grupo terbutilo, el derivado de éster de ácido indol-2-carboxílico (X) puede ser convertido también en el ácido carboxílico (XI) buscado calentándolo juntamente con un ácido mineral o ácido tolueno-sulfónico. Cuando R_5 es un grupo bencilo, el grupo bencilo puede ser eliminado también por hidró-
25 genólisis. La sustancia buscada puede ser obtenida en forma de una sal metálica o una sal de amonio.

30 Así, por ejemplo, el invento incluye los siguientes derivados de ácido indol-2-carboxílico tales como: ácido 3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxílico; ácido 3-fenil-6-
(ó 4)-cloro-indol-2-carboxílico; ácido 3-fenil-7-cloro-in-



dol-2-carboxílico; ácido 1-metil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxílico; ácido 1-etil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxílico; ácido 1-ciclopropilmetil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxílico; ácido 1-ciclopropilmetil-3-fenil-5-bromo-indol-2-carboxílico; ácido 1-ciclopropilmetil-3-fenil-6-
 5 (ó 4)-cloro-indol-2-carboxílico; ácido 1-ciclopropilmetil-3-fenil-7-cloro-indol-2-carboxílico; ácido 1-ciclopropilmetil-3-fenil-indol-2-carboxílico; ácido 1-ciclobutil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxílico; ácido 1-ciclobutilmetil-3-fenil-5-bromo-indol-2-carboxílico; ácido 1-ciclopentilmetil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxílico; y
 10 ácido 1-ciclohexilmetil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxílico.

En latercera etapa, un nuevo derivado de ácido
 15 indol-2-carboxílico representado por la fórmula (XII)



25 en que R_1 y R_2 tienen cada uno los mismos significados que se definen anteriormente e Y representa un átomo de hidrógeno o hidroxilo, puede ser obtenido haciendo reaccionar el derivado de ácido indol-2-carboxílico (XI) o sus derivados reactivos, por ejemplo halogenuro de ácido, éster o similares, con amoníaco o hidróxilamina. Como deri-

30



vado reactivo, son útiles los halogenuros de ácido, los ésteres y los anhídridos de ácido.

En esta reacción, se pueden utilizar los siguientes halogenuros de ácido, por ejemplo, cloruro de ácido y bromuro de ácido. Se pueden utilizar los siguientes ésteres, por ejemplo éster de metilo, éster de etilo, éster de ter-butilo, éster de bencilo o éster de paranitrofenilo. Se pueden utilizar los siguientes anhídridos de ácido, por ejemplo, un anhídrido mixto que incluye anhídridos mixtos descritos en "Organic Reactions" Vol.12, pag. 157 (1962), por ejemplo, anhídridos alifáticos inferiores, particularmente los de ácido acético, o un anhídrido de simiésteres de ácidos carboxílicos obtenidos haciendo reaccionar un ácido representado por la fórmula (XI) con cloroformiato de metilo, cloroformiato de etilo, cloroformiato de isobutilo, cloroformiato de alcoholo, cloroformiato de bencilo, o éster paranitrofenílico de ácido clorofórmico.

Para llevar a cabo este procedimiento, el derivado de ácido indol-2-carboxílico representado por la antedicha fórmula (XI), o sus derivados reactivos, tales como halogenuro de ácido, éster o anhídrido de ácido, es hecho reaccionar con amoniaco.

En la presente reacción, es preferible la presencia de un disolvente. En la reacción se pueden utilizar los siguientes disolventes, por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etanol, y disolventes orgánicos tales como acetona, benceno, tolueno, xileno, clorobenceno y cloroformo.

En la presente reacción, se puede utilizar amoniaco introduciendo amoniaco gaseoso en una mezcla de reacción, o añadiendo amoniaco alcohólico (tal como amoniaco metanólico, o amoniaco etanólico), o amoniaco acuoso, a una mezcla de reacción.



Como la reacción se desarrolla usualmente a la temperatura ambiente no siempre es necesario calentar o enfriar. Sin embargo, la reacción puede ser controlada, si se desea, calentando o enfriando.

5 Además, cuando el derivado de ácido indol-2-carboxílico representado por la fórmula (XI), o sus derivados reactivos, es calentado con hidroxilamina o su sal en un disolvente apropiado, por ejemplo en alcohol, se obtiene el correspondiente derivado de ácido hidroxámico.

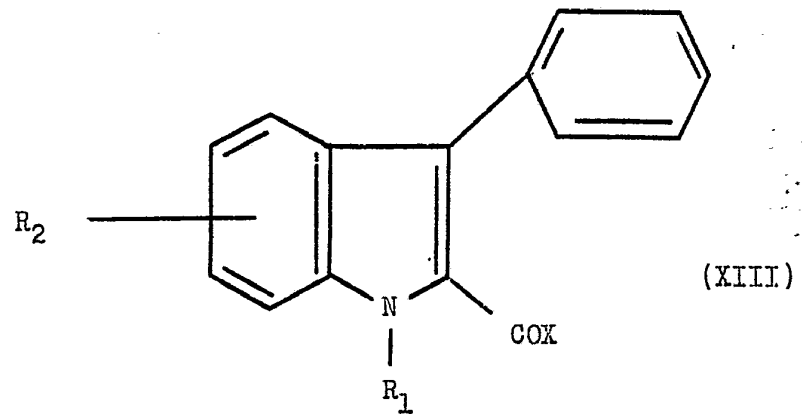
10 así, por ejemplo, el invento incluye derivados de ácido indol-2-carboxílico (XII), tales como 1-ciclopropilmetil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxamida; 1-ciclopropilmetil-3-fenil-5-bromo-indol-2-carboxamida; 1-ciclopropilmetil-3-fenil-5-fluoro-indol-2-carboxamida; 1-ciclopropilmetil-3-fenil-6-(ó 4)-cloro-indol-2-carboxamida; 1-ciclopropilmetil-3-fenil-7-cloro-indol-2-carboxamida; 1-ciclopropilmetil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxamida; 1-ciclohexilmetil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxamida; 1-ciclohexilmetil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxamida; 1-ciclohexilmetil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxamida; 3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxamida; 3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxamida; 3-fenil-5-bromo-indol-2-carboxamida; 3-fenil-5-fluoro-indol-2-carboxamida; 3-fenil-6-(ó 4)-cloro-indol-2-carboxamida; 3-fenil-7-cloro-indol-2-carboxamida; ácido 1-ciclopropilmetil-3-fenil-5-cloro-indol-2-hidroxámico; ácido 1-metil-3-fenil-5-cloro-indol-2-hidroxámico; 1-metil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxamida; 1-metil-3-fenil-5-bromo-indol-2-carboxamida; 1-metil-3-fenil-5-fluoro-indol-2-carboxamida y 1-etil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxamida.

12-6-68



Un halogenuro de ácido indol-2-carboxílico re-
presentado por la fórmula (XIII)

5
10



15

en que R_1 y R_2 tienen respectivamente los mismos signifi-
cados que se definen anteriormente y X representa un áto-
mo de halógeno, se obtiene haciendo reaccionar el deriva-
do de ácido indol-2-carboxílico (XI) con un agente halo-
genante.

20

Para llevar a cabo este procedimiento, el
derivado de ácido indol-2-carboxílico representado por la
antedicha fórmula (XI) es tratado juntamente con un agente
halogenante, en la ausencia de un disolvente o en un di-
solvente inerte, tal como benceno, tolueno, éter clorofór-
mo, cloruro de metileno y tetracloruro de carbono. Como
agente halogenante, son útiles los siguientes compuestos;
por ejemplo, cloruro de tionilo, tricloruro de fósforo,
tribromuro de fósforo, pentacloruro de fósforo, oxiclорuro
de fósforo y fosgeno. En este caso, la velocidad de reac-
ción es acelerada también añadiendo una sustancia básica
tal como piridina y dimetilformamida. Además, en este pro-
cedimiento se puede utilizar un ácido carboxílico libre
como material de partida, pero se puede utilizar también
una sal metálica tal como la sal de sodio.

25

30



Después de eliminar el disolvente y el exceso de los agentes de reacción, el producto de reacción se obtiene, si es necesario, por tratamientos tales como extracción con un disolvente inerte para dar el producto buscado. En este caso, no siempre es fácil el aislamiento o purificación adicional de este producto. Sin embargo, para transformar el halogenuro de ácido indol-2-carboxílico, por ejemplo, en amida de ácido indol-2-carboxílico, no siempre es necesario el aislamiento o la purificación, y se utilizarán productos crudos o una mezcla de reacción tal como está, para llevar a cabo la reacción.

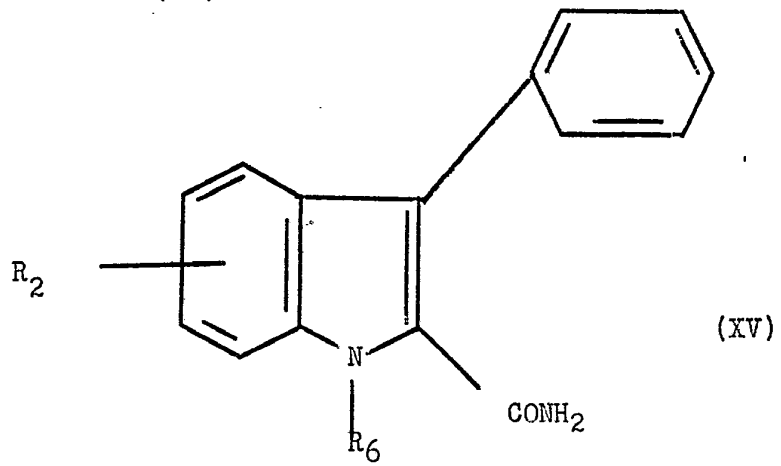
Así, por ejemplo, el invento incluye derivados de halogenuro de ácido indol-2-carboxílico tales como cloruro de ácido 3-fenil-indol-2-carboxílico, cloruro de ácido 3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxílico; bromuro de ácido 3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxílico; cloruro de ácido 3-fenil-5-bromo-indol-2-carboxílico; cloruro de ácido 3-fenil-5-fluoro-indol-2-carboxílico; bromuro de ácido 3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxílico; bromuro de ácido 3-fenil-indol-2-carboxílico; cloruro de ácido 3-fenil-6-(ó 4)-cloro-indol-2-carboxílico; cloruro de ácido 3-fenil-7-cloro-indol-2-carboxílico; cloruro de ácido 1-metil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxílico; cloruro de ácido 1-etil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxílico; cloruro de ácido 1-ciclopropilmetil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxílico; cloruro de ácido 1-ciclobutilmetil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxílico; cloruro de ácido 1-ciclopentilmetil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxílico; y cloruro de ácido 1-ciclohexilmetil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxílico.

Además, un derivado de indol representado por



la fórmula (XV)

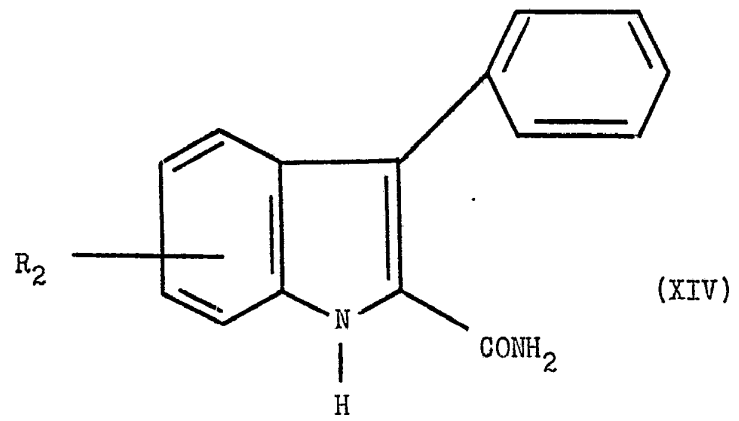
5



10

en que R_2 y R_6 tienen los mismos significados que se definen anteriormente, puede ser obtenido alcoholando un derivado de amida representado por la fórmula general (XIV)

15



20

en que R_2 tiene los mismos significados que se identifican anteriormente.

25

Para practicar este procedimiento, los derivados de indol representados por la antedicha fórmula (XIV) dan sus sales de metal alcalino, tratándolas en la presencia de un agente de condensación alcalino, y después la sal de metal alcalino resultante puede ser hecha reaccionar con un agente alcoholante o un agente cicloalcoholmetilante. Como agente de condensación alcalino, son útiles los

30
12-6-68



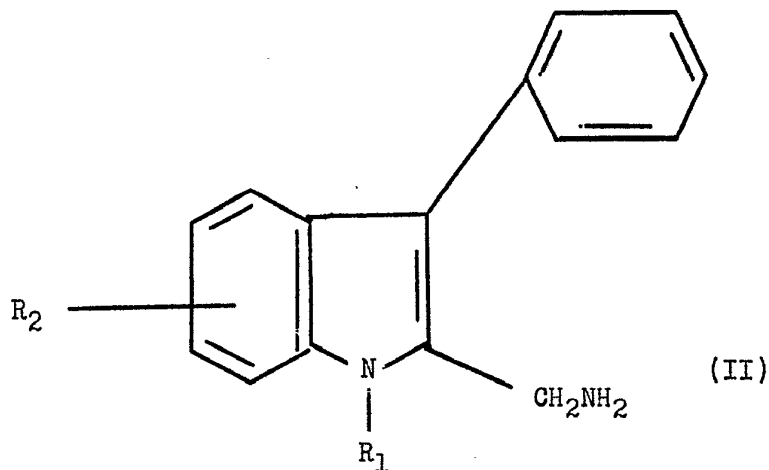
siguientes compuestos: por ejemplo metales alcalinos, metales alcalino-térreos, hidruros de metal alcalino, hidruros de metal alcalino-térreo, hidróxidos de metal alcalino, hidróxidos de metal alcalino-térreo, amidas de metal alcalino y amidas de metal alcalino-térreo.

Así, por ejemplo, el invento incluye compuestos tales como 1-metil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxamida; 1-ciclopropilmetil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxamida; 1-metil-3-fenil-5-bromo-indol-2-carboxamida; 1-etil-3-fenil-indol-2-carboxamida y 1-ciclopropilmetil-3-fenil-indol-2-carboxamida.

En la etapa final para producir los derivados de 2-aminometil-indol (2), un nuevo derivado de 2-aminometil-indol representado por la antedicha fórmula (II)

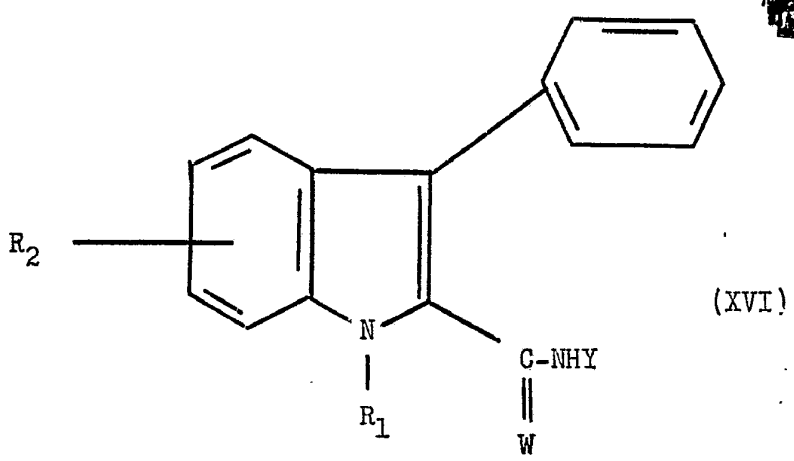
15

20



25

en que R_1 y R_2 tienen respectivamente los mismos significados que se definen anteriormente, se obtienen convirtiendo un derivado de ácido indol-2-carboxílico representado por la fórmula (XVI)



5

10

en que R_1 y R_2 tienen respectivamente los mismos significados que se definen anteriormente y W representa un átomo de oxígeno o de azufre, e Y es un átomo de hidrógeno o hidroxilo.

15

En la fórmula (XVI), cuando W es un átomo de azufre (es decir, un derivado de tioamida de ácido indol-2-carboxílico), se produce el compuesto (XVI), por ejemplo, haciendo reaccionar un derivado de amida de ácido indol-2-carboxílico, en que W es un átomo de oxígeno, con pentasulfuro de fósforo.

20

Para practicar este procedimiento, la reducción del derivado de ácido indol-2-carboxílico representado por la fórmula (XVI) se lleva a cabo de acuerdo con los métodos usuales de reducción, tales como reducción electro-lítica, reducción por metal alcalino en alcoholes, reducción catalítica en la presencia de un catalizador tal como un catalizador de platino, paladio, níquel y similares, o reducción con utilización de un compuesto complejo de hidruro metálico. Agentes de reducción particularmente preferidos son un complejo de hidruro metálico, por ejemplo hidruro de aluminio y litio.

25

30

El compuesto de aminometilo (II) obtenido

12-6-68



por el anterior procedimiento puede ser convertido en la sal correspondiente tratándolo con un ácido, por ejemplo, un ácido mineral, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico.

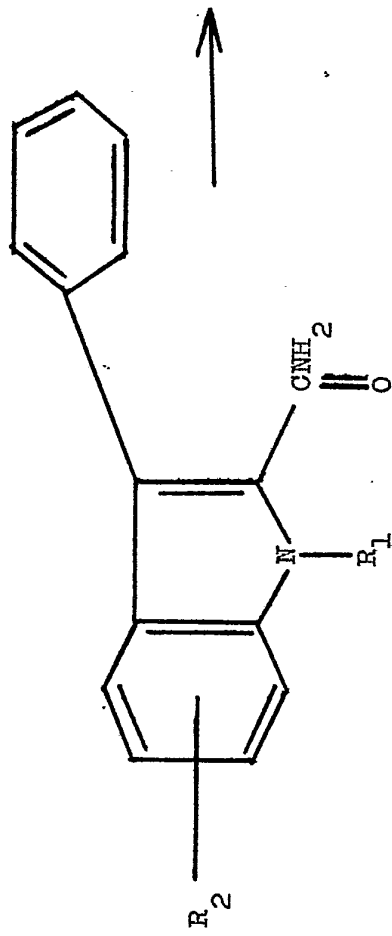
5 Así, por ejemplo, el invento incluye derivados de 2-aminometil-indol tales como 1-ciclopropilmetil-2-aminometil-3-fenilindol; 1-ciclopropilmetil-2-aminometil-3-fenil-5-cloroindol; 1-ciclopropilmetil-2-aminometil-3-fenil-5-bromo-indol; 1-ciclopropilmetil-2-aminometil-3-fenil-6 (ó 4)-cloro-indol; 1-ciclopropilmetil-2-aminometil-3-fenil-7-cloro-indol; 1-ciclobutilmetil-2-aminometil-3-fenil-5-cloro-indol; 1-ciclopropilmetil-2-aminometil-3-fenil-5-bromoindol; 1-ciclopropilmetil-2-aminometil-3-fenil-5-fluoro-indol; 2-aminometil-3-fenil-indol; 2-aminometil-3-fenil-5-cloro-indol; 2-aminometil-3-fenil-5-bromo-indol; 2-aminometil-3-fenil-6-(ó 4)-cloroindol; 2-aminometil-3-fenil-7-cloro-indol; 1-metil-2-aminometil-3-fenil-indol; 1-metil-2-aminometil-3-fenil-indol; 1-metil-2-aminometil-3-fenil-5-cloro-indol; 1-etil-2-aminometil-3-fenil-5-cloro-indol; 1-metil-2-aminometil-3-fenil-5-bromo-indol y 1-metil-2-aminometil-3-fenil-5-fluoro-indol y sus clorhidratos, bromhidratos, sulfatos, nitratos y fosfatos.

15 Alternativamente, los 2-aminometil indoles representados por la fórmula (II) pueden ser preparados también con buen rendimiento calentando los correspondientes derivados de amida (XVIII) para formar los correspondientes derivados de carbonitrilo (XIX), y reduciendo dichos derivados de carbonitrilo.

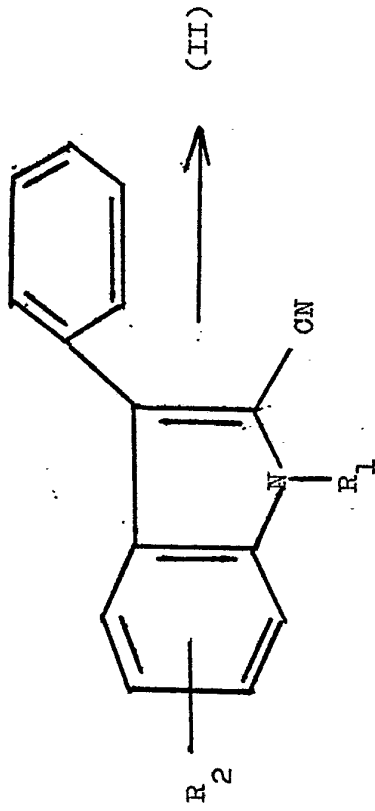
30

12-6-68

12.9.68.



(XVIII)



(XIX)

(XIX)

18 SEP.





18 \$
en que R_1 y R_2 tienen respectivamente los mismos significados que se definen anteriormente. Más particularmente, de acuerdo con la deshidratación de un derivado de amida de ácido indol-2-carboxílico representado por la fórmula (XVIII), se obtiene un derivado de indol-2-carbonitrilo (XIX).

Para practicar este procedimiento, un derivado de amida de ácido indol-2-carboxílico representado por la antedicha fórmula (XVIII), es calentado, preferiblemente en la presencia de un agente deshidratante para dar un derivado de indol-2-carbonitrilo (XIX). Como agente deshidratante, son útiles los siguientes compuestos: por ejemplo halógenos de fósforo, tales como oxiclورو de fósforo, tricloruro de fósforo y pentacloruro de fósforo o cloruros de ácidos tales como cloruro de paratoluenosulfonilo, cloruro de metil-sulfonilo, cloruro de acetilo, cloruro de tionilo, cloruro de benzoilo y cloruro carbobenzoxílico en la presencia o ausencia de un disolvente inerte.

Así, por ejemplo, el invento incluye derivados de indol-2-carbonitrilo tales como 3-fenil-indol-2-carbonitrilo; 3-fenil-5-cloro-indol-2-carbonitrilo; 3-fenil-5-bromo-indol-2-carbonitrilo; 3-fenil-5-fluoro-indol-2-carbonitrilo; 3-fenil-5-fluoro-indol-2-carbonitrilo; 3-fenil-6- (ó 4)-cloro-indol-2-carbonitrilo; 3-fenil-7-cloro-indol-2-carbonitrilo; 1-metil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carbonitrilo; 1-etil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carbonitrilo; 1-ciclopropilmetil-3-fenil-indol-2-carbonitrilo; 1-ciclopropilmetil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carbonitrilo; 1-ciclobutilmetil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carbonitrilo; 1-ciclopentilmetil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carbonitrilo y 1-ciclohexilmetil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carbonitrilo.

12.9.68.



Además, reduciendo un derivado de indol- 2-
carbonitrilo representado por la fórmula (XIX), se puede
obtener con facilidad un derivado de 2-aminometil indol
representado por la antedicha fórmula (II). Más particu-
larmente, la reducción del derivado de indol-2-carbonitri-
lo representado por la antedicha fórmula general (XIX)
puede llevarse a cabo por un método usual, por ejemplo,
por reducción electrolítica, reducción con metal alcalino
en alcohol, reducción catalítica con paladio, níquel o
platino, reducción con acetato cromoso y álcali, o reduc-
ción con complejo de hidruro metálico, Particularmente,
la reducción con un complejo de hidruro metálico, por ejem-
plo hidruro de aluminio y litio, hidruro de boro o un hi-
druro mixto, es comercialmente útil desde los puntos de
vista de la simplicidad y de la selectividad.

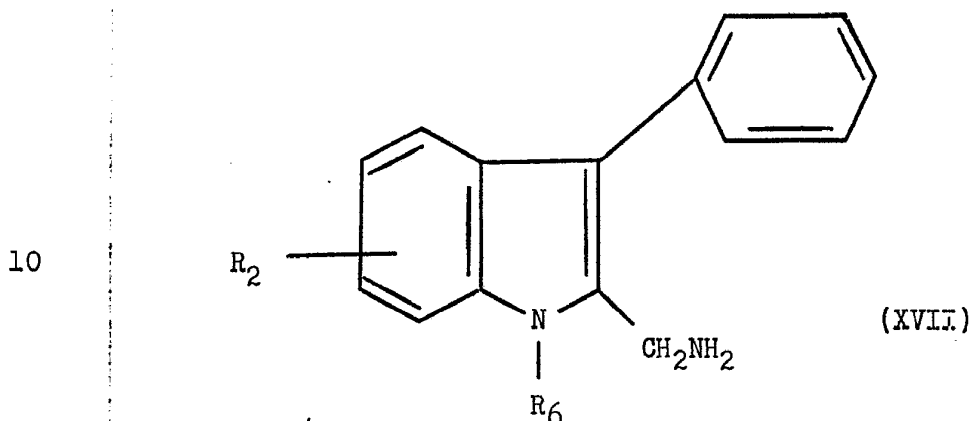
El derivado de 2-aminometil-indol-(II) puede
ser convertido en la cal correspondiente tratado, por
ejemplo, con un ácido mineral, tal como ácido clorhídrico,
ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico o un
ácido orgánico, tal como ácido acético.

Así, por ejemplo, el invento incluye deriva-
dos de 2-aminometil indol tales como 2-aminometil-3-fenil-
indol; 2-aminometil-3-fenil-5-cloro-indol; 2-aminometil-3-
fenil-5-bromo-indol; 2-aminometil-3-fenil-5-fluoro-indol;
2-aminometil-3-fenil-6 (6 4)-cloro-indol; 2-aminometil-3-
fenil-7-cloro-indol; 1-metil-2-aminometil-3-fenil-5-cloro-
indol; 1-etil-2-amino-metil-3-fenil-5-cloro-indol; 1-ci-
clopropilametil-2-aminometil-3-fenil-indol; 1-ciclopropil-
metil-2-aminometil-3-fenil-5-cloro-indol; 1-ciclobutil-
metil-2-aminometil-3-fenil-5-cloro-indol; 1-ciclopentil-

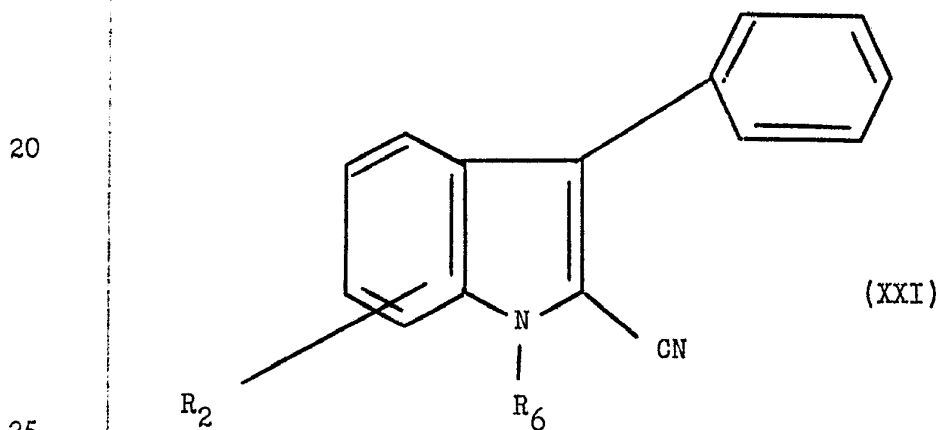


-metil-2-aminometil-3-fenil-5-cloro-indol; 1-ciclohexil-
metil-2-aminometil-3-fenil-5-cloro-indol y sus clorhidra-
tos, bromhidratos, sulfatos, fosfatos y acetatos.

De otra manera, derivados de 2-aminometil-
indol representados por la fórmula (XVII)



en que R_2 y R_6 tienen los mismos significados que se de-
finen anteriormente, son producidos a partir de nuevos
derivados de N-alcohol-indol-2-carbonitrilo representados
por la fórmula (XXI)

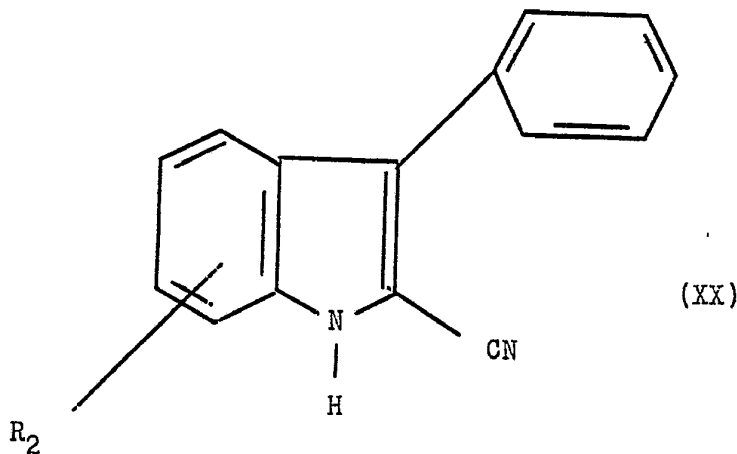


en que R_2 y R_6 tienen respectivamente los mismos signi-
ficados que se identifican anteriormente, y que se obtie-
nen por alcoholación de un derivado de indol-2-carbonitri-
lo representado por la fórmula (XX)

12-6-68



5



10

en que R_2 tiene los mismos significados que se definen anteriormente.

15

20

25

Para practicar el presente procedimiento, el derivado de indol-2-carbonitrilo representado por la antedicha fórmula (XX) es tratado con un agente alcoholante, si es necesario en la presencia de un agente de condensación alcalino o después de la formación de sales de metal alcalino tratando con un agente de condensación alcalino. Como agente alcoholante, son útiles los siguientes compuestos: por ejemplo, halogenuros de alcoholo tales como yoduro de metilo, bromuro de etilo y bromuro de butilo, ésteres alcohol-sulfúricos tales como sulfato de dimetilo, sulfato de dietilo, o ésteres de alcoholo de ácido sulfónico aromático tales como paratolueno sulfonato de metilo. Como agente de condensación alcalino, son útiles los siguientes

compuestos: por ejemplo metales alcalinos, metales alcalino-térreos, hidruros de metal alcalino, hidruros de metal alcalino-térreo, hidróxidos de metal alcalino, hidróxidos de metal alcalino-térreo, amidas de metal alcalino y amidas de metal alcalino-térreo.

30

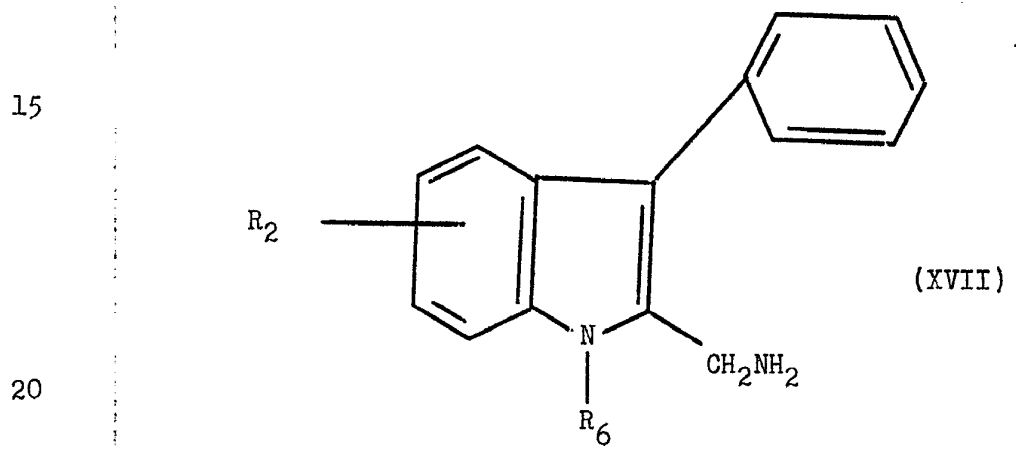
Así, por ejemplo, el invento incluye deriva-

12-6-68



dos de N-alcohol-indol-2-carbonitrilo tales como 1-metil-3-fenil-indol-2-carbonitrilo; 1-metil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carbonitrilo; 1-metil-3-fenil-6(ó 4)-indol-2-carbonitrilo; 1-metil-3-fenil-7-cloro-indol-2-carbonitrilo; 1-metil-3-fenil-5-bromo-indol-2-carbonitrilo; 1-etil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carbonitrilo y 1-propil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carbonitrilo.

Subsiguientemente, los derivados de indol-2-carbonitrilo (XXI) antes mencionados, son reducidos de acuerdo con el antedicho procedimiento, obteniéndose derivados de 2-aminometil-3-fenil-indol representados por la fórmula (XVII)

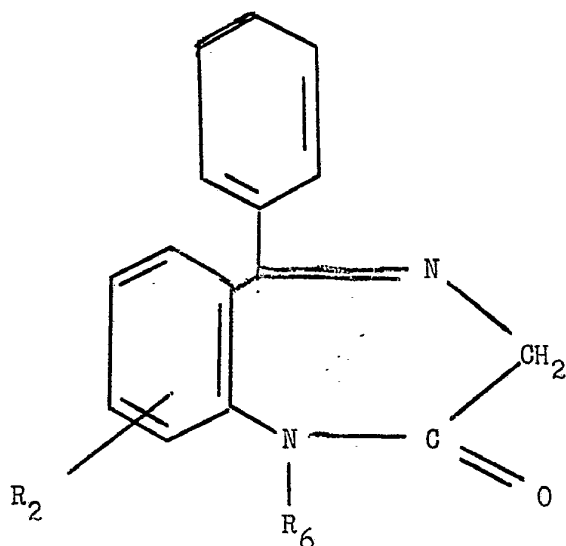


en que R₂ y R₆ tienen cada uno los mismos significados que se definen anteriormente.

Los derivados de 2-amino-metil-3-fenil indol-(XVII) son tratados con un agente oxidante tal como se menciona anteriormente, para dar los derivados de benzodiazepina representados por la fórmula (I') que son los productos buscados del presente invento,



5
10



en que R_2 y R_6 tienen los mismos significados que se definen anteriormente.

15
20

Los siguientes ejemplos son ilustrativos también de los métodos por los que se pueden preparar en los productos de este invento, y no han de ser considerados como limitativos del invento a las condiciones particulares del procedimiento empleadas o a los compuestos particulares preparados con ellos.

25

Ejemplo 1.- A una solución de 22,5 g de ácido fenil-pirúvico en 500 ml de etanol, se añadieron 20 g de para-clorofenil-hidrazina, y la mezcla de reacción fue calentada durante 30 minutos. Después de completarse la reacción, el disolvente fue eliminado por destilación para dar una para-clorofenil-hidrazona de ácido fenil pirúvico oleosa de manera casi cuantitativa. Es-

30

parafina

pectro de absorción de infrarrojos λ 1710 cm^{-1}
max

(carbonilo).



Ejemplo 2.- De acuerdo con un procedimiento similar al del Ejemplo 1, se obtuvo una fenil hidrazona de ácido fenil-pirúvico oleosa a partir de fenil-hidrazina y ácido fenil-pirúvico.

5 Los siguientes derivados de fenil-hidrazona se obtuvieron por el procedimiento del Ejemplo 1: Para-
clorofenil-hidrazona de fenil-piruvato de metilo; para-
clorofenil-hidrazona de fenil-piruvato de etilo; para-
clorofenilhidrazona de fenil-piruvato de ter-butilo; para-
10 clorofenil hidrazona de fenil-piruvato de etilo; N¹-metil-
para-clorofenil-hidrazona de fenil-piruvato de metilo;
N¹-metil-para-clorofenil-hidrazona de fenil piruvato de
etilo; N¹-metil-para-cloro-fenil-hidrazona de ácido fenil-
piruvico; N¹-etil-para-clorofenil-hidrazona de ácido fenil-
15 pirúvico; N¹-n-propil-para-clorofenil-hidrazona de ácido
fenil-pirúvico; N¹-isopropil-para-clorofenil-hidrazona de
ácido fenil-pirúvico y N¹-ciclopropil-metil-fenil-hidrazo-
na de fenil-piruvato de etilo.

Ejemplo 3.- En una solución de 27,1 g de
20 para-clorofenil-hidrazona de fenil-piruvato de etilo en 30
ml de etanol, se introdujo gas de cloruro de hidrógeno anhi-
dro, y la mezcla de reacción fue dejada reposar acto segui-
do a la temperatura ambiente durante 2 horas. El precipita-
do resultante fue recogido por filtración, fue lavado con
25 agua y fue recristalizado a partir de etanol para dar 19,8
g de 3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxilato de etilo. Punto
de fusión 172 - 172,5°C.

Análisis elemental (para C₁₇H₁₅O₂NCl)



	C	N	Cl
Calculado (%)	67,89	4,66	11,79
Encontrado (%)	68,10	4,67	11,71

5 Ejemplo 4.- Una mezcla de 131 g de para-
cloroanilina, 255 ml de ácido clorhídrico concentrado y 250
ml de agua fue calentada, y acto seguido fue enfriada has-
ta por debajo de 0°C. A la mezcla se añadieron, gota a
gota, 222 g de una solución acuosa al 32,3 % de nitrito
10 de sodio a una temperatura por debajo de 10°C, con agita-
ción, y después 115 g de acetato de sodio. La mezcla re-
sultante fue añadida, en porciones, a una mezcla enfriada
hasta muy baja temperatura de 220 g de alfa-bencilaceto-
acetato de etilo, 1000 ml de metanol y 200 g de acetato
15 de potasio anhidro a una temperatura por debajo de 10°C,
con agitación.

Después de la adición, la mezcla de reac-
ción fue agitada durante 2 horas a una temperatura por
debajo de 10°C. El precipitado fue recogido por filtra-
20 ción, lavado a fondo con agua, lavado con metanol y seca-
do para dar 343 g de alfa-bencil-alfa-(para-cloro-fenil-
azo)acetoacetato de etilo. La recristalización a partir de
etanol dió un producto puro que tenía un punto de fusión
de 61 a 62,5°C.

25 Similarmente, se preparan los siguientes
compuestos: alfa-bencil-alfa-(fenil-azo)acetoacetato de
etilo; alfa-bencil-alfa-(para-cloro-fenil-azo)acetoaceta-
to de metilo; alfa-bencil-alfa-(para-cloro-fenil-azo)aceto-
acetato de ter-butilo; alfa-bencil-alfa-(para-bromo-fenil-
30 azo)acetoacetato de etilo; y alfa-bencil-alfa-(meta-cloro-



fenil-azo)acetoacetato de etilo.

5 Ejemplo 5.- A una solución enfriada con hielo de 10,8 g de alfa-bencil-alfa-(para-cloro-fenil azo)-acetoacetato de etilo en 15 ml de etanol, se añadió, gota a gota, una solución de 2,0 g de hidróxido de potasio en 3 ml de agua.

10 A la mezcla de reacción se añadieron 7 ml de agua y el precipitado fué recogido por filtración, fue lavado con etanol y después con éter de petróleo, y fue secado para dar 7,9 g de para-clorofenil-hidrazona de fenil-piruvato de etilo, p. de f. 87-93°C. La recristalización a partir de etanol elevó el punto de fusión hasta 92-94°C.

15 Ejemplo 6. A una suspensión de 180 g de alfa-bencil-alfa-(para-clorofenil-azo)acetoacetato de etilo en 500 ml de isopropanol, se añadieron gota a gota 50 ml de ácido sulfúrico concentrado: La Mezcla fue calentada bajo reflujo durante 2,5 horas y después fue enfriada. El precipitado fue recogido por filtración, fue lavado con isopropanol y con suficiente agua, y fue secado para producir 114 g de 5-cloro-3-fenil-indol-2-carboxilato de etilo.

20

La recristalización a partir de etanol dió un producto puro que tenía p. de f. 178-180°C.

25 Los siguientes compuestos fueron preparados similarmente: 3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxilato de metilo; 3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxilato de etilo; 3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxilato de ter-butilo; 3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxilato de bencilo; 1-ciclopropilmetil-3-fenil-indol-2-carboxilato de etilo; 1-ciclopropil-

30



metil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxilato de metilo; 1-ciclopropilmetil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxilato de etilo; 1-ciclopropilmetil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxilato de ter-butilo; 1-ciclopropilmetil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxilato de bencilo; 1-ciclopropilmetil-3-fenil-5-bromo-indol-2-carboxilato de etilo; 1-ciclopropilmetil-3-fenil-5-fluoro-indol-2-carboxilato de etilo; 1-ciclopropilmetil-3-fenil-6-(ó 4)-cloro-indol-2-carboxilato de metilo; 1-ciclopropilmetil-3-fenil-7-cloro-indol-2-carboxilato de etilo; 1-ciclobutilmetil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxilato de etilo; 1-ciclopentilmetil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxilato de etilo; y 1-ciclohexilmetil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxilato de etilo.

Ejemplo 7.- Una mezcla de 9,3 g de N¹(ciclopropilmetil)-N¹-(para-clorofenil)hidrazona de fenilpiruvato de etilo, y 60 ml de ácido acético fue calentada a aproximadamente 80°C durante 1 hora sobre un baño de vapor de agua. La mezcla de reacción fue vertida sobre agua helada y se extrajo el material insoluble con benceno. La capa bencénica fué secada sobre sulfato de sodio anhidro y fue concentrada hasta sequedad para producir un 1-ciclopropilmetil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxilato de etilo crudo.

Ejemplo 8.- Una mezcla de 14,4 g de fenilpiruvato de etilo, 7,5 g de cloruro de zinc y 11,6 g de clorhidrato de N¹-(ciclopropilmetil)-N¹-(para-clorofenil)hidrazina fue calentada a aproximadamente 80°C durante 2 horas sobre un baño de vapor de agua. El disolvente fue eliminado por destilación bajo presión reducida, y el residuo fue lavado con agua y extraído con benceno. El ex-



tracto fue secado sobre sulfato de sodio anhidro y fue concentrado hasta sequedad para dar 1-ciclopropilmetil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxilato de etilo.

5 Ejemplo 9.- Una mezcla de 28,8 g de fenil-piruvato de etilo, 17,9 g de para-clorofenilhidrazina y 100 ml de ácido acético fue calentada a 70-80°C durante 2 horas sobre un baño de vapor de agua.

10 La mezcla de reacción fue vertida sobre agua helada y el precipitado fue recogido por filtración, fue lavado con agua y fue secado para dar 3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxilato de etilo.

La recristalización a partir de etanol dió agujas que tenían un punto de fusión de 172-172,5°C.

Análisis elemental (para $C_{17}H_{15}O_2NCl$)

15

	C	N	Cl
Calculado (%)	67,89	4,66	11,79
Encontrado (%)	68,01	4,68	11,69

20 Ejemplo 10.- Una mezcla de 17,9 g de clorhidrato de para-cloro-fenilhidrazina, 100 ml de ácido acético y 24,6 g de ácido fenil-pirúvico fue tratada de acuerdo con un procedimiento similar al del Ejemplo 9, para obtener ácido 3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxílico.

La recristalización a partir de benceno dió un producto puro que tenía un p. de f. 231°C.

25 Análisis elemental (para $C_{15}H_{11}O_2NCl$)

	C	N	Cl
Calculado (%)	66,07	5,14	13,00
Encontrado (%)	66,27	5,21	12,92

30 Se prepararon similarmente los siguientes compuestos: ácido 1-ciclopropilmetil-3-fenil-indol-2-



carboxílico, 1-ciclopropilmetil-3-fenil-indol-2-carboxilato
de etilo; ácido 1-ciclopropilmetil-3-fenil-5-cloro-indol-
2-carboxílico; 1-ciclopropilmetil-3-fenil-5-cloro-indol-
2-carboxilato de metilo; 1-ciclopropilmetil-3-fenil-5-cloro
5 indol-2-carboxilato de etilo; 1-ciclopropilmetil-3-fenil-
5-cloro-indol-2-carboxilato de ter-butilo; 1-ciclopropil-
metil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxilato de bencilo; 1-
ciclopropilmetil-3-fenil-5-bromo-indol-2-carboxilato de
etilo; 1-ciclopropilmetil-3-fenil-6 (ó 4)-cloro-indol-2-
10 carboxilato de metilo; 1-ciclopropilmetil-3-fenil-7-cloro-
indol-2-carboxilato de etilo; 1-ciclopropilmetil-3-fenil-
5-fluoro-indol-2-carboxilato de etilo; 1-ciclobutilmetil-
3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxilato de etilo; 1-ciclopent-
til-metil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxilato de etilo;
15 1-ciclo-hexilmetil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxilato de
etilo; 1-metil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxilato de me-
tilo; ácido 1-etil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxílico;
ácido 1-metil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxílico; 1-n-
propil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxilato de etilo; ácido
20 1-metil-3-fenil-5-bromo-indol-2-carboxílico; ácido 1-metil-
3-fenil-indol-2-carboxílico; 3-fenil-5-cloro-indol-2-car-
boxilato de metilo; ácido 3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxí-
lico; ácido 1-isobutil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxíli-
co.

25 Ejemplo 11.— A una solución de 176 g de alfa-
bencilacetoacetato de etilo en 820 ml de etanol se añadie-
ron 276 ml de una solución acuosa al 50% de hidróxido de
potasio y 1630 ml de agua helada, para producir una solu-
ción.

30 A la solución se añadieron, gota a gota, una
solución de sal de diazonio enfriada con hielo, preparada
a partir de 104 g. de para-cloro-anilina en 325 ml de áci-



do clorhídrico concentrado, y 325 ml de agua y una solución de 56,3 g de nitrito de sodio en 163 ml de agua, y la solución resultante fue agitada durante 5 minutos.

5 La mezcla de reacción fue extraída con éter, y la capa etérea fue secada sobre sulfato de sodio y el éter fue eliminado por destilación para dar 271 g de para-clorofenil-hidrazona de fenil-piruvato de etilo en forma de sustancia oleosa. Espectro de absorción de infrarro-

10 jos: parafina = 1.710 cm^{-1} (carbonilo).
 max.

15 Ejemplo 12.- A una solución de 176 g de alfa-bencil-acetoacetato de etilo en 820 ml de etanol se añadieron 276 ml de una solución acuosa al 50 % de hidróxido de potasio bajo enfriamiento, y se añadieron adicionalmente 1630 ml de agua helada.

20 A esta solución se añadió una solución de sal de diazonio enfriada con hielo preparada mezclando 104 g de para-cloroanilina en 325 ml. de ácido clorhídrico concentrado, 325 ml de agua y una solución de 56,3 g. de nitrito de sodio en 163 ml de agua, y la solución resultante fue agitada durante 5 minutos.

25 La mezcla de reacción fue extraída con éter y la capa etérea fue secada sobre sulfato de sodio y el éter fue eliminado acto seguido por destilación. El residuo oleoso resultante fue disuelto en 300 ml de etanol y se introdujo gas cloruro de hidrógeno anhidro en la solución hasta que se formaron precipitados. Después de dejar reposar a la temperatura ambiente durante 2 horas, los
30 precipitados fueron recogidos por filtración, fueron lava-



dos con agua y fueron recristalizados a partir de etanol para dar 19,6 g de 3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxilato de etilo que tenía p. de f. 172-172,5°C, en forma de agujas.

5 Análisis elemental (para C H O NCl)

	C	H	O	NCl
	17	15	2	
	C	N	Cl	
Calculado (%)	67.89	4,66	11,79	
Encontrado (%)	68,22	4,67	11,68	

10 Ejemplo 13.- Una mezcla de 50,0 g (0,167 mol) de 3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxilato de etilo, 334 ml de acetona y 33,4 ml de una solución acuosa al 66 % de hidróxido de potasio, fué calentada bajo reflujo. A la solución se añadieron, gota a gota, 44,6 g de sulfato de dimetilo con agitación, y acto seguido se calentó bajo reflujo. Después de completarse la reacción, el disolvente fué eliminado por destilación bajo presión reducida, y el residuo fué lavado con agua y fué extraído con benceno. La capa bencénica fué lavada con agua, fué secada sobre sulfato de sodio y después el disolvente fué eliminado por destilación bajo presión reducida para obtener 52,3 g de residuo oleoso de color rojo naranja.

15

20

El residuo oleoso fué disuelto en 50 ml de etanol caliente y después fué enfriado. El precipitado fué recogido por filtración para dar 46,2 g (88,3 %) de agujas de 1-metil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxilato de etilo, p. de f. 88-89°C.

25

Este procedimiento fué utilizado para preparar los siguientes compuestos: 1-metil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxilato de metilo; 1-metil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxilato de etilo; 1-metil-3-fenil-5-cloro-in-

30

24 JUN



dol-2-carboxilato de bencilo; 1-etil-3-fenil-5-cloro-indol-
2-carboxilato de etilo; 1-propil-3-fenil-5-cloro-indol-2-
carboxilato de etilo; 1-metil-3-fenil-6-(ó 4)-cloro-indol-
2-carboxilato de etilo; 1-metil-3-fenil-7-cloro-indol-2-
5 carboxilato de metilo; 1-metil-3-fenil-5-bromo-indol-2-
carboxilato de etilo y 1-metil-3-fenil-5-fluoro-indol-2-
carboxilato de etilo.

Ejemplo 14.- A una mezcla de 16,0 g de 3-
fenil-5-cloro--indol-2-carboxilato de etilo; 160 cm³ de
10 tolueno y 160 cm³ de dimetil formamida, se añadieron 3,0 g
de hidruro de sodio al 50 %. Después de agitar a la tem-
peratura ambiente durante 2 horas , se añadieron 8,0 g de
bromuro de ciclopropimetilo, y se calentó a 110°C durante
3 horas con agitación. La mezcla de reacción fue vertida
15 en 400 cm³ de agua helada, la capa orgánica fue separada,
y adicionalmente la capa acuosa fue extraída con 150 cm³
de éter. La capa éterea combinada fue lavada con solución
acuosa salina y después fue secada sobre sulfato de sodio,
y el disolvente fue eliminado por destilación bajo presión
20 reducida, 19,4 g del residuo oleoso fueron disueltos en
20 cm³ de cloroformo y fueron cargados con 50 cm³ de éter
de petróleo para dar cristales. Los cristales fueron reco-
gidos por filtración, y fueron lavados con éter de petró-
leo y secados para dar 15,2 g de 1-ciclopropil-metil-3-
25 fenil--5-cloro-indol-2-carboxilato de etilo. Rendimiento:
81 %.

La recristalización a partir de etanol dió
un producto cristalino que tenía un p. de f. de 113-116°C.

Los siguientes compuestos son preparados si-
30 milarmente: 1-ciclopropilmetil-3-fenil-indol-2-carboxilato



de etilo; 1-ciclopropilmetil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxilato de metilo; 1-ciclopropilmetil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxilato de etilo; 1-ciclopropilmetil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxilato de bencilo; 1-ciclopropilmetil-3-fenil-5-bromo-indol-2-carboxilato de etilo; 1-ciclopropilmetil-3-fenil-5-fluoro-indol-2-carboxilato de etilo; 1-ciclopropilmetil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxilato de etilo; 1-ciclobutilmetil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxilato de etilo; 1-ciclopentilmetil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxilato de etilo; 1-ciclohexilmetil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxilato de etilo.

Ejemplo 15.- Una mezcla de 82 g de 5-cloro-3-fenil-indol-2-carboxilato de etilo y 1,2 litros de una solución al 2,7 % en etanol de hidróxido de potasio, fue calentada bajo reflujo durante 2 horas. El etanol fue eliminado por destilación y el residuo fue disuelto en 300 ml de agua. La solución fue acidificada con ácido clorhídrico concentrado bajo enfriamiento. El precipitado formado fue recogido por filtración, fue lavado a fondo con agua, y fue secado para dar 72 g de ácido 5-cloro-3-fenil-indol-2-carboxílico que tenía un punto de fusión de 227 a 228°C.

La recristalización a partir de benceno aumentó el punto de fusión hasta 231°C.

Ejemplo 16.- Una mezcla de 46,2 g de 1-metil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxilato de etilo y 460 cm³ de etanol que contenía 17,0 g de hidróxido de potasio, fue calentada bajo reflujo durante 2 horas. El etanol fue eliminado por destilación bajo presión reducida, y el residuo fue disuelto en 120 cm³ de agua caliente. La solución fue enfriada hasta 10°C y se añadieron gota a gota



25 cm³ de ácido clorhídrico concentrado para formar un precipitado. El precipitado fue filtrado (a 15°C), fue lavado con agua y fue secado para dar cuantitativamente 42,2 g de ácido 1-metil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxílico, p. def. 201-205°C.

2 g del ácido 1-metil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxílico obtenido fueron recristalizados a partir de 170 cm³ de benceno para dar 1,9 g de un producto puro, p. de f. 211-213°C.

Ejemplo 17.- Una mezcla de 2,0 g de 1-ciclopropilmetil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxilato de etilo, 0,62 g de hidróxido de potasio y 400 cm³ de etanol al 95 %, fue calentada bajo reflujo durante 2 horas. Después que el disolvente fue eliminado por destilación bajo presión reducida, el residuo fue disuelto en agua y la solución fue acidificada con ácido clorhídrico para formar un precipitado. El precipitado fue recogido por filtración, fue lavado con agua y fue secado para dar 1,7 g de ácido 1-ciclopropilmetil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxílico. El punto de fusión fue de 195-196°C. La recristalización a partir de benceno aumentó el punto de fusión hasta 197-198°C.

Ejemplo 18.- Se obtuvieron los siguientes compuestos por un procedimiento similar al del ejemplo 16: ácido 3-fenil-6-(ó 4)-cloro-indol-2-carboxílico; ácido 3-fenil-7-cloro-indol-2-carboxílico; ácido 1-etil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxílico; ácido 1-ciclopropilmetil-3-fenil-5-bromo-indol-2-carboxílico; ácido 1-ciclopropilmetil-3-fenil-6-(ó 4)-cloro-indol-2-carboxílico; ácido 1-ciclopropilmetil-3-fenil-7-cloro-indol-2-carboxílico; ácido



1-ciclopropilmetil-3-fenil-indol-2-carboxílico; ácido 1-ciclobutilmetil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxílico; ácido 1-ciclobutilmetil-3-fenil-5-bromo-indol-2-carboxílico; ácido 1-ciclopentilmetil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxílico; y ácido 1-ciclohexilmetil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxílico.

Ejemplo 19.- 1,6 g de cloruro de tionilo fueron añadidos a una suspensión de 1,5 g de ácido 1-ciclopropilmetil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxílico en 30 cm³ de benceno. La mezcla fue calentada bajo reflujo durante 8 horas, y el benceno y el cloruro de tionilo en exceso fueron eliminados por destilación bajo presión reducida para dar 1,6 g de un residuo oleoso. El residuo oleoso fué disuelto en 30 cm³ de éter anhidro y se introdujo amoniaco gaseoso en la solución durante 20 minutos, bajo enfriamiento y agitación, para dar un precipitado. El precipitado blanco fue recogido por filtración y fue lavado con agua para dar 1-ciclopropilmetil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxamida. La recristalización a partir de benceno dió un producto puro que tenía un punto de fusión de 187 a 188°C.

Ejemplo 20.- Una mezcla de 13 g de ácido 3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxílico, 250 ml de éter anhidro y 15 g de cloruro de tionilo fue agitada durante 4 horas a la temperatura ambiente. Después de ésto, una pequeña cantidad de un precipitado fue eliminada por filtración, se introdujo amoniaco gaseoso en el filtrado bajo enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción fue dejada reposar en un refrigerador durante 2 horas. El precipitado resultante fue recogido por filtración, fue lavado con agua y fue secado para dar 3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxamida.



La recristalización a partir de benceno dió cristales que tenían un punto de fusión de 215 a 216,5°C.

5 Ejemplo 21.- Una mezcla de solución de 60 g de ácido 3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxílico, 1,2 litros de benceno anhidro y 150 g de cloruro de tionilo, fue calentada bajo reflujo durante 3 horas. Después de completarse la reacción, el disolvente fue eliminado por destilación bajo presión reducida para dar, de manera casi cuantitativa, 64,2 g de cloruro de ácido 3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxílico.

10

Se introdujo amoniaco gaseoso en una solución de 64,2 g de cloruro de ácido 3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxílico en 1,5 litros de éter anhidro, bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla fue dejada reposar durante 15 1 hora. La mezcla de reacción fue concentrada para dar cristales, que fueron recogidos por filtración, lavados con agua y secados para dar 58 g de 3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxamida, p. de f. 217-219°C.

20 Ejemplo 22.- A una suspensión de 10 g de ácido 1-metil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxílico en 200 cm³ de benceno anhidro, se añadieron 12,5 g de cloruro de tionilo. Después de calentar durante 3 horas, el color de la solución cambió a pardo amarillento transparente. El benceno fue destilado bajo presión reducida para dar un residuo. Este fue disuelto en 200 cm³ de éter, se eliminó por filtración una pequeña cantidad de material insoluble, y acto seguido se introdujo amoniaco gaseoso en la capa etérea durante 15 minutos bajo enfriamiento. Se continuó la agitación durante 15 minutos adicionales y

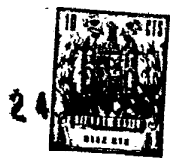
25



después se añadieron 100 cm³ de agua. El precipitado fue recogido por filtración para dar 1-metil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxamida cruda. La capa etérea del filtrado fue secada sobre sulfato de sodio y fue concentrada bajo presión reducida hasta sequedad para dar 1-metil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxamida como segunda tanda. Ambos cristales crudos fueron combinados y fueron recristalizados a partir de 75 cm³ de benceno, para dar 1-metil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxamida que tenía un punto de fusión de 191-192°C.

Ejemplo 23.- Se obtuvieron los siguientes compuestos de acuerdo con un procedimiento similar al del ejemplo 19: 1-ciclopropilmetil-3-fenil-5-bromo-indol-2-carboxamida; 1-ciclopropilmetil-3-fenil-5-fluoro-indol-2-carboxamida; 1-ciclopropilmetil-3-fenil-6-(ó 4)-cloro-indol-2-carboxamida; 1-ciclopropilmetil-3-fenil-7-cloro-indol-2-carboxamida; 1-ciclobutilmetil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxamida; 1-ciclopentilmetil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxamida; 1-ciclohexilmetil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxamida; 1-ciclohexilmetil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxamida; 3-fenil-5-bromo-indol-2-carboxamida; 3-fenil-5-fluoro-indol-2-carboxamida; 3-fenil-6 (ó 4)-cloro-indol-2-carboxamida; 3-fenil-7-cloro-indol-2-carboxamida; ácido 1-ciclopropilmetil-3-fenil-5-cloro-indol-2-hidroxámico; ácido 1-metil-3-fenil-5-cloro-indol-2-hidroxámico; 1-metil-3-fenil-5-bromo-indol-2-carboxamida; 1-metil-3-fenil-5-fluoro-indol-2-carboxamida y 1-etil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxamida.

Ejemplo 24.- Una mezcla de 60 g de ácido 3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxílico, 1,2 litros de benceno



5 anhidro y 150 ml de cloruro de tionilo, fue calentada bajo reflujo durante 3 horas. La solución fue evaporada bajo presión reducida hasta sequedad para dar 64,2 g de cloruro de ácido 3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxílico (cuantitativamente).

10 El producto fue confirmado también por el siguiente procedimiento. En 1,5 litros de éter anhidro, se disolvieron 64,2 g del cloruro de ácido 3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxílico crudo. Se introdujo amoniaco gaseoso en la mezcla bajo enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida y fue enfriada. El precipitado fue recogido por filtración y fue secado para dar 58 g (casi cuantitativamente) de 3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxamida, p. de f. 217-219°C.

15 Ejemplo 25.- Una mezcla de 29 g de ácido 1-metil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxílico y 56,2 g de cloruro de tionilo, fue calentada bajo reflujo durante 2 horas. Después de completarse la reacción, se eliminó el cloruro de tionilo en exceso por destilación para dar una sustancia sólida pardo amarillenta de cloruro de ácido 1-metil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxílico.

20 El producto fue confirmado adicionalmente por el siguiente procedimiento. A saber, este cloruro de ácido 1-metil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxílico crudo fue disuelto en 600 ml de éter anhidro y se introdujo amoniaco gaseoso en la mezcla. El precipitado fue recogido por filtración, fue lavado con agua, y acto seguido fue secado para dar 26,5 g (91,6 %) de 1-metil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxamida. La capa etérea fue concentrada bajo presión reducida para dar más cantidad de 1-metil-3-



fenil-5-cloro-indol-carboxamida, como segunda tanda. El rendimiento total fue cuantitativo.

Se obtuvieron similarmente los siguientes compuesto: cloruro de ácido 3-fenil-indol-2-carboxílico, bromuro de ácido 3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxílico; cloruro de ácido 3-fenil-5-bromo-indol-2-carboxílico; cloruro de ácido 3-fenil-5-fluoro-indol-2-carboxílico; bromuro de ácido 3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxílico; bromuro de ácido 3-fenil-indol-2-carboxílico; cloruro de ácido 3-fenil-6-(ó 4)-cloro-indol-2-carboxílico; cloruro de ácido 3-fenil-7-cloro-indol-2-carboxílico y cloruro de ácido 1-etil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxílico.

Ejemplo 26.- A una suspensión de 4,1 g de ácido 1-ciclopropilmetil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxílico en 60 ml de benceno, se añadieron 4,5 g de cloruro de tionilo, y la mezcla fue calentada. Después de calentar a reflujo durante 9,5 horas, el benceno y el cloruro de tionilo en exceso fueron eliminados por destilación bajo presión reducida, para dar 4,3 g de cloruro de ácido 1-ciclopropilmetil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxílico en forma de sustancia oleosa.

El producto fue confirmado con el siguiente procedimiento. En la mezcla de solución de 80 ml de éter anhidro y este cloruro de ácido 1-ciclopropilmetil-2-fenil-5-cloro-indol-2-carboxílico crudo, se introdujo amoniaco gaseoso bajo enfriamiento. El precipitado fue recogido por filtración, fue lavado con agua y fue secado para dar 3,1 g (78 %) de 1-ciclopropilmetil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxamida, p. de f. 185-186,5°C. La recristalización a partir de benceno dió agujas blancas que tenían un punto

12-6-68



de fusión de 187-187,5°C.

Se prepararon similarmente los siguientes compuestos: cloruro de ácido 1-ciclopropilmetil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxílico; cloruro de ácido 1-ciclobutilmetil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxílico; cloruro de ácido 1-ciclopentilmetil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxílico y cloruro de ácido 1-ciclohexilmetil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxílico.

Ejemplo 27.- A una solución de 1,95 g de 5-cloro-3-fenil-indol-2-carboxamida en 20 ml de tolueno y 20 ml de dimetilformamida se añadieron 0,38 g de una solución al 50% de hidruro de sodio. La mezcla fue agitada a la temperatura ambiente durante 2 horas y después se añadieron a la mezcla 1,0 g de bromuro de ciclopropilmetilo. La mezcla resultante fue calentada bajo reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción enfriada fue vertida en agua helada, y fue extraída con éter. La capa orgánica fue lavada con solución acuosa salina y fue dejada reposar en un refrigerador durante la noche. El precipitado depositado fue recogido por filtración, fue lavado con éter frío y fue secado para dar 0,7 g de 5-cloro-1-ciclopropilmetil-3-fenil-indol-2-carboxamida. La recristalización a partir de etanol dió cristales que tenían un punto de fusión de 187-189°C.

Similarmente, se prepararon los siguientes compuestos: 1-metil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxamida; 1-metil-3-fenil-5-bromo-indol-2-carboxamida; 1-etil-3-fenil-indol-2-carboxamida; y 1-ciclopropilmetil-3-fenil-indol-2-carboxamida.

Ejemplo 28.- A una suspensión de 20 g de



hidruro de litio y aluminio en 2 litros de éter anhidro, se añadieron lentamente bajo agitación 35 g de 3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxamida y se calentó a reflujo durante 4 horas.

5 Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción fue enfriada, y se añadió agua gota a gota a la mezcla para descomponer el hidruro de litio y aluminio en exceso. A la capa etérea se añadió ácido clorhídrico al 10% y se agitó, para precipitar agujas blancas. Los cristales fueron recogidos por filtración y fueron secados para dar 32 g (84 %) de clorhidrato de 2-aminometil-3-fenil-5-cloro-indol.

10

La recristalización a partir de etanol dió cristales que tenían un punto de fusión de 231-232°C (con descomposición).

15

Ejemplo 29.- A una suspensión de 1,6 g de hidruro de litio y aluminio en 300 ml de éter, se añadieron 3,0 g de 1-metil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxamida. Después de calentar durante 4 horas bajo reflujo, la solución fue enfriada y se añadieron gota a gota 20 ml de agua. A la capa etérea se añadieron gota a gota, 44 ml de ácido clorhídrico acuoso al 12%, bajo enfriamiento. Los cristales producidos fueron filtrados y secados para dar 2,9 g (90,0 %) de clorhidrato de 1-metil-2-aminometil-3-fenil-5-cloro-indol. La recristalización a partir de etanol dió cristales que tenían un punto de fusión de 256,5°C (con descomposición).

20

25

A una suspensión de 4,5 g de clorhidrato de 1-metil-2-aminometil-3-fenil-5-cloro-indol en 100 ml de agua, se añadió una solución acuosa al 10 % de hidróxi-

30



do de sodio hasta que la mezcla mostró ser alcalina. La mezcla de reacción fue agitada durante 1 hora a la temperatura ambiente fue filtrada, fue lavada con agua y secada, para dar 3,8 g de 1-metil-2-aminometil-3-fenil-5-cloro-
5 indol. La recristalización a partir de etanol acuoso dió cristales que tenían un punto de fusión de 63-67°C. El procedimiento fue utilizado para preparar los siguientes compuestos: 2-amino-metil-3-fenil-indol; 2-aminometil-3-fenil-5-bromo-indol; 2-aminometil-3-fenil-6(ó 4)-cloro-
10 indol; 2-aminometil-3-fenil-7-cloro-indol; 1-metil-2-aminometil-3-fenil-indol ; 1-etil-2-aminometil-3-fenil-5-cloro-indol; 1-metil-2-aminometil-3-fenil-5-bromo-indol, 1-metil-2-aminometil-3-fenil-5-fluoro-indol, y sus clorhidratos.

15 Ejemplo 30.- A una suspensión en éter de hidruro de litio y aluminio preparada a partir de 6,7 g de hidruro de litio, 1,6 g de bromuro de aluminio anhidro y cloruro de aluminio anhidro en éter, se añadieron en porciones 22,8 g de 1-metil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carbo-
20 xamida. La mezcla fue agitada durante 20 minutos a la temperatura ambiente y fue calentada durante 6 horas bajo reflujo. La mezcla de reacción fue enfriada y después se añadieron gota a gota 55 ml de agua. A la capa orgánica se añadieron, gota a gota, 26 g de ácido sulfúrico al
25 30% bajo enfriamiento. El precipitado depositado fue recogido por filtración, fue lavado con éter y fue secado para dar sulfato de 1-metil-2-aminometil-3-fenil-5-cloro-indol, p. de f. 243-245°C. (con descomposición).

30 Ejemplo 31.- A una suspensión de 1,6 g de hidruro de litio y aluminio en 300 cm³ de éter anhidro, se



añadieron 3,0 g de 1-ciclopropilmetil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxamida con agitación. La mezcla fue calentada a reflujo durante 4 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción fue enfriada, y se añadió g⁵gota a gota a la mezcla para descomponer el hidruro de litio y aluminio en exceso. La capa etérea fue concentrada para formar un residuo, que fué disuelto en una pequeña cantidad de etanol, y se añadieron 20 cm³ de ácido clorhídrico etanólico al 38 %. La mezcla fue concentrada y fue dejada reposar en un lugar frío para dar un precipitado. El precipitado fue recogido por filtración y fue secado para dar clorhidrato de 1-ciclopropilmetil-2-aminometil-3-fenil-5-cloro-indol.

La recristalización a partir de etanol dió cristales que tenían un punto de fusión de 218-219°C.

Similarmente, se prepararon los siguientes compuestos: 1-ciclopropilmetil-2-aminometil-3-fenilindol; 1-ciclopropilmetil-2-aminometil-3-fenil-5-cloro-indol; 1-ciclopropilmetil-2-aminometil-3-fenil-5-bromo-indol; 1-ciclopropilmetil-2-aminometil-3-fenil-6-(ó 4)-cloro-indol; 1-ciclopropilmetil-2-aminometil-3-fenil-7-cloro-indol; 1-ciclobutilmetil-2-aminometil-3-fenil-5-cloro-indol; 1-ciclopropilmetil-2-aminometil-3-fenil-5-bromo-indol; y 1-ciclopropilmetil-2-aminometil-3-fenil-5-fluoro-indol.

Ejemplo 32.- Una mezcla de 9,0 g de 3-fenil-5-cloro-indol-2-carboxamida y 44,5 g de oxocloruro de fósforo fue calentada bajo reflujo durante 15 minutos. La mezcla de reacción enfriada con hielo fue filtrada, lavada con agua helada y secada para dar 7 g de 5-cloro-



-3-fenil-indol-2-carbonitrilo, p. de f. 212-214°C. El filtrado fue vertido en agua helada y el precipitado resultante fue recogido por filtración, fue lavado con agua y fue secado para dar 1,1 g. adicionales de 5-cloro-3-
5 fenil-indol-2-carbonitrilo, p. de f. 200-202,5°C.

Similarmente, se prepararon los siguientes compuestos: 3-fenil-indol-2-carbonitrilo; 3-fenil-5-cloro-indol-2-carbonitrilo; 3-fenil-5-bromo-indol-2-carbonitrilo; 3-fenil-5-fluoro-indol-2-carbonitrilo; 3-fenil-
10 6(ó 4)-cloro-indol-2-carbonitrilo; 3-fenil-7-cloro-indol-2-carbonitrilo; 1-metil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carbonitrilo; 1-etil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carbonitrilo; 1-ciclopropilmetil-3-fenil-indol-2-carbonitrilo; 1-ciclopropilmetil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carbonitrilo; 1-ciclopropilmetil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carbonitrilo; 1-ciclopropilmetil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carbonitrilo; 1-ciclobutilmetil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carbonitrilo; 1-ciclopentilmetil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carbonitrilo y
15 1-ciclohexilmetil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carbonitrilo.

Ejemplo 33.- A una suspensión de 2 g de hidruro de litio y aluminio en 300 ml de éter anhidro, se añadieron, gota a gota, 3,52 g de 3-fenil-5-cloro-indol-2-carbonitrilo con agitación. Después de la adición, la mezcla fue calentada a reflujo durante 4 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción fue enfriada con hielo, se añadió agua gota a gota a la mezcla,
25 con agitación, para descomponer el hidruro de litio y aluminio en exceso. La capa etérea fue separada, fue secada con sulfato de sodio, y después el disolvente fue eliminado por destilación bajo presión reducida para dar
30 3,3 g de 2-aminometil-3-fenil-5-cloro-indol.



A una solución de 2-aminometil-3-fenil-5-cloroindol en éter se añadió ácido clorhídrico al 10 % y la mezcla fue agitada. El precipitado fue recogido por filtración para dar clorhidrato de 2-aminometil-3-fenil-5-cloro-indol. La recristalización a partir de etanol dió cristales que tenían un punto de fusión de 231-232°C (con descomposición).

Ejemplo 34.- Se preparó 1-metil-2-aminometil-3-fenil-5-cloro-indol a partir de 1-metil-3-fenil-5-cloroindol-2-carbonitrilo de acuerdo con el método del ejemplo 33. En una solución en éter de 1-metil-2-aminometil-3-fenil-5-cloroindol, se introdujo cloruro de hidrógeno gaseoso para dar clorhidrato de 1-metil-2-aminometil-3-fenil-5-cloro-indol. La recristalización a partir de etanol dió cristales que tenían un punto de fusión de 256°C (con descomposición).

Ejemplo 35.- Se preparó 2-aminometil-3-fenil-5-cloroindol a partir de 3-fenil-5-cloro-indol-2-carbonitrilo de acuerdo con el método del Ejemplo 33. En una solución en éter de 2-aminometil-3-fenil-5-cloroindol se introdujo cloruro de hidrógeno gaseoso para dar el clorhidrato. Este fue recristalizado a partir de etanol para dar agujas incoloras que tenían un punto de fusión de 256°C (con descomposición).

Se prepararon similarmente los siguientes compuestos: 2-amino-metil-3-fenil-indol; 2-aminometil-3-fenil-5-bromo-indol; 2-aminometil-3-fenil-5-fluoro-indol; 2-aminometil-3-fenil-6(ó 4)-cloro-indol; 2-aminometil-3-fenil-7-cloro-indol; y 1-etil-2-aminometil-3-fenil-5-cloro-indol.



Ejemplo 36. Se preparó 1-ciclopropilmetil-2-aminometil-3-fenil-5-cloroindol a partir de 1-ciclopropilmetil-3-fenil-5-cloroindol-2-carbonitrilo de acuerdo con el método del ejemplo 33. A una solución de este producto en una pequeña cantidad de etanol, se añadió: ácido clorhídrico etanólico para dar clorhidrato de 1-ciclopropilmetil-2-aminometil-3-fenil-5-cloroindol. La recristalización a partir de etanol dió cristales que tenían un punto de fusión de 218-220°C.

Similarmente, se prepararon los siguientes compuestos: 1-ciclopropilmetil-2-aminometil-3-fenil-indol; 1-ciclobutilmetil-2-aminometil-3-fenil-5-cloro-indol; 1-ciclopentilmetil-2-aminometil-3-fenil-5-cloro-indol; 1-ciclohexilmetil-2-aminometil-3-fenil-5-cloro-indol; y sus clorhidratos, bromhidratos, sulfatos, fosfatos y acetatos..

Ejemplo 37.- Una mezcla de 1,0 g de 3-fenil-5-cloro-indol-2-carbonitrilo, 7,0 ml de acetona y 0,7 ml de hidróxido de potasio acuoso al 70%, fué agitada a la temperatura ambiente para formar una solución. Después de eliminar una pequeña cantidad de material insoluble por filtración, el filtrado fue tratado con 0,7 ml de sulfato de dimetilo y la mezcla fue agitada a la temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de eliminar la acetona por destilación bajo presión reducida, el residuo fue tratado con agua, fue filtrado, fue lavado con agua y fue secado para dar 1,0 g de 1-metil-3-fenil-5-cloroindol-2-carbonitrilo, p. de f. 128-130°C. La recristalización a partir de metanol elevó el punto de fusión hasta 128,5-130,5°C.



Similarmente, se prepararon los siguientes compuestos: 1-metil-3-fenil-indol-2-carbonitrilo; 1-metil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carbonitrilo; 1-metil-3-fenil-6 (ó 4)-indol-2-carbonitrilo; 1-metil-3-fenil-7-cloro-indol-2-carbonitrilo; 1-metil-3-fenil-5-bromo-indol-2-carbonitrilo; 1-etil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carbonitrilo y 1-propil-3-fenil-5-cloro-indol-2-carbonitrilo.

Ejemplo 38.- A una solución de 0,69 g de 1-ciclopropilmetil-2-aminometil-3-fenil-5-cloroindol en 10 ml de ácido acético, se añadió 1 ml de una solución acuosa que contenía 1,0 g de anhídrido crómico, bajo enfriamiento. La reacción fue exotérmica. Después de agitar a la temperatura ambiente durante 15 horas, la mezcla de reacción fue vertida en 10 cm³ de agua, fue enfriada y fue alcalinizada con amoniaco acuoso al 28%. La solución resultante fue extraída con cloroformo y la capa clorofórmica fue secada sobre sulfato de sodio. El disolvente fue eliminado por destilación y el residuo fue disuelto en 0,5 cm³ de etanol bajo calentamiento. Acto seguido, la solución fue dejada reposar a la temperatura ambiente, y el precipitado fue filtrado y secado para dar 1-ciclopropilmetil-5-fenil-7-cloro-1,3-dihidro-2-H-1,4-benzodiazepina-2-ona. La recristalización a partir de etanol dió cristales que tenían un punto de fusión de 143-145°C.

Ejemplo 39.- Una mezcla de solución de 1,0 g. de clorhidrato de 2-aminometil-3-fenil-5-cloroindol, 40 ml de ácido acético y 25 ml de peróxido de hidrógeno acuoso al 30 %, fue agitada a la temperatura ambiente. Los cristales producidos fueron eliminados por filtración. El filtrado fue alcalinizado con amoniaco acuoso y fue



extraído con cloruro de metileno. La capa en cloruro de metileno fue extraída con ácido clorhídrico al 10 %. La capa en ácido clorhídrico fue alcalinizada de nuevo con amoniaco acuoso, fue extraída con cloruro de metileno, fue
5 secada sobre sulfato de sodio y acto seguido el disolvente fue eliminado por destilación bajo presión reducida, para dar 5-fenil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona cruda. La recrystalización a partir de metanol dió cristales que tenían un punto de fusión de 212-213°C,
10 que no fue disminuído cuando fueron mezclados con una mezcla auténtica. Los espectros de absorción de infrarrojos eran idénticos.

Ejemplo 40.- Se preparó 1-metil-5-fenil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona, p. de f. 129-130°C, a partir de clorhidrato de 1-metil-2-aminometil-3-fenil-5-cloroindol, de acuerdo con el método del ejemplo 39.

El punto de fusión del producto no fue disminuído cuando se mezcló con una muestra auténtica y los espectros de absorción de infrarrojos eran idénticos.

Ejemplo 41.- Un tratamiento de 1,0 g de 2-aminometil-3-fenil-5-cloro-indol con 40 ml de ácido acético y 25 ml de peróxido de hidrógeno acuoso al 30% dió 5-fenil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona cruda, p. de f. 207-210°C, de acuerdo con el método del ejemplo 39.

Ejemplo 42.- A una suspensión de 1 g de clorhidrato de 2-amino-metil-3-fenil-5-cloroindol en 10 ml de ácido acético se añadieron, gota a gota, 2 ml de una solución acuosa de 1 g de anhídrido crómico con agi-



tación. La reacción fue exotérmica y el producto estaba coloreado. Después de agitar a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción fue calentada moderadamente. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción fue dejada enfriarse y fue añadida a agua para eliminar la sustancia insoluble por filtración. El filtrado fue alcalinizado con amoniaco acuoso al 28% y fue extraído con cloruro de metileno. La capa en cloruro de metileno fue extraída con ácido clorhídrico al 10 %. El extracto fue alcalinizado de nuevo con amoniaco acuoso y fue extraído con cloruro de metileno, fue secado sobre sulfato de sodio, y el disolvente fue eliminado por destilación. Se añadió al residuo etanol y ácido clorhídrico, para dar clorhidrato de 5-fenil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona, p. de f. 249-250°C.

Ejemplo 43.- A una mezcla de 3 g de 1-metil-2-aminometil-3-fenil-5-cloroindol y 30 ml de ácido acético, se añadió una solución de 3 g de anhídrido crómico en 3 ml de agua, bajo enfriamiento. Se continuó la agitación durante la noche a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue vertida en 150 ml de agua, fue alcalinizada con amoniaco acuoso y fue extraída con cloroformo. La capa clorofórmica fue secada sobre sulfato de sodio, y fue destilada bajo presión reducida para formar un residuo, al que se añadió una pequeña cantidad de etanol para dar 2,2 g de cristales de 1-metil-5-fenil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona. La recristalización a partir de metanol dió cristales que tenían un punto de fusión de 130 a 132°C.

Ejemplo 44.- A una suspensión de 10,0 g de



clorhidrato de 1-metil-2-aminometil-3-fenil-5-cloroindol
en 100 ml de ácido acético, se añadió gota a gota una so-
lución de 10 g de anhídrido crómico en 10 ml de agua bajo
enfriamiento, y acto seguido se agito a la temperatura am-
5 biente durante la noche. La mezcla de reacción fue añadida
gota a gota a una mezcla de solución de 200 ml de amonia-
co acuoso al 28 % y 200 ml de agua, con agitación y bajo
enfriamiento. Cuando se ajustó el pH de la solución a apro-
ximadamente 9, precipitaron cristales finos. La mezcla fue
10 extraída con tetracloruro de carbono, y el extracto fue
lavado con una pequeña cantidad de agua, y después fue se-
cado sobre sulfato de sodio y fue decolorado con 0,5 g
de carbón activo. La mezcla fue filtrada, y el precipitado
fue lavado con una pequeña cantidad de tetracloruro de
15 carbono. El filtrado y los líquidos de lavado fueron com-
binados y destilados bajo presión reducida para obtener un
residuo oleoso, que fue solidificado por tratamiento con
8 ml de alcohol. Después de enfriar, los cristales preci-
pitados fueron recogidos por filtración, fueron lavados
20 con una pequeña cantidad de alcohol isopropílico frío, y
fueron secados para dar 7,05 g (74,5%) de 1-metil-5-fenil-
7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona.

El filtrado y los líquidos de lavado fueron
combinados y fueron destilados bajo presión reducida para
25 dar un residuo, que fue disuelto en 20 ml de tetracloruro
de carbono, fue extraído con 20 ml de ácido clorhídrico
4 N, y el extracto fue lavado con una pequeña cantidad de
tetracloruro de carbono. El extracto fue neutralizado con
una solución acuosa 10 N de hidróxido de sodio, bajo en-
30 friamiento, para ajustar el pH de la misma a aproxima-



mente 9. La solución fue extraída de nuevo con 20 ml de tetracloruro de carbono. El extracto fue lavado con agua, y fue secado con sulfato de sodio. A la mezcla se añadieron 0,1 g de carbón activo, se filtró y se lavó con una pequeña cantidad de tetracloruro de carbono. El filtrado y los líquidos de lavado fueron combinados, y fueron destilados bajo presión reducida para dar un residuo, que fue cristalizado por tratamiento con 2 ml de alcohol isopropílico para formar 0,7 g (rendimiento 7,4 %) de 1-metil-5-fenil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona, p. de f. 126-129°C.

Ejemplo 45.- A una suspensión de 11,67 g de sulfato de 1-metil-2-aminometil-3-fenil-5-cloro-indol en 50 g de ácido acético, se añadió una solución de 11 g de anhídrido crómico en 11 ml de agua, bajo enfriamiento. La mezcla fue tratada de acuerdo con el método del ejemplo 43 para dar 6,9 g (rendimiento 76,5 %) de 1-metil-5-fenil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona, p. de f. 130-132°C.

Similarmente, se prepararon los siguientes compuestos: 5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona; 5-fenil-6-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona; 5-fenil-8-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona; 5-fenil-9-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona; 5-fenil-7-bromo-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona; 1-metil-5-fenil-7-bromo-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona; 1-etil-5-fenil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona; 1-propil-5-fenil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona; 1-ciclopropilmetil-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona; 1-ciclopropilme-



til-5-fenil-6-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-
ona; 1-ciclopentilmetil-5-fenil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-
1,4-benzodiazepina-2-ona; 1-ciclopropilmetil-5-fenil-8-
cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona; 1-ciclopro-
pilmetil-5-fenil-9-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-
2-ona; 1-ciclopropilmetil-5-fenil-7-bromo-1,3-dihidro-2H-
1,4-benzodiazepina-2-ona; 1-ciclobutilmetil-5-fenil-7-
cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona; 1-ciclo-
pentilmetil-5-fenil-7-bromo-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepi-
pina-2-ona; y 1-ciclohexilmetil-5-fenil-7-cloro-1,3-dihid-
dro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona.

Ejemplo 46.- A una solución de 2,98 g de
1-metil-2-aminometil-3-fenil-5-cloroindol. en 17 ml de
ácido acético, se añadió, gota a gota, una solución de 4,8
g de bicromato de potasio y 25 g de ácido sulfúrico con-
centrado en 70,7 ml de agua bajo enfriamiento, y acto se-
guido se agitó durante la noche. A la mezcla de reacción
se añadieron 100 ml de agua y después se añadió a esto amo-
niaco acuoso para ajustar el pH de la solución a 9. La so-
lución fue extraída con cloroformo. La mezcla fue filtrada
y después fraccionada. La capa clorofórmica fue secada
sobre sulfato de sodio, después fue tratada con carbón ac-
tivo y el disolvente fue eliminado por destilación bajo
presión reducida. El residuo fue cristalizado por trata-
miento con 1,5 ml de etanol para dar 0,81 g de 1-metil-5-
fenil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona, p.
de f. 128,5-130,5°C.

Ejemplo 47.- A una suspensión de 10,0 g de
sulfato de 1-metil-2-aminometil-3-fenil-5-cloroindol. en
50 ml de ácido acético, se añadió gota a gota una solución



de 5,4 g de ácido crómico en 5,5 ml de agua a una temperatura por debajo de 30°C. La mezcla fue agitada durante la noche a la temperatura ambiente, se añadieron 350 ml de agua a la mezcla de reacción y se extrajo con tetracloruro de carbono. La sustancia oleosa que se separó, fue separada por decantación y fue disuelta en acetona. La solución en acetona fue concentrada hasta sequedad y el residuo fue cristalizado a partir de tetracloruro de carbono para dar cromato de 1-metil-5-fenil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona. Sus espectros de infrarrojos eran idénticos al del compuesto que fue preparado tratando 1-metil-5-fenil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona con anhídrido crómico en ácido acético.

La capa en tetracloruro de carbono fue secada sobre sulfato de sodio y fue concentrada hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo fue cristalizado a partir de isopropanol para producir 4,02 g de 1-metil-5-fenil-7-cloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona que tenía un punto de fusión de 131-133°C.

Esta solicitud que corresponde a las presentadas en Japón, los días 22 de septiembre de 1967, bajo el nº 60952/67; 27 de septiembre de 1967, bajo los núms. 62424/67, 62425/67, 62426/67, 62427/67; 62428/67, 62429/67 y 62430/67; 9 de Octubre de 1967 bajo los núms. 65102/67 y 65104/67; 18 de Octubre de 1967 bajo el nº 67354/67; 2 de noviembre de 1967, bajo los núms. 70794/67, 70796/67 y 70798/67; 6 de noviembre de 1967 bajo el nº 71598/67, 8 de noviembre de 1967 bajo el nº 72078/67; 9 de diciembre de 1967 bajo el nº 79166/67; 15 de diciembre de 1967 bajo el nº 80514/67; 21 de diciembre de 1967 bajo el nº 82273/67

30
12.9.68.

353711



y 10 de enero de 1968 bajo el N^o 1501/68, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

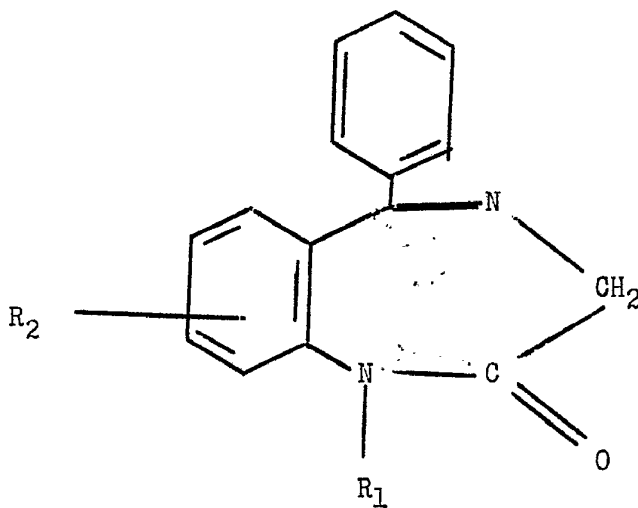
- N O T A -

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

10

1.- Un procedimiento para preparar derivados de benzodiazepina representados por la fórmula

15



20

(I)

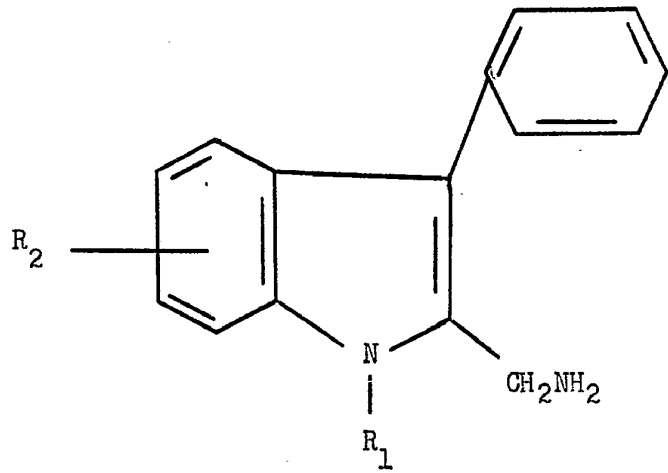
25

en que R₁ es hidrógeno, un alcoholo que tiene 1 a 3 átomos de carbono, o un cicloalcoholmetilo que tiene 4 a 7 átomos de carbono; y R₂ es hidrógeno o un halógeno; que comprende hacer reaccionar derivados de 2-aminometilindol representado por la fórmula

12-6-68



5



10

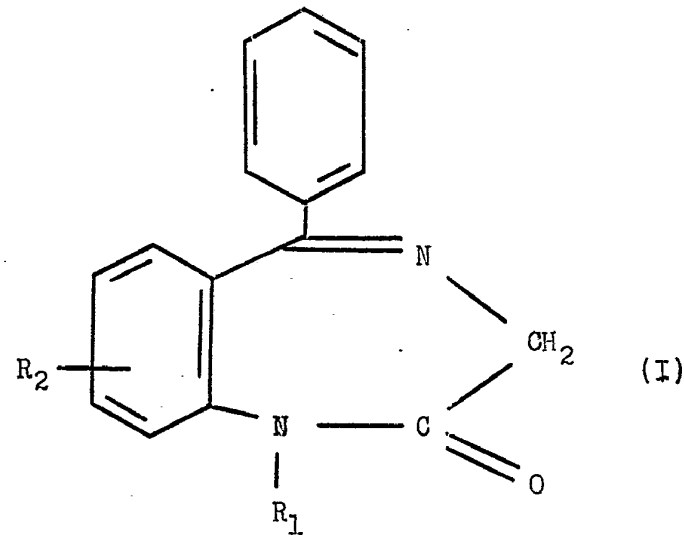
(II)

en que R_1 y R_2 tienen respectivamente los mismos significados que se definen anteriormente, o sus sales, con agentes oxidantes.

15

2.- Un procedimiento para preparar derivados de benzodiazepina representados por la fórmula

20



25

(I)

30

en que R_1 es hidrógeno, un alcoholo que tiene 1 a 3

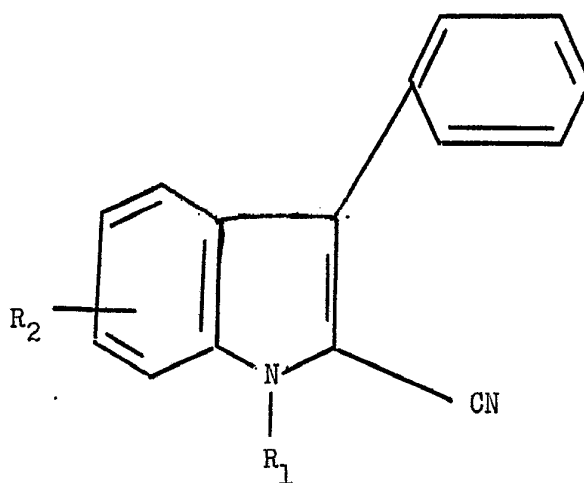
12-6-68



átomos de carbono, un cicloalcoholmetilo que tiene 4 a 7 átomos de carbono; y R_2 es hidrógeno o un halógeno, que comprende reducir derivados de indol-2-carbonitrilo representados por la fórmula

5

10

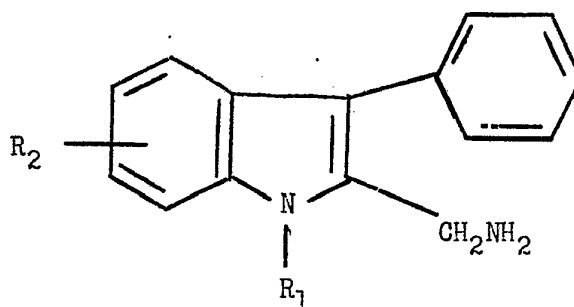


(XIX)

15

en que R_1 y R_2 tienen respectivamente los mismos significados que se definen anteriormente, para producir derivados de 2-aminometilindol representados por la fórmula

20



(II)

25

en que R_1 y R_2 tienen respectivamente los mismos significados que se definen anteriormente, y acto seguido hacer reaccionar los derivados de 2-aminometilindol de la fórmula II, resultantes o sus sales, con agentes oxidantes.

30

3.- Un procedimiento para preparar derivados

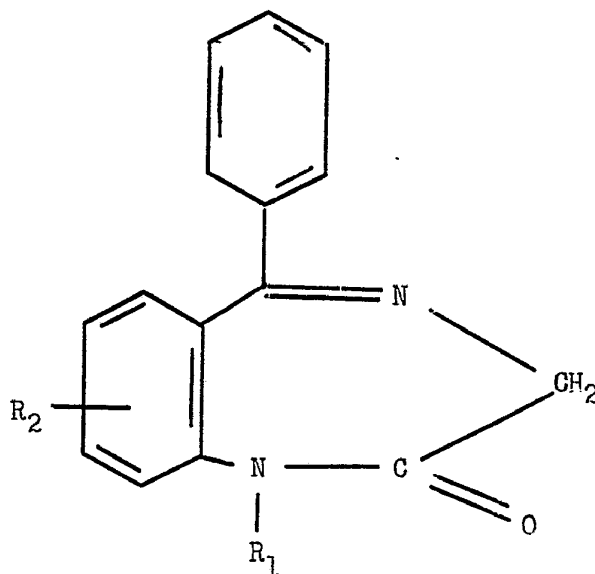


24

de benzodiazepina representados por la fórmula

5

10



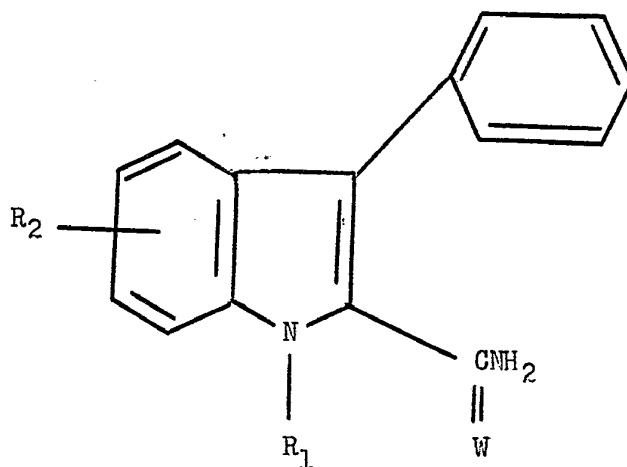
(I)

15

en que R_1 es hidrógeno, un alcoholo que tiene 1 a 3 átomos de carbono o un cicloalcoholmetilo que tiene 4 a 7 átomos de carbono; y R_2 es hidrógeno o un halógeno, que comprende calentar derivados de amida de ácido indol-2-carboxílico representados por la fórmula

20

25



30

12-6-68

(XVIII)

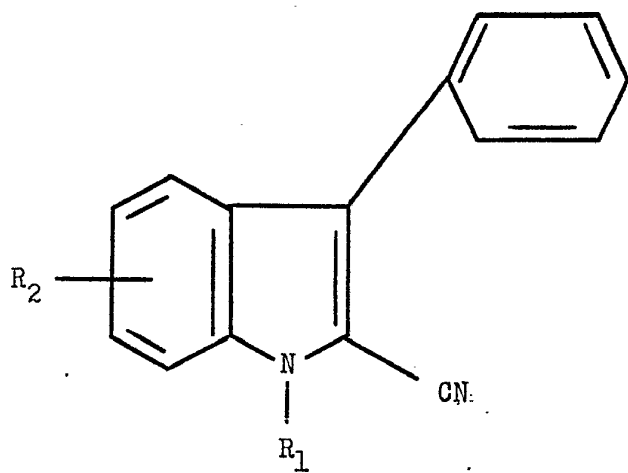


en que R_1 y R_2 tienen respectivamente los mismos significados que se definen anteriormente y W es oxígeno o azufre, para producir derivados de indol-2-carbonitrilo representados por la fórmula

5

10

15

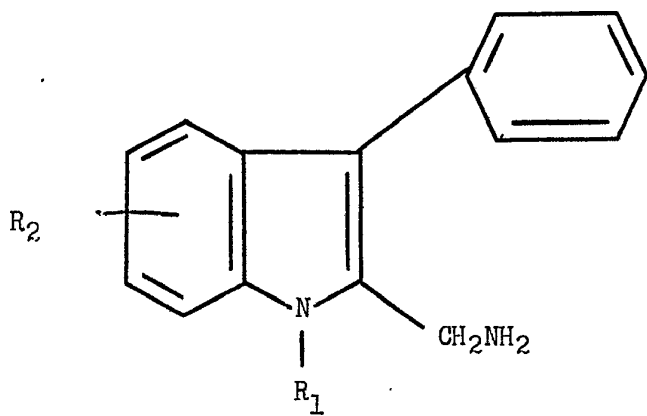


(XIX)

20

en que R_1 y R_2 tienen respectivamente los mismos significados que se definen anteriormente, reducir los derivados resultantes de indol-2-carbonitrilo, para producir derivados de 2-aminometil-indol representados por la fórmula

25



(II)

30

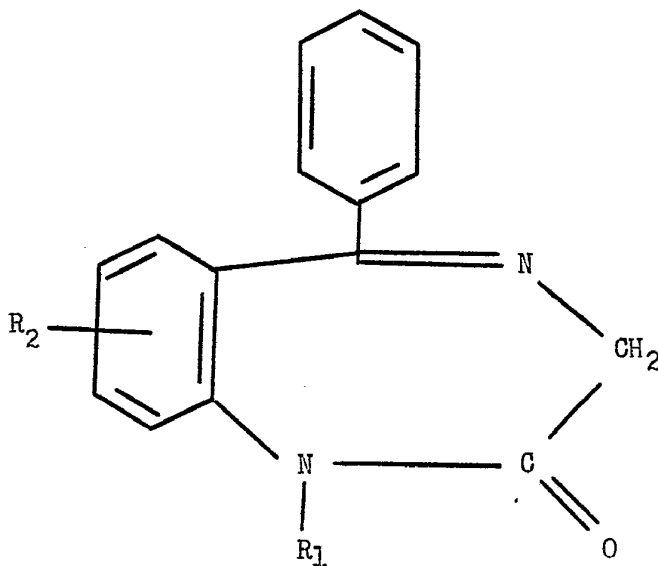


en que R_1 y R_2 tienen respectivamente los mismos significados que se definen anteriormente, y acto seguido hacer reaccionar los derivados resultantes de 2-aminometil-indol de la fórmula II, o sus sales, con agentes oxidantes.

5

4.- Un procedimiento para preparar derivados de benzodiazepina representados por la fórmula

10



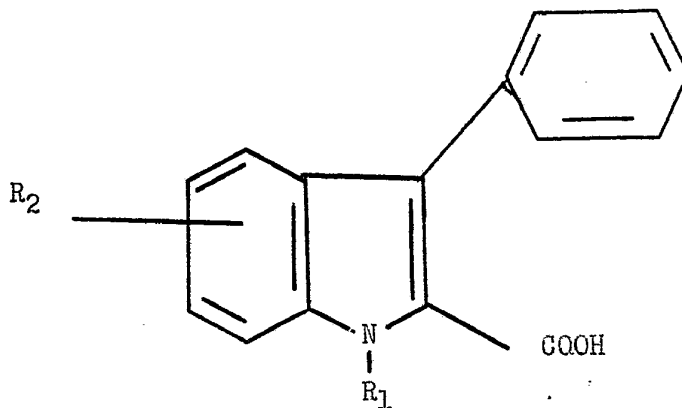
15

(I)

20

en que R_1 es hidrógeno, un alcoholo que tiene 1 a 3 átomos de carbono y un cicloalcoholmetilo que tiene 4 a 7 átomos de carbono, R_2 es hidrógeno o un halógeno, que comprende hacer reaccionar derivados de ácido indol-2-carboxílico representados por la fórmula

25



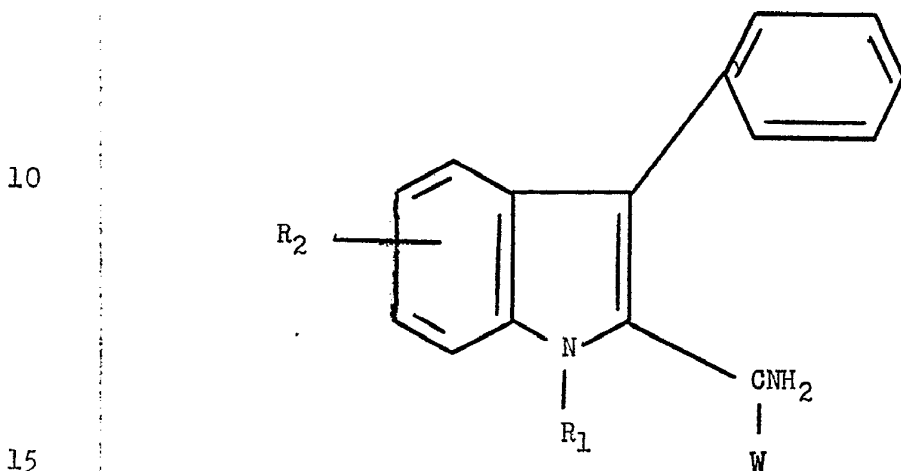
30

(XI)

12-6-68

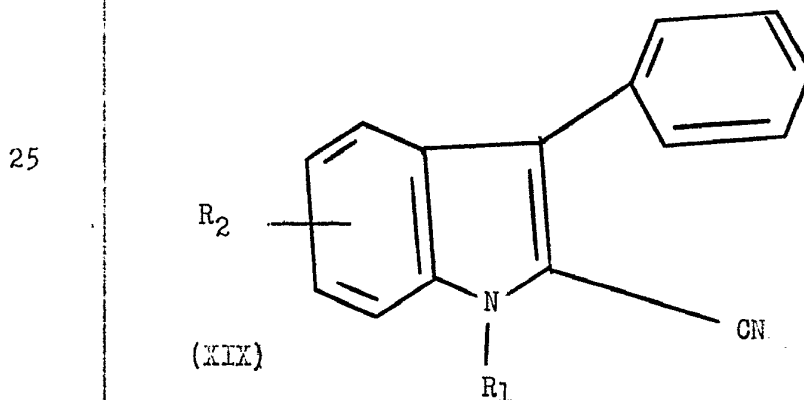


en que R_1 y R_2 tienen respectivamente los mismos significados que se definen anteriormente, o sus derivados reactivos, con amoniaco; hacer reaccionar adicionalmente si es necesario, el compuesto resultante con pentasulfuro de fósforo para producir derivados de indol representados por la fórmula



(XVIII)

en que R_1 y R_2 tienen respectivamente los mismos significados que se definen anteriormente y W es oxígeno o azufre, calentar los derivados de indol de la fórmula (XVIII) resultantes para producir derivados de indol-2-carbonitrilo representados por la fórmula



(XIX)

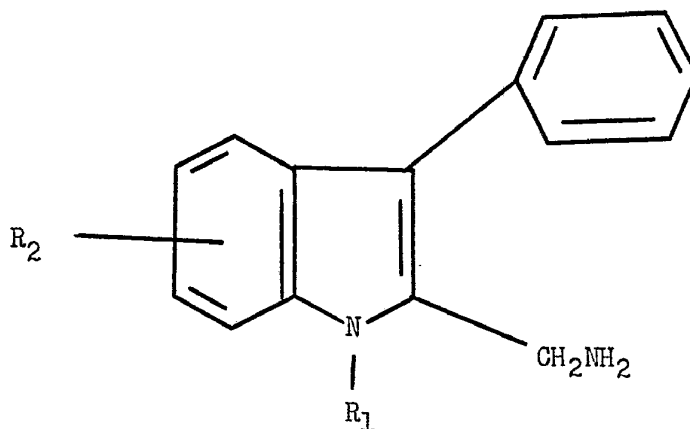
12-6-68



en que R_1 y R_2 tienen respectivamente los mismos significados que se definen anteriormente, reducir los derivados resultantes de indol-2-carbonitrilo de la fórmula (XIX) para formar derivados de 2-aminometil-indol. representados por la fórmula

5

10



15

(II)

en que R_1 y R_2 tienen respectivamente los mismos significados que se definen anteriormente, y acto seguido hacer reaccionar los derivados resultantes de 2-aminometil-indol de la fórmula (II), o sus sales, con agentes oxidantes para producir los derivados de benzodiazepina de la fórmula (I)

20

5.- Un procedimiento para preparar derivados de benzodiazepina representados por la fórmula

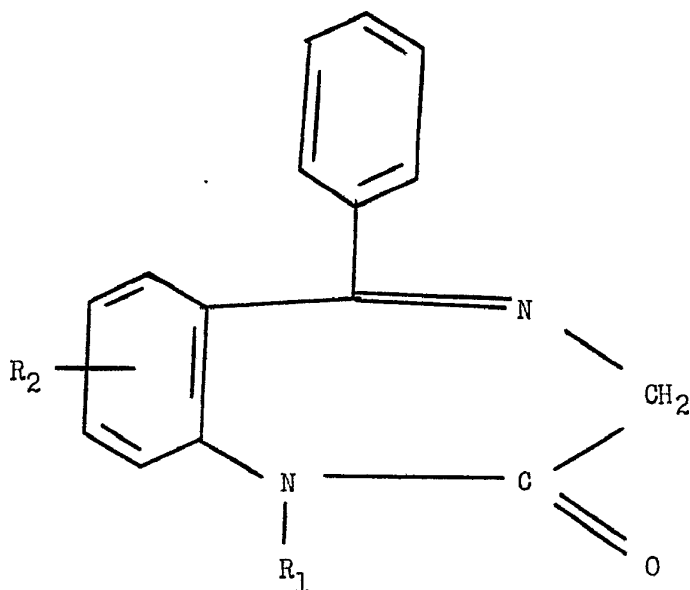
25

12-6-68



5

10



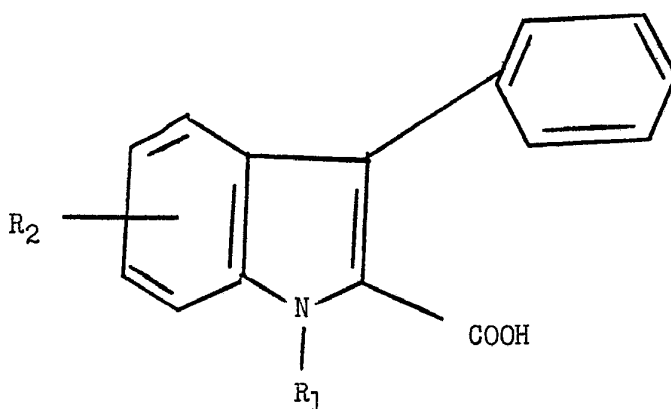
(I)

15

en que R_1 es hidrógeno, un alcoholo que tiene 1 a 3 átomos de carbono o un cicloalcoholmetilo que tiene 4 a 7 átomos de carbono, y R_2 es hidrógeno o un halógeno, que comprende hacer reaccionar derivados de ácido indol-2-carboxílico representados por la fórmula

20

25



(XI)

30

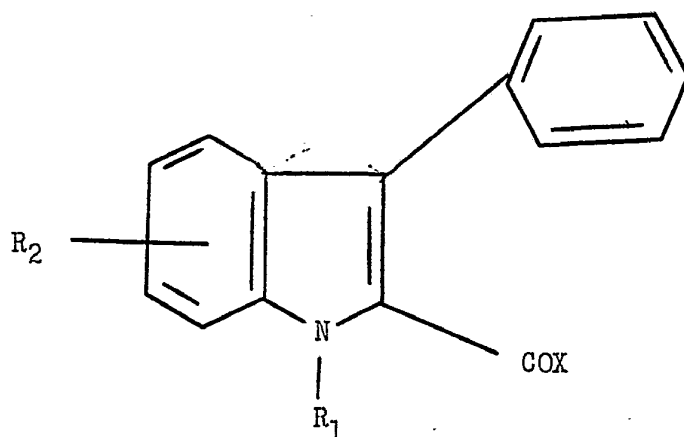
en que R_1 y R_2 tienen respectivamente los mismos significados que se definen anteriormente, con agentes halogenantes



tes para producir derivados de halógeno de ácido indol-2-carboxílico representados por la fórmula

5

10



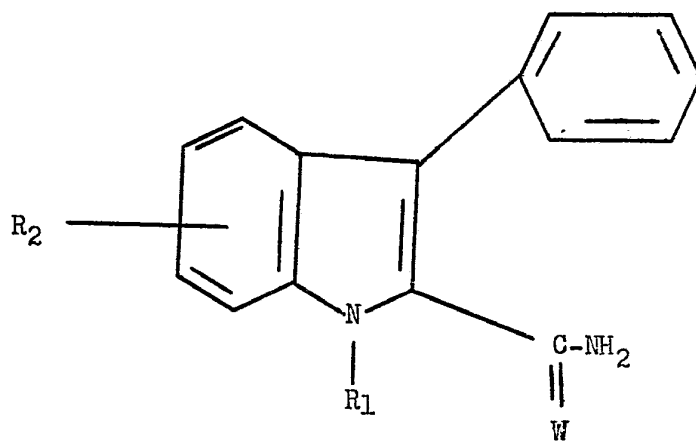
(XIII)

15

en que R_1 y R_2 tienen respectivamente los mismos significados que se definen anteriormente y X es un halógeno, hacer reaccionar los derivados resultantes de halógeno de ácido indol-2-carboxílico, con amoníaco; y, adicionalmente, si es necesario, hacer reaccionar los compuestos resultantes con pentasulfuro de fósforo para producir derivados de amida de ácido indol-2-carboxílico representados por la fórmula

20

25



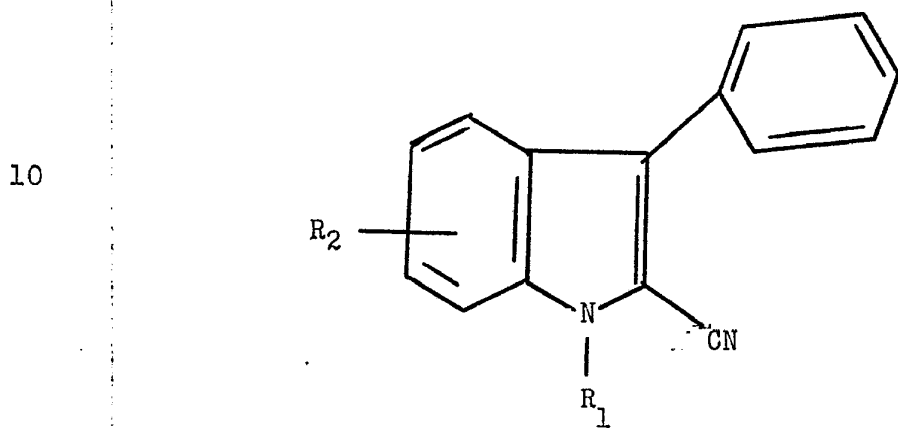
30

(XVIII)



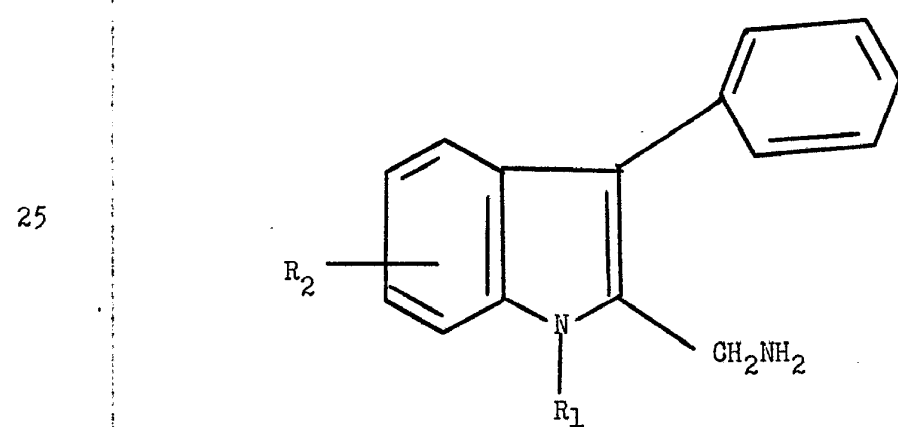
24

en que R_1 y R_2 tienen respectivamente los mismos significados que se definen anteriormente, y W es oxígeno o azufre, calentar los derivados resultantes de amida de ácido indol-2-carboxílico de la fórmula (XVIII), para producir derivados de indol-2-carbonitrilo representados por la fórmula



(XIX)

en que R_1 y R_2 tienen respectivamente los mismos significados que se definen anteriormente, reducir los derivados resultantes de indol-2-carbonitrilo de la fórmula (XIX) para producir derivados de 2-aminometil-indol representados por la fórmula

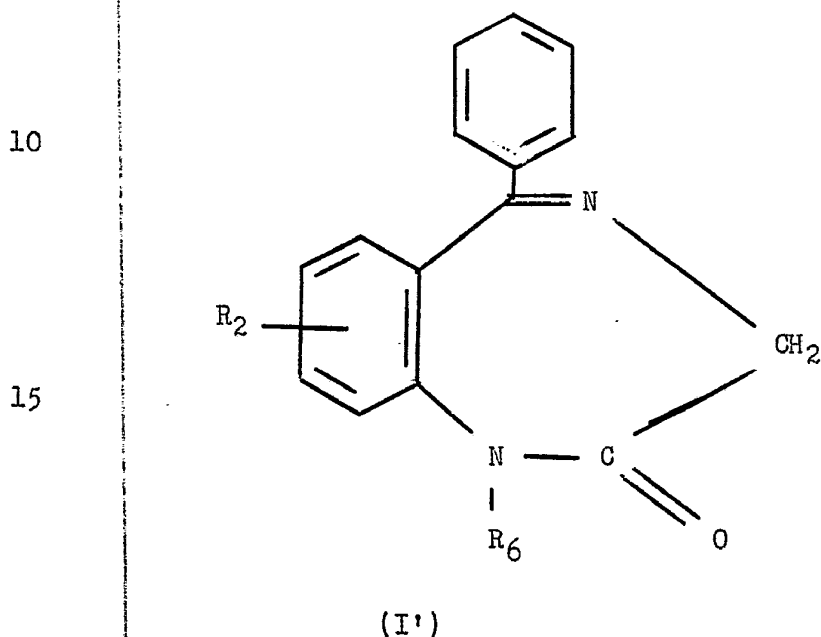


(II)



en que R_1 y R_2 tienen respectivamente los mismos significados que se definen anteriormente, y hacer reaccionar los derivados resultantes de 2-aminometil-indol de la fórmula (II), o sus sales, con agentes oxidantes para producir los derivados de benzodiazepina de la fórmula (I).

6.- Un procedimiento para preparar derivados de benzodiazepina representados por la fórmula



20

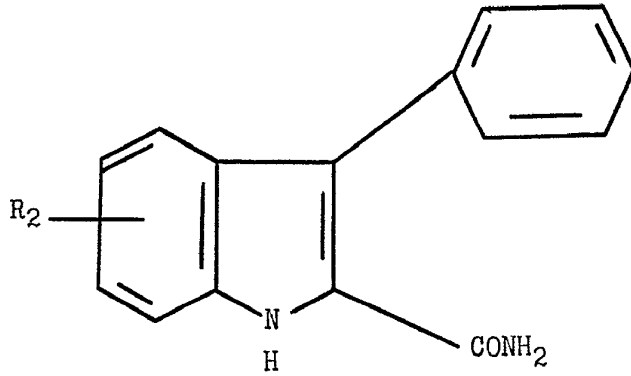
en que R_2 es hidrógeno o un halógeno y R_6 es un alcoholo que tiene 1 a 3 átomos de carbono o un cicloalcoholmetilo que tiene 4 a 7 átomos de carbono, que comprende hacer reaccionar sales de metal alcalino de derivados de indol representados por la fórmula

25

12-6-68



5

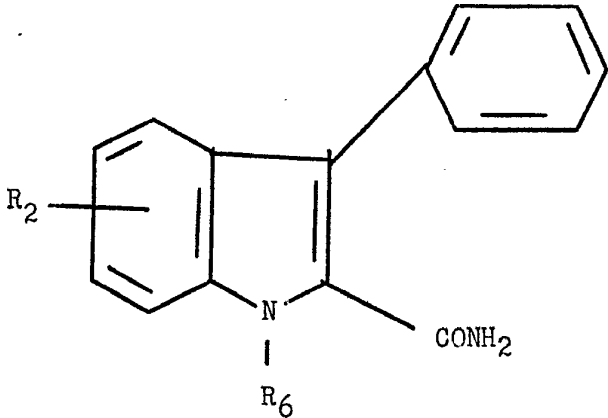


10

(XIV)

en que R_2 tiene los mismos significados que se definen anteriormente, con agentes alcoholantes o agentes cicloalcohilmetilantes, para producir derivados de indol representados por la fórmula

15



20

(XV)

25

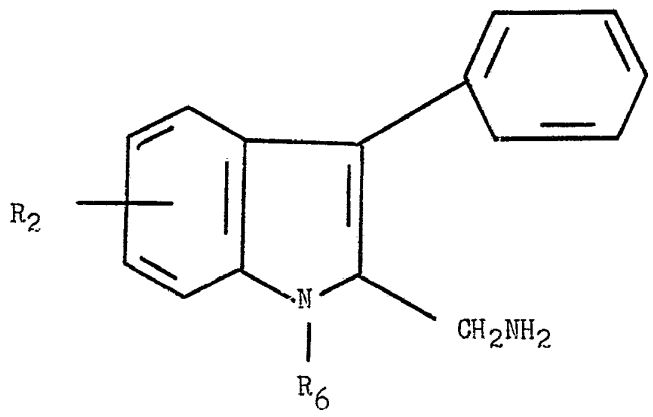
en que R_2 y R_6 tienen respectivamente los mismos significados que se definen anteriormente, reducir los derivados resultantes de indol de la fórmula (XV) para producir derivados de 2-aminometil-indol representados por la fórmula

30

12-6-68



5



XVII)

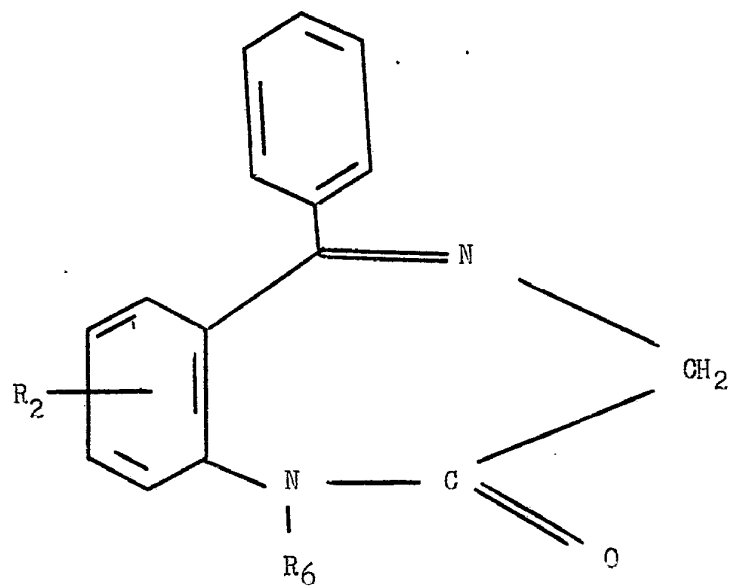
10

en que R_2 y R_6 tienen respectivamente los mismos significados que se definen anteriormente, y hacer reaccionar los derivados resultantes de 2-aminometil-indol de la fórmula (XVII), o sus sales, con agentes oxidantes para producir los derivados de benzodiazepina de la fórmula (I).

15

7.- Un procedimiento para preparar derivados de benzodiazepina representados por la fórmula:

20



(I)

30

en que R_2 es hidrógeno o un halógeno y R_6 es un alcoholo que tiene 1 a 3 átomos de carbono o un cicloalcoholmetilo

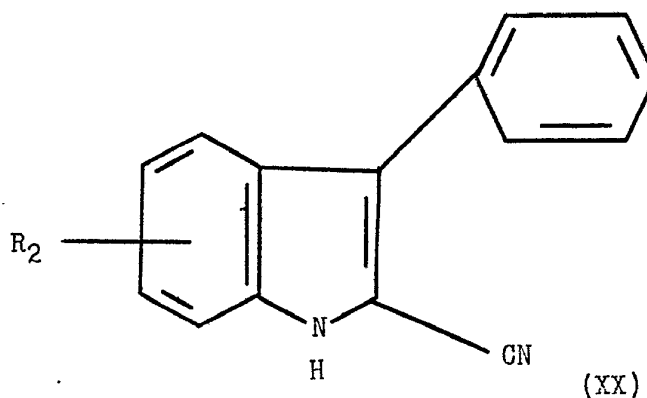
12-6-68



que tiene 4 a 7 átomos de carbono, que comprende alcoholar
derivados de indol-2-carbonitrilo representados por la
fórmula

5

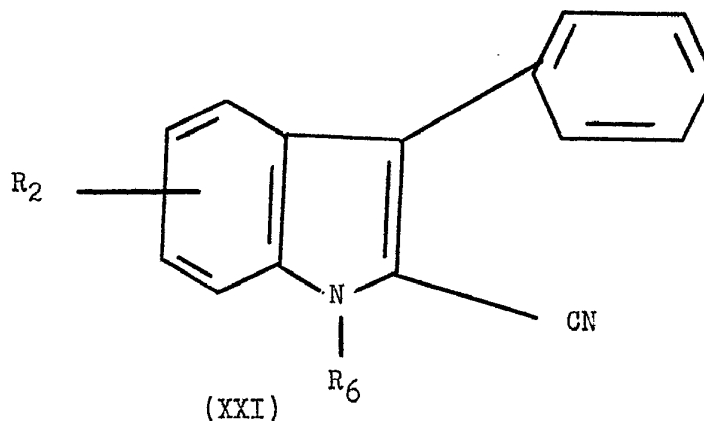
10



15

en que R_2 tiene los mismos significados que se definen
anteriormente, para producir derivados de indol-2-carbo-
nitrilo representados por la fórmula

20



25

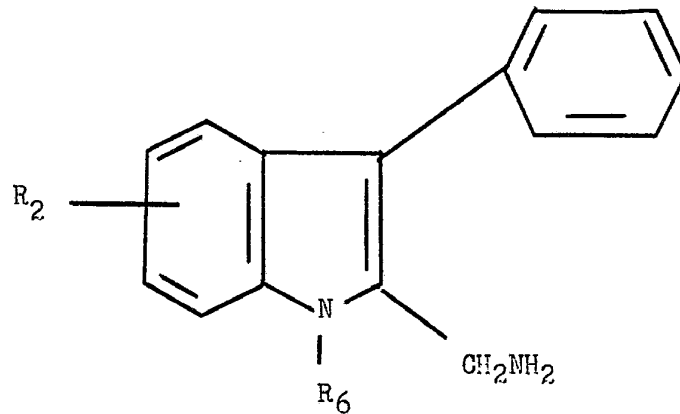
en que R_2 y R_6 tienen respectivamente los mismos signifi-
cados que se definen anteriormente, reducir los derivados
resultantes de indol-2-carbonitrilo de la fórmula (XXI)
para producir derivados de 2-aminometilindol representados
por la fórmula

30



5

10



(XVII)

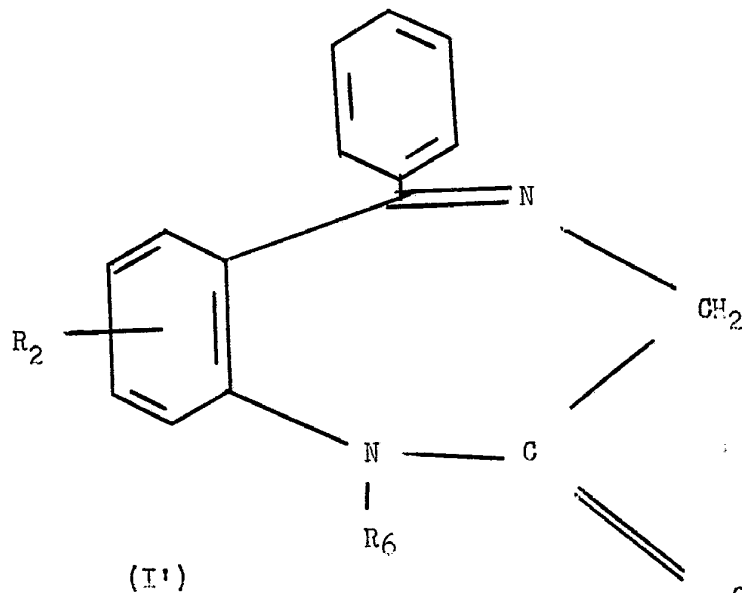
15

en que R_2 y R_6 tienen respectivamente los mismos significados que se definen anteriormente, y acto seguido hacer reaccionar los derivados resultantes de 2-aminometil-indol de la fórmula (XVII), o sus sales, con agentes oxidantes para producir los derivados de benzodiazepina de la fórmula (I').

20

8.- Un procedimiento para preparar derivados de benzodiazepina representados por la fórmula

25

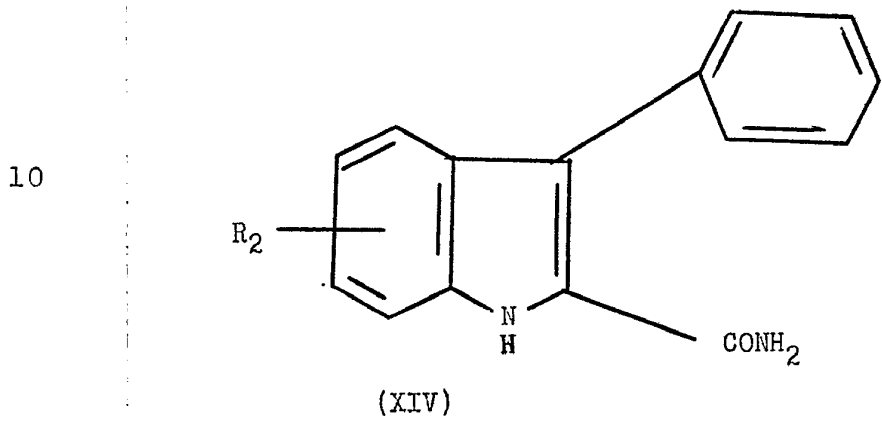


30

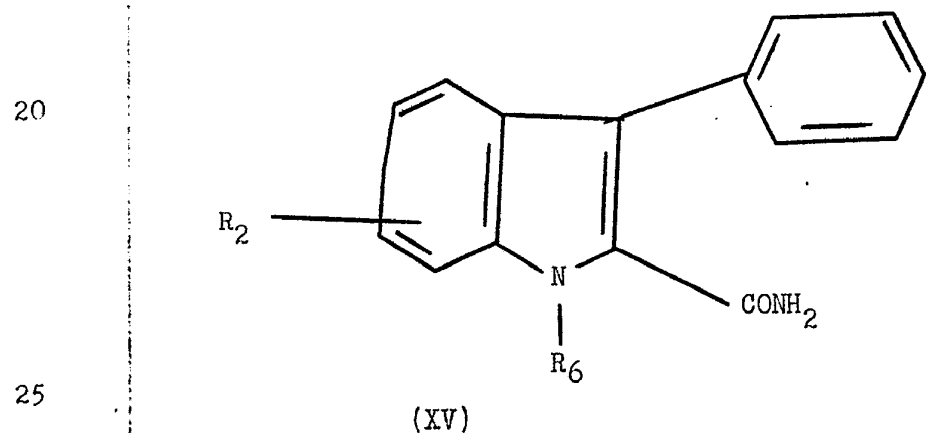
(I')



5 en que R_2 es hidrógeno o un halógeno, y R_6 es un alcoholo que tiene 1 a 3 átomos de carbono o un cicloalcoholmetilo que tiene 4 a 7 átomos de carbono, que comprende hacer reaccionar sales de metal alcalino de derivados de indol representados por la fórmula



15 en que R_2 es hidrógeno o un halógeno, con agentes alcoholantes o agentes cicloalcoholmetilantes para producir derivados de indol representados por la fórmula



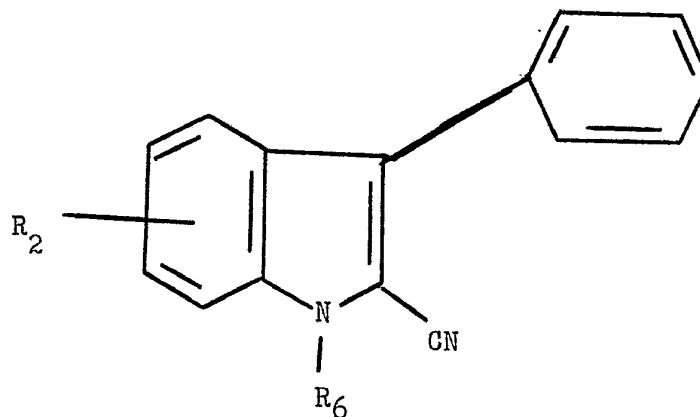
25 en que R_2 tiene los mismos significados que se definen anteriormente y R_6 es un alcoholo que tiene 1 a 3 átomos de carbono o un cicloalcoholmetilo que tiene 4 a 7 átomos de carbono, calentar los derivados resultantes de indol

30



de la fórmula (XV) para producir derivados de indol-2-carbonitrilo representados por la fórmula

5



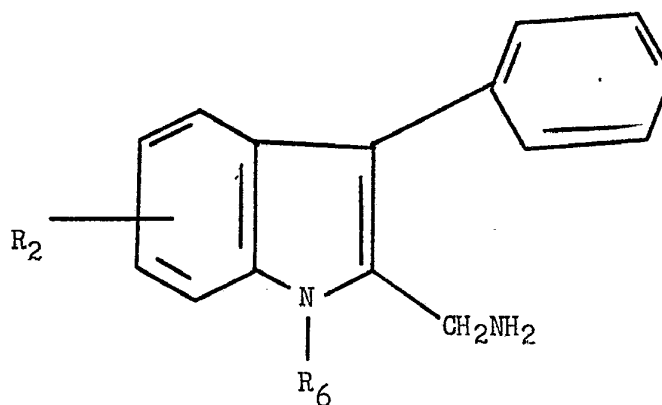
10

(XXI)

en que R_2 y R_6 tienen respectivamente los mismos significados que se definen anteriormente, reducir los derivados resultantes de indol-2-carbonitrilo de la fórmula (XXI) a derivados de 2-aminometil-indol representados por la fórmula

15

20



25

(XVII)

en que R_2 y R_6 tienen respectivamente los mismos significados que se definen anteriormente, y acto seguido hacer reaccionar los derivados resultantes de 2-aminometil-indol o sus sales, con agentes oxidantes para producir los deri-

30

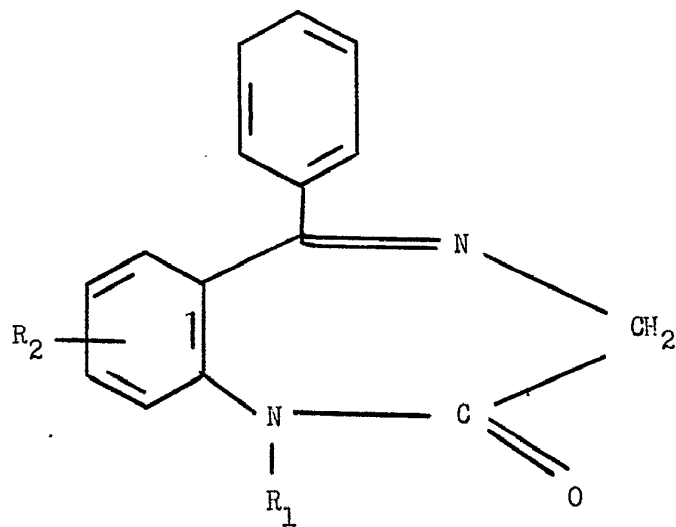


vados de benzodiazepina de la fórmula (I').

9.- Un procedimiento para preparar derivados de benzodiazepina representados por la fórmula

5

10



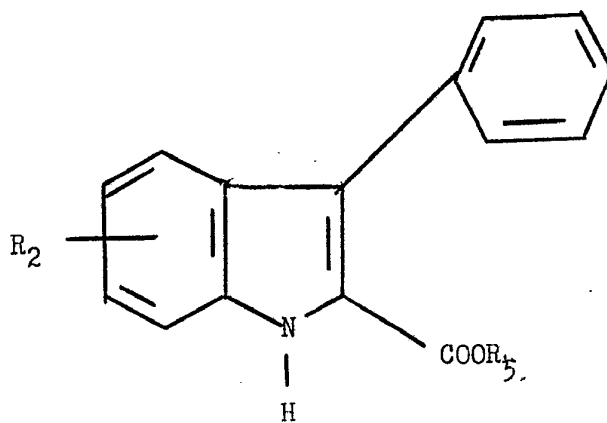
15

(I)

en que R_1 es hidrógeno, un alcoholo que tiene 1 a 3 átomos de carbono o un cicloalcoholmetilo que tiene 4 a 7 átomos de carbono; y R_2 es hidrógeno o un halógeno, que comprende convertir derivados de éster de ácido indol-2-carboxílico representados por la fórmula

20

25



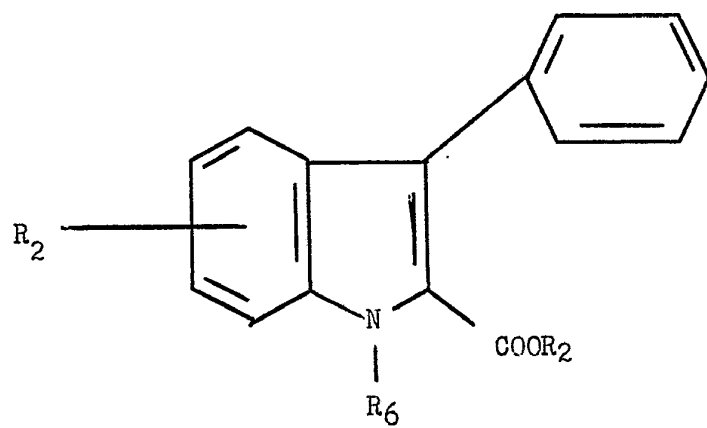
30

(IX)



o derivados de N-alcohol-indol-2-carboxílico representados por la fórmula

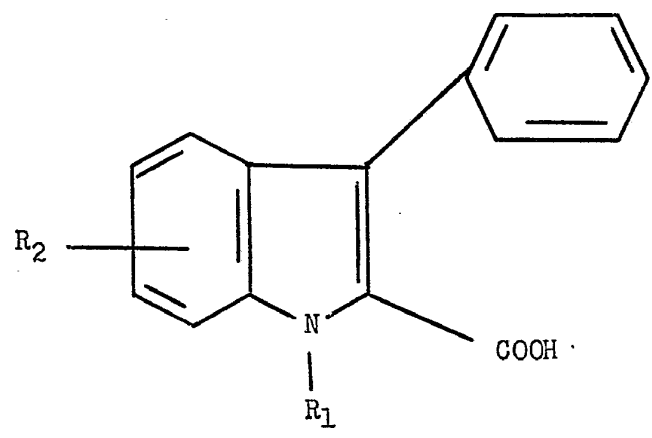
5
10



(X)

en que R_2 tiene los mismos significados que se definen anteriormente; R_5 es un alcohol que tiene 1 a 4 átomos de carbono o bencilo; y R_6 es un alcohol que tiene 1 a 3 átomos de carbono o un cicloalcoholmetilo que tiene 4 a 7 átomos de carbono, para formar derivados de ácido indol-2-carboxílico representados por la fórmula

20
25

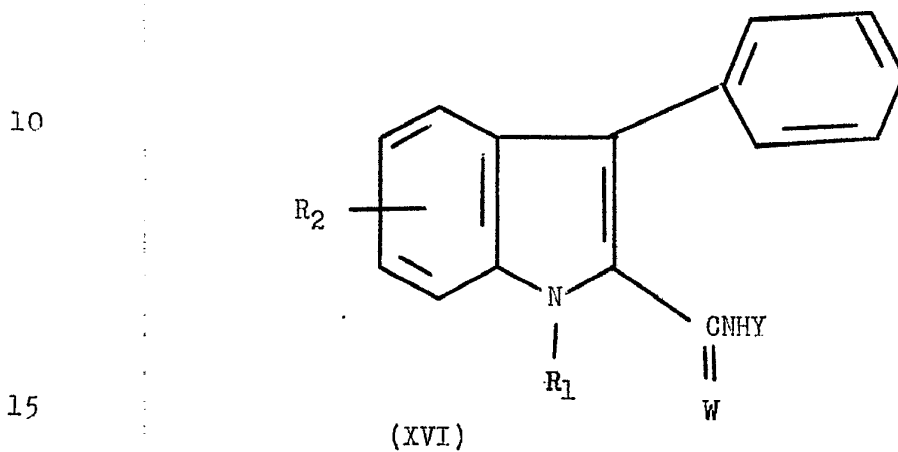


(XI)

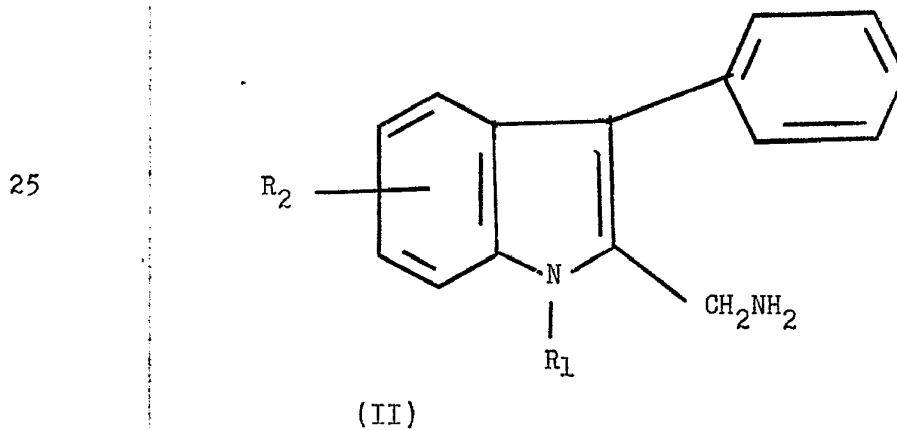
en que R_1 y R_2 tienen respectivamente los mismos significados que se definen anteriormente, hacer reaccionar los



derivados resultantes de ácido indol-2-carboxílico de la fórmula (XI) o sus derivados reactivos, con amoníaco o hidroxilamina y, adicionalmente, si es necesario, hacer reaccionar los compuestos resultantes con pentasulfuro de fósforo para producir derivados de ácido indol-2-carboxílico representados por la fórmula



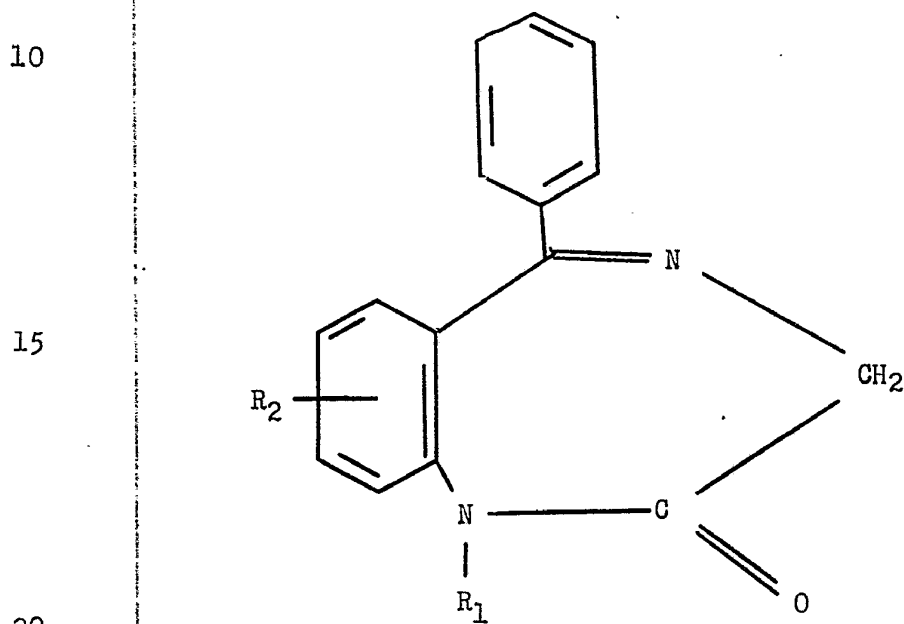
en que R_1 y R_2 tienen respectivamente los mismos significados que se definen anteriormente, W es oxígeno o azufre, e Y es hidrógeno o hidróxilo, reducir los derivados, resultantes de ácido indol-2-carboxílico de la fórmula (XVI) para producir derivados de 2-aminometil-indol-representados por la fórmula





en que R_1 y R_2 tienen respectivamente los mismos significados que se definen anteriormente, y acto seguido hacer reaccionar los derivados resultantes de 2-aminometil-indol de la fórmula (II), o sus sales, con agentes oxidantes para producir los derivados de benzodiazepina de la fórmula (I)

10.- Un procedimiento para preparar derivados de benzodiazepina representados por la fórmula



(I)

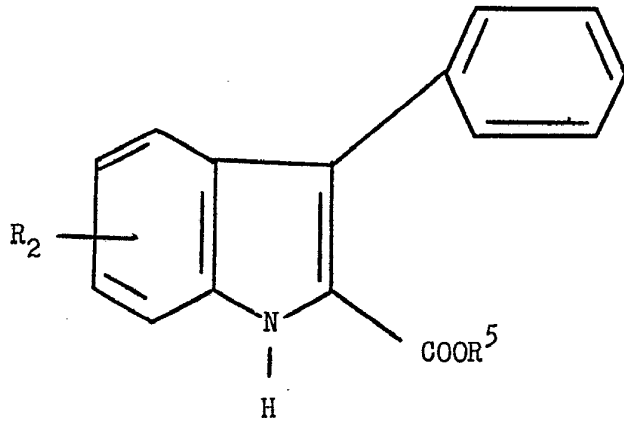
en que R_1 es hidrógeno, un alcoholo que tiene 1 a 3 átomos de carbono o un cicloalcoholmetilo que tiene 4 a 7 átomos de carbono; y R_2 es hidrógeno o un halógeno, que comprende convertir derivados de éster de ácido indol-2-carboxílico representados por la fórmula

25

12-6-68

24 JUN 1968

5

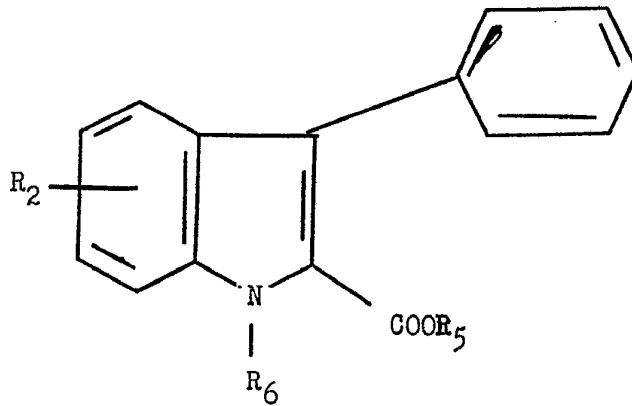


10

(IX)

o derivados de éster de ácido N-alcohol-indol-2-carboxílico representados por la fórmula

15



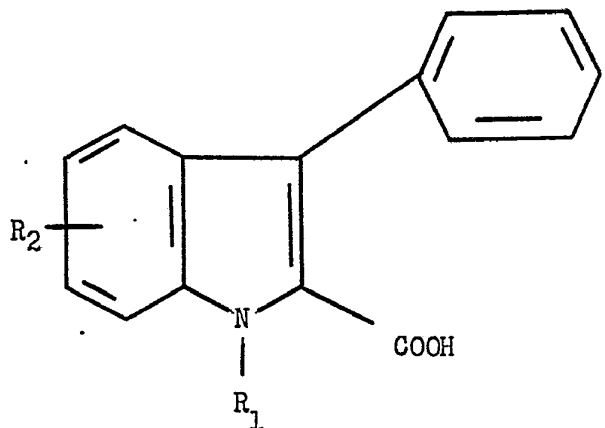
20

25

en que R_2 tiene los mismos significados que se definen anteriormente, R_5 es un alcohol que tiene 1 a 4 átomos de carbono o bencilo; R_6 es un alcohol que tiene 1 a 3 átomos de carbono o un cicloalcoholmetilo que tiene 4 a 7 átomos de carbono, para formar derivados de ácido indol-2-carboxílico representados por la fórmula



5



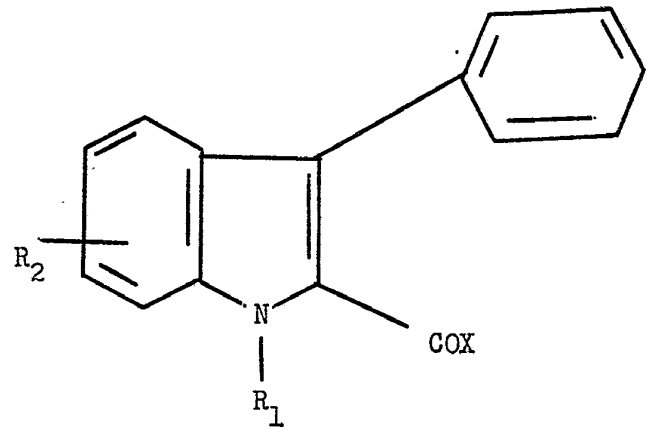
10

(XI)

15

en que R_1 y R_2 tienen los mismos significados que se definen anteriormente, hacer reaccionar los derivados resultantes de ácido indol-2-carboxílico de la fórmula (XI), con agentes halogenantes, para producir halogenuros de ácido indol-2-carboxílico representados por la fórmula

20



25

(XIII)

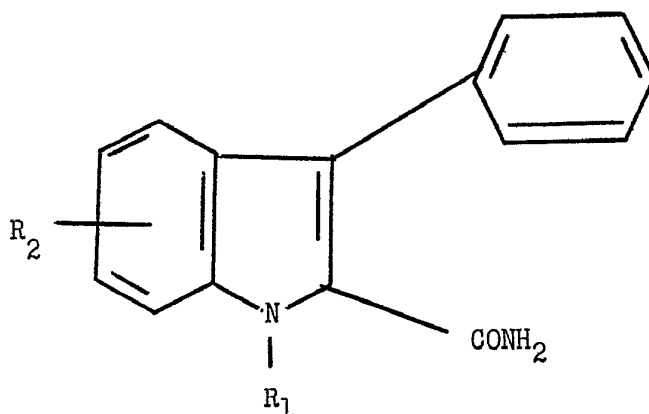
30

en que R_1 y R_2 tienen respectivamente los mismos significados que se definen anteriormente y X es un halógeno, hacer reaccionar los halogenuros de ácido indol-carboxílico resultantes con amoniaco, para producir derivados de amida de



ácido indol-2-carboxílico representados por la fórmula

5



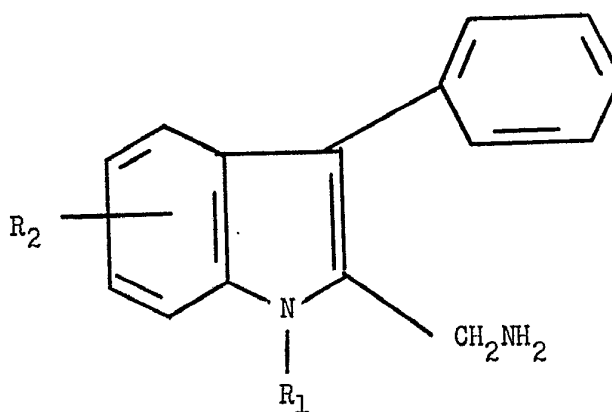
10

(XVIII')

15

en que R_1 y R_2 tienen respectivamente los mismos significados que se definen anteriormente, reducir las amidas de ácido indol-2-carboxílico resultantes de la fórmula (XVIII') para producir derivados de 2-aminometil-indol representados por la fórmula

20



25

(II)

30

en que R_1 y R_2 tienen respectivamente los mismos significados que se definen anteriormente, y acto seguido hacer reaccionar los derivados resultantes de 2-aminometil-indol de la fórmula (II), o sus sales, con agentes



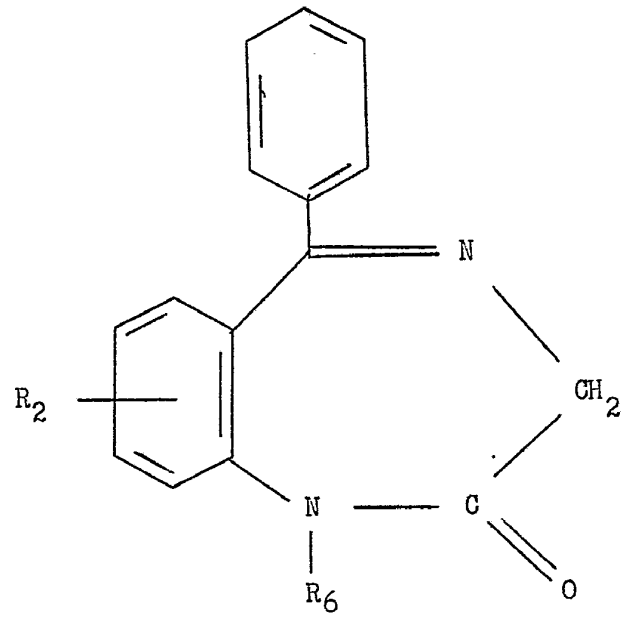
oxidantes para producir los derivados de benzodiazepina de la fórmula (I).

11.- Un procedimiento para producir derivados de benzodiazepina representados por la fórmula

5

10

15

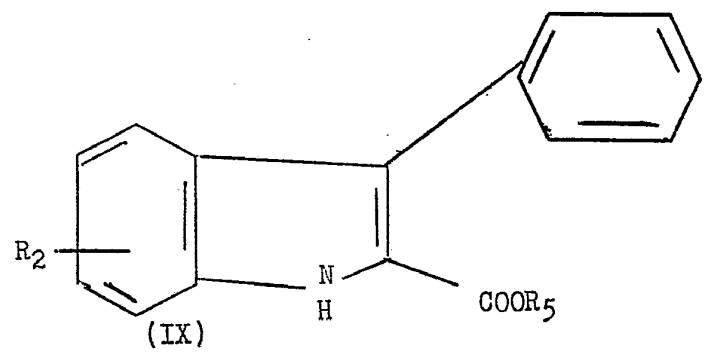


(I')

20

en que R₂ es hidrógeno o un halógeno y R₆ es un alcoholo que tiene 1 a 3 átomos de carbono o un cicloalcoholmetilo que tiene 4 a 7 átomos de carbono, que comprende hacer reaccionar derivados de éster de ácido indol-2-carboxílico representados por la fórmula

25



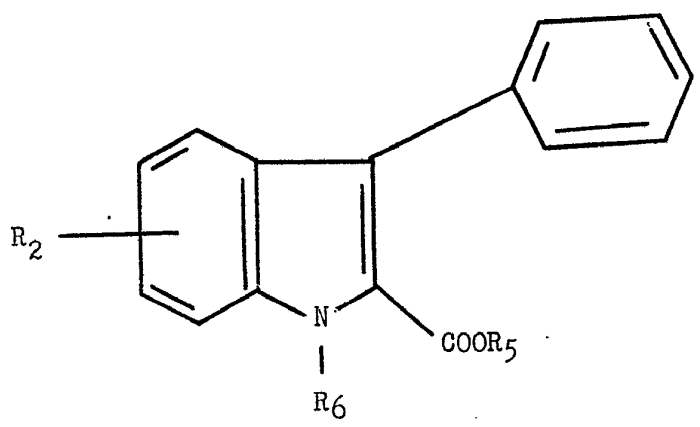
30

12-6-68



en que R_2 tiene los mismos significados que se definen anteriormente y R_5 es un alcoholilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono o bencilo, en la presencia de agentes de condensación alcalinos, si es necesario, o sales de metal alcalino de los mismos con agentes alcoholilantes, para producir derivados de éster de ácido N-alcoholilindol-2-carboxílico representados por la fórmula

10



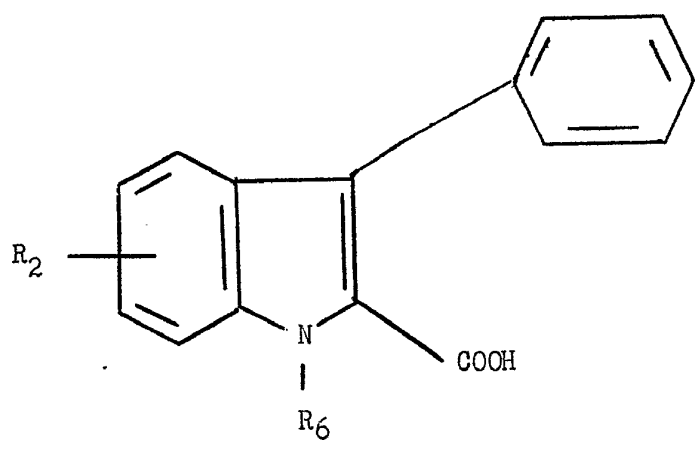
15

(X)

en que R_2 , R_5 y R_6 tienen respectivamente los mismos significados que se definen anteriormente, convertir los derivados resultantes de ácido N-alcoholilindol-2-carboxílico de la fórmula (X) en derivados de ácido indol-2-carboxílico representados por la fórmula

20

25

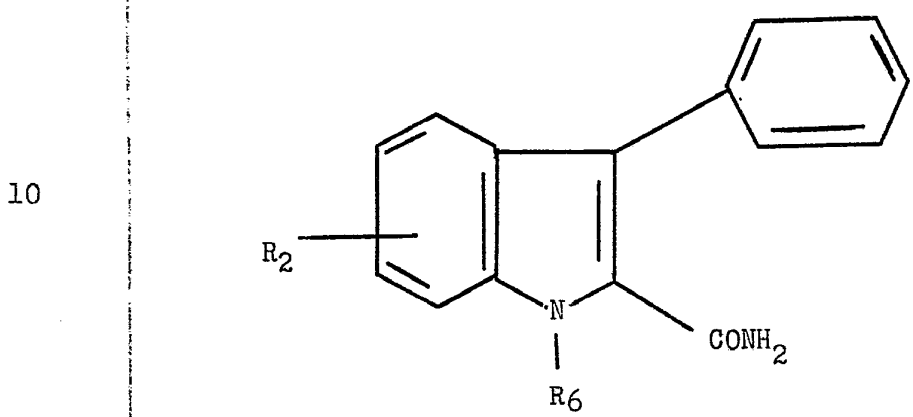


30

(XI')

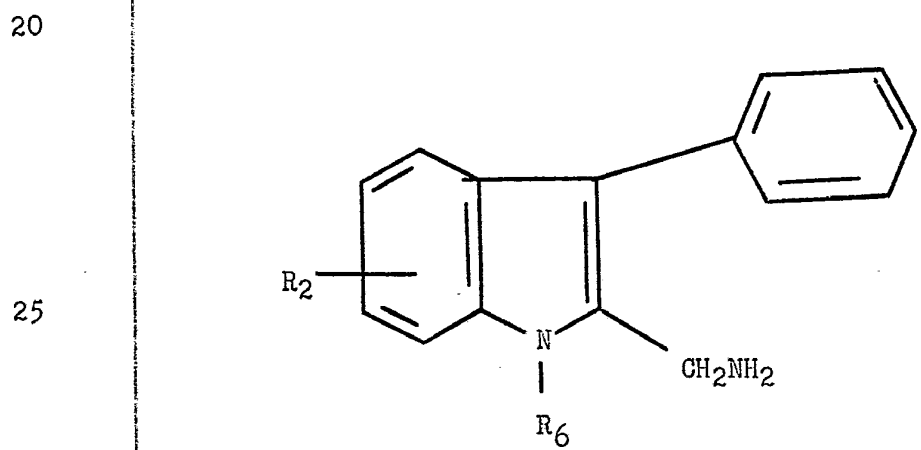


5 en que R_2 y R_6 tienen respectivamente los mismos significados que se definen anteriormente, hacer reaccionar los derivados resultantes de ácido indol-2-carboxílico de la fórmula (XI'), o sus derivados reactivos, con amoniaco, para producir derivados de indol representados por la fórmula



(XV)

en que R_2 y R_6 tienen respectivamente los mismos significados que se definen anteriormente, reducir los derivados resultantes de indol de la fórmula (XV) a derivados de 2-aminometil-indol representados por la fórmula



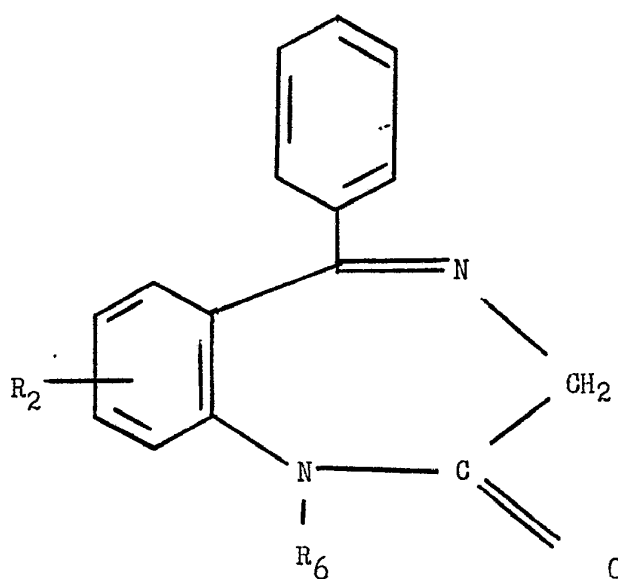
(XVII)

30 en que R_2 y R_6 tienen respectivamente los mismos significados que se definen anteriormente, y acto seguido hacer reacc



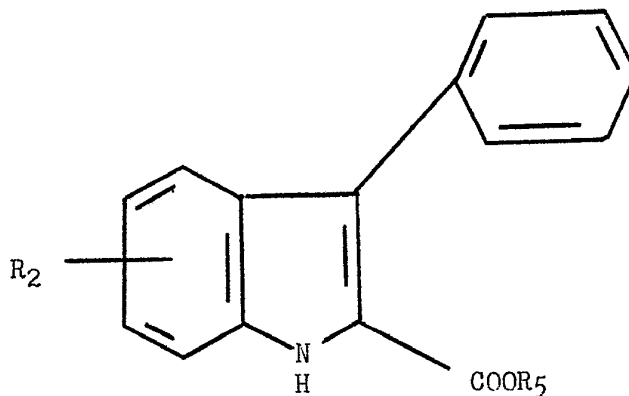
cionar los derivados resultantes de 2-aminometil-indol de la fórmula (XVII), o sus sales, con agentes oxidantes para producir los derivados de benzodiazepina de la fórmula (I').

12.- Un procedimiento para preparar derivados de benzodiazepina representados por la fórmula



(I')

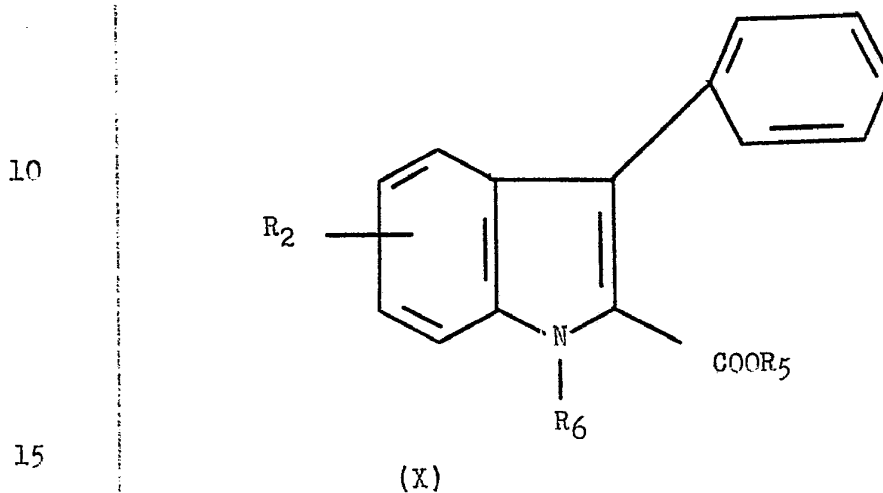
en que R_2 es hidrógeno o un halógeno, y R_6 es un alcoholo que tiene 1 a 3 átomos de carbono o un cicloalcoholmetilo que tiene 4 a 7 átomos de carbono, que comprende hacer reaccionar derivados de éster de ácido indol-2-carboxílico representados por la fórmula



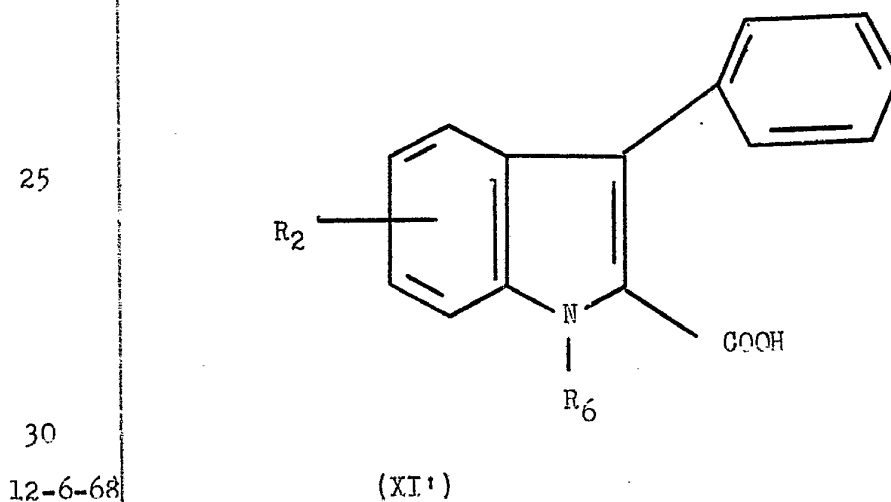
(IX)

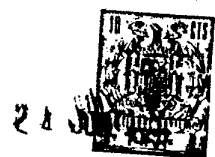


en que R_2 tiene los mismos significados que se definen
anteriormente y R_5 es un alcohol que tiene 1 a 4 átomos
de carbono, o bencilo, con agentes alcoholantes, para pro-
ducir derivados de éster de ácido N-alcohol-indol-2-car-
boxílico representados por la fórmula



en que R_2 , R_5 y R_6 tienen respectivamente los mismos
significados que se definen anteriormente, convertir los
derivados resultantes de éster de ácido N-alcoholindol-2-
carboxílico de la fórmula (X) en derivados de ácido indol-
2-carboxílico representados por la fórmula

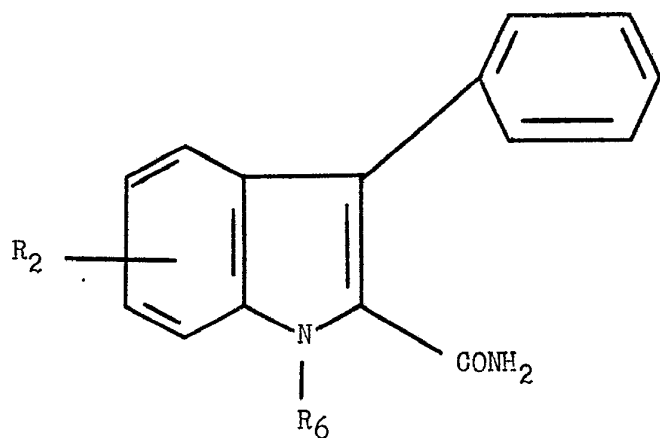




en que R_2 y R_6 tienen respectivamente los mismos significados que se definen anteriormente, hacer reaccionar los derivados resultantes de ácido indol-2-carboxílico de la fórmula (XI'), o sus derivados reactivos, con amoniaco, para producir derivados de indol representados por la fórmula

5

10



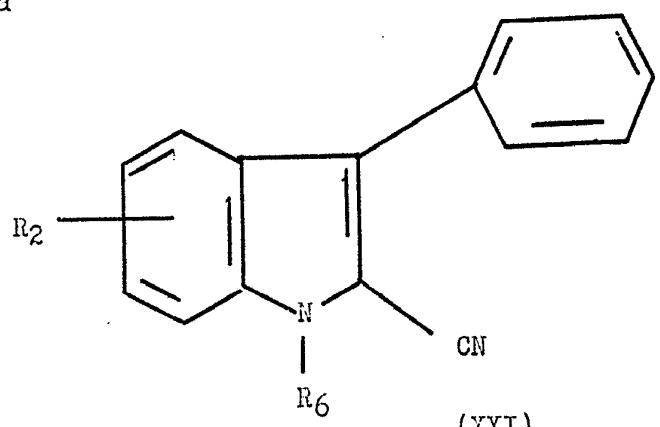
15

(XV)

en que R_2 y R_6 tienen respectivamente los mismos significados que se definen anteriormente, deshidratar los derivados resultantes de indol de la fórmula (XV), para producir derivados de indol-2-carbonitrilo representadas por la fórmula

20

25



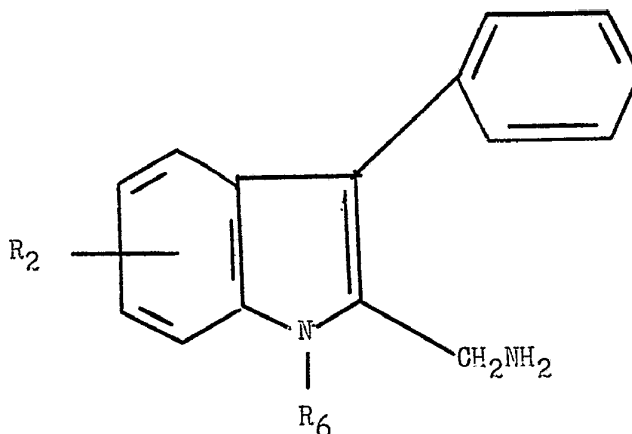
(XXI)

12-6-68

en que R_2 y R_6 tienen respectivamente los mismos significados que se definen anteriormente, reducir los derivados resultantes de indol-2-carbonitrilo de la fórmula (XXI) para producir derivados de 2-aminometil-indol representados por la fórmula

5

10



15

(XVII)

en que R_2 y R_6 tienen respectivamente los mismos significados que se definen anteriormente, y acto seguido hacer reaccionar los derivados resultantes de 2-aminometil-indol de la fórmula (XVII), o sus sales, con agentes oxidantes, para producir los derivados de benzodiazepina de la fórmula (I').

20

13.- Un procedimiento para producir derivados de benzodiazepina representados por la fórmula

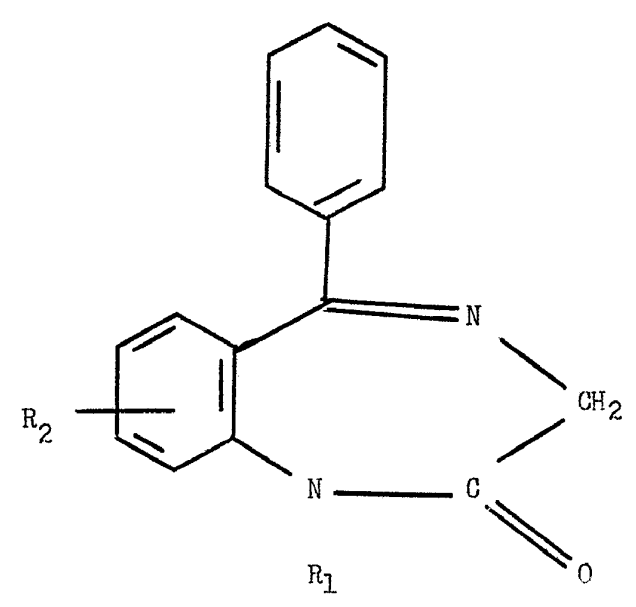
25



4 JUN

5

10



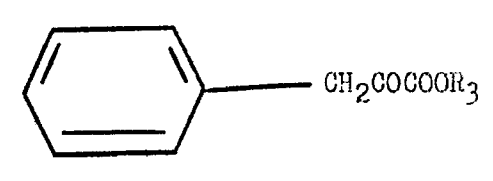
15

(I)

20

en que R_1 es hidrógeno, un alcoholo que tiene 1 a 3 átomos de carbono, o un cicloalcoholmetilo que tiene 4 a 7 átomos de carbono, y R_2 es hidrógeno o un halógeno, que comprende hacer reaccionar derivados de ácido fenil-pirúvico representados por la fórmula

25

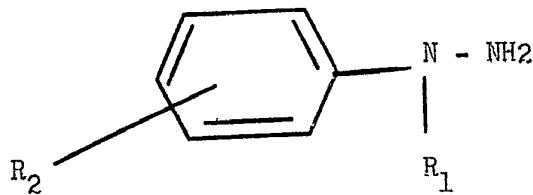


(III)

30

en que R_3 es hidrógeno, un alcoholo que tiene 1 a 4 átomos de carbono, o bencilo, con derivados de fenil-hidrazina representados por la fórmula

12-6-68

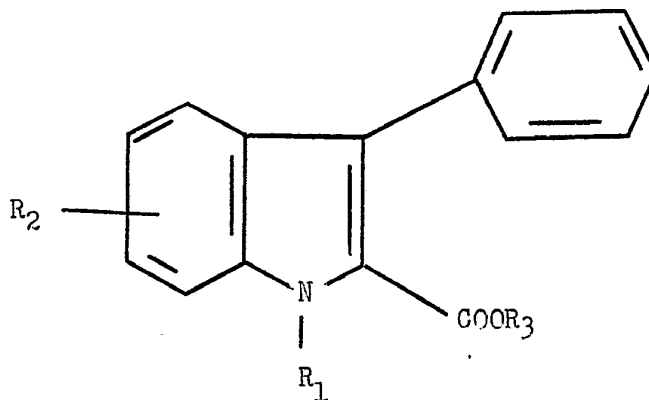


5

(IV)

en que R_1 y R_2 tienen respectivamente los mismos significados que se definen anteriormente, para producir derivador de ácido indol-2-carboxílico representados por la fórmula

10



15

(VI)

en que R_1 , R_2 y R_3 tienen respectivamente los mismos significados que se definen anteriormente, hacer reaccionar los derivados resultantes de ácido indol-2-carboxílico de la fórmula (VI), o sus derivados reactivos, con amoniac o hidroxilamina y adicionalmente, si se desea, hacer reaccionar el producto de reacción con pentasulfuro de fósforo para producir derivados de ácido indol-2-carboxílico representados por la fórmula

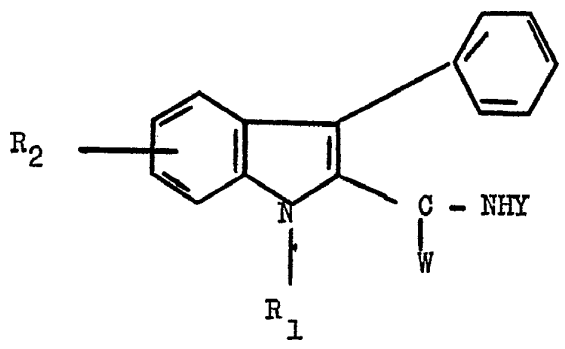
20

25

12-6-68



5
5



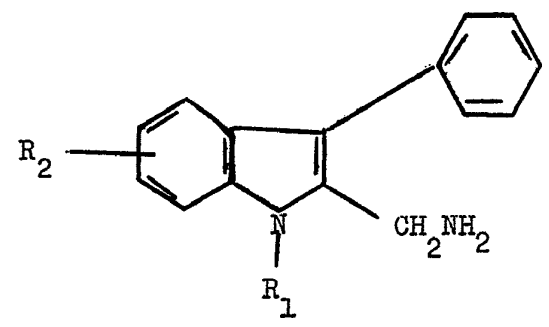
10

(XVI)

en que R_1 y R_2 tienen respectivamente los mismos significados que se definen anteriormente, W es oxígeno o azufre e Y es hidrógeno o hidroxilo, reducir los derivados resultantes de ácido indol-2-carboxílico de la fórmula (XVI) para producir derivados de 2-aminometil-indol representados por la fórmula

15

20



25

(II)

en que R_1 y R_2 tienen respectivamente los mismos significados que se definen anteriormente, y acto seguido hacer reaccionar los derivados resultantes de 2-aminometil-indol de la fórmula (II), o sus sales, con agentes oxidantes para producir los derivados de benzodiazepina de la fórmula (I)

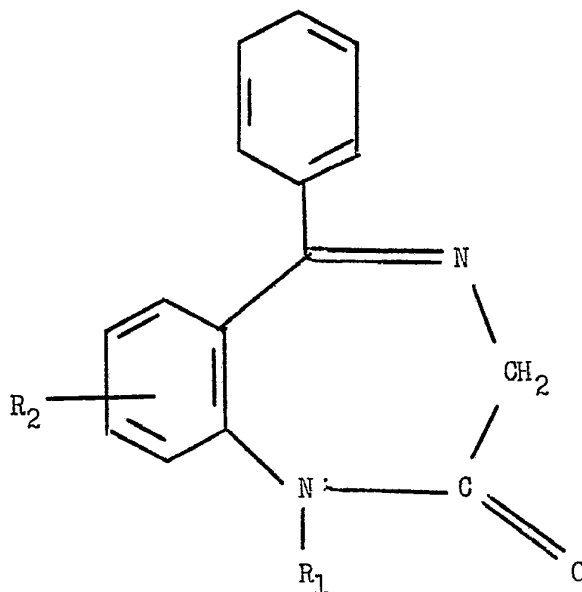
30



14.- Un procedimiento para preparar derivados de benzodiazepina representados por la fórmula

5

10

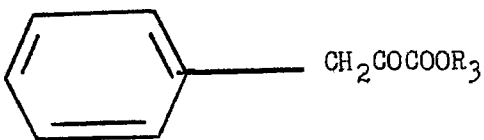


(I)

15

en que R_1 es hidrógeno, un alcoholo que tiene 1 a 3 átomos de carbono o un cicloalcoholmetilo que tiene 4 a 7 átomos de carbono, y R_2 es hidrógeno o un halógeno, que comprende hacer reaccionar derivados de ácido fenil-pirúvico representados por la fórmula

20



(III)

25

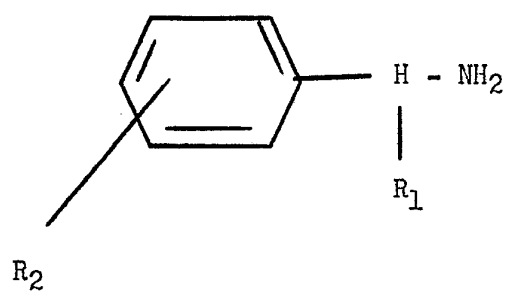
en que R_3 es hidrógeno, un alcoholo que tiene 1 a 4 átomos de carbono o bencilo, con derivados de fenil-hidrazina representados por la fórmula

30

12-6-68



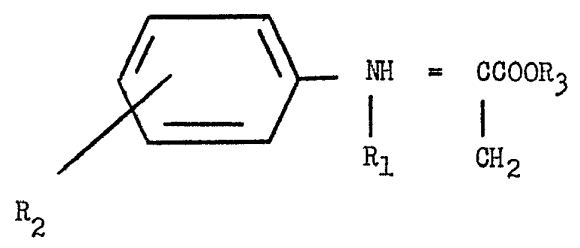
5



(IV)

en que R_1 y R_2 tienen respectivamente los mismos significados que se definen anteriormente, para producir derivados de fenil-hidrazona representados por la fórmula

10

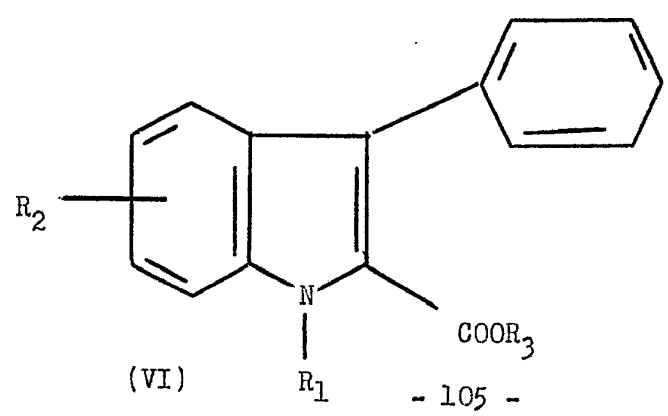


15

(V)

en que R_1 , R_2 y R_3 tienen respectivamente los mismos significados que se definen anteriormente, tratar los derivados resultantes de fenil-hidrazona de la fórmula (V) en la presencia de un ácido para producir derivados de ácido indol-2-carboxílico representados por la fórmula

20



25

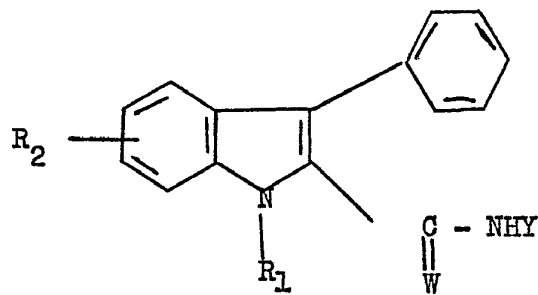
(VI)

30



en que R_1 , R_2 y R_3 tienen respectivamente los mismos significados que se definen anteriormente, hacer reaccionar los derivados resultantes de ácido indol-2-carboxílico de la fórmula (VI), o sus derivados reactivos, con amoniaco o hidroxilamina, y adicionalmente, si es necesario, hacer reaccionar el producto de reacción con pentasulfuro de fósforo para producir derivados de ácido indol-2-carboxílico representados por la fórmula

10

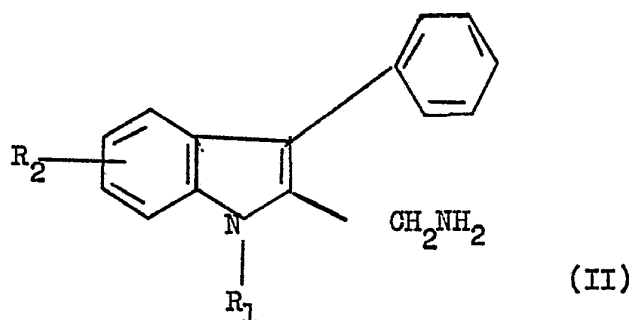


15

(XVI)

en que R_1 y R_2 tienen respectivamente los mismos significados que se definen anteriormente, W es oxígeno o azufre e Y es hidrógeno o hidroxilo, reducir los derivados resultantes de ácido indol-2-carboxílico de la fórmula (XVI), para producir derivados de 2-aminometilindol representados por la fórmula

25



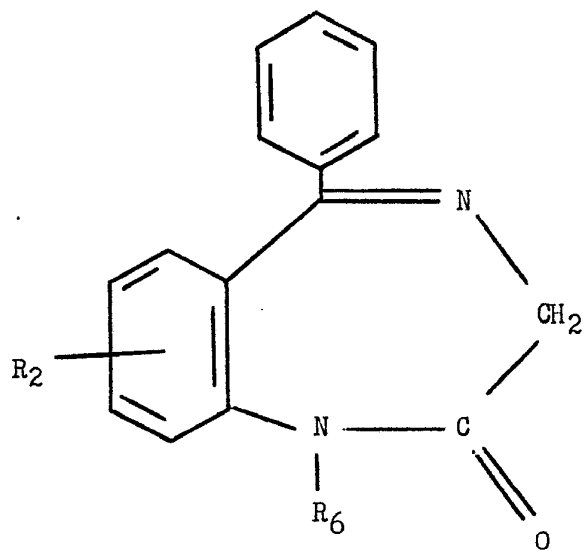
30

(II)

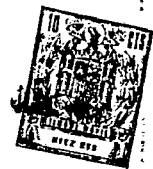


en que R_1 y R_2 tienen respectivamente los mismos significados que se definen anteriormente, y acto seguido hacer reaccionar los derivados resultantes de 2-aminometil-indol de la fórmula (II), o sus sales, con agentes oxidantes para producir los derivados de benzodiazepina de la fórmula (I).

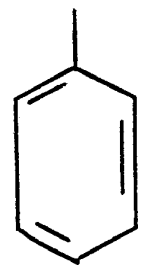
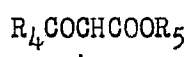
15.- Un procedimiento para producir derivados de benzodiazepina representados por la fórmula



en que R_2 es hidrógeno o un halógeno y R_6 es un alcoholo que tiene 1 a 3 átomos de carbono o un cicloalcoholmetilo que tiene 4 a 7 átomos de carbono, que comprende hacer reaccionar derivados de éster de beta-ceto ácidos representados por la fórmula



5

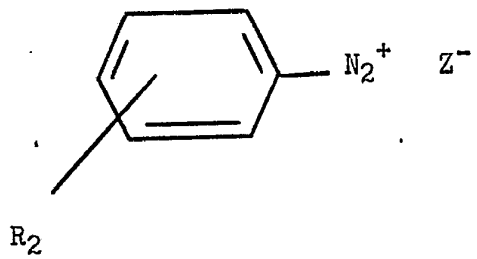


(VII)

10

en que R_4 es un alcoholo que tiene 1 a 4 átomos de carbono, y R_5 es un alcoholo que tiene 1 a 4 átomos de carbono o bencilo, con sales de benceno-diazonio representadas por la fórmula

15



20

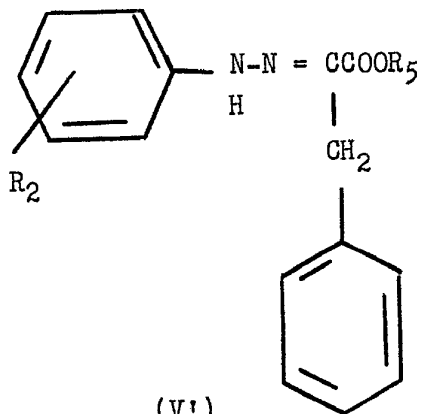
(VIII)

25

en que R_2 tiene los mismos significados que se definen anteriormente y Z es un halógeno, para producir derivados de fenil-hidrazona representados por la fórmula



5

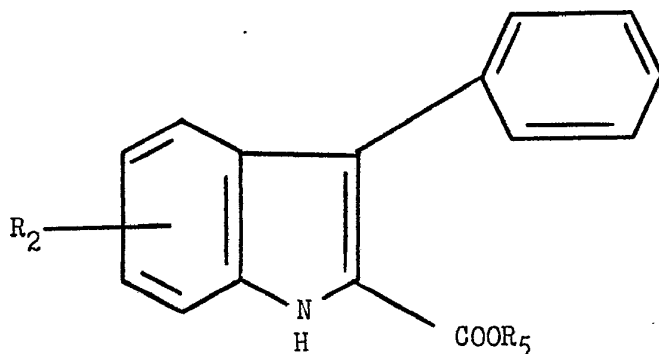


(V')

10

en que R_2 y R_5 tienen respectivamente los mismos significados que se definen anteriormente, tratar los derivados resultantes de fenil-hidrazona de la fórmula (V') en la presencia de un ácido, para producir derivados de éster de ácido indol-2-carboxílico representados por la fórmula

15



20

(IX)

25

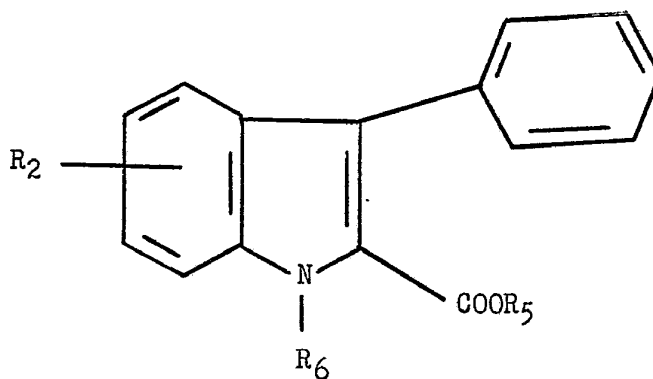
en que R_2 y R_5 tienen respectivamente los mismos significados que se definen anteriormente, hacer reaccionar los derivados resultantes de éster de ácido indol-2-carboxílico de la fórmula (IX) con agentes alcoholantes, para producir derivados de éster de ácido N-alcoholindol-2-carboxí

30



lico representados por la fórmula

5



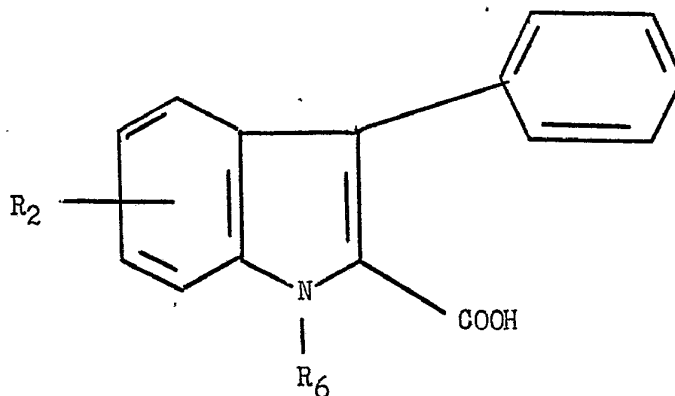
(X)

10

en que R_2 , R_5 y R_6 tienen respectivamente los mismos significados que se definen anteriormente, convertir los derivados resultantes de ácido N-alcoholindol-2-carboxílico de la fórmula (X) en derivados de ácido indol-2-carboxílico representados por la fórmula

15

20



(XI')

25

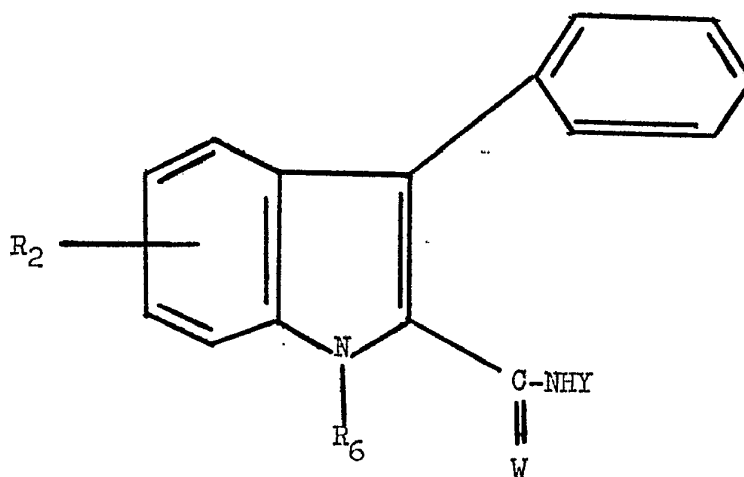
en que R_2 y R_6 tienen respectivamente los mismos significados que se definen anteriormente, hacer reaccionar los derivados resultantes de ácido indol-2-carboxílico de la fórmula (XI'), o sus derivados reactivos, con amoníaco o hidroxilamina, y adicionalmente, si es necesario, hacer

30

12-6-68

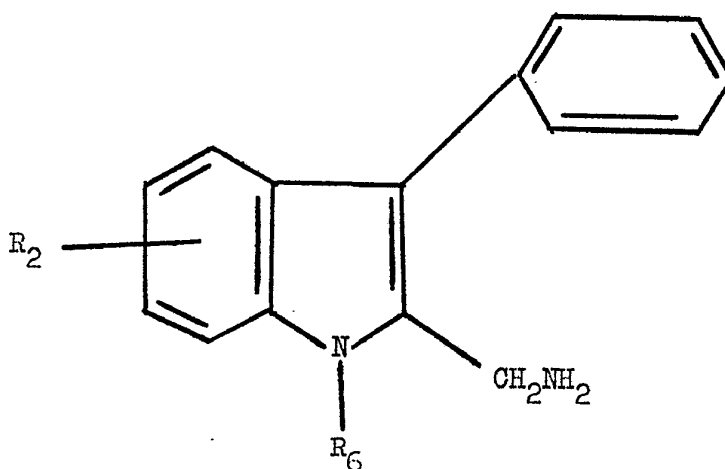


reaccionar los compuestos resultantes con pentasulfuro de fósforo para producir derivados de ácido indol-2-carboxílico representados por la fórmula



(XVI')

5 en que R_2 y R_6 tienen respectivamente los mismos significados que se definen anteriormente, W es oxígeno o azufre e Y es hidrógeno o hidróxilo, reducir los derivados resultantes de ácido indol-2-carboxílico a derivados de 2-aminometil-indol representados por la fórmula



(XVII)

21.8.68.

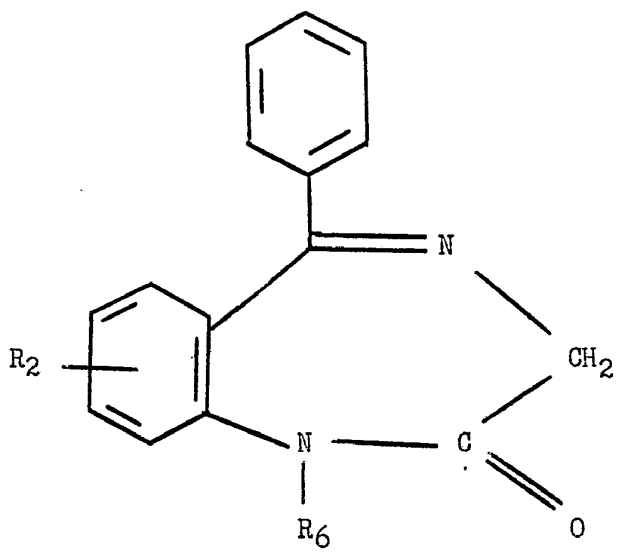


en que R_2 y R_6 tienen respectivamente los mismos signi-
 ficados que se definen anteriormente, y acto seguido hacer
 reaccionar los derivados resultantes de 2-aminometil-indol
 de la fórmula (XVII), o sus sales, con agentes oxidantes
 para producir los derivados de benzodiazepina de la fór-
 mula (I').

5

16.- Un procedimiento para preparar derivados de ben-
 zodiazepina representados por la fórmula

10



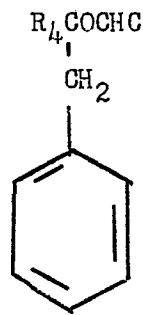
15

20

(I)

en que R_2 es hidrógeno o un halógeno y R_6 es un alcoholo
 que tiene 1 a 3 átomos de carbono, o un cicloalcoholme-
 tilo que tiene 4 a 7 átomos de carbono, que comprende ha-
 cer reaccionar derivados de éster de beta-cetoácidos re-
 presentados por la fórmula

25



30

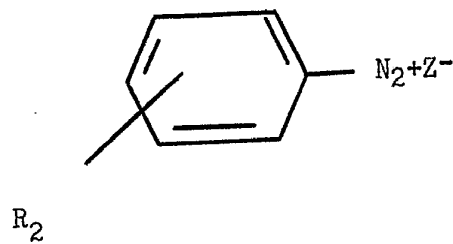
(VII)

12-6-68



en que R_4 es un alcoholo que tiene 1 a 4 átomos de carbono, y R_5 es un alcoholo que tiene 1 a 4 átomos de carbono, o bencilo, con sales de benceno-diazonio representadas por la fórmula

5

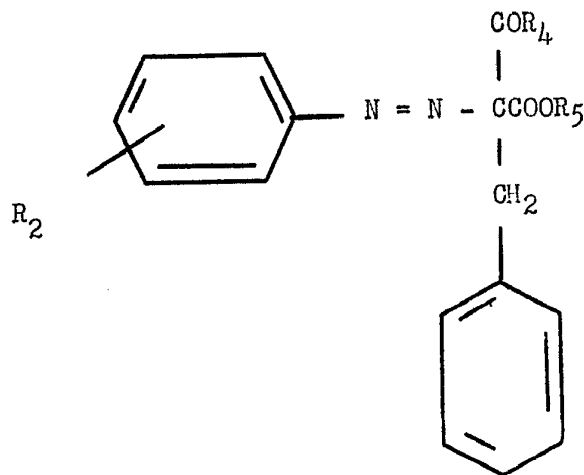


10

en que R_2 tiene los mismos significados que se definen anteriormente y Z representa un átomo de halógeno, para producir derivados azoicos representados por la fórmula

15

20



25

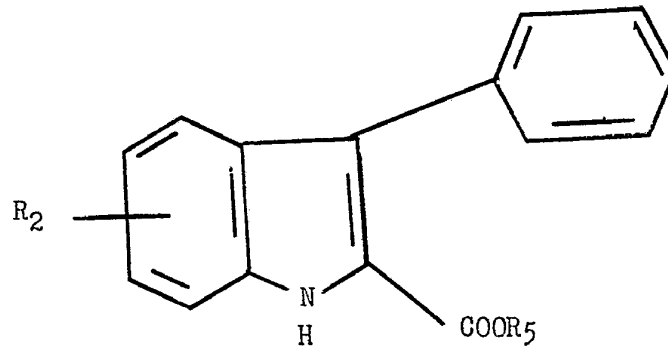
en que R_2 , R_4 y R_5 tienen respectivamente los mismos significados que se definen anteriormente, tratar los derivados azoicos resultantes de la fórmula (XXII) en la presencia de un ácido, para producir derivados de éster de

25



ácido indol-2-carboxílico representados por la fórmula

5

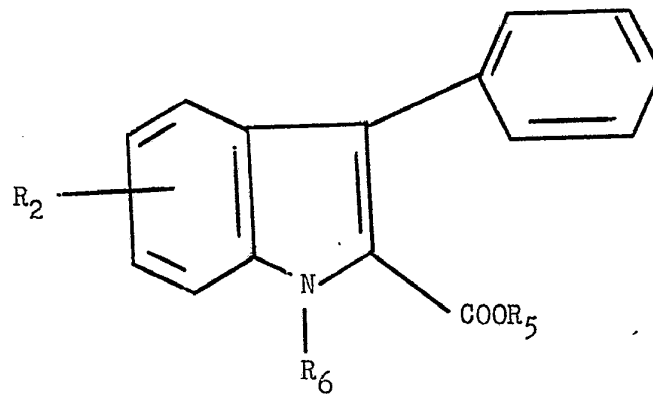


(IX)

10

en que R_2 y R_5 tienen respectivamente los mismos significados que se definen anteriormente, hacer reaccionar los derivados resultantes de éster de ácido indol-2-carboxílico de la fórmula (IX) con agentes alcoholantes para producir derivados de éster de ácido N-alcohol-indol-2-carboxílico representados por la fórmula

15



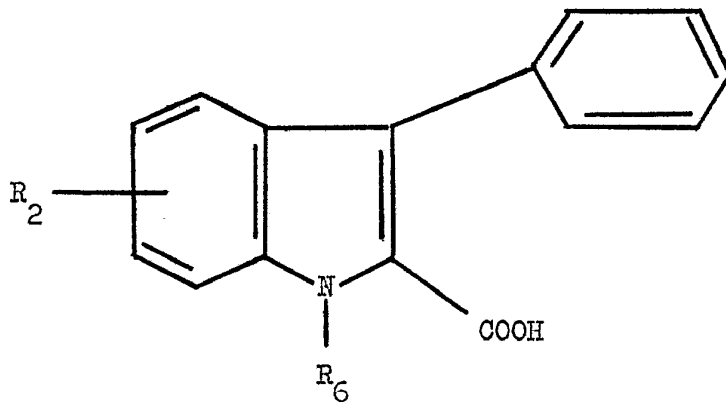
20

(X)

25

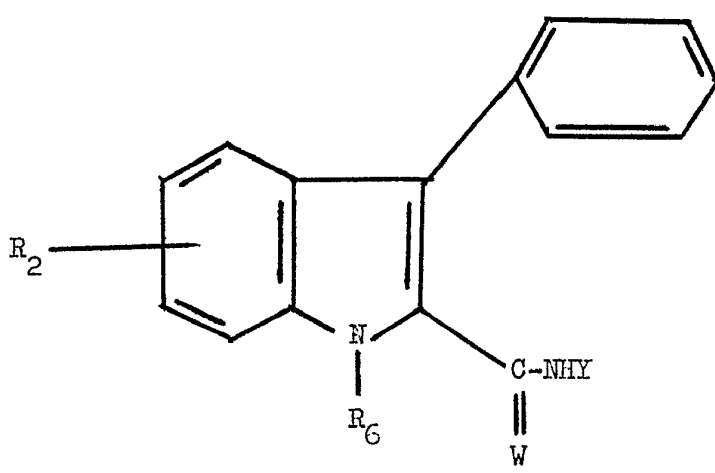
en que R_2 , R_5 y R_6 tienen respectivamente los mismos significados que se definen anteriormente, convertir los derivados resultantes de ácido N-alcohol-indol-2-carboxílico de la fórmula (X) en derivados de ácido indol-2-carboxílico representados por la fórmula

12-6-68



(XI')

5 en que R_2 y R_6 tienen respectivamente los mismos significados que se definen anteriormente, hacer reaccionar los derivados resultantes de ácido indol-2-carboxílico de la fórmula (XI'), o sus derivados reactivos, con amoníaco o con hidroxilamina y adicionalmente, si es necesario, hacer reaccionar los compuestos resultantes con pentasulfuro de fósforo para producir derivados de ácido indol-2-carboxílico representados por la fórmula



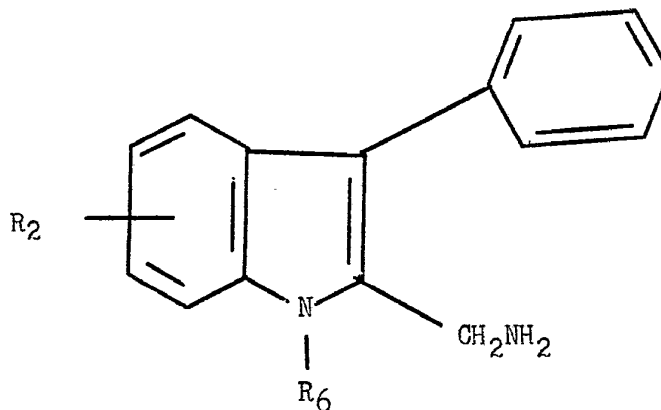
(XVI')

en que R_2 y R_6 tienen respectivamente los mismos significados que se definen anteriormente, W es oxígeno o azufre, e Y es hidrógeno o hidroxilo, reducir los derivados resultantes de ácido indol-2-carboxílico de la fórmula para pro

12
21.8.68.



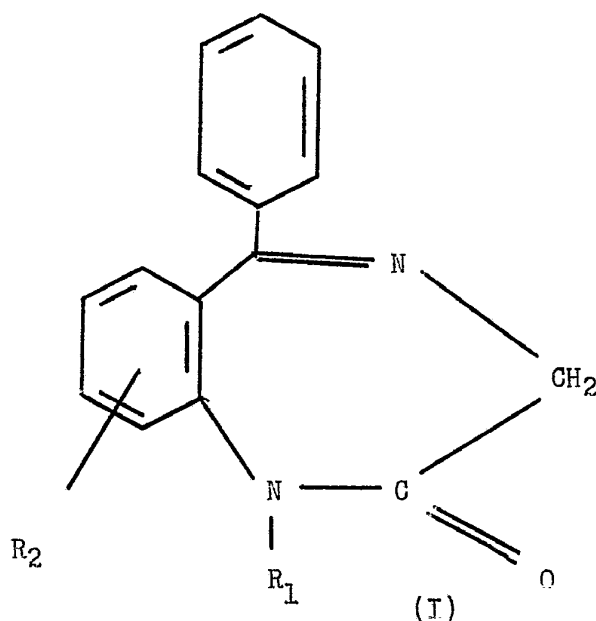
ducir derivados de 2-aminometil-indol representados por la fórmula



(XVII)

en que R_2 y R_6 tienen respectivamente los mismos significados que se definen anteriormente, y acto seguido hacer reaccionar los derivados resultantes de 2-aminometil-indol de la fórmula (XVII), o sus sales, con agentes oxidantes, para producir los derivados de benzodiazepina de la fórmula (I').

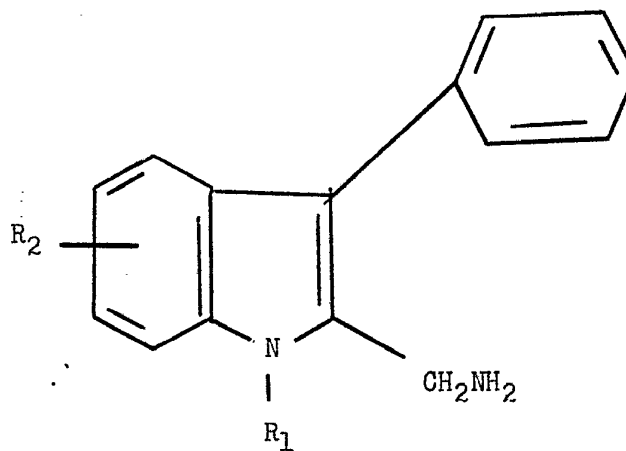
17.- Un procedimiento para preparar sales de derivados de benzodiazepina representados por la fórmula





en que R_1 es hidrógeno, un alcoholo que tiene 1 a 3 átomos de carbono o un cicloalcoholmetilo que tiene 4 a 7 átomos de carbono y R_2 es hidrógeno o un halógeno, que comprende hacer reaccionar derivados de 2-aminometil-indol representados por la fórmula

5



10

15

(II)

en que R_1 y R_2 tienen respectivamente los mismos significados que se definen anteriormente, o sus sales, con agentes oxidantes, para producir los derivados de benzodiazepina de la fórmula (I), y hacer reaccionar los derivados de benzodiazepina de la fórmula (I) con un ácido, para producir las sales.

20

18.- Un procedimiento para preparar derivados de benzodiazepina.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

25

Esta Memoria consta de ciento dieciocho

353711



hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 24 JUN 1968

P.A.

Alberto de Sotomayor
Alberto de Sotomayor

12-6-68

fb.